

Tatiana de Arruda Ortiz

**Titulação de PEEP por manobra rápida *versus* lenta
utilizando tomografia de impedância elétrica, e
estabilidade da função pulmonar com estratégia
ventilatória protetora em modelo suíno de síndrome do
desconforto respiratório agudo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2017

Tatiana de Arruda Ortiz

**Titulação de PEEP por manobra rápida *versus* lenta
utilizando tomografia de impedância elétrica, e
estabilidade da função pulmonar com estratégia
ventilatória protetora em modelo suíno de síndrome do
desconforto respiratório agudo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ortiz, Tatiana de Arruda

Titulação de PEEP por manobra rápida *versus* lenta utilizando tomografia de impedância elétrica, e estabilidade da função pulmonar com estratégia ventilatória protetora em modelo suíno de síndrome do desconforto respiratório agudo / Tatiana de Arruda Ortiz -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Síndrome do desconforto respiratório do adulto 2.Respiração com pressão positiva 3.Impedância elétrica 4.Tomografia computadorizada por raios X 5.Respiração artificial 6.Experimentação animal

USP/FM/DBD-175/17

Dedicatória

À minha luz: Clara Ortiz Neves

Ao meu amado: Vando Neves

Aos meus exemplos: Celso Ortiz e Maria Alice Arruda Ortiz

Aos meus queridos irmãos e sobrinhos: Rodrigo & Corina. Thiago & Débora.
Manuela & Filippo.

Agradecimentos

Aos meus pais pelo incentivo e apoio infinito. Vocês são um bálsamo em minha vida! Amo pra sempre!

Ao meu marido Vando pela compreensão e apoio. Meu amor que me sustenta, me acompanha, me ensina, me acalma, me compreende... Te amo!

Clarinha, minha riqueza! Obrigada por me ensinar a ser mais forte, mais confiante e segura. Você me faz crescer!

Aos meus irmãos Rodrigo e Thiago pelo carinho, apoio e incentivo. Amo vocês!

Às minhas queridas cunhadas Corina e Débora pelo carinho e amizade! Obrigada!

Joana por ser minha segunda mãe!

À família “Mão Unidas” pelo suporte e vibrações sempre!

À minha querida família de Tangará: tia Nessa, tia Bibi, tia Vaninha, vovó Neiva, vovô Mundo, tia Dione, tio Humberto... todos que cuidaram da Clara, como se fosse uma filha! Minha eterna gratidão! Essa tese não teria saído sem o apoio de vocês.

À tia Fátima e tia Ana: obrigada por cuidarem da minha família.

Ao Fabinho e Rose, meus queridos irmãos que me abraçaram em Tangará da Serra.

À Tatá (Thaís) pela compreensão e apoio.

À Keyti, por “segurar a barra” sempre e nunca perder o bom humor.

À querida Rafa, pela ajuda e cuidado em preparar as traduções.

Aos professores e alunos da UNIC pelas palavras de incentivo.

À toda equipe do LIM pelo apoio em todas as etapas:

Neidoca por toda ajuda e carinho.

Otília e Silvinha pela dedicação e apoio.

Susi pela competência, pelos conselhos, por ser a minha “mãezona”, me pegar pela mão e ensinar TUDO!

Robertinha pela delicadeza, disciplina, generosidade e carinho. Você é um exemplo de perseverança e otimismo.

Ozires, por todas as risadas! Por todas as conversas! Pelo seu exemplo de mãe, esposa e amiga.

Andrea, por todas as risadas! Sempre com as piadas para descontrair.

Miyuki, pelo exemplo de disciplina, organização, inteligência, competência e extrema habilidade em escrever, elaborar relatórios, e me ajudar desde o início.

Elena pela doçura e meiguice. Sinto falta de você!

À Marcinha por me ajudar desde o mestrado, com as correções, sugestões e atenção.

Ao Germano por me inspirar a seguir na área acadêmica.

Ao eterno “Maurão”, que me fez descobrir o verdadeiro significado da palavra “altruísmo”.

Ao Marcelinho, Rollin, Takeshi, Caio, Glasi, Chris e Renato pelo apoio.

Ao Edu pelo apoio e inteligência. Vini por trazer a ideia do estudo e sempre me auxiliar nas análises com esse seu jeito despachado e sempre muito atencioso

Ao Dr. Carlos pelas aulas e acompanhamento no PAE. Generosidade e humildade em pessoa.

À professora Cida Basili, pelas maravilhosas aulas de didática na pós.

Ao Dr. Marcelo. Cinco minutos preciosos com você me faziam acreditar que eu iria dar conta. Obrigada.

Como diz a Clara: um “abaço foiti” em cada um de vocês! Muito obrigada.

RESUMO

Ortiz, TA. *Titulação de PEEP por Manobra Rápida versus Lenta utilizando Tomografia de Impedância Elétrica, e Estabilidade da Função Pulmonar com Estratégia Ventilatória Protetora em modelo suíno de síndrome do desconforto respiratório agudo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A estratégia protetora de ventilação mecânica para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), que associa o uso de baixo volume corrente com PEEP mais elevada, é uma intervenção eficaz para reduzir a morbimortalidade desta síndrome. Existe um consenso sobre o ajuste do volume corrente, mas o método de escolher a PEEP ainda é controverso. Dos diversos modos de escolher a PEEP, a titulação decrescente, após uma manobra de recrutamento alveolar, é um método com base fisiológica bem aceito. A escolha da PEEP é feita com base na complacência do sistema respiratório ou métodos de imagem que avaliam o colapso pulmonar. Esta titulação geralmente é feita de modo lento (4-10 minutos por queda de PEEP) o que a torna difícil na prática clínica e aumenta o risco para o paciente. Além disso, os critérios para escolha do valor da PEEP que mantém a estabilidade pulmonar ao longo do tempo ainda são incertos. **Objetivos:** 1) comparar, em modelo suíno de SDRA grave, usando a Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) e a Tomografia Computadorizada (TC), o ajuste de PEEP por titulação decrescente de forma convencional (32 minutos) e rápida (6 minutos); e 2) avaliar a estabilidade pulmonar e hemodinâmica (complacência do sistema respiratório, *shunt*, PaO₂ e débito cardíaco) durante 1 hora de ventilação mecânica com 3 níveis de PEEP definidos pela TIE: PEEP inferior à 1% de colapso de tecido pulmonar (PEEP TIT); inferior à 1% de colapso de tecido pulmonar +2cm H₂O (PEEP TIT+2) e inferior à 1% de colapso de tecido pulmonar - 2cmH₂O (PEEP TIT -2). **Método:** Vinte e cinco animais foram estudados, sendo que 6 também realizaram TC e 11 animais foram acompanhados ao longo do tempo. **Resultados:** Não foi observada diferença na porcentagem de colapso encontrado pelos dois métodos de imagem (TC e TIE), tanto na titulação rápida (p=0,89) como na lenta (p=0,86). Houve uma boa concordância entre as titulações rápida e lenta realizadas pela TIE, com diferença entre as titulações lenta e rápida de -0,6 (± 1,2) cmH₂O. A PaCO₂ foi significativamente maior (p=0,01) na titulação lenta quando comparado com a rápida. No seguimento por 1 hora, a estratégia PEEP TIT-2 determinou menores valores de complacência (p<0,001), menor PaO₂ (p=0,001) e maior porcentagem de shunt (p<0,01) quando comparado com as estratégias PEEP TIT e PEEP TIT+2. **Conclusões:** a titulação rápida teve boa concordância com titulação lenta e determinou menos hipercapnia; 2) a PEEP ótima escolhida por titulação rápida utilizando TIE (colapso recrutável inferior a 1%) conseguiu manter boa estabilidade pulmonar e oxigenação durante 1 hora de monitorização; 3) não houve diferença entre o colapso recrutável estimado pelo TIE e pela TC dinâmica.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Respiração por pressão positiva; Impedância elétrica; Tomografia computadorizada por raios X; Respiração artificial; Experimentação animal.

ABSTRACT

Ortiz, TA. *PEEP titration guided by Electrical impedance tomography by fast and slow maneuver and pulmonary stability with protective mechanical ventilation strategy in a swine mode of Acute Respiratory Distress Syndrome* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introduction: The protective strategy of mechanical ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), which combines low tidal volume with higher PEEP, is an effective intervention to reduce the morbimortality of this syndrome. There is a consensus about setting tidal volume, but the method of choosing PEEP is still controversial. Decremental PEEP titration, following an alveolar recruitment maneuver, is a well-accepted method with physiological basis. The choice of PEEP is based on respiratory system complacency or imaging methods that assess lung collapse. This titration is usually done slowly (4-10 minutes in each step) which makes its execution difficult in clinical practice and increases the risk for the patient. In addition, the criteria for choosing the value of PEEP that maintains pulmonary stability over time are still uncertain. **Objectives:** 1) to compare, in a severe ARDS model in pigs, using Electrical Impedance Tomography (EIT) and Computed Tomography (CT), the decremental PEEP titration in a conventional maneuver (slow, 32 minutes) and fast (6 minutes); and 2) to evaluate the pulmonary stability and hemodynamics (respiratory system compliance, shunt, PaO₂ and cardiac output) during 1 hour of mechanical ventilation with 3 PEEP values defined by EIT: PEEP with less than 1% lung tissue collapse (PEEP TIT); less than 1% collapse of lung tissue + 2cm H₂O (PEEP TIT + 2) and less than 1% collapse of lung tissue - 2cmH₂O (PEEP TIT - 2). **Methods:** Twenty-five animals were studied, 6 of which also performed CT and 11 animals were monitored over time. **Results:** No difference was observed in the percentage of collapse found by the two imaging methods (CT and EIT), both in fast ($p = 0.89$) and slow ($p = 0.86$) titrations. There was a good concordance between the fast and slow titrations performed by EIT, with a difference between the slow and fast titrations of $-0.6 (\pm 1.2)$ cmH₂O. PaCO₂ was significantly higher ($p = 0.01$) in slow titration than in fast titration. At the 1-hour follow-up, the PEEP TIT-2 strategy determined lower values of compliance ($p < 0.001$), lower PaO₂ ($p = 0.001$) and higher shunt ($p < 0,01$) when compared with PEEP TIT and PEEP TIT +2 strategies. **Conclusions:** 1) fast titration had good agreement with slow titration and causes less hypercapnia; 2) optimum PEEP chose by fast titration using EIT (recruitable-collapse lower than 1%) was able to maintain good lung function and oxygenation during 1 hour of monitoring; 3) there was no difference between the recruitable collapse estimated by EIT and by dynamic CT.

Descriptors: Adult respiratory distress syndrome; Positive pressure breathing; Electrical impedance; Computed tomography of X-ray; artificial ventilation; Animal experimentation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. SDRA e lesão induzida pelo ventilador mecânico	2
1.2. Ventilação mecânica protetora e SDRA	2
1.3. Ventilação mecânica protetora e titulação da PEEP	4
1.4. Estabilidade da função pulmonar após ajuste da “PEEP ótima”	8
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAL E MÉTODOS	10
3.1. Tipo e característica dos animais utilizados	10
3.2. Procedimentos experimentais propostos	10
3.2.1. Manobra de homogeneização pulmonar padrão e gasometria arterial de exclusão	12
3.2.2. Modelo experimental de síndrome do desconforto respiratório agudo	12
3.2.3. Gasometria padrão com PEEP15 e 10 cmH ₂ O	13
3.3. Equipamentos utilizados	13
3.4. Etapa Titulação da PEEP	14
3.4.1. Manobra de recrutamento alveolar e estabilização pulmonar	14
3.4.2. Titulação da PEEP através da TIE	15
3.5. Etapa Estabilidade Pulmonar	18
3.6. Etapa Tomografia Computadorizada	19
3.7. Variáveis analisadas	21
3.8. Metodologia da eutanásia e descarte do animal	22
3.9. Cálculo da amostra e análise estatística	23
4. RESULTADOS.....	24
4.1. Concordância entre Manobra de Titulação Rápida <i>versus</i> Lenta	24
4.2 Comparação entre a Tomografia dinâmica e volumétrica em dois valores de PEEP	27
4.3. Comparação entre TC dinâmica e TIE durante a titulação da PEEP	28

4.4. Análise hemodinâmica e troca gasosa durante a titulação da PEEP	29
4.5. Estabilidade Pulmonar	34
4.6. Efeito “carry over” e Comparação da Titulação Rápida Inicial e Final	37
5. DISCUSSÃO	39
5.1 Limitações	42
6. CONCLUSÕES	43
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

1.INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), descrita no final dos anos 60 ⁽¹⁾ apresenta como mecanismo fisiopatológico principal a lesão difusa da membrana alvéolo-capilar com alteração da permeabilidade endotelial levando a edema e colapso de unidades alveolares, culminando em insuficiência hipoxêmica grave, de início rápido, secundário ao efeito “shunt” pulmonar, decorrente do colapso alveolar maciço ⁽²⁾. A lesão do pneumócito tipo II e a consequente falência do sistema surfactante geram aumento da tensão superficial, exacerbando os mecanismos responsáveis pelo colapso alveolar ⁽³⁾. Os pacientes necessitam de suporte ventilatório invasivo, o qual é fundamental na reversão da insuficiência respiratória e hipoxemia ⁽⁴⁾.

Villar et al. ⁽⁵⁾, em estudo multicêntrico observacional, relataram uma incidência de SDRA de 7.2/100.000 habitantes por ano, sendo pneumonia e sepse as causas mais comumente associadas à esta síndrome. A letalidade da SDRA também é alta, foi relatado uma mortalidade de 41% nesta população com um seguimento de 493 pacientes com SDRA por um ano ⁽⁶⁾.

