



COPPE/UFRJ

MONITORIZAÇÃO DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA DE CAMUNDONGOS
DURANTE VENTILAÇÃO ARTIFICIAL

Fernanda Jorge de Albuquerque

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Antonio Giannella Neto

Frederico Caetano Jandre de Assis
Tavares

Rio de Janeiro

Junho de 2010

MONITORIZAÇÃO DA MECÂNICA VENTILATÓRIA DE CAMUNDONGOS
DURANTE VENTILAÇÃO ARTIFICIAL: PROJETO E ENSAIO

Fernanda Jorge de Albuquerque

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Antonio Giannella Neto, D.Sc.

Prof. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares, D.Sc.

Prof. Alexandre Visintainer Pino, D.Sc.

Prof. Walter Araújo Zin, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

JUNHO DE 2010

Albuquerque, Fernanda Jorge de

Monitorização da Mecânica Respiratória de Camundongos durante Ventilação Artificial/ Fernanda Jorge de Albuquerque. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2010.

XI, 87 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Antonio Giannella-Neto

Frederico Caetano Jandre de Assis
Tavares

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2010.

Referencias Bibliográficas: p. 69-75.

1. Monitorização 2. Mecânica Respiratória de camundongos 3. Ventilação Mecânica. I. Giannella-Neto, Antonio, *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

DEDICATÓRIA:

Aos meus pais, minha irmã e meu namorado por todo o apoio, carinho e amor a mim dedicados. E a minha avó Alice pela sua fé e amor incondicional às suas netas enquanto estava entre nós.

AGRADECIMENTOS:

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por toda proteção ao longo dessa trajetória. Aos meus momentos de fé que me ajudaram a ter força e superar todas as dificuldades e a crescer ao longo do meu caminho.

À minha mãe, meu exemplo de integridade e força. Ao meu pai, por todo o apoio e carinho. Muito obrigada aos dois pelos seus conselhos e pelo grande amor e dedicação ao longo de toda minha vida. Obrigada à minha irmã, meu exemplo, que sempre esteve do meu lado e sempre foi minha melhor amiga em todos os momentos. Agradeço ao meu namorado, Zé Paulo, por todo seu apoio e incentivo em todos os momentos que precisei, ter tido você ao longo dessa jornada foi a melhor coisa que poderia ter me acontecido. O amor e carinho de vocês foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Agradeço ao meu eterno Argos e Pamela pela alegria que trazem ao meu dia-a-dia.

À minha avó Alice, que eu perdi durante o mestrado, mas que deixou seu exemplo de força e de muita fé. Obrigada vó pelo seu amor incondicional e por todos os momentos de alegria que pude passar ao seu lado. Nunca vou te esquecer.

Aos meus tios, Regina e Ricardo, que sempre estiveram presentes ao longo de toda minha vida. Muito obrigada pelo apoio e conselhos, vocês também são minha família e minha base.

A todos os professores do PEB, e em especial, ao professor Antonio Giannella, pela dedicação e paciência.

Agradeço também ao Luciano Tahiro Kagami, pelo auxílio e por sempre estar disposto a resolver meus problemas. Agradeço também aos amigos Alexandre e Gabriel por toda a ajuda e dedicação ao longo dessa jornada. Muito obrigada.

Aos amigos que fiz no PEB, Fabiana, Carol, Gaby, Beta, Ângelo, João, Camila, Patrícia, Thiago, Marcelo, Bruno, e, em especial, a amiga Ana, que dividiu comigo todos os momentos alegres e difíceis, sempre pronta a me confortar. Muito obrigada.

As minhas amigas Cíntia, Thati, Kenia, Kátia, Marcele e Júlia, muito obrigada por todos esses anos de amizade e carinho, trago todas vocês comigo sempre.

Ao CAPES pelo auxílio financeiro.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

MONITORIZAÇÃO DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA DE CAMUNDONGOS DURANTE VENTILAÇÃO ARTIFICIAL

Fernanda Jorge de Albuquerque

Junho/2010

Orientadores: Antonio Giannella-Neto

Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Programa: Engenharia Biomédica

Este trabalho visou o projeto, realização e ensaio de um sistema de monitorização da mecânica respiratória de camundongos adequado às reduzidas amplitudes de volume e fluxo envolvidos na ventilação mecânica (VM) desses animais. Foram empregados 2 pneumotacógrafos para reduzir o espaço morto. Inicialmente, realizou-se simulação computacional do sistema experimental para avaliar a instrumentação empregada. Nesta, identificou-se a necessidade de correção do fluxo medido, realizada através de um atraso puro. Seguiram-se ensaios *in vitro* e *in vivo*. Os ensaios *in vitro* empregaram um modelo físico com complacência, resistência e inertância conhecidas. No ensaio *in vitro*, as estimativas dos componentes mecânicos empregando a equação do movimento do sistema respiratório com ou sem a inclusão de inertância mostraram: a) a resistência e a complacência foram pouco influenciadas pela inclusão de um componente inercial e adequadamente identificadas; b) a inertância não foi bem identificada principalmente com a correção do fluxo indicada pela simulação. Os ensaios *in vivo* reproduziram os resultados dos ensaios *in vitro*. Na hipótese de linearidade dos parâmetros mecânicos, os ensaios *in vitro* indicaram que em VM, até a frequência respiratória de 120 incursões por minuto, as estimativas de resistência e complacência apresentaram exatidão de cerca de $\pm 5\%$, não sendo necessária a inclusão da inertância.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

MONITORING OF MICE RESPIRATORY MECHANICS DURING ARTIFICIAL VENTILATION

Fernanda Jorge de Albuquerque

June/2010

Advisors: Antonio Giannella-Neto

Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Department: Biomedical Engineering

This work aimed to design, implement and test a respiratory mechanics monitoring system for mice suitable to the reduced volume and flow amplitudes related to the mechanical ventilation (MV) of these animals. Two pneumotachographs were employed to reduce the dead space. Initially, a computational simulation of the experimental system was carried out to evaluate the employed instrumentation. In this, the need to correct the measured flow was identified, carried out through a pure delay. Following *in vitro* and *in vivo* tests took place. The *in vitro* tests employed a physical model with known compliance, resistance and inertance. On *in vitro* trial, the estimates of the mechanical components using the equation of motion of the respiratory system with or without the inclusion of a inertance showed: a) the resistance and compliance were not much influenced by the inclusion of a inertial component and were properly identified, b) the inertance was not well identified mainly with the correction of the flow indicated by the simulation. The *in vivo* trials reproduced the results of the *in vitro* tests. Considering the hypothesis of linearity for the mechanical parameters, the *in vitro* tests indicated that in MV, up to a respiratory rate of 120 breaths per minute, the estimates of resistance and compliance showed an accuracy of about $\pm 5\%$, not requiring the inclusion of the inertance.

SUMÁRIO

Lista de Símbolos	xi
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	3
2. Revisão da Literatura.....	4
2.1. Mecânica Respiratória	4
2.1.1. Propriedades Elásticas do SR	4
2.1.2. Resistência	5
2.2. Monitorização da Mecânica Respiratória para minimizar o processo de lesão.....	6
2.2.1. Modelos Matemáticos.....	7
2.2.2. Estimativa dos parâmetros de mecânica respiratória.....	9
2.3. Ventilação Mecânica em pequenos animais	9
2.3.1 Lesão induzida pela ventilação artificial	10
2.3.2. Monitorização da Mecânica respiratória de camundongos.	11
2.4. Mecânica Respiratória de camundongos	13
3. Materiais e Métodos	19
3.1. Sistema Experimental	19
3.2. Projeto e Construção dos Pneumotacógrafos	19
3.3. Calibração dos Pneumotacógrafos.....	26
3.4. Modelagem e Simulação Numérica do Sistema de Monitorização	28
3.5. Modelo Físico do Sistema Respiratório de Camundongos.....	31
3.6. Ensaio com o Modelo Físico do Sistema Respiratório de Camundongos.....	35
3.7. Ensaio piloto com o animal	36
3.7.1. Montagem experimental e preparação dos animais.....	37
3.7.2. Protocolo de ventilação	38

3.7.3. Processamento dos sinais	38
4. Resultados.....	43
4.1. Calibração dos Pneumotacógrafos e Transdutores de pressão	43
4.1.1. Calibração dos pneumotacógrafos com o sistema sem aquecimento	43
4.1.2. Calibração dos pneumotacógrafos com o sistema aquecido	45
4.1.3. Calibração dos transdutores de pressão	46
4.2. Simulação Numérica do Sistema de Monitorização.....	47
4.3. Modelo Físico do SR	51
4.4. Ensaios com o modelo físico	54
4.5. Ensaios <i>in vivo</i>	56
4.5.1. Correção dos volumes inspiratório e expiratório.....	56
4.5.2. Estimativas das propriedades mecânicas do SR.....	56
5. Discussão dos Resultados.....	61
5.1. Pneumotacógrafos	61
5.2. Simulação Numérica do Sistema de Monitorização.....	61
5.2.1. Emprego do atraso temporal no sinal de fluxo	61
5.2.2. Espaço morto instrumental	62
5.3. Modelo Físico do SR	63
5.4. Ensaios com o modelo físico do SR	63
5.5. Ensaios <i>in vivo</i>	64
5.5.1. Análise das propriedades mecânicas do SR	64
5.5.2. Influência do componente inercial nas estimativas das propriedades mecânicas do SR	66
5.5.3. Comportamento das propriedades mecânicas do SR com o emprego do atraso do sinal de fluxo	67
6. Conclusão	68

7. Referências	69
APÊNDICE 1	76
APÊNDICE 2	82

Lista de Símbolos

Símbolo Significado

C_{sr}	Complacência do sistema respiratório
CRF	Capacidade Residual Funcional
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CV	Capacidade Vital
E_{sr}	Elastância do sistema respiratório
E_p	Elastância pulmonar
E_1	Componente elástico independente do volume
$E_2.V$	Componente elástico dependente do volume
FR	Frequência Respiratória
I_{sr}	Inertância do sistema respiratório
MLU	Modelo Linear Unicompartimental
MMQ	Método dos Mínimos Quadrados
MVD	Modelo Volume Dependente
P_{ao}	Pressão de abertura de vias aéreas
PEEP	Pressão Positiva ao Final da Expiração
P_{el}	Pressão elástica
P_{motriz}	Pressão motriz do sistema respiratório
P_o	Pressão residual ao final da expiração
P_{pl}	Pressão pleural
PV	Curva pressão <i>versus</i> volume
ΔP	Variação de Pressão
R_{sr}	Resistência do sistema respiratório
Re	Número de Reynolds
SR	Sistema Respiratório
VILI	Lesão induzida pela ventilação mecânica (Ventilator Induced Lung Injury)
V	Volume
V_T	Volume corrente
VM	Ventilação Mecânica
\dot{V}	Fluxo (neste estudo considerou-se vazão = fluxo)
\ddot{V}	Derivada temporal do fluxo
ΔV	Variação de volume