Em 2011, foi publicada uma nova definição de SDRA, que classifica a síndrome em três categorias, conforme a gravidade da hipoxemia: leve ($200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300\text{mmHg}$); moderada ($100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200\text{mmHg}$) e grave ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100\text{mmHg}$) ⁽⁷⁾.

1.1. SDRA e lesão induzida pelo ventilador mecânico

Associado à inflamação e lesão pulmonar, um outro fator complicador que ocorre na SDRA é a lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico (LPIV ou VILI do inglês “Ventilator Induced Lung Injury”) ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Diversos mecanismos são responsáveis pela VILI: ventilação prolongada com elevadas frações inspiratórias de oxigênio, estresse, estiramento e forças de cisalhamento sobre o parênquima pulmonar e abertura e fechamento cíclicos dos alvéolos e pequenas vias aéreas (“Tidal Recruitment” –TR) ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Estes mecanismos, em conjunto, lesam o epitélio e o endotélio pulmonares ^(16, 17). aumentam a permeabilidade alveolar, levando à formação de edema pulmonar não cardiogênico, rico em proteínas. Tal efeito gera intensa reação inflamatória local ⁽¹⁸⁻²³⁾ e sistêmica (biotrauma) ⁽²⁴⁾.

1.2. Ventilação mecânica protetora e SDRA

Diante dos danos que a ventilação mecânica pode causar, fez-se necessário adotar uma estratégia ventilatória protetora à fim de não perpetuar os danos decorrentes da ventilação mecânica inadequada. Pesquisas laboratoriais e estudos clínicos apontam que a estratégia ventilatória influencia no prognóstico dos pacientes com SDRA ^(22, 25-30). Nos pacientes com SDRA, a ventilação mecânica protetora é caracterizada por um ajuste adequado da pressão positiva ao final da expiração (PEEP), uso de um volume corrente (VC) baixo e de uma pressão de platô (PPLAT) abaixo de 30 cmH₂O ^(28, 31, 32). Seu objetivo é minimizar o colapso de pequenas vias aéreas e/ou unidades alveolares evitando, ao mesmo tempo, a hiperdistensão de áreas normalmente

aeradas. Atualmente, os parâmetros usualmente empregados no manejo ventilatório dos pacientes com SDRA baseiam-se no uso de baixo VC (6mL/kg de peso ideal) e níveis de PEEP ajustados de acordo com a oxigenação ⁽²⁶⁾.

Embora o uso de baixo VC seja aceito como importante fator na redução da mortalidade desses pacientes ⁽³³⁾, o efeito benéfico do ajuste da PEEP tem sido mais difícil de determinar ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Recentemente Amato et al. ⁽³⁷⁾, usando análise de mediação, analisaram 3562 pacientes de diferentes ensaios clínicos que usaram uma estratégia protetora em pacientes com SDRA e concluíram que uma redução da pressão de distensão (“driving pressure” ou ΔP , definido como: pressão de platô inspiratória final – PEEP) está associada com uma diminuição importante na mortalidade ⁽³⁷⁾. A pressão de distensão representaria o volume corrente intrinsecamente normalizado para o tamanho do pulmão funcional (em vez de um volume corrente predito pelo peso ideal nos pacientes saudáveis). Assim, para alguns pacientes com SDRA, a ventilação se torna mais homogênea (menos colapso alveolar com grau aceitável de hiperdistensão), com a utilização de volume corrente baixo associado ao uso de maiores valores de PEEP para reduzir o colapso, o que diminuiria a pressão de distensão, e poderia reduzir a mortalidade desses pacientes mais graves.

Porém, ainda não há consenso em relação a como escolher a PEEP nos pacientes com SDRA ^(29, 30, 34, 38).

Além disso, alguns estudos ^(26, 34-36) estabeleceram a PEEP titulada sem a aplicação de uma manobra de recrutamento alveolar (MRA). A MRA objetiva homogeneizar o pulmão, usualmente antes de ser aplicada uma PEEP maior.

Ela é realizada através do aumento transitório e intencional da pressão transpulmonar de modo a vencer a pressão crítica de abertura dos alvéolos colapsados ^(39, 40). A MRA, na medida em que reduz o colapso, melhora a troca gasosa, e, também, reduz o estresse no parênquima pulmonar produzido pela ventilação mecânica na região de interface das áreas normais e alteradas (colapsadas) do pulmão ⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

No entanto, a MRA parece resultar em hiperdistensão de alvéolos previamente normalmente aerados ^(44, 45), o que determina risco de barotrauma, e, também, implica em repercussões hemodinâmicas decorrentes da elevação da pressão intratorácica e conseqüente redução do retorno venoso e débito cardíaco. Além disso, a hiperinsuflação induzida pela PEEP pode promover um aumento da resistência vascular pulmonar com aumento da pós-carga de ventrículo direito ⁽⁴⁶⁾. Malbouison et al ⁽⁴⁷⁾ relataram que mesmo com a limitação da pressão de platô ($P_{PLAT} \leq 30 \text{cmH}_2\text{O}$), altas PEEPs elevaram em 18% a resistência vascular pulmonar e reduziram em 24% o débito cardíaco.

1.3. Ventilação mecânica protetora e titulação da PEEP

Diante disso, diferentes estratégias têm sido sugeridas para a titulação do nível mais adequado de PEEP na SDRA. Algumas delas sugerem que o ajuste da PEEP seja baseado em um racional fisiológico, como, por exemplo, a melhor complacência do sistema respiratório ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ ou de acordo com a curva volume-pressão do sistema respiratório ^(28, 29, 51, 52), ou ainda baseado na pressão transpulmonar que seria a verdadeira pressão de distensão alveolar ⁽⁵³⁾.

Outras estratégias sugerem simplesmente o uso de tabelas, nas quais a PEEP é ajustada em função da pressão arterial de oxigênio (PaO_2) ou da oximetria de pulso (S_pO_2) para uma dada fração inspirada de oxigênio (FIO_2)⁽²⁶⁾.

Normalmente, as estratégias de ajuste da PEEP em função da complacência são realizadas a partir de uma redução progressiva da PEEP após uma manobra de recrutamento alveolar. Este método tem sido aceito como um dos mais reproduzíveis em estudos em modelos animais⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ e em estudos com pacientes com SDRA^(54, 55).

Entretanto, os métodos propostos para o ajuste da PEEP com base na complacência requerem períodos longos sob pressões pulmonares elevadas para acomodação e redistribuição do volume pulmonar para todas as áreas teciduais. Este período de tempo pode implicar em alterações hemodinâmicas como redução do retorno venoso e da pré-carga do átrio direito e ventrículo esquerdo, aumento da resistência vascular pulmonar e da pós-carga ventricular direita, que dependendo da intensidade pode levar a choque, arritmias ou outras complicações⁽⁵⁶⁾. Além disso, não se sabe se o pulmão se mantém estável ao longo do tempo após ajuste da PEEP com base na complacência.

A tomografia computadorizada (TC) é o método padrão ouro para avaliação da quantidade de tecido aerado pulmonar e é amplamente conhecida pela comunidade científica e profissionais da área da saúde. Esta seria a forma mais coerente para se titular a PEEP pois permite uma análise quantitativa do tecido pulmonar. A atenuação do raio x no tecido é representada em UH (unidade Hounsfield). Esse número é obtido em um dado voxel (menor

elemento de volume utilizado para construção da imagem) através da porcentagem de radiação absorvida por aquele volume pulmonar ⁽⁵⁷⁾. Porém tem o inconveniente do uso de radiação e da necessidade dos pacientes serem transferidos para fora da unidade de terapia intensiva, além do tempo demorado em cada passo de PEEP.

Nesse contexto, surge a tomografia de impedância elétrica (TIE), que é capaz de quantificar o colapso e hiperdistensão pulmonar de alvéolos recrutáveis. É um método sem radiação, não invasivo, que pode ser realizado à beira-leito e capaz de uma avaliação dinâmica da ventilação regional pulmonar ciclo a ciclo ^(58, 59). Existe uma ótima correlação entre variação do conteúdo de ar obtido pela TC e variação da impedância elétrica ⁽⁵⁹⁾.

A TIE é composta de uma faixa com 32 eletrodos colocados sobre a pele dispostos ao redor do tórax igualmente espaçados e instalados imediatamente abaixo do 3º espaço intercostal. Através desses eletrodos é injetada uma corrente elétrica de alta frequência e baixa voltagem, e captada a sua resultante por outro eletrodo. Esses potenciais elétricos resultantes são captados pelo equipamento e processados em uma matriz de construção capaz de gerar uma imagem. Essa imagem vai-se modificando conforme mudam as características do tecido, o que torna essa tecnologia apropriada para fins de monitoração.

Como a impedância da caixa torácica não se altera, a variação de impedância medida corresponde à variação do volume de ar, na inspiração, a impedância aumenta e na expiração a impedância diminui. A TIE avalia portanto alterações regionais pulmonares, sendo capaz de detectar áreas de

colapso e hiperdistensão^(58, 60). No entanto, a TIE tem como limitações ser uma técnica que fornece imagens e medidas relativas do pulmão além de assumir que a região avaliada pela cinta de eletrodos, colocada ao redor do tórax, é representativa de todo o pulmão.

A titulação da PEEP através da TIE é baseada no conceito de que, para demonstrar os efeitos protetores do uso de níveis mais elevados de PEEP em pacientes com SDRA, devemos aplicar uma manobra de recrutamento eficaz para reverter, tanto quanto possível, o colapso do pulmão. Após a MRA é realizada uma manobra de titulação decrescente da PEEP para selecionar a menor pressão que determine pequena quantidade de colapso pulmonar e, também, grau aceitável de hiperdistensão⁽⁶¹⁻⁶³⁾.

O procedimento de titulação da PEEP com a TIE foi descrito com o uso de uma manobra decrescente de PEEP que mantém por 4 minutos cada valor de PEEP⁽⁵⁸⁾. Já em estudos com pacientes com titulação da PEEP baseada na complacência estática e PaO₂⁽⁶⁴⁾ e animais com titulação da PEEP guiada pela TC⁽⁴⁸⁾, o tempo da titulação foi de 10 minutos em cada passo, o que tornou a manobra ainda mais lenta.

Além disso, a definição de “PEEP ideal” ou “PEEP ótima” é variável. A “PEEP ótima” já foi definida como a PEEP mínima em que o colapso alveolar fosse $\leq 10\%$ guiado pela TIE⁽⁵⁸⁾; também já se usou colapso $\leq 5\%$ guiado pela TC⁽⁴⁸⁾, 2cmH₂O acima do ponto de inflexão inferior⁽²⁸⁾, ou um passo acima de uma queda de PaO₂ $> 20\%$ ⁽⁶⁴⁾.

1.4. Estabilidade da função pulmonar após ajuste da “PEEP ótima”

Poucos estudos avaliaram a evolução da função pulmonar a longo prazo após o ajuste da PEEP ótima. Badet et al. ⁽⁶⁴⁾ avaliaram, em 12 pacientes com SDRA, por titulação decremental em passos de 4 cmH₂O, o valor de PEEP ótima como o valor de PEEP acima daquela em que a PaO₂ diminui em mais de 20% do seu valor máximo. Esses pacientes foram acompanhados em três períodos de uma hora, usando 3 estratégias diferentes: 1) ventilação mecânica com PEEP ótima; 2) PEEP ótima precedida de uma manobra de recrutamento em CPAP de 40 cmH₂O por 30 segundos; e 3) PEEP ótima associada à suspiros inspiratórios (com o dobro do volume corrente e pressão de platô menor ou igual a 40cmH₂O) a cada 25 respirações. Como resultados, foi observado melhora da complacência e da oxigenação com a estratégia PEEP ótima associada à suspiros inspiratórios comparada com a estratégia PEEP ótima ($p < 0,001$), o que sugere que este valor de PEEP isoladamente não conseguiu manter a estabilidade pulmonar.

Em outro estudo ⁽⁶¹⁾, 26 pacientes com SDRA foram submetidos a manobra de recrutamento pulmonar seguido de titulação da PEEP pelo oxigenação, sendo nove pacientes monitorados na tomografia computadorizada. Nesses nove pacientes, a oxigenação foi avaliada por 30 minutos na sala de tomografia e nos outros 15 foi monitorada por seis horas na UTI; em todos esses pacientes a oxigenação se manteve ou melhorou com o uso da PEEP ótima.

2. OBJETIVOS

- a) Verificar a concordância da PEEP titulada através da tomografia de impedância elétrica por titulação lenta e rápida e comparar dados hemodinâmicos e de trocas gasosas durante as duas titulações;
- b) Comparar, através da tomografia computadorizada de RX e tomografia de impedância elétrica, o colapso recrutável durante as titulações decrescentes de forma lenta e rápida;
- c) Avaliar a estabilidade pulmonar (*shunt*, PaO₂, complacência) e hemodinâmica (débito cardíaco), durante 1 hora de ventilação mecânica com 3 níveis de PEEP definidos pela TIE:
 - i) **PEEP TIT** para PEEP titulada com colapso de tecido pulmonar inferior a 1%;
 - ii) **PEEP TIT +2** quando for acrescida mais 2 cmH₂O à PEEP titulada com colapso de tecido pulmonar inferior a 1%;
 - iii) **PEEP TIT -2** quando for subtraído 2 cmH₂O à PEEP titulada com colapso de tecido pulmonar inferior a 1%.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica em Pneumologia Experimental - LIM 09 - na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e uma parte também foi feita na sala de autópsia PISA-FMUSP.

Trata-se de um estudo experimental cruzado (“crossover”) aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da FMUSP sob o número 058/13.