1. Introdução

A ventilação mecânica (VM) tem por objetivo principal promover adequada troca gasosa em situações de comprometimento da função respiratória normal (ANÔNIMO, 2000). Entretanto, a VM aplicada de forma inadequada pode trazer danos aos pulmões, a denominada lesão induzida pelo ventilador (ventilator induced lung injury - VILI) (AMATO *et al.*, 1998). Os fatores que contribuem para o desenvolvimento de VILI incluem a hiperdistensão alveolar (HD) e o recrutamento alveolar cíclico (RC) (RICHARD *et al.*, 2001). A análise da mecânica respiratória e a identificação da HD têm sido subsídios importantes no acompanhamento do comportamento do sistema respiratório (SR) durante a VM (VIEIRA, 1999, KARASON *et al.*, 2001, MODESTO, 2006).

Um método utilizado nas estimativas dos parâmetros da mecânica respiratória é o método de regressão linear múltipla (RLM), utilizando o método dos mínimos quadrados (MMQ), a partir de modelos da equação de movimento do SR (PINO, 2004). O modelo linear unicompartimental (MLU) relaciona os parâmetros de pressão, volume e fluxo às propriedades mecânicas do SR. Modelos mais complexos que incluam componentes não-lineares e inércia têm mostrado grande relevância nas estimativas dos parâmetros ventilatórios e nos índices de HD e RC (KANO *et al.*, 1994, PINO, 2004, MODESTO, 2006, PACHECO, 2007).

Em vista da importância da monitorização das propriedades mecânicas do SR na ventilação artificial, diversos estudos experimentais devem ser desenvolvidos em VM, particularmente na prevenção das lesões induzidas pela ventilação artificial.

Grande parte da compreensão dos mecanismos de doenças pulmonares, dos efeitos de drogas, de mediadores bioquímicos e agentes infecciosos provém de estudos utilizando pequenos animais, e em particular, o camundongo (BATES & IRVIN, 2003). O emprego desse animal é justificado pelo amplo conhecimento de seu sistema imunológico, vasto banco de reagentes disponíveis, curto ciclo reprodutivo, genoma satisfatoriamente caracterizado e, entre outros fatores, o econômico (TU *et al.*, 1995, DRAZEN *et al.*, 1999, GELFAND, 2002).

Diferentes técnicas aplicadas na monitorização da mecânica respiratória em pequenos animais utilizam-se de distintos métodos e aspectos da função pulmonar (DRAZEN *et al.*, 1999). Um método bastante utilizado nas estimativas das propriedades mecânicas do SR do camundongo é a pausa ao final da inspiração, ou método da

oclusão, realizada em animais anestesiados e submetidos à VM. O período de pausa resulta em estabilização da pressão inspiratória, chamada de pressão de platô; a relação entre o volume e a pressão de platô fornece estimativas da complacência estática do SR. A resistência é calculada a partir da divisão da diferença de pressão obtida na presença e ausência de fluxo pela magnitude do fluxo inspiratório. Entretanto, o uso de pausas não permite a realização de medidas contínuas das propriedades mecânicas do SR (DRAZEN *et al.*, 1999, SLY *et al.*, 2004).

O uso da equação do movimento permite o cálculo da resistência e complacência pulmonar dinâmica a partir dos parâmetros de fluxo, volume e pressão; este método diferencia-se das técnicas que fornecem estimativas estáticas pela possibilidade de se empregar modelos mais complexos, com inclusão de termos resistivos e elásticos não-lineares e componente inercial (PACHECO, 2007). A utilização de sensores e transdutores para medição desses parâmetros no camundongo deve atender à pequena faixa de valores envolvidos, como volumes correntes de 0,2 ml e fluxos de 2 ml/s (DRAZEN *et al.*, 1999, SCHUESSLER & BATES, 1995, LUNDBLAD *et al.*, 2002).

Um recurso utilizado para obtenção dos parâmetros de volume e fluxo na avaliação da mecânica pulmonar de camundongos é a pletismografia (DRAZEN *et al.*, 1999, LUNDBLAD *et al.*, 2002), que permite a obtenção do volume pulmonar a partir da sua relação com as variações de pressão no pletismógrafo. O fluxo então é obtido a partir da derivada temporal do volume. Tomografia computadorizada e método de diluição gasosa também são recursos utilizados na medição dos volumes pulmonares nesses animais (LAI & CHOU, 2000, MITZNER *et al.*, 2001).

Outra técnica utilizada na avaliação da mecânica respiratória de camundongos é a técnica de oscilações forçadas (em inglês FOT). Estimativas da impedância do SR (Z_{SR}), representada pela resistência, complacência e inertância respiratórias em função da frequência, são obtidas a partir da relação entre as oscilações de pressão aplicadas no SR do animal e as oscilações de fluxo resultantes (TOMIOKA *et al.*, 2002, IRVIN & BATES, 2003, GLAAB *et al.*, 2007, SLY *et al.*, 2003). A desvantagem desse método relaciona-se à possibilidade de medidas que não correspondam às fisiológicas, provenientes do uso de frequências superiores à frequência respiratória (FR) do animal (DRAZEN *et al.*, 1999).