3.1. Tipo e característica dos animais utilizados

Utilizamos suínos da raça *Landrace*, fêmeas, idade entre 4 e 6 meses, peso entre 30 e 35kg. Os animais foram entregues pelo fornecedor (Granja RG, localizada em Suzano, SP) no dia do experimento e, no mesmo dia, ao fim do experimento, foram sacrificados.

3.2. Procedimentos experimentais propostos

Foi feito em duas etapas: todos os animais foram preparados na UTI de animais do LIM 09, sendo uma parte permaneceu na UTI para realização da etapa Titulação de PEEP e outra parte dos animais foi transportada para a tomografia para a realização da etapa Tomografia Computadorizada.

Na chegada ao laboratório os animais receberam medicação pré anestésica intramuscular: acepram dose de 0,1 mg/Kg, cetamina 5,0 mg/Kg e midazolam 0,5 mg/kg. O experimento somente teve início após termos certeza

que o animal estava devidamente sedado e medicado. A oximetria de pulso e o ritmo cardíaco foram monitorados pelo monitor Dixtal® Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil).

Foram obtidos acessos venosos periféricos (orelhas) para realização de indução anestésica com propofol (dose de 3mg/Kg) seguida de intubação orotraqueal. A manutenção da anestesia foi realizada com cetamina (2mg/Kg/hora), midazolam (0,4mg/Kg/hora), pancurônio (0,2mg/kg/hora) e tiopental (2,5mg/Kg/hora). De acordo com o protocolo de preparo do animal no LIM 09, uma dose inicial de antibiótico endovenoso profilático (ampicilina, dose de 1g) e amiodarona endovenosa para evitar arritmia (dose de 150 mg) foram administradas antes da punção dos acessos venosos centrais.

Foram obtidos acessos venosos centrais (jugular interna) bilateralmente para administração de medicamentos e, em um dos acessos centrais, foi introduzido um cateter de Swan Ganz® (Baxter International, EUA) para monitorização da pressão de artéria pulmonar. Foram obtidos acessos de artéria femoral para coleta de gasometria arterial e monitorização da pressão arterial e da variação de pressão de pulso. Foram realizadas traqueostomia (para garantir uma via aérea estável) e cistostomia e instalação de sonda vesical de demora para quantificação da diurese.

Durante todo preparo e experimento, os sinais de dor ou desconforto respiratório dos animais foram vigiados para imediata prevenção e controle dos mesmos. Foi administrada hidratação conforme necessidade do animal.

3.2.1. Manobra de homogeneização pulmonar padrão e gasometria arterial de exclusão

Após preparo do animal, foi feita a manobra de recrutamento alveolar para realização da gasometria arterial de exclusão: pressão controlada (PCV), com frequência respiratória (f) 25 incursões por minuto (ipm), delta de pressão (ΔP) 20 cmH₂O e PEEP 15 (cmH₂O) durante 2 minutos. Após uma ventilação em modo PCV, $\Delta P = 10$ cmH₂O e PEEP =10 cmH₂O durante 10 minutos, foi coletada a “gasometria arterial de exclusão” cujo objetivo é garantir que o protocolo seja iniciado com suínos sem alterações pulmonares prévias. Foram incluídos no estudo os suínos que apresentaram $PaO_2 + PCO_2 \geq 400$ mmHg na gasometria de exclusão realizada neste momento do estudo.

3.2.2. Modelo experimental de síndrome do desconforto respiratório agudo

O modelo de lesão pulmonar utilizado foi constituído de duas etapas ⁽⁶⁵⁾. Inicialmente foi feita a lavagem do surfactante pulmonar com solução salina e, após, um período de 3 horas de ventilação mecânica lesiva:

- a) A lavagem pulmonar foi feita com solução salina (soro fisiológico 0,9%) aquecida a 37°C, numa dose de 30 mL/kg, através de tubo traqueal após este ser desconectado do ventilador mecânico e acoplado a um funil com uma mangueira de 25 cm. A solução foi instilada e drenada repetidas vezes em intervalos de até 5 minutos, até que fosse obtida uma $PaO_2 < 100$ mmHg estável por no mínimo 5 minutos;

- b) A ventilação lesiva foi feita em modo PCV, com PEEPs entre 3 e 19 cmH₂O para manter uma oxigenação adequada e pressão de platô elevadas, obedecendo a uma tabela de ajustes de PEEP, PPLAT e PaO₂ ; f = 20-40 ipm; I:E =1:2 e FIO₂ =1 por um período de 3 horas ou até atingir a gravidade da lesão desejada.

3.2.3. Gasometria Padrão com PEEP de 15 e 10 cmH₂O

Essa fase foi realizada para confirmação da lesão pulmonar. Terminado o período de ventilação lesiva, realizamos uma manobra de recrutamento alveolar (MRA) em PCV com PEEP =35 cmH₂O, $\Delta P=15$ cmH₂O, f =25ipm, T_{insp.} =1, FIO₂ =1 por 2 minutos. Após, a PEEP foi deixada em 15 cmH₂O com $\Delta P=15$ cmH₂O e demais parâmetros mantidos por 10 minutos; seguiu-se com a coleta de gasometria arterial. Em seguida, a PEEP foi deixada em 10 cmH₂O com $\Delta P=15$ cmH₂O e demais parâmetros mantidos por mais 10 minutos e coletada nova gasometria arterial. A lesão foi considerada adequada se a PaO₂ da gasometria com PEEP 10 cmH₂O ou 15 cmH₂O estivesse ≤ 150 mmHg. Caso contrário, continuava-se o período de ventilação lesiva por mais uma hora.

3.3. Equipamentos utilizados

As amostras de sangue arterial e venoso misto (cada coleta com volume médio de 0,5mL) foram coletadas em seringas previamente heparinizadas e avaliadas no ABL800FLEX™ (©Radiometer Medical Aps, Dinamarca).

O ventilador mecânico utilizado foi o SERVO-i® (Maquet, Suécia).

Para a medida de débito cardíaco e monitoração hemodinâmica foi utilizado o monitor Portal DX 2020 (DIXTAL, Brasil).

Os sinais de fluxo, pressão proximal da via aérea e capnografia foram monitorados através do monitor NICO® (Respironics™, Inc, Murrysville, EUA), sendo seus sensores de fluxo/pressão e de capnografia conectados entre o tubo traqueal e circuito do ventilador mecânico.

Para avaliação dinâmica da ventilação regional e da mecânica pulmonar foi utilizado um tomógrafo de impedância elétrica modelo ENLIGHT (Timpel, São Paulo, Brasil) que fazia aquisição de dados através de uma cinta adesiva de eletrodos posicionada em torno do tórax do animal e de um sensor de fluxo e pressão conectado na via aérea proximal.

As imagens tomográficas foram obtidas com um equipamento de tomografia computadorizada Multislice Siemens Somaton® Emotion 16 (Siemens, Alemanha).

3.4. Etapa Titulação da PEEP

3.4.1. Manobra de Recrutamento Alveolar e Estabilização Pulmonar

Terminada e confirmada a lesão do pulmão, foi iniciado o protocolo na UTI de animais **(Figura1)**. Para isso foi realizada nova manobra de recrutamento alveolar em três passos:

- a) Passo 1: PEEP 25 cmH₂O, ΔP 15 cmH₂O, PPLAT 40 cmH₂O por

- 30 segundos;
- b) Passo 2: PEEP 30 cmH₂O, ΔP 15 cmH₂O, PPLAT 45 cmH₂O por 30 segundos;
- c) Passo 3: PEEP 45 cmH₂O, ΔP 15 cmH₂O, PPLAT 60 cmH₂O por 1 minuto.

Os demais parâmetros em PCV foram: FIO₂ =1, T_{insp} =1,5, f = 15 a 20 ipm. Após a MRA, foi realizada a estabilização pulmonar com objetivo de iniciar cada passo do protocolo com o animal nas mesmas condições. Para isso, em PCV de 15 cmH₂O com PEEP 25cmH₂O, f =50ipm e Ti=0,6, era realizada uma hiperventilação até que os níveis de CO₂ estivessem entre 60 e 80mmHg. Após, era coletado gasometria e considerado PaO₂ + PaCO₂ \geq 400mmHg para verificar a resposta da MRA e avaliação da PaCO₂ para confirmação da estabilização do animal. Era então iniciado o passo seguinte do protocolo (**Figura 1**).

3.4.2. Titulação da PEEP através da TIE

As titulações da PEEP foram feitas em VCV com VC =5 mL/Kg, f =30 ipm, Pausa insp = 0,3 e fluxo =30L/min com onda quadrada, I:E=1:1,5 e PEEP de 25 cmH₂O. A PEEP foi então reduzida de dois em dois cmH₂O até que fosse atingido um valor de 11 cmH₂O. Foram feitas aquisições de TIE durante todo o processo de MRA e titulação.

A escolha do tempo da titulação lenta se baseou em trabalho do nosso grupo descrito com o uso de uma manobra decrescente de PEEP que mantém por 4 minutos cada valor de PEEP⁽⁵⁸⁾. Já com relação à titulação rápida, o

critério relevante para o funcionamento adequado do algoritmo da titulação através da TIE é um número mínimo de ciclos, que gira ao redor de 10-12 ciclos por minuto. Com uma frequência respiratória entre 20 a 30 ($f=30$ ipm nesse estudo), podemos considerar uma janela de tempo de 30 segundos, a menor possível para ter um dado confiável fornecido pela TIE durante a titulação rápida. Portanto, optamos por 40 segundos por passo, considerando que essa seria uma forma de dar uma margem de segurança para esse número de ciclos.

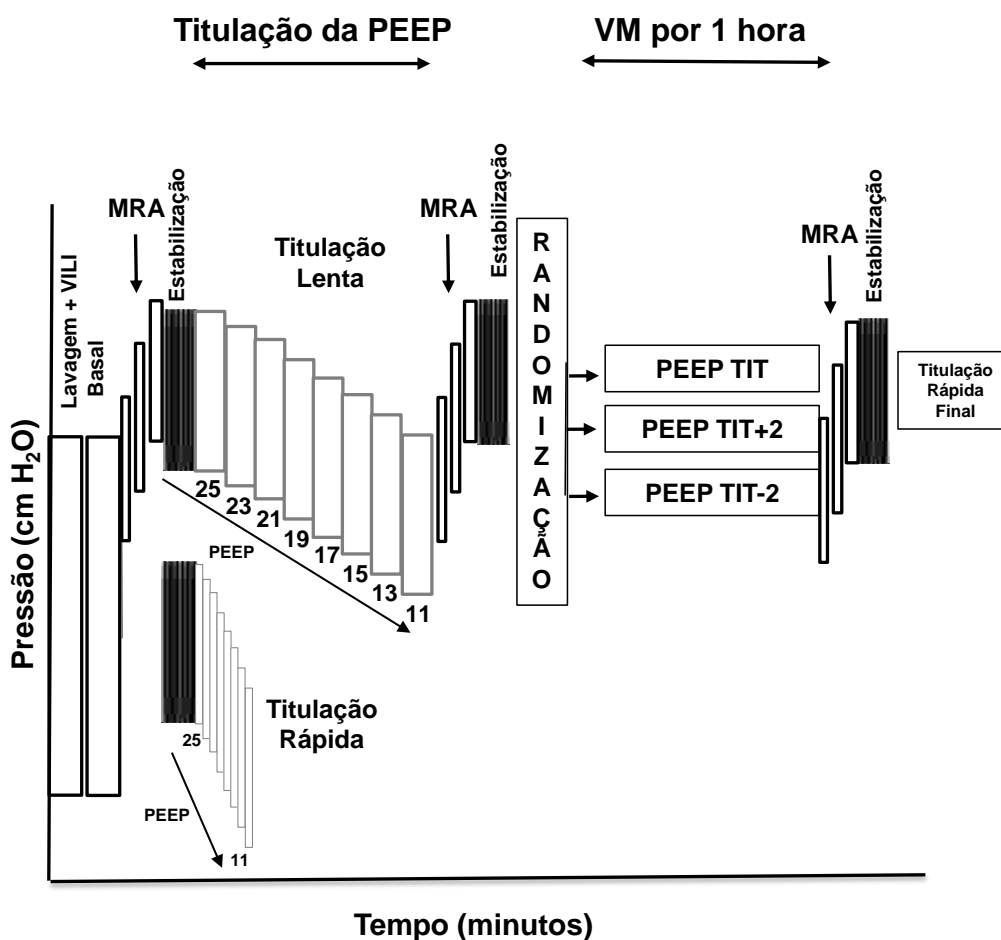


Figura 1: Fluxograma do estudo

Após a realização de uma titulação da PEEP, a ferramenta da impedância elétrica fornece um mapa da ventilação (**Figura 2**) com informações regionais. Para cada nível de PEEP (passo da titulação) o mapa mostra as áreas que se encontram hiperinsufladas em branco e à esquerda, e áreas de colapso em azul e à direita. O mapa da ventilação funcional também fornece os valores em porcentagem do colapso e da hiperdistensão, calculados pelo algoritmo de Costa et al (2009) ⁽⁵⁸⁾. Baseado nos valores de colapso fornecido pela impedância elétrica, é que escolhemos a PEEP titulada, que foi estabelecida como sendo aquela com colapso inferior a 1%, no exemplo abaixo, seria 19 cmH₂O (**Figura 2**). Note que na PEEP 19 cmH₂O, o colapso identificado pela TIE foi de 0,02% e com a PEEP de 17 cmH₂O, o colapso chegou à 3,82%, portanto a última PEEP com colapso inferior à 1% nesse caso foi 19 cmH₂O (**Figura 2**).