A estimativa das propriedades mecânicas do SR a partir do FOT e da equação do movimento exige a utilização de dispositivos como sensores de fluxo e transdutores de pressão adequados às dimensões do SR do animal (BELLIDO, 1994, DRAZEN *et al.*,

1999). O uso de pneumotacógrafos na medição de fluxos e volumes pulmonares de camundongos deve ser baseado em princípios como os de mínimo espaço morto, menor variação de pressão mensurável, fluxo laminar e mínima interferência na mecânica respiratória do animal (GIANNELLA-NETO *et al.*, 1998).

A avaliação da mecânica respiratória em um animal tão pequeno como o camundongo requer a superação de alguns desafios técnicos (IRVIN & BATES, 2003), o que pode ser exemplificado pela redução em até 1000 vezes na medição de alguns valores, como é o caso do volume corrente (V_T) (BELLIDO, 1994).

Dessa forma, torna-se necessária a realização de estudos mais específicos para monitorização eficiente e segura da mecânica respiratória de camundongos, visando a sua aplicação como modelo em estudos experimentais na prevenção de lesões induzidas pela VM

1.1. Objetivos

A pesquisa proposta tem como objetivo geral a monitorização da mecânica respiratória de camundongos.

Objetivos específicos:

-Simulação computacional e desenvolvimento de um sistema experimental que possibilite a monitorização da mecânica respiratória de camundongos durante VM.

-Montagem de um sistema experimental buscando a redução do espaço morto adicional através da inclusão de dois pneumotacógrafos inspiratório e expiratório

-Avaliação da acurácia na identificação dos parâmetros da mecânica respiratória obtidos com o sistema implementado.

2. Revisão da Literatura

2.1. Mecânica Respiratória

A avaliação da mecânica respiratória é um importante subsídio no acompanhamento da função pulmonar de pacientes submetidos à VM, a partir do controle dos parâmetros ventilatórios na prevenção de VILI (KANO *et al.*, 1994, DREYFUSS & SAUMON, 1998). Portanto, para promoção de um bom suporte ventilatório torna-se primordial o conhecimento da mecânica do SR e de seus componentes.

2.1.1. Propriedades Elásticas do SR

As características elásticas do SR são modeladas pela elastância (E_{sr}). A inclinação da curva Pressão *versus* Volume (curva PV) ou a relação entre a variação do volume de ar mobilizado (ΔV) e da pressão elástica (ΔP_{el}) determinam a complacência do SR (C_{sr}). A E_{sr} se apresenta, matematicamente, como o recíproco da C_{sr} (equações 1 e 2).

$$C_{sr} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{el}} \quad (1)$$

$$E_{sr} = \frac{1}{C_{sr}} \quad (2)$$

Um fator determinante nas características elásticas do pulmão é a tensão superficial nos alvéolos, proveniente da interface ar-líquido, que contribui, em grande parte, com a força de retração pulmonar. Essa tensão pode ser reduzida pela ação do surfactante, levando a um aumento da complacência alveolar. Determinadas situações, em que há redução da produção ou ineficiência da ação do surfactante, levam ao aparecimento de atelectasias, gerando um conseqüente aumento na elastância e

incremento de tensão alveolar nas regiões vizinhas às áreas colapsadas (DREYFUSS & SAUMON, 1998).

2.1.2. Resistência

A resistência do SR é constituída por uma parcela de resistência proveniente do atrito causado pela movimentação dos tecidos da parede torácica e do pulmão, e pela resistência resultante da passagem de ar pelas vias aéreas.

A partir do princípio de que o ar é um fluido, os conceitos de mecânica dos fluidos podem ser aplicados pela resistência ao movimento dos fluidos em tubos cilíndricos e rígidos. Quando o ar flui por um tubo gera uma diferença de pressão entre as extremidades do mesmo, diferença essa que depende do padrão de fluxo: laminar, transicional ou turbulento. Os baixos fluxos aéreos fluem paralelamente às paredes do tubo e são denominados fluxos laminares (AULER *et al.*, 1998, SCANLAN *et al.*, 2000).

O princípio de Hagen-Poiseuille, para fluxos laminares em tubos cilíndricos, esquematiza a dependência entre essa diferença de pressão, o comprimento, o raio do tubo e a viscosidade do fluido (equação 3).

$$\Delta P = \frac{8 \times L \times \eta \times \dot{V}}{\pi \times r^4} \quad (3)$$

Onde ΔP é a diferença de pressão entre as extremidades do tubo, \dot{V} é o fluxo, L é o comprimento do tubo, r o raio e η a viscosidade do fluido.

A resistência ao fluxo (R) representa a relação entre ΔP e \dot{V} . A partir da equação 3, pode-se observar a dependência entre as características do tubo e do fluido e a resistência ao fluxo (equação 4).

$$R = \frac{8 \times L \times \eta}{\pi \times r^4} \quad (4)$$

Com o aumento da velocidade, as linhas de fluxos deixam de fluir concentricamente, se desintegram e comportam-se de maneira desorganizada, assumindo o padrão de fluxo turbilhonar. A presença de ramificações ao longo do tubo

também contribui para a transição de fluxo laminar para turbulento. Para que se possa determinar se o fluxo é laminar ou turbulento utiliza-se um número adimensional, chamado Número de Reynolds (Re), expresso pela equação 5.

$$\text{Re} = \frac{2 \times r \times v \times \rho}{\eta} \quad (5)$$

Onde v é a velocidade média e ρ a densidade do fluido.

Para tubos cilíndricos e rígidos, valores de Re menores ou iguais a 2000 indicam a existência de fluxo laminar; fluxos turbulentos ocorrem, geralmente, para Re superiores a 2000.

No SR, a árvore traqueobrônquica se constitui em uma rede de tubos de calibres variados e ramificações, e o fluxo laminar tende a ocorrer nos bronquíolos terminais. Ao se aproximar da traquéia, a velocidade do fluxo aumenta e as linhas de fluxo tornam-se desorganizadas, aumentando a tendência ao turbilhonamento. Nas regiões de velocidade intermediária predomina o fluxo de transição, que apresenta características tanto do regime de fluxo laminar quanto do regime turbilhonar.

2.2. Monitorização da Mecânica Respiratória para minimizar o processo de lesão.

Os pacientes submetidos à VM encontram-se vulneráveis a numerosas complicações provenientes da doença de base ou de lesões induzidas pela própria ventilação artificial; e os cuidados a esses pacientes requerem atenção especial em relação à monitorização da sua mecânica respiratória.

A monitorização contínua da função pulmonar tem sido apontada como um importante subsídio na prevenção de lesões induzidas pela VM, resultantes dos processos de HD e RC das unidades alveolares (AULER *et al.*, 1998, KARASON *et al.*, 2001).

A avaliação da elastância e resistência do SR a partir dos parâmetros de volume, fluxo e pressão são apontados como instrumentos válidos na prevenção de lesão (DUGGAN & KAVANAGH, 2005). A análise da regressão linear múltipla (RLM), utilizando o método dos mínimos quadrados (MMQ), surge como alternativa na

estimativa dos parâmetros da mecânica respiratória, utilizando modelos aplicativos da equação do movimento.

2.2.1. Modelos Matemáticos

A combinação dos elementos resistivo e elástico, com parâmetros de fluxo, volume e pressão pode ser expressa pela equação do movimento do SR, a partir do modelo linear unicompartimental (MLU), modelo mais simples da mecânica do SR (PINO, 2004). A Figura 2.1 ilustra este modelo, onde a resistência ao fluxo é obtida pelas características do tubo, e a elasticidade pelas características de oposição ao enchimento do balão.

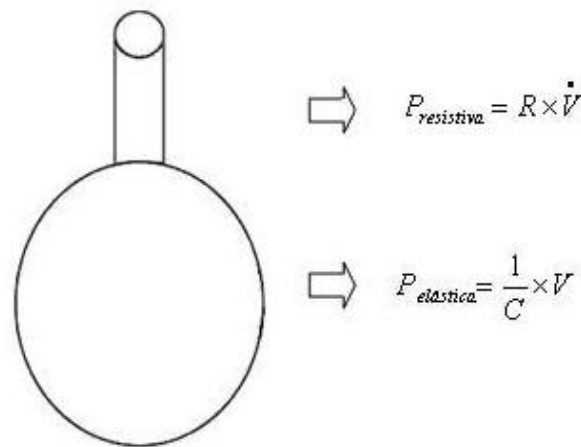


Figura 2.1. Modelo Linear Unicompartimental do sistema respiratório.

O modelo da Figura 2.1 estabelece uma relação linear entre pressão e volume, bem como entre pressão e fluxo, expressa pela equação 6:

$$P_{motriz} = R_{sr} \times \dot{V} + E_{sr} \times V + P_o \quad (6)$$

Onde P_{motriz} é a pressão motriz do SR, que movimenta o ar para as vias aéreas, R_{sr} é a resistência e E_{sr} a elastância do SR, \dot{V} é o fluxo, V o volume e P_o a pressão residual ao final da expiração.

O modelo descrito atende de forma simples a relação entre pressão, vazão e volume. Alterações no modelo podem ser necessárias para descrição do comportamento

das propriedades mecânicas não lineares do SR, como a resistência dependente da vazão e o comportamento elástico não linear, o modelo volume dependente (MVD). A inclusão da parcela que descreve o comportamento não linear resistivo no MLU pode ser descrita a partir pela equação 7:

$$P_{motriz} = (K_1 + K_2 \times \left| \dot{V} \right|) \times \dot{V} + E_{sr} \times V + P_o \quad (7)$$

Onde K_1 e $K_2 \times \left| \dot{V} \right|$ são os termos resistivos independente e dependente de fluxo, respectivamente.

O MVD foi proposto por KANO *et al.* (1994) com a inclusão do componente não-linear de elastância, conforme descrito pela equação 8:

$$P_{motriz} = R_{sr} \times \dot{V} + (E_1 + E_2 \times V) \times V + P_o \quad (8)$$

Onde E_1 é a elastância independente do volume e $E_2 \times V$ é a elastância dependente do volume.