Inicialmente, nos primeiros dezessete animais foi realizado o procedimento de titulação lenta (com duração aproximada de 32 minutos), seguido de nova MRA e titulação rápida (com duração próxima de 6 minutos). Desses dezessete animais, seis também realizaram a TC. E os últimos oito animais foram submetidos ao procedimento inverso, ou seja, inicialmente foi feita a titulação rápida, seguida da lenta.

E ao final do experimento, foi realizada uma nova titulação rápida que chamaremos nesse estudo de titulação rápida final, à fim de comparar com a titulação rápida realizada no início do protocolo, e avaliar sob quais condições os animais finalizavam o protocolo.

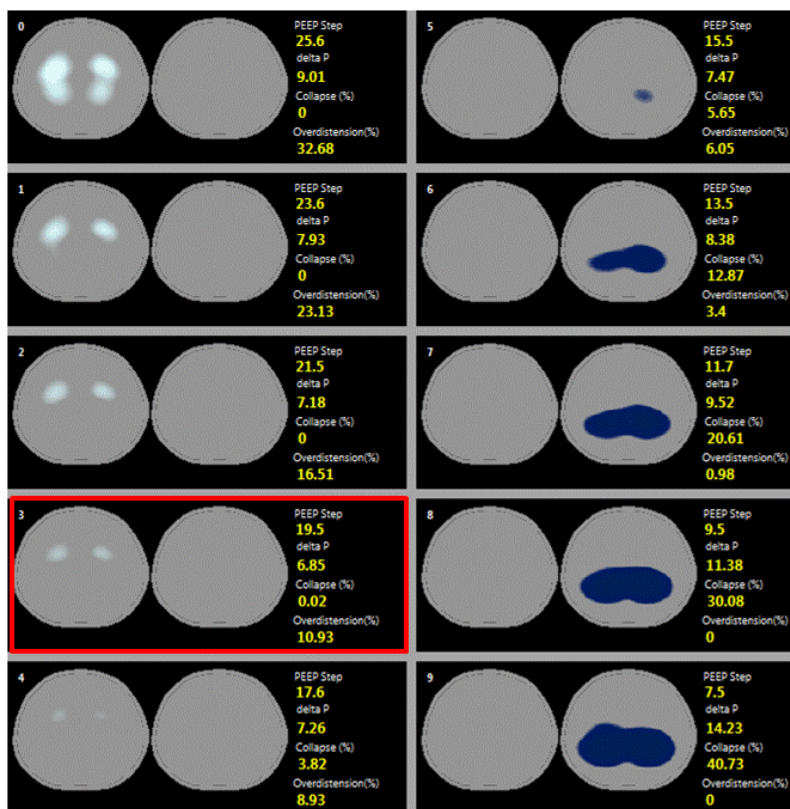


Figura 2: Mapa da ventilação fornecido pela ferramenta de titulação da PEEP da TIE, mostrando a PEEP titulada de 19 cmH₂O com colapso inferior a 1% (destacado em vermelho).

3.5. Etapa Estabilidade Pulmonar

Pensando em avaliar se a PEEP que escolhemos como ótima, aquela titulada com menos de 1% de colapso pulmonar na TIE, foi então iniciada a segunda parte do protocolo. Portanto, nosso terceiro objetivo foi avaliar a estabilidade pulmonar (*shunt*, PaO₂, complacência) durante 1 hora de ventilação mecânica com 3 níveis de PEEP. A PEEP titulada com colapso inferior a 1% com a TIE durante a titulação rápida, essa PEEP menos 2 cmH₂O e essa PEEP titulada mais 2 cmH₂O:

- a) **PEEP TIT** para PEEP titulada com colapso inferior a 1%;

- b) **PEEP TIT +2** quando for acrescida mais 2 cmH₂O à PEEP titulada com colapso inferior a 1%;
- c) **PEEP TIT -2** quando for subtraído 2 cmH₂O à PEEP titulada com colapso inferior a 1%.

Após escolha da PEEP titulada e definição dos passos, foi feita a randomização (envelope fechado) para uma das seis sequências possíveis com esses 3 valores de PEEP. Antes de iniciar cada um dos períodos de VM foi realizada uma MRA, com os três passos já citados anteriormente (Passo 1: PEEP 25 cmH₂O, Δ P 15 cmH₂O, PPLAT 40 cmH₂O por 30 segundos; Passo 2: PEEP 30 cmH₂O, Δ P 15 cmH₂O, PPLAT 45 cmH₂O por 30 segundos; Passo 3: PEEP 45 cmH₂O, Δ P 15 cmH₂O, PPLAT 60 cmH₂O por 1 minuto), seguida de queda da PEEP até o passo correspondente à randomização. Os animais seguiram então ventilando com os parâmetros em PCV com Δ P mínimo de 8cmH₂O ou um Δ P que ventilasse com um VC = 5mL/Kg, PEEP de acordo com a randomização, f = 30ipm, Ti = 0,8, I:E= 1:2 e FIO₂=1 (**Figura 1**).

3.6. Etapa Tomografia Computadorizada

Considerando que a TC de RX é o método padrão ouro para avaliar a aeração pulmonar, decidimos realizar neste protocolo tomografias volumétricas antes do início e após o final de cada titulação lenta e rápida, além de tomografias dinâmicas em cada um dos oito passos de PEEP durante a titulação lenta e rápida. Dessa forma, após o final da lesão, seis animais foram transportados para a sala de autópsia PISA-FMUSP. Ambas as aquisições de

TC volumétrica foram realizadas em modo PCV com $\Delta 10$ cmH₂O durante pausa expiratória. Além das TCs volumétricas, também foram realizadas oito aquisições dinâmicas, por um período de 20 segundos cada, em modo VCV, $f=30$ ipm, $VC=5$ mL/Kg, Pausa insp = 0,3 e fluxo =30L/min com onda quadrada, com um campo de aquisição que compreende uma faixa com largura de 19,2mm, localizada logo acima do diafragma. Cada aquisição era realizada após cada passo de queda da PEEP. Essa sequência de aquisições foi realizada tanto na titulação lenta quanto na rápida (**Figura 3**).

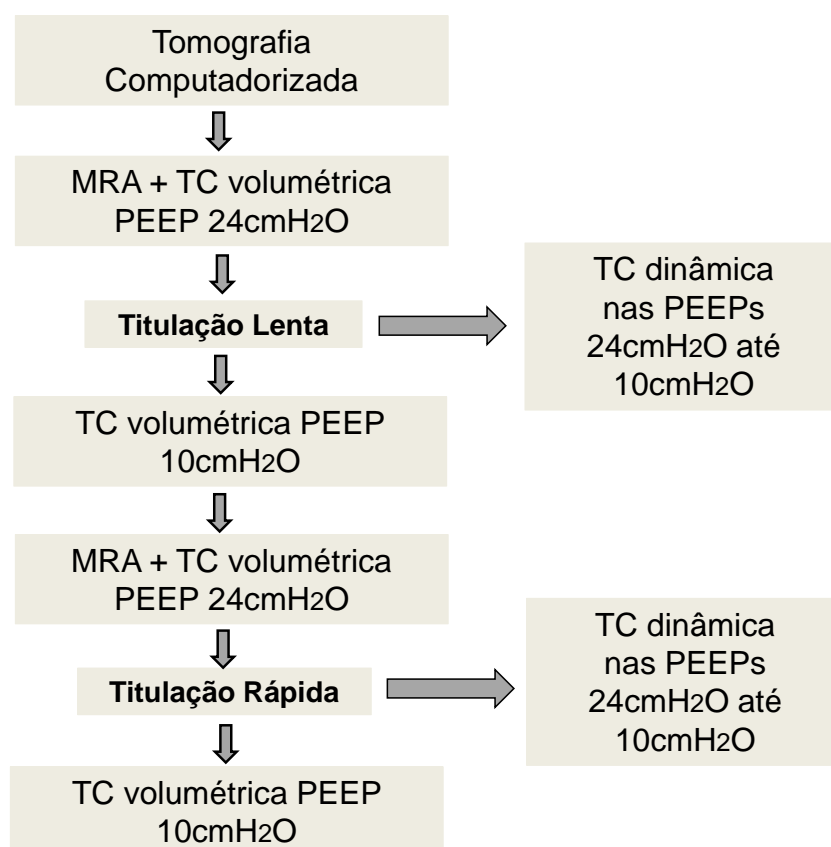


Figura 3: Etapa Tomografia Computadorizada

Em todas as tomografias (volumétricas e dinâmicas), a marcação das regiões de interesse foram feitas manualmente. Nas TCs volumétricas, a

marcação das regiões de interesse (ROIs) foi realizada em 10 fatias extrapoladas da TC original através de um método validado para porcos ⁽⁶⁶⁾. Nas TCs dinâmicas, o pulmão foi dividido em duas regiões de interesse (ROI): ROI 1, região não-dependente (ventral), e ROI 2, região dependente (dorsal). Para essas análises, foram utilizadas cortes tomográficos reconstruídos com espessura de 9,6 mm para as TCs dinâmicas e com espessura de 5mm para as TCs volumétricas.

O programa Osiris versão 4.19 (University Hospital of Geneva, Suíça) foi utilizado para desenhar as ROIs correspondente ao pulmão, utilizando-se duas janelas diferentes: [30 a 300] UH e [-350 a 0] UH. Da ROI foram excluídos a aorta, parede torácica e coração.

Em seguida, os cortes tomográficos com as ROIs desenhadas foram analisados em um software desenvolvido em linguagem Java (Luva, versão 1.0) para estratificar a quantidade de pulmão em diferentes quatro intervalos de densidade pulmonar: não aerada (> -100 UH), pobremente aerada (-100 a -500 UH), normalmente aerada (-500 a -900 UH) e hiperaerada (-900 a -1000 UH). Os resultados foram expressos em porcentagem (%) de massa não aerada em relação a massa pulmonar total e em valores absolutos (volume em mL e massa em gr) para todos os intervalos de densidade.

3.7. Variáveis analisadas

Para as TCs volumétricas quanto dinâmicas, foram analisadas a porcentagem de massa não aerada antes e após a titulação da PEEP, e em cada passo de queda da PEEP, respectivamente.

Antes da cada titulação, foram coletadas gasometrias para análises de PaO₂ e PaCO₂. Durante o período da titulação da PEEP rápida e lenta, foram coletados dados de pressão arterial média, pressão média de artéria pulmonar, frequência cardíaca e EtCO₂. Para análise dos dados provenientes do tomógrafo de impedância foram utilizados dois softwares desenvolvidos em nosso laboratório em linguagem Labview (National Instruments, EUA): Pneumobench versão 9.1 para análise dos dados de mecânica pulmonar (complacência pulmonar) e EITmain versão 8.11 para análise da titulação da PEEP e quantificação do colapso e hiperdistensão em cada passo de redução da PEEP.

No período de seguimento de 1 hora, foram coletados dados da ventilação mecânica nos minutos 1, 15, 30 e 60 de cada fase. As variáveis analisadas foram a complacência pulmonar global, a PaO₂, shunt pulmonar e débito cardíaco através da técnica de termodiluição (média de 3 medidas obtidas com injeção de 10mL de solução salina gelada).

3.8. Metodologia da eutanásia e descarte do animal

Ao término do experimento o animal recebeu um *bolus* (10ml) de analgésico e sedativo e posteriormente foi administrado 10mL de KCl 19,1% em *bolus* em acesso venoso central.

O descarte da carcaça utilizada foi realizado conforme a “Cartilha de Orientação de Descarte de Resíduo no Sistema FMUSP-HC”, disponível no site da FMUSP (http://www.fm.usp.br/gdc/docs/cep_5_grss_2_cartilha.pdf).

Após eutanásia, o animal foi acondicionado em saco branco com a etiqueta apropriada para descarte de animal devidamente preenchida.

3.9. Cálculo da amostra e análise estatística

Baseado nos primeiros 8 animais, fizemos o cálculo da amostra. A média (\pm DP) da diferença da PEEP entre titulação rápida e lenta foi de $1,25 \pm 1,0$ cmH₂O. Assumindo poder de 0,8 e erro Tipo I de 5% e considerando um tamanho de efeito mínimo a ser detectado de 1 cmH₂O, obtivemos um tamanho de amostra de dez animais.

Para o desfecho primário, ou seja, concordância entre as titulações lenta e rápida através da TIE foi utilizado o estudo de comparação de métodos do tipo análise Bland Altman. Para a comparação entre as TCs e TIE foi utilizado o teste Anova de medidas repetidas. Para comparação da titulação rápida primeiro e lenta primeiro e comparação de primeira vs segunda titulação foi utilizado o teste T pareado.

E para o desfecho secundário, estabilidade ao longo do tempo, foi utilizado o Teste Anova de medidas repetidas, sendo que nas análises post hoc foi utilizado a correção de Sidak para comparações múltiplas. Foram usados os softwares GraphPad Prisma 6 e SigmaPlot. Considerou-se significativo, para todos os testes, um valor de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Vinte e cinco animais foram estudados. Todos eles apresentavam boa oxigenação antes do início do protocolo (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características dos animais, apresentado em média \pm erro padrão.

Animais (N=25)	Média (\pmDP)
Peso (Kg)	32,3 (\pm 3.7)
Tórax (cm ²)	69,3 (\pm 2.5)
PaO ₂ (mmHg)	481 (\pm 45)
PAM (mmHg)	88 (\pm 14)
FC (bpm)	122 (\pm 21)
PAP (mmHg)	20,8 (\pm 3.9)
VC (mL)	310 (\pm 58)
EtCO ₂ (mmHg)	32,9 (\pm 5.4)

PaO₂= pressão arterial de oxigênio, PAM= pressão arterial média, FC= frequência cardíaca, PAP= pressão de artéria pulmonar, VC= volume corrente, EtCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração.