O componente de inércia do sistema respiratório é frequentemente considerado desprezível em padrão ventilatório espontâneo, sendo significante apenas em altas frequências respiratórias (MEAD, 1961), o que sugere a inclusão desse componente nos modelos de equação do movimento no presente estudo envolvendo pequenos animais (equações 9, 10 e 11).

$$P_{motriz} = R_{sr} \times \dot{V} + E_{sr} \times V + In \times \ddot{V} + P_o \quad (9)$$

$$P_{motriz} = R_{sr} \times \dot{V} + (E_1 + E_2 \times V) \times V + In \times \ddot{V} + P_o \quad (10)$$

$$P_{motriz} = (K_1 + K_2 \times \left| \dot{V} \right|) \times \dot{V} + E_{sr} \times V + In \times \ddot{V} + P_o \quad (11)$$

Onde In é a inertância do SR e \ddot{V} a derivada temporal do fluxo.

2.2.2. Estimativa dos parâmetros de mecânica respiratória

As propriedades mecânicas do SR podem ser obtidas pelo MMQ, como solução de sistemas de equações lineares, onde a solução desejada é aquela que minimiza uma função de erro quadrático. Para identificação dos parâmetros de mecânica respiratória com o MMQ, o modelo de regressão linear é construído a partir dos modelos matemáticos da equação de movimento. O primeiro estudo a aplicar este método na identificação dos parâmetros de mecânica respiratória foi realizado por WALD *et al.* (1969).

As estimativas de mecânica respiratória são comparadas aos valores medidos por meio de um coeficiente de determinação (r^2) e pela variância dos resíduos (s^2), o que permite uma avaliação da qualidade do ajuste do modelo.

$$\text{Exemplo: } P_{motriz} = R_{sr} \times \dot{V} + E_{sr} \times V + P_o$$

$$\begin{bmatrix} P_1 \\ P_2 \\ \bullet \\ P_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \dot{V}_1 & V_1 & 1 \\ \dot{V}_2 & V_2 & 1 \\ \bullet & \bullet & \bullet \\ \dot{V}_n & V_n & 1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} R_{sr} \\ E_{sr} \\ P_o \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \bullet \\ \varepsilon_n \end{bmatrix}$$

Onde ε é o erro entre a pressão motriz medida e a pressão motriz estimada pelo modelo matemático.

Este método requer menores cuidados para aplicação, não depende da colaboração do paciente e não se limita a formas de onda específicas do sinal de vazão (MODESTO, 2006).

2.3. Ventilação Mecânica em pequenos animais

Atualmente, grande parte dos estudos realizados em VM e do entendimento dos mecanismos de doenças pulmonares provém de experimentos em pequenos animais. A utilização deste modelo animal pode ser justificada pelo amplo conhecimento do seu

genoma e sistema imunológico, curto ciclo reprodutivo, possibilidade de modificações genéticas e, dentre outros fatores, o baixo custo para obtenção e manutenção destes animais (BATES & IRVIN, 2003, GLAAB *et al.*, 2007). Entretanto, diversos estudos relatam uma maior susceptibilidade dos pequenos animais às lesões induzidas pela ventilação artificial (JOHN *et al.*, 1980, DREYFUSS *et al.*, 1988, TSUNO *et al.*, 1990, DREYFUSS & SAUMON, 1998).

2.3.1 Lesão induzida pela ventilação artificial

Padrões de lesão provenientes do uso da VM observados em animais de maior porte requerem um período maior de exposição à VM, quando comparados ao tempo de exposição em pequenos animais (JOHN *et al.*, 1980, TSUNO *et al.*, 1990). Demonstrações de aumento da permeabilidade, edema e outros sinais indicativos de VILI foram mais facilmente observados em pequenos animais como camundongos e ratos, em comparação ao aparecimento de lesão em animais de maior porte, como porcos e carneiros, durante VM a altos níveis de pressão (DREYFUSS & SAUMON, 1998).

A indução de VILI, em estudos com animais, demonstrou o aparecimento de atelectasias e congestão severa, provenientes do edema resultante da lesão, cujo grau variou de acordo com a magnitude do pico de pressão e tempo de exposição à ventilação (DREYFUSS & SAUMON, 1998).

Em face dos achados relacionados à utilização de pequenos animais nos experimentos em VM, ressalta-se a importância da monitorização da sua mecânica respiratória como auxílio à prevenção de lesão, a partir do conhecimento das propriedades e particularidades do seu SR. Contudo, as magnitudes dos sinais envolvidos na ventilação de animais tão pequenos, como o camundongo, representam barreiras na monitorização da sua mecânica respiratória, pela faixa de parâmetros ventilatórios, como os baixos valores de fluxo e volume (GIANNELLA-NETO *et al.*, 1998, BATES & IRVIN, 2003, FONSECA, 2005).

2.3.2. Monitorização da Mecânica respiratória de camundongos.

Diferentes métodos e técnicas são aplicados na monitorização da mecânica respiratória de camundongos. A utilização de fluxo inspiratório constante associado à pausa inspiratória é um método bastante utilizado na medição das propriedades mecânicas do SR destes animais, em estudos com camundongos anestesiados e ventilados artificialmente (EWART *et al.*, 1995, SLY *et al.*, 2004).

A pausa ao final da inspiração permite a determinação da complacência estática do SR, a partir da relação entre o volume corrente (V_T) e a pressão inspiratória final, ou pressão de platô. A resistência do SR é calculada pela relação entre a diferença de pressão na ausência e presença de fluxo e a magnitude do fluxo inspiratório, excluindo-se, em ambos os casos, a pressão residual ao final de expiração (DRAZEN *et al.*, 1999).

Estimativas da resistência e complacência dinâmica do SR do camundongo podem ser obtidas a partir dos parâmetros de fluxo, volume e pressão de abertura de vias aéreas, através da equação do movimento do SR (equação 6) e das suas variantes, com inclusão de componentes não-lineares e inertivo. (DRAZEN *et al.*, 1999, IRVIN & BATES, 2003, SLY *et al.*, 2004) .

A mensuração do parâmetro de fluxo em camundongos necessita de grande cuidado com a instrumentação, pois os sensores de fluxo e pressão utilizados devem atender adequadamente a pequena faixa de valores apresentada pelo animal, sem interferir nas propriedades do seu SR (BELLIDO, 1994, DRAZEN *et al.*, 1999).

Um recurso bastante utilizado na tentativa de minimizar possíveis vieses introduzidos pela miniaturização de sensores de fluxos adequados aos parâmetros ventilatórios do camundongo é o uso da pletismografia (DRAZEN *et al.*, 1999, LUNDBLAD *et al.*, 2002). O animal é colocado em um pletismógrafo e mudanças na pressão do mesmo (assumindo-se manutenção de condições isotérmicas) seriam proporcionais à variação do volume pulmonar. Dessa maneira, o fluxo é calculado a partir da derivada temporal do volume. Técnicas como a diluição gasosa e tomografia computadorizada também são utilizadas na medição de volumes e capacidades pulmonares em camundongos, para análises distintas da função pulmonar (LAI & CHOU, 2000, MITZNER *et al.*, 2001).

A mensuração da pressão transpulmonar, visando a avaliação da mecânica do pulmão e da parede torácica, exige a medida da pressão pleural, obtida em humanos e animais de maior porte através da inserção de balão esofágico. Em camundongos, esta

medida é usualmente estimada a partir de procedimentos cirúrgicos para abertura de caixa torácica (EWART *et al.*, 1995, DRAZEN *et al.*, 1999, GELFAND, 2002, SLY *et al.*, 2003).

Um outro componente do SR é a inertância, que representa a medida da tendência do SR em se opor às mudanças do fluxo aéreo. Na FR espontânea ou utilizada na VM em humanos, os efeitos da inertância são considerados desprezíveis, não sendo empregada nos cálculos de estimativa das propriedades mecânicas respiratórias. Porém, em condições de FR elevada, a presença da inertância pode promover influência nas estimativas dos componentes resistivos e elásticos do SR.

Um estudo realizado por LANTERI *et al.*, (1999) mostrou a influência desse componente nas estimativas de resistência e elastância do SR. Para tal, foram utilizados filhotes de cães ventilados com FR entre 12 e 120 i.p.m., mostrando que a inclusão do componente inertivo no MLU pode promover influência nessas estimativas em frequências superiores a 42 i.p.m.

Dessa forma, propriedades inerciais podem apresentar influência nas estimativas dos parâmetros mecânicos do SR de camundongos, uma vez que a FR apresentada por esses animais encontra-se na faixa de 90 a 200 i.p.m. Entretanto, grande parte dos estudos de mecânica respiratória de camundongos não relatam a influência do componente inertivo nas estimativas dos parâmetros elásticos e resistivos do SR (GLAAB *et al.*, 2007, MORIYA *et al.*, 2003, IRVIN & BATES, 2003, SLY *et al.*, 2003, THAMMANOMAI *et al.*, 2007, TOMIOKA *et al.*, 2002).

Outro método utilizado na avaliação das propriedades mecânicas de camundongos é a técnica de oscilações forçadas, derivada de técnicas similares usadas em humanos e em animais de maior porte (DRAZEN *et al.*, 1999). Oscilações de pressão são aplicadas ao SR do animal por meio de um dispositivo externo, e a relação entre as oscilações resultantes do fluxo e as oscilações de pressão correspondentes permitem a estimativa da impedância do SR (Z_{sr}). A Z_{sr} é representada por uma parte real, diretamente relacionada à resistência do SR e outra imaginária, chamada de reatância, que reflete a complacência e inertância. Os dados de pressão e fluxo são convertidos para o domínio da frequência pela transformada de Fourier, permitindo avaliar alterações da impedância respiratória com a frequência (SCHUESSELER & BATES, 1995, LUNDBLAD *et al.*, 2002, TOMIOKA *et al.*, 2002).

As estimativas das propriedades mecânicas do SR através do uso da equação do movimento permitem o cálculo da complacência e resistência relacionadas com os

parâmetros de pressão, fluxo e volume e admitem o emprego de modelos que incluam componentes não lineares e inertivos, o que representa uma vantagem aos métodos estáticos.

As dificuldades desse método encontram-se na obtenção confiável e fidedigna desses parâmetros, a partir de sensores e transdutores que sejam adequados às dimensões do SR do animal e à pequena faixa de valores dos sinais de volume e fluxo envolvidos (BELLIDO, 1994, GIANNELLA-NETO *et al.*, 1998, DRAZEN *et al.*, 1999).