4.1 Concordância entre Manobra de Titulação Rápida *versus* Lenta

A porcentagem de colapso avaliada pela TIE foi diferente entre a manobra rápida e lenta nos passos de PEEP menores que 15 cmH₂O (fator de interação PEEP *versus* tipo de titulação <0,01) (**Figura 4**). Na análise post hoc houve diferença significativa entre as duas titulações nas etapas PEEP 13 e 11cmH₂O ($p \leq 0,01$) (**Figura 4**).

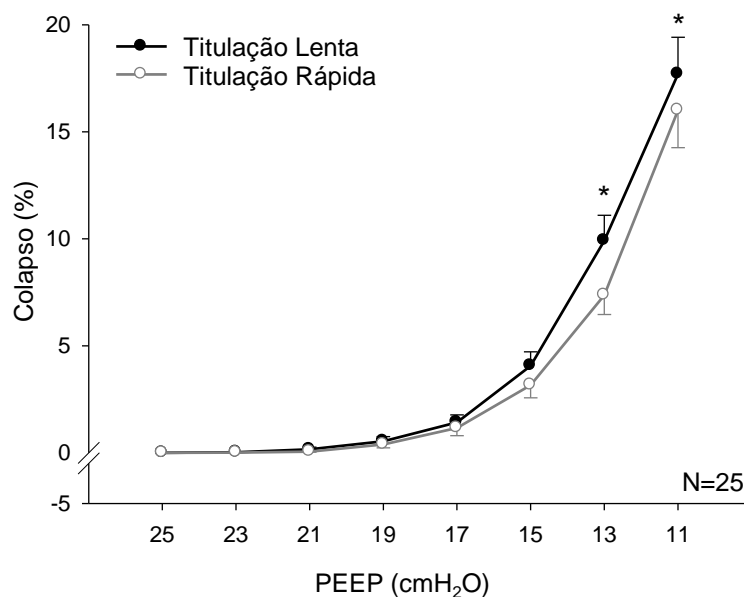


Figura 4. Porcentagem de colapso estimado pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) durante as titulações lenta e rápida, apresentado em média \pm erro padrão.

* $p < 0,01$ para a diferença entre a manobra rápida e lenta nos passos 13 e 11 cmH₂O (análise post hoc).

A média da PEEP ótima na titulação rápida foi $17,0 \pm 2,5$ cmH₂O (intervalo de 11-21) e na titulação lenta foi $17,6 \pm 2,3$ (intervalo de 13-23). A concordância entre as duas titulações da PEEP mostradas no gráfico de Bland-Altman (**Figura 5**) foi boa, apesar da diferença estatisticamente significativa entre as duas titulações na porcentagem de colapso estimada pela TIE. A média da diferença entre titulação rápida e lenta foi de $-0,6$ cmH₂O (DP $\pm 1,2$; IC de 95% $-1,07$; $-0,05$) (**Figura 5**).

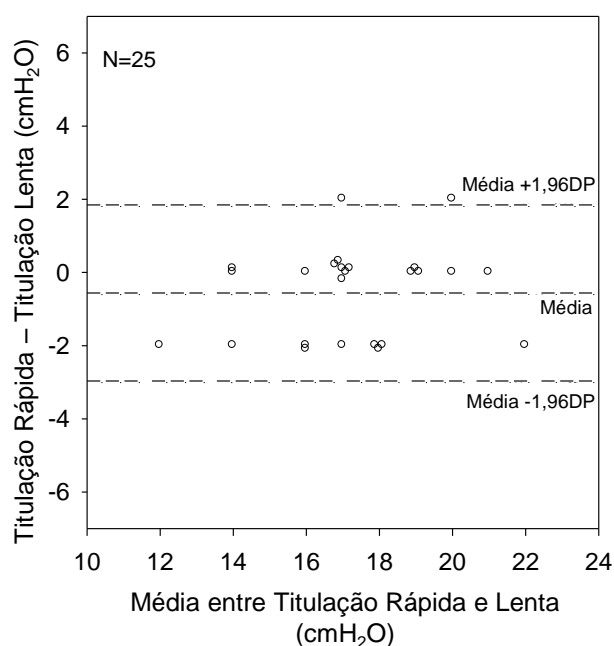


Figura 5. Gráfico de Bland e Altman para concordância entre a PEEP titulada pela Titulação Rápida e Lenta.

Se utilizarmos outro critério de PEEP ótima, por exemplo o critério de melhor complacência, a PEEP ótima seria de $15,7 \pm 2,4$ na titulação rápida e $16,7 \pm 2,5$ na titulação lenta .

A complacência pulmonar global durante a titulação da PEEP se mostrou significativamente maior na manobra rápida quando comparada com a titulação lenta ($p < 0.01$), e significativamente diferente entre os passos de PEEP ($p < 0.01$) (**Figura 6**). A análise post hoc mostrou maior complacência na titulação rápida nos passos com PEEP 17 cmH₂O até 11 cmH₂O ($p < 0.01$).

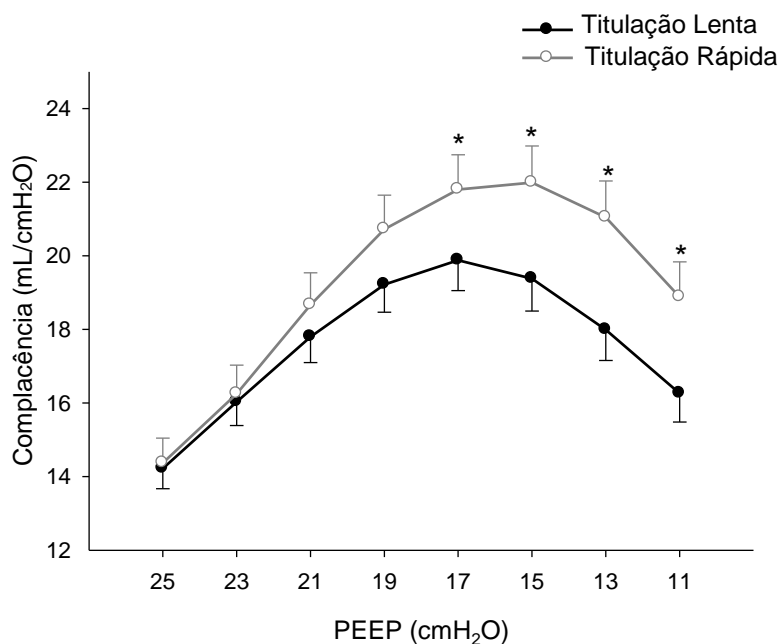


Figura 6. Comportamento da complacência pulmonar global durante as titulações Lenta e Rápida, apresentado em média \pm erro padrão.

* $p < 0.01$ para a diferença de complacência entre a manobra rápida e lenta nos passos 17 até 11 cmH₂O (análise post hoc).

4.2. Comparação entre a Tomografia dinâmica e volumétrica em dois valores de PEEP

A porcentagem de massa pulmonar não-aerada não foi diferente quando medida pelos dois tipos de tomografia computadorizada, volumétrica ou dinâmica, tanto na titulação lenta como rápida na titulação iniciada com PEEP 24 cmH₂O ($P = 0,09$ e $P = 0,77$, respectivamente) (**Figura 7**). Na PEEP 10 cmH₂O não houve diferença entre as duas tomografias, mas a porcentagem de massa pulmonar não aerada foi maior na manobra lenta ($P = 0,02$) (**Figura 7**).

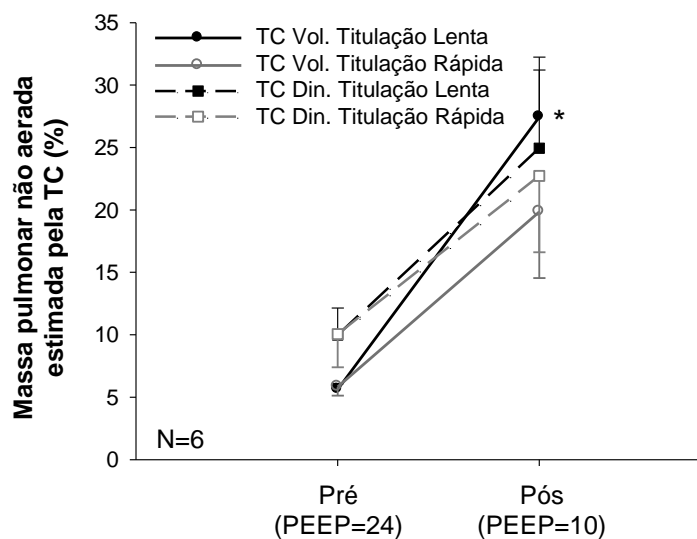


Figura 7. Massa pulmonar não aerada estimada por Tomografia computadorizada volumétrica (TC Vol.) e dinâmica (TC Din.), em dois momentos: no início da manobra de titulação da PEEP (Pré com PEEP 24 cmH₂O) e ao final da manobra (Pós com PEEP 10 cmH₂O), apresentado em média \pm erro padrão.

* $p < 0.05$ para a diferença entre manobra rápida e lenta na PEEP 10 cmH₂O.

4.3. Comparação entre TC dinâmica e TIE durante a titulação da PEEP

A porcentagem de massa pulmonar não-aerada nos diferentes valores de PEEP da titulação decrescente não foi diferente quando analisada pela TC dinâmica ou pela TIE, tanto na titulação rápida ($p = 0,97$) (**Figura 8A**) quanto na lenta ($p = 0,77$) (**Figura 8B**) nos 6 animais analisados.

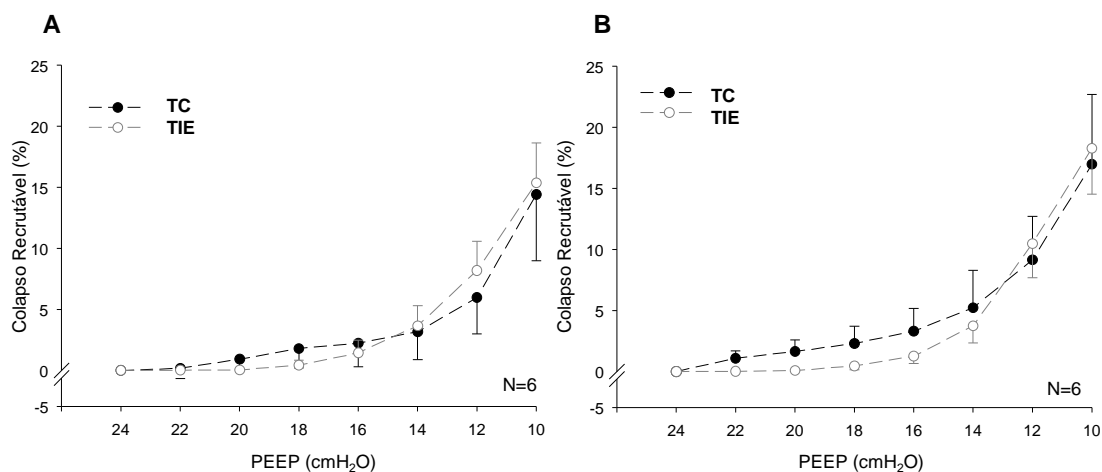


Figura 8. Estimativa do colapso detectado pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) versus Tomografia Computadorizada (TC) dinâmica em cada passo da titulação da PEEP. Figura **A** mostra a titulação rápida e **B** titulação lenta; apresentado em média \pm erro padrão.

4.4. Análise hemodinâmica e troca gasosa durante a titulação da PEEP

Os dados hemodinâmicos e ETCO₂ foram registrados em cada etapa de PEEP em ambos os tipos de manobras de titulação (**Tabela 2**). A pressão arterial média e o ETCO₂ foram maiores durante a manobra lenta ($p < 0,01$ e $p = 0,01$, respectivamente).

Tabela 2. Dados hemodinâmicos e respiratórios durante titulação lenta e rápida da PEEP.

Hemodinâmica	PEEP 25	PEEP 23	PEEP 21	PEEP 19	PEEP 17	PEEP 15	PEEP 13	PEEP 11	P
PAM (N=25)									
Titulação Lenta	77 (±17)	83 (±17)	83 (±18)	83 (±19)	85 (±19)	86 (±20)	88 (±19)	91 (±21)	0,003*
Titulação Rápida	77 (±16)	77 (±18)	78 (±18)	79 (±18)	82 (±19)	83 (±18)	86 (±18)	89 (±20)	0,003*
PAP (N=22)									
Titulação Lenta	35 (±6)	34 (±6)	34 (±7)	33 (±7)	31 (±6)	35 (±7)	33 (±10)	33 (±11)	NS
Titulação Rápida	34 (±6)	34 (±6)	34 (±7)	33 (±7)	33 (±7)	32 (±7)	32 (±8)	31 (±8)	NS
FC (bpm) (N=25)									
Titulação Lenta	163 (±45)	162 (±42)	165 (±44)	166 (±44)	163 (±43)	164 (±42)	164 (±40)	165 (±38)	NS
Titulação Rápida	167 (±44)	172 (±44)	172 (±45)	172 (±45)	170 (±45)	169 (±45)	169 (±43)	166 (±44)	NS
EtCO₂ (mmHg) (N=25)									
Titulação Lenta	71 (±27)	72 (±24)	72 (±21)	71 (±20)	70 (±19)	68 (±18)	65 (±18)	62 (±18)	0,019*
Titulação Rápida	68 (±24)	67 (±21)	68 (±20)	67 (±19)	67 (±17)	66 (±18)	64 (±18)	61 (±18)	0,019*

Dados apresentado como média ±desvio padrão

PAM= pressão arterial média, PAP=pressão de artéria pulmonar, FC=frequência cardíaca, EtCO₂= pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração. * p<0.01 para a diferença entre PAM e EtCO₂ na titulação lenta *versus* rápida.

A PaCO₂ e a PaO₂ foram analisadas no início e no final de cada manobra de titulação de PEEP em sete animais. Pudemos constatar que as titulações lenta e rápida saíram de condições semelhantes tanto para o PaO₂ quanto para o PaCO₂, ou seja, o período de estabilização foi muito bom, conseguindo controlar a PaCO₂ nos mesmos níveis para a primeira e segunda titulação sem diferença estatística (p=0,351) (**Figura 9A**), com médias de PaCO₂ de 69,1 (±34,6) mmHg na primeira titulação vs 72 (±43,6) mmHg na segunda. E quanto à PaO₂, ela tende a ser maior na segunda manobra, mas é uma diferença não significativa (p=0,09) (**Figura 9B**) com médias entre primeira

titulação de $382 (\pm 112)$ mmHg vs $403 (\pm 126)$ mmHg na segunda titulação. Além disso, comparando PaCO_2 e PaO_2 na manobra lenta com a rápida, tanto os animais que receberam manobra rápida primeiro quanto os animais que receberam a manobra lenta primeiro, também não houve diferença significativa na PaO_2 ($p=0,13$) nem na PaCO_2 ($p=0,89$) (**Figura 10 A e B**).

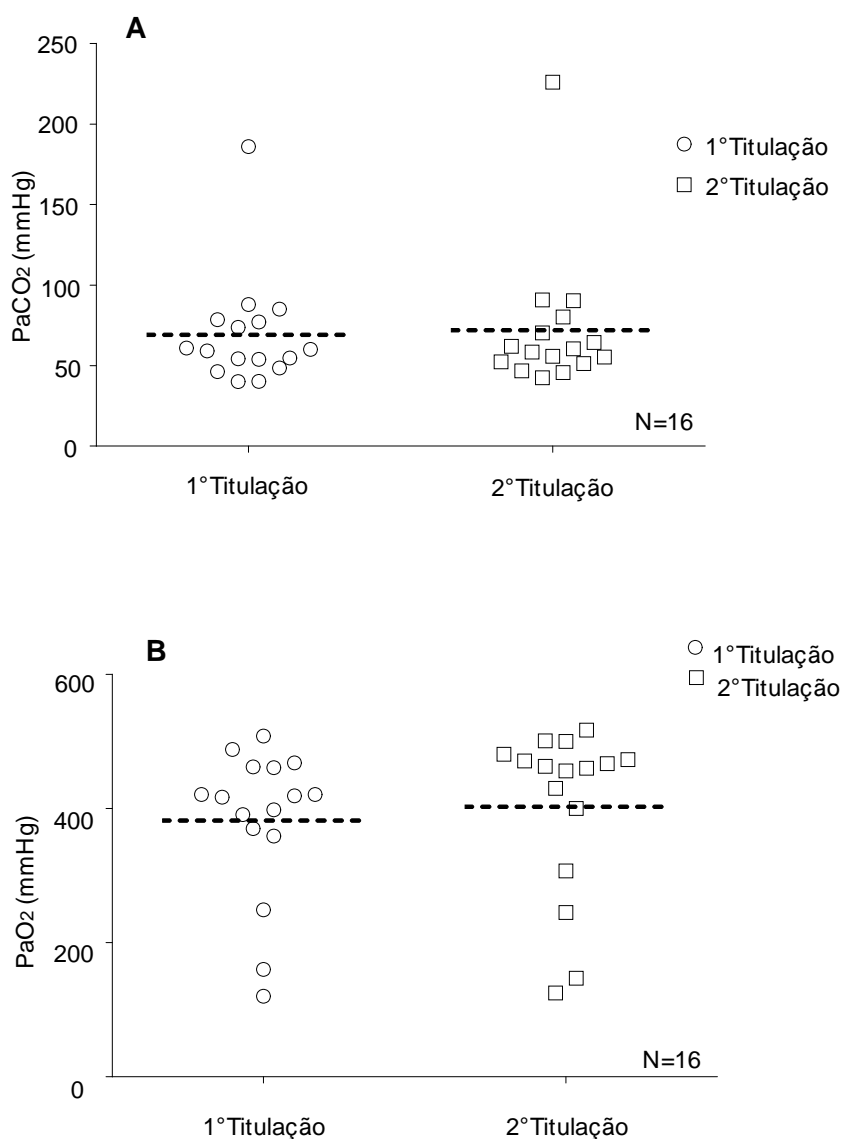


Figura 9. Valores individuais de PaCO_2 (em A) e PaO_2 (em B) na primeira e segunda titulações (independente de ser rápida ou lenta) durante o período de estabilização ($\text{PEEP} = 25\text{cmH}_2\text{O}$). As linhas tracejadas representam o valor médio. Não houve diferença para as duas variáveis.

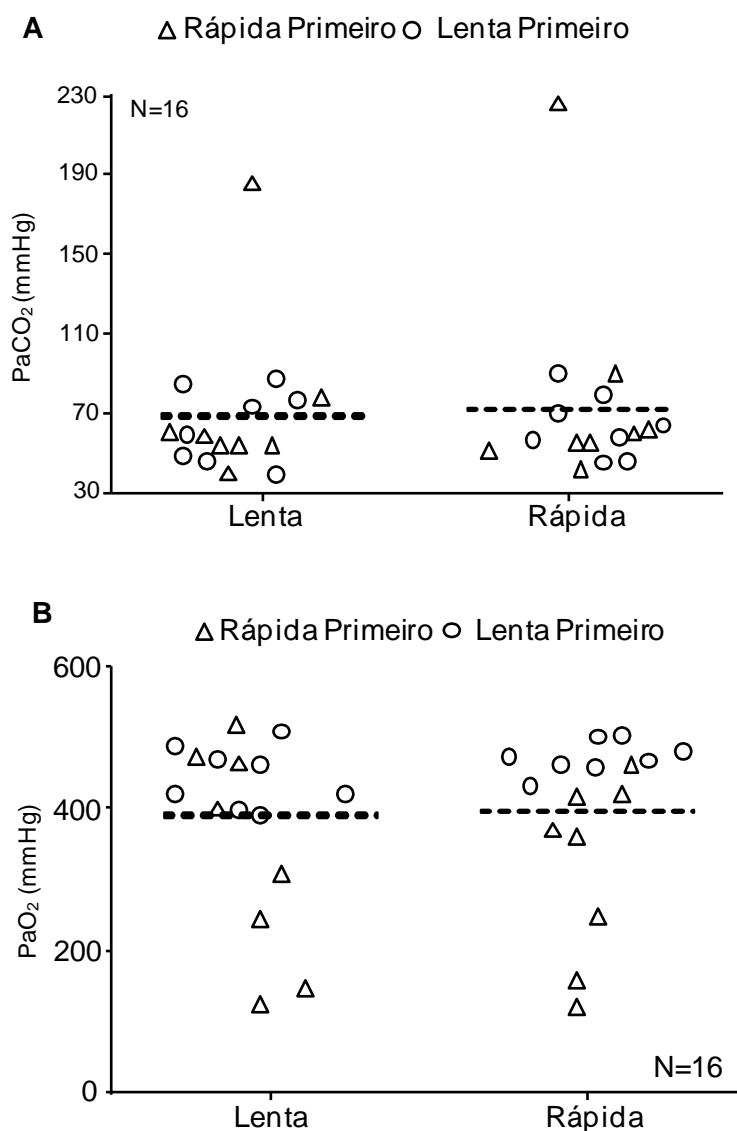


Figura 10. Valores individuais de PaCO₂ (em A) e PaO₂ (em B) nas titulações lenta e rápida durante o período de estabilização (PEEP =25cmH₂O), mostrando qual tipo de titulação foi a primeira ou a segunda. As linhas tracejadas representam o valor médio. Não houve diferença entre as titulações.

Houve aumento da PaCO₂ durante a titulação lenta ($p=0,01$ para interação entre os tipos de titulação e entre os tempos). A PaCO₂ foi significativamente maior na manobra lenta ($p < 0,01$) em ambos os valores de PEEP (25 e 11 cmH₂O) (**Figura 11**). A PaO₂ aumentou após a manobra de recrutamento, no período de estabilização, e diminuiu com a redução da PEEP durante as titulações, mas não foi diferente entre as manobras rápida e lenta. (**Figura 12**).

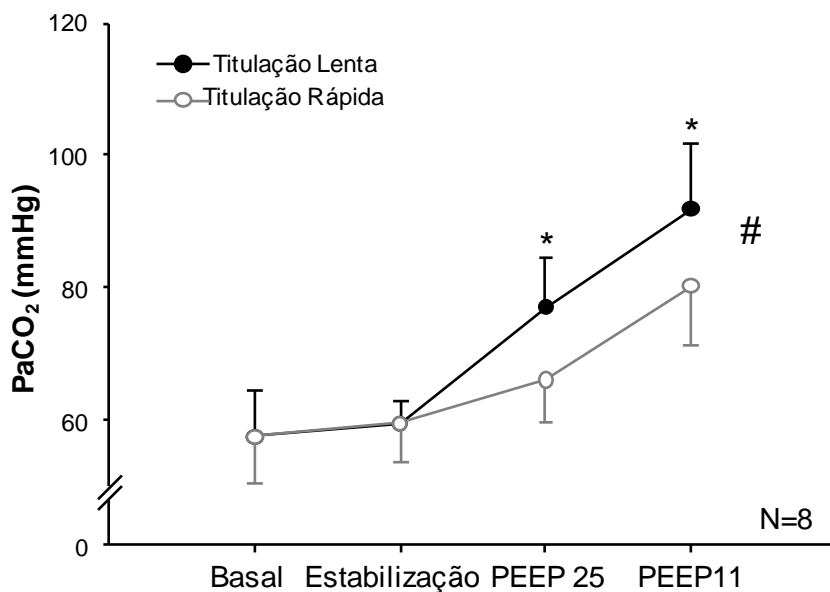


Figura 11. PaCO₂ durante titulação lenta e rápida em quatro tempos, apresentado como média \pm erro padrão.

p=0,01 para interação entre tempos e tipo de manobra; * p=0,01 para a diferença entre as manobras em cada tempo

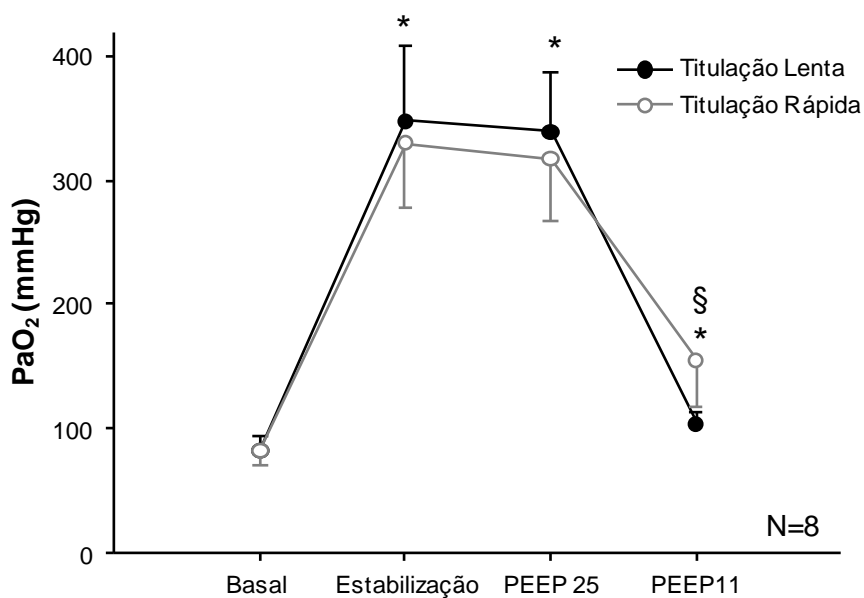


Figura 12. PaO₂ durante os quatro tempos, nas duas titulações, apresentado em média \pm erro padrão.

* p<0,01 para diferença com o período basal; § p<0,01 para diferença entre o período de estabilização e as PEEP 11 e 25 cmH₂O para ambas as manobras.

4.5. Estabilidade Pulmonar

Onze animais foram seguidos com três diferentes níveis de PEEP definidos e seguidos por 1 hora. A PEEP ótima foi ajustada de acordo com a manobra de titulação rápida e a média para PEEPTIT foi $17 \pm 2,5$ cmH₂O.

No início do estudo, após a VILI com PEEP basal de 10 cmH₂O, a complacência era menor do que todos nos outros momentos avaliados, para as três estratégias ($p < 0,01$). Após o recrutamento e ajuste de PEEP a complacência melhorou, mas ao longo dos três períodos de 1 hora, a partir do tempo 1 minuto, a complacência diminuiu até o tempo 30 minutos ($p < 0,001$) (**Figura 13A**). Não houve diferença entre 30 e 60 minutos para nenhuma das estratégias. Houve diferença entre os três grupos ($p < 0,001$ para interação entre tempo e os grupos), mas na análise post hoc esta diferença foi significativa somente no tempo 1 minuto.

No período basal, a PaO₂ era 80 ± 29 mmHg e se elevou após o recrutamento e ajuste de PEEP com os três níveis de PEEP ($p < 0,01$) (**Figura 13B**). Houve diferença significativa entre as estratégias ($P < 0,01$) e na análise post hoc essa diferença se deveu ao grupo PEEP TIT -2 que foi menor que as outras duas estratégias. Do minuto 1 ao minuto 6, a PaO₂ diminuiu para os grupos PEEPTIT +2 ($p < 0,05$) e PEEPTIT - 2 ($p < 0,01$), mas não para PEEPTIT (**Figura 13B**).

O shunt diminuiu após ajuste dos três níveis de PEEP ($p < 0,01$) (**Figura 13C**). Houve diferença entre os grupos ($p < 0,01$), sendo que na análise post hoc esta diferença ocorreu entre o grupo PEEP TIT-2 e outros dois grupos nos momentos 15, 30 e 60 minutos ($p < 0,01$). O grupo PEEP TIT-2 foi o único em que houve aumento do shunt do tempo 1 para o tempo 60 minutos.

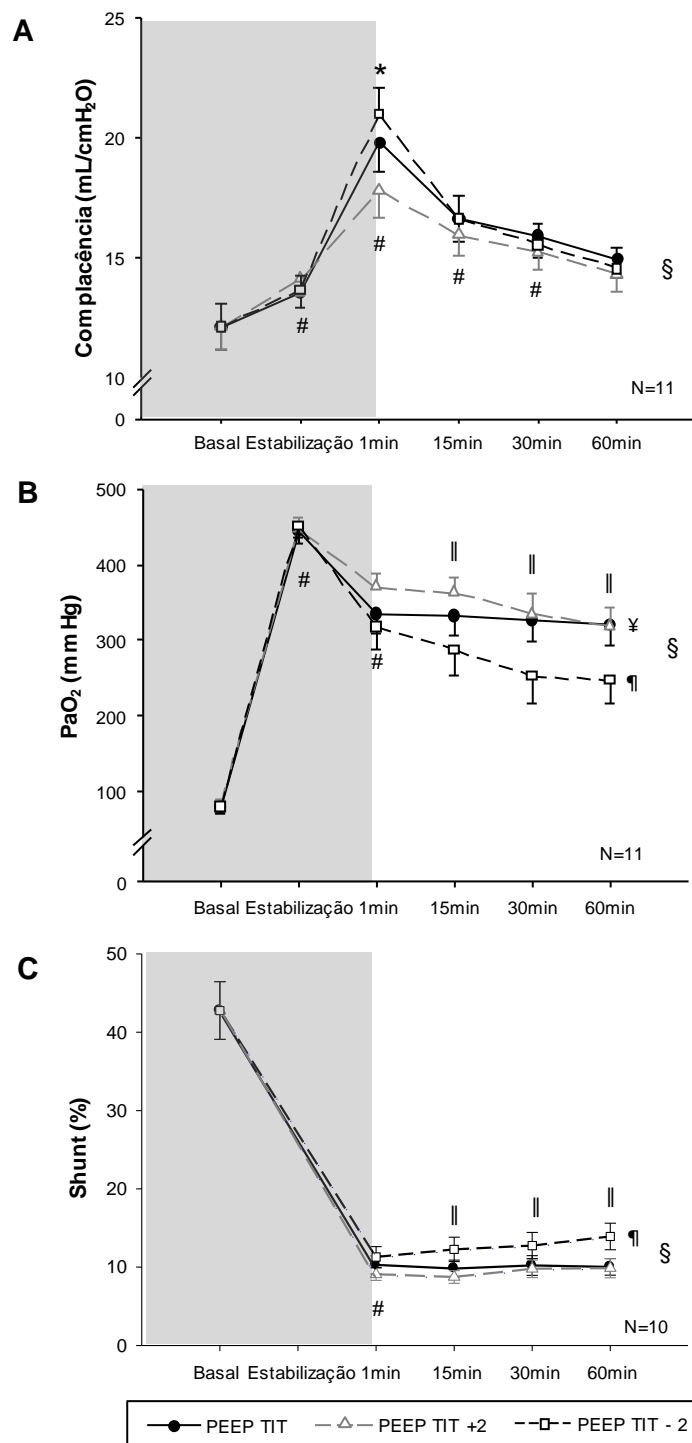


Figura 13. Evolução da complacência pulmonar (A), PaO₂ (B) e Shunt (C) nas três estratégias de PEEP nos tempos basal (um único valor por animal), estabilização (PEEP=25 cmH₂O), 1, 15, 30 e 60 minutos. Valores apresentados como média ± erro padrão.

§ p<0,01 para interação entre tempo e estratégia; * p<0,01 para diferença entre as três estratégias nos tempos 1, 15, 30 ou 60 minutos; # p<0,01 para diferença em relação ao tempo anterior; || p<0,01 para diferença entre a estratégia PEEP TIT -2 e as outras duas estratégias nos tempos 1, 15, 30 ou 60 minutos; ¶ p<0,01 para diferença entre 1 e 60 minutos para

estratégia PEEPTIT-2; ¥ $p < 0,01$ para diferença entre 1 e 60 minutos para estratégia PEEPTIT+2.

A análise do débito cardíaco ao longo do tempo mostrou que não houve diferença ao longo do tempo ($p=0,29$) para nenhum dos grupos, mas houve diferença entre os grupos ($p=0,02$). Na análise post hoc esta diferença ocorreu entre o grupo PEEP-2 e os outros dois grupos nos tempos 1, 15, 30 e 60 minutos (**Figura 14**).

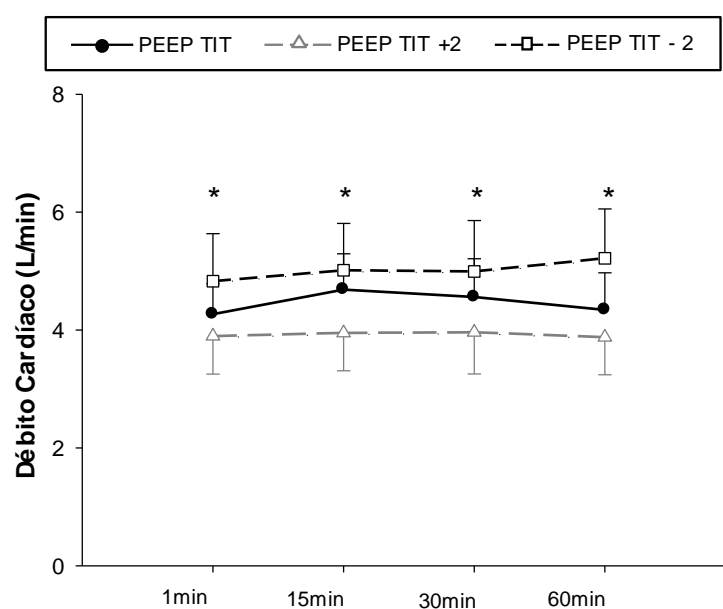


Figura 14. Débito cardíaco ao longo do tempo (1, 15, 30 e 60 minutos) nas três estratégias de PEEP, apresentado como média \pm erro padrão.

* $p < 0,01$ para diferença entre o grupo PEEPTIT-2 e as outras duas estratégias nos tempos 1, 15, 30 ou 60 minutos

4.6 Efeito “carry over” e comparação da titulação rápida inicial com a titulação rápida final

Avaliando a evolução da complacência global (nos períodos de estabilização, usando PEEP de 25 cmH₂O), conforme a sequência dos períodos de ventilação de 1 hora, pudemos observar que a complacência melhorou com o tempo ($p=0,0002$). A análise post hoc mostrou que houve diferenças significantes quando comparado o primeiro com o segundo ($p=0,004$) e o terceiro períodos ($p=0,005$) (**Figura 15**).

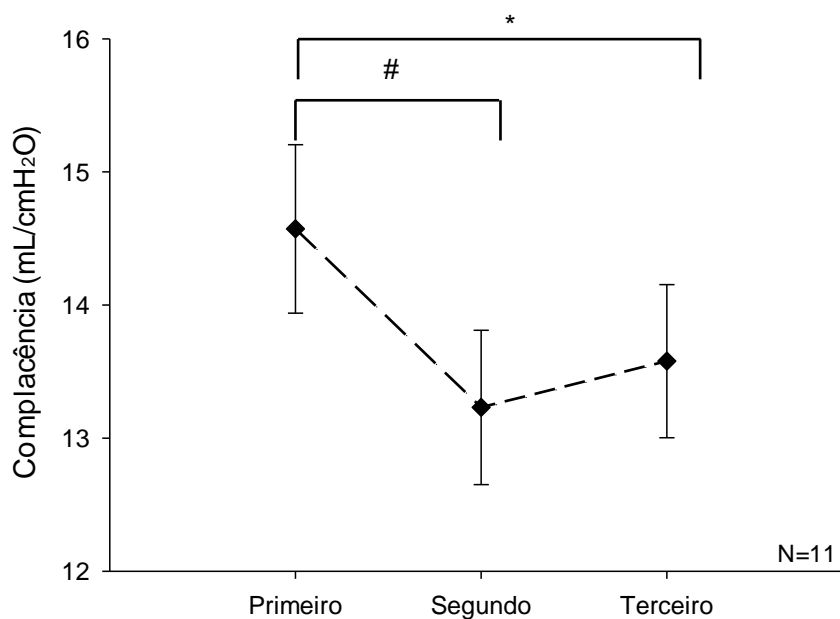


Figura 15. Complacência global no início de cada período de 1 hora, mostrando a melhora do pulmão (complacência) durante o experimento. Valores em média \pm erro padrão.

* $p=0,004$ para diferença entre primeira versus segunda estratégia; # $p=0,005$ para diferença entre primeira versus terceira estratégia.

Comparando a titulação rápida inicial com a titulação rápida realizada ao final do estudo, após os 3 períodos de ventilação mecânica, também observamos que a complacência pulmonar global estava maior no final do experimento (**Figura 16**) e a PEEP titulada no início do experimento também ficou maior ($18 \pm 1,9$ cmH₂O) em comparação com a titulação rápida ao final ($16 \pm 2,1$ cmH₂O).

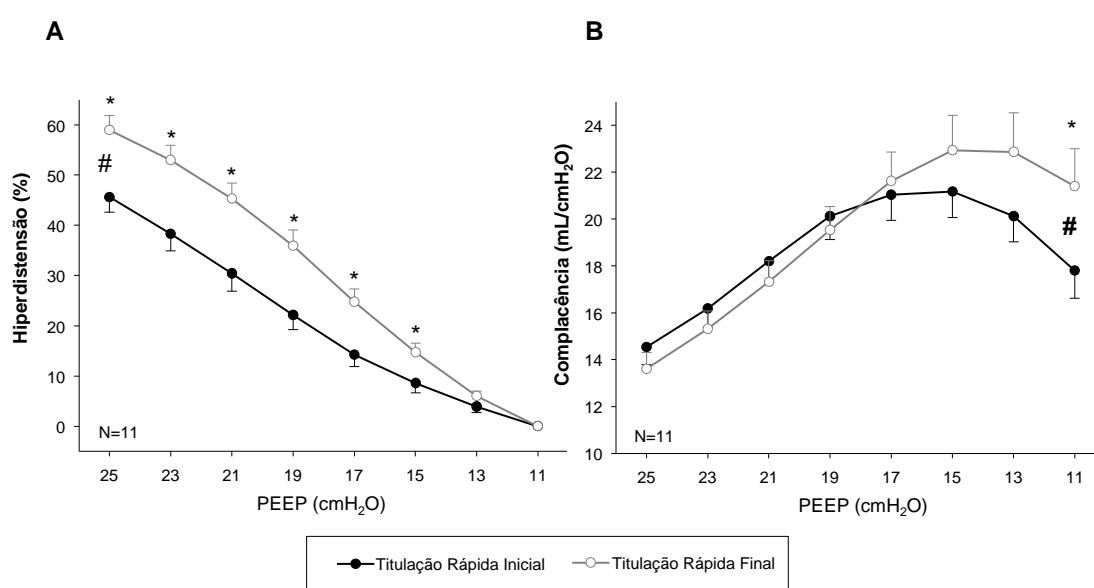


Figura 16. Hiperdistensão (A) e complacência pulmonar (B) estimada pela TIE durante manobra de titulação rápida, realizada durante o protocolo e ao final (após três períodos de 1 hora). Valores em média \pm erro padrão.

$p < 0,001$ para interação entre PEEP e tipo de manobra; * $p < 0,01$ para diferença entre as duas titulações rápidas em cada passo de PEEP.

5. DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo da titulação individualizada de PEEP em um modelo grave de SDRA foram: 1) a titulação rápida teve boa concordância com titulação lenta e causa menos hipercapnia; 2) a PEEP ótima escolhida por titulação rápida utilizando TIE (colapso recrutável inferior a 1%) conseguiu manter boa estabilidade pulmonar e oxigenação durante 1 hora de monitorização; 3) não houve diferença entre o colapso recrutável estimado pelo TIE e pela TC dinâmica; 4) não houve diferença na porcentagem de massa pulmonar não-aerada estimada pela TC dinâmica e pela TC volumétrica.

Houve boa concordância da PEEP ótima escolhida pelas duas titulações. A diferença entre titulação rápida e lenta foi pequena ($-0,6 \pm 1,2$ cmH₂O), uma vez que cada passo de titulação foi realizado com saltos de 2 cmH₂O. Nossa titulação foi gradual, comparado com outros estudos que utilizaram passos de 4 a 5 cmH₂O, com o risco de perder muita informação^(55, 64). Outros estudos mostraram boa concordância da titulação rápida com a lenta. Em um deles, 11 pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca com SDRA moderada foram submetidos a titulação lenta (tempo total de 45 minutos) e titulação rápida (menos de 7 minutos), sendo concluído que havia também uma boa correlação da PEEP ótima titulada pelas duas manobras utilizando a TIE e também não houve diferença na quantidade de colapso recrutável entre a titulação rápida e a lenta⁽⁶⁷⁾. Neste estudo pode-se constatar que a titulação rápida pode ser realizada de uma forma mais prática e fácil. Em outro estudo experimental avaliando um modelo de SDRA, foi feita a comparação da titulação em passos rápidos (30 segundos por passo) e lentos (5 minutos por passo) utilizando a elastância pulmonar como critério de escolha

da PEEP e também se observou boa concordância entre as titulações ⁽⁶⁸⁾. Outra análise, em sete pacientes com SDRA, com titulação lenta (180 segundos em cada etapa) e titulação rápida (30 segundos em cada etapa), ambos com critério de PEEP ótima através da elastância do sistema respiratório, não mostrou diferença entre as duas manobras ⁽⁶⁹⁾.

A titulação rápida demonstrou ter vantagens sobre a lenta, produzindo valores mais baixos de PaCO₂ e ETCO₂ e maiores valores de PaO₂ no final da manobra. Considerando que os animais iniciaram o experimento nas mesmas condições, no primeiro passo da PEEP (de 25 cmH₂O), a PaCO₂ já era maior na titulação lenta em relação à manobra rápida. Isto sugere que, ao final dos quatro minutos do primeiro passo da titulação lenta, quando a gasometria arterial foi coletada, os níveis de CO₂ já estavam superiores aos níveis de CO₂ após 40 segundos do mesmo passo na titulação rápida, mostrando assim a vantagem na execução rápida. Esperávamos uma melhora das variáveis hemodinâmicas quando se utilizou a titulação rápida, mas não encontramos diferença na frequência cardíaca e na pressão artéria pulmonar. Por outro lado, foi observada uma pressão arterial média mais alta durante a titulação lenta. A diferença na PAM entre as manobras pode ser explicada pelo fato de que os animais durante a titulação lenta receberam uma dose marginalmente maior de norepinefrina, o que provavelmente resultou no aumento do PAM na titulação lenta em comparação com a titulação rápida (**Tabela 2**).

O seguimento ao longo do tempo sugeriu que o critério para a PEEP ótima (colapso estimado pela TIE inferior a 1%) conseguiu manter boa estabilidade pulmonar e oxigenação durante 1 hora de monitorização (**Figura**

13), embora a complacência respiratória tenha diminuído ao longo do tempo nos 3 Grupos de PEEP. A complacência respiratória, shunt e PaO₂ no grupo PEEPTIT foram significativamente, porém discretamente, melhores quando comparados com a PEEP-2 titulada. Poucos estudos que usaram recrutamento máximo em combinação com titulação da PEEP resultaram em melhorias significativas e sustentadas na oxigenação, bem como na mecânica pulmonar⁽⁶¹⁾. No entanto, outros estudos também relataram queda na complacência respiratória ao longo do tempo durante a ventilação mecânica monótona^(64, 70, 71). Em pacientes com SDRA, esta queda na complacência respiratória e PaO₂ após 1 hora, durante VM monótona com PEEP ótima titulada por oxigenação, pode ser minimizada através da estratégia VM com PEEP ótima associada à suspiro⁽⁶⁴⁾. Em um estudo experimental em pulmões saudáveis, a associação da ventilação variável com a PEEP ótima também evitou a deterioração da mecânica pulmonar⁽⁷¹⁾.

Durante 1 hora de seguimento a estratégia PEEPTIT-2 produziu menos comprometimento hemodinâmico quando comparado com as outras duas estratégias. Em algumas condições, provavelmente a estratégia PEEPTIT-2 poderia ser clinicamente vantajosa causando mais colapso, mas com maiores PAM e débito cardíaco.

A comparação entre TC estática e dinâmica mostrou que não houve diferença entre os dois tipos de TC na porcentagem de massa pulmonar não-aerada nas PEEP 25 e 11 cmH₂O, mas houve diferença na PEEP de 11 cmH₂O entre as titulações lenta e rápida. Esta diferença também ocorreu na complacência global entre as titulações rápida e lenta. Essa diferença provavelmente se deve ao fator tempo, pois na manobra lenta o tempo de 4

minutos permite a formação de maior grau de colapso do que no tempo de 40 segundos por passo na forma rápida. De todo modo, a concordância entre os tipos de TC, parecem sugerir que a TC dinâmica, representada por uma fatia pulmonar de 19,2 mm de espessura, se comportou de maneira equivalente ao pulmão representado pela TC estática, considerada o padrão-ouro para a análise do colapso pulmonar. Também não houve diferença entre o colapso recrutável na TC dinâmica e a TIE, tanto na titulação rápida quanto na lenta, mostrando a boa correlação de ambos os métodos como relatado anteriormente ^(59, 72, 73).

5.1. Limitações

O presente estudo tem algumas limitações: 1) o tipo de estudo “crossover” pode ter influenciado os resultados da estabilidade ao longo do tempo, apesar da seqüência aleatória; 2) claramente o nosso modelo de SDRA melhorou ao longo do tempo, como podemos ver pela melhora da complacência e aumento da hiperdistensão, bem como pela menor PEEP TIT (inferior a 1% de colapso de tecido pulmonar) na titulação rápida ao final do experimento em comparação a titulação rápida com o início; 3) TIE é uma tecnologia de imagem que representa uma fatia do pulmão, mesmo que nesse estudo esta fatia foi representativa de todo o pulmão quando comparado com TC dinâmica, isto pode não ser verdade em todas as situações.

6. CONCLUSÕES

- a) A PEEP titulada pela TIE através da titulação rápida teve boa concordância com titulação lenta; a titulação rápida causou menos hipercapnia quando comparada com a titulação lenta;
- b) O colapso recrutável estimado pela TC dinâmica e pela TIE não foram diferentes, tanto na titulação lenta quanto na rápida;
- c) A PEEP ótima escolhida por titulação rápida utilizando a TIE (colapso recrutável inferior a 1% de tecido pulmonar) conseguiu manter boa estabilidade pulmonar e oxigenação durante 1 hora de monitorização.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
2. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(3):720-3.
3. Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, Jonson B. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):313-20.
4. Falke KJ, Laver MB, Kumar A, Pontoppi.H, Leith DE, Geffin B. Ventilation with End-Expiratory Pressure in Acute Lung-Disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1972;51(9):2315-&.
5. Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive care medicine*. 2011;37(12):1932-41.
6. Wang CY, Calfee CS, Paul DW, Janz DR, May AK, Zhuo H, et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*. 2014;40(3):388-96.
7. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(23):2526-33.
8. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proceedings of the Association of American Physicians*. 1998;110(6):482-8.
9. Santos CC, Zhang H, Liu M, Slutsky AS. Bench-to-bedside review: Biotrauma and modulation of the innate immune response. *Critical care*. 2005;9(3):280-6.
10. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Critical care medicine*. 1993;21(1):131-43.

11. Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-Bello G, Chi EY. Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. *Critical care medicine*. 2004;32(12):2496-501.
12. Wirtz HR, Dobbs LG. The effects of mechanical forces on lung functions. *Respiration physiology*. 2000;119(1):1-17.
13. Bilek AM, Dee KC, Gaver DP, 3rd. Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *Journal of applied physiology*. 2003;94(2):770-83.
14. Costello ML, Mathieu-Costello O, West JB. Stress failure of alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *The American review of respiratory disease*. 1992;145(6):1446-55.
15. Brackel HJ, Pedersen OF, Mulder PG, Overbeek SE, Kerrebijn KF, Bogaard JM. Central airways behave more stiffly during forced expiration in patients with asthma. *Am J Resp Crit Care*. 2000;162(3 Pt 1):896-904.
16. West JB. Invited review: pulmonary capillary stress failure. *Journal of applied physiology*. 2000;89(6):2483-9;discussion 97.
17. Hotchkiss JR, Simonson DA, Marek DJ, Marini JJ, Dries DJ. Pulmonary microvascular fracture in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2002;30(10):2368-70.
18. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2000;342(18):1334-49.
19. Cavanaugh KJ, Jr., Oswari J, Margulies SS. Role of stretch on tight junction structure in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(5):584-91.
20. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Resp Crit Care*. 1998;157(1):294-323.
21. Dreyfuss D, Saumon G. From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? *Intensive care medicine*. 1998;24(2):102-4.
22. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *The American review of respiratory disease*. 1988;137(5):1159-64.

23. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Resp Crit Care*. 1995;151(5):1568-75.
24. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003;289(16):2104-12.
25. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Resp Crit Care*. 1994;149(5):1327-34.
26. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
27. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;282(1):54-61.
28. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 1998;338(6):347-54.
29. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(5):944-52.
30. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Critical care medicine*. 2006;34(5):1311-8.
31. Gattinoni L, Carlesso E, Valenza F, Chiumello D, Caspani ML. Acute respiratory distress syndrome, the critical care paradigm: what we learned and what we forgot. *Current opinion in critical care*. 2004;10(4):272-8.

32. Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(22):2889-96.
33. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Resp Crit Care*. 2008;177(2):170-7.
34. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;299(6):646-55.
35. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45.
36. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-36.
37. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55.
38. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Resp Crit Care*. 2001;163(7):1609-13.
39. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2006;354(17):1775-86.
40. Girgis K, Hamed H, Khater Y, Kacmarek RM. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respiratory care*. 2006;51(10):1132-9.
41. Barbas CS, de Matos GF, Pincelli MP, da Rosa Borges E, Antunes T, de Barros JM, et al. Mechanical ventilation in acute respiratory failure:

- recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(1):18-28.
42. Barbas CS, de Matos GF, Okamoto V, Borges JB, Amato MB, de Carvalho CR. Lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am*. 2003;9(4):401-18, vii.
 43. Foti G, Cereda M, Sparacino ME, De Marchi L, Villa F, Pesenti A. Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive care medicine*. 2000;26(5):501-7.
 44. Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care*. 2002;165(8):1182-6.
 45. Rouby JJ. Lung overinflation. The hidden face of alveolar recruitment. *Anesthesiology*. 2003;99(1):2-4.
 46. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Resp Crit Care*. 2008;178(11):1156-63.
 47. Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care*. 2001;163(6):1444-50.
 48. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med*. 2007;35(1):214-21.
 49. Carvalho AR, Jandre FC, Pino AV, Bozza FA, Salluh JI, Rodrigues R, et al. Effects of descending positive end-expiratory pressure on lung mechanics and aeration in healthy anaesthetized piglets. *Crit Care*. 2006;10(4):R122.
 50. Carvalho AR, Jandre FC, Pino AV, Bozza FA, Salluh J, Rodrigues R, et al. Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury. *Critical care*. 2007;11(4):R86.

51. Carvalho AR, Spieth PM, Pelosi P, Vidal Melo MF, Koch T, Jandre FC, et al. Ability of dynamic airway pressure curve profile and elastance for positive end-expiratory pressure titration. *Intensive care medicine*. 2008;34(12):2291-9.
52. Takeuchi M, Goddon S, Dolhnikoff M, Shimaoka M, Hess D, Amato MB, et al. Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. *Anesthesiology*. 2002;97(3):682-92.
53. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2095-104.
54. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009;13(2):R59.
55. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, et al. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care*. 2012;16(1):R4.
56. Schmitt JM, Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. *Critical care medicine*. 2001;29(6):1154-8.
57. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Resp Crit Care*. 2001;164(9):1701-11.
58. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive care medicine*. 2009;35(6):1132-7.
59. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Carames MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Resp Crit Care*. 2004;169(7):791-800.

60. Kunst PWA, Bohm SH, de Anda GV, Amato MBP, Lachmann B, Postmus PE, et al. Regional pressure volume curves by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury. *Critical Care Medicine*. 2000;28(1):178-83.
61. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):268-78.
62. Papadakos PJ, Lachmann B. The open lung concept of mechanical ventilation: the role of recruitment and stabilization. *Critical care clinics*. 2007;23(2):241-50, ix-x.
63. Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):69-78.
64. Badet M, Bayle F, Richard JC, Guerin C. Comparison of optimal positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during lung-protective mechanical ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2009;54(7):847-54.
65. Gomes S. Validação de um modelo suíno da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave e persistente [Doutorado]. . São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
66. Reske AW, Rau A, Reske AP, Koziol M, Gottwald B, Alef M, et al. Extrapolation in the analysis of lung aeration by computed tomography: a validation study. *Crit Care*. 2011;15(6):R279.
67. Nakamura MAM, Hajar LA, Glas FRBG, Oritz TA, Amato MBP. Positive end expiratory pressure titration at bedside using electrical impedance tomography [abstract]. *Intensive Care Medicine Experimental* 2016;4(suppl 1):126-7.
68. Carvalho NS, Jardim-Neto AC, Mancin VGL, Paula LF, Casulari G, Zin WA, et al. Time-dependence influence on the hemodynamic repercussions and positive end-expiratory pressure titration [abstract]. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2010;36(suppl 2):S94.
69. Bergamini BC, Carvalho NS, Medeiros DM, Bozza FA, Giannella-Neto A, Carvalho AR. Time-Dependence Influence On Mechanical Properties Of

The Respiratory System In Two Strategies For Decremental Positive End-Expiratory Pressure Titration [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A1685.

70. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(1):32-42.
71. Camilo LM, Avila MB, Cruz LF, Ribeiro GC, Spieth PM, Reske AA, et al. Positive end-expiratory pressure and variable ventilation in lung-healthy rats under general anesthesia. *PloS one*. 2014;9(11):e110817.
72. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, et al. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *Journal of applied physiology*. 2002;93(2):660-6.
73. Wolf SJ, Reske AP, Hammermuller S, Costa EL, Spieth PM, Hepp P, et al. Correlation of lung collapse and gas exchange - a computer tomographic study in sheep and pigs with atelectasis in otherwise normal lungs. *PloS one*. 2015;10(8):e0135272.