Um dos dispositivos mais utilizados na monitorização de volumes e fluxos é o pneumotacógrafo (PTC). Seu princípio de funcionamento baseia-se na pressão diferencial, gerada pelo escoamento de um gás através de uma resistência, tomada em dois pontos do PTC, separados por uma distância conhecida e acoplados a um transdutor de pressão diferencial. Assumindo-se fluxo laminar, a diferença de pressão entre as duas medidas é proporcional à vazão (BELLIDO, 1994, CASTEL, 1998).

O PTC apresenta-se como instrumento prático em estudos com pequenos animais devido às suas características técnicas como acurácia, sensibilidade, linearidade, baixa resistência e mínimo espaço morto. PTCs acoplados ao circuito ventilatório ou ao pletismógrafo podem ser utilizados em experimentos com pequenos animais. O uso de PTCs unicapilares em animais de pequeno porte em situações de repouso, exercício ou sob ventilação artificial requer projeto, construção e calibração em condições específicas (MORTOLA & NOWORAJ, 1983, GIANNELLA-NETO *et al.*, 1998).

Os critérios para construção de um PTC unicapilar, para monitorização da mecânica respiratória de pequenos animais, preferivelmente devem respeitar os conceitos de mínimo espaço morto, quando inserido em ramo comum, mínima interferência na mecânica respiratória do animal, menor variação de pressão mensurável e laminaridade do fluxo (GIANNELLA-NETO *et al.*, 1998).

2.4. Mecânica Respiratória de camundongos

O pulmão do camundongo possui uma anatomia diferenciada, com quatro lobos no pulmão direito (inferior, médio, superior e retrocava) e um lobo no pulmão esquerdo (COOK, 2005, FOX *et al.*, 2007); como esquematizado na Figura 2.2.

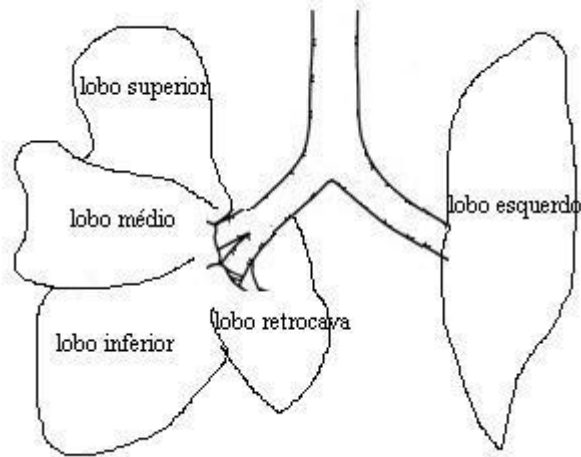


Figura 2.2. Esquema da anatomia do pulmão do camundongo. O pulmão direito possui quatro lobos e o esquerdo um lobo.

O diâmetro alveolar do camundongo corresponde, em média, a $80\mu\text{m}$ e de um rato aproxima-se de $100\mu\text{m}$, assim como o número de gerações, que no camundongo são da ordem de 13 a 17 e no rato, em média, 17 a 21. O diâmetro das vias aéreas do camundongo é proporcionalmente maior em comparação aos outros animais, como ratos e porcos, o que se especula ser um fator de redução da resistência ao fluxo, resultado da alta FR. O pulmão do camundongo suporta picos de pressão máximos em torno de $30\text{ cmH}_2\text{O}$ e a FR apresentada por estes animais varia de 90 a 200 i.p.m (IRVIN & BATES, 2003).

Um estudo realizado por SLY *et al.* (2003) investigou a dependência das propriedades resistivas e elásticas do SR de camundongos em relação à variação do volume pulmonar, de capacidade residual funcional (CRF) até valores próximos à capacidade pulmonar total (CPT), para animais ventilados artificialmente. Para avaliar a influência da parede torácica na mecânica do SR, foram utilizados dois grupos de animais, um grupo com a parede torácica intacta e outro após realização de procedimento cirúrgico para abertura de caixa torácica. Os parâmetros de R_{sr} e E_{sr} foram obtidos a partir de um sistema de oscilações forçadas, com frequências entre 1 e 25 Hz, em diferentes níveis de pressão de abertura de vias aéreas (P_{ao}).

Os valores médios encontrados para R_{sr} e E_{sr} em função da P_{ao} estão descritos na Tabela 2.1. O aumento do volume pulmonar resultou em decréscimo na R_{sr} e aumento da E_{sr} , com estimativas de E_{sr} semelhantes com e sem a contribuição da parede torácica e pequena parcela de influência da parede torácica nas propriedades resistivas. Os valores encontrados para I_n foram considerados pequenos pelos autores, não sendo seus

valores relatados. As variações de resistência e elastância em função da P_{ao} estão ilustrados na Figura 2.3 a e b.

Tabela 2.1. Valores médios \pm DP encontrados para R_{sr} e E_{sr} de camundongos.

Parâmetro	P_{ao} de 0 cmH ₂ O	P_{ao} de 20 cmH ₂ O
$R_{sr} \pm$ DP (cmH ₂ O/ml/s)	0,421 \pm 0,020	0,176 \pm 0,014
$E_{sr} \pm$ DP (cmH ₂ O/ml)	30,6 \pm 1,8	97,7 \pm 5,3

R_{sr} e E_{sr} correspondem, respectivamente, a resistência e elastância do sistema respiratório. P_{ao} corresponde à pressão de abertura de vias aéreas. DP= Desvio Padrão. (adaptado de SLY *et al.*, 2003).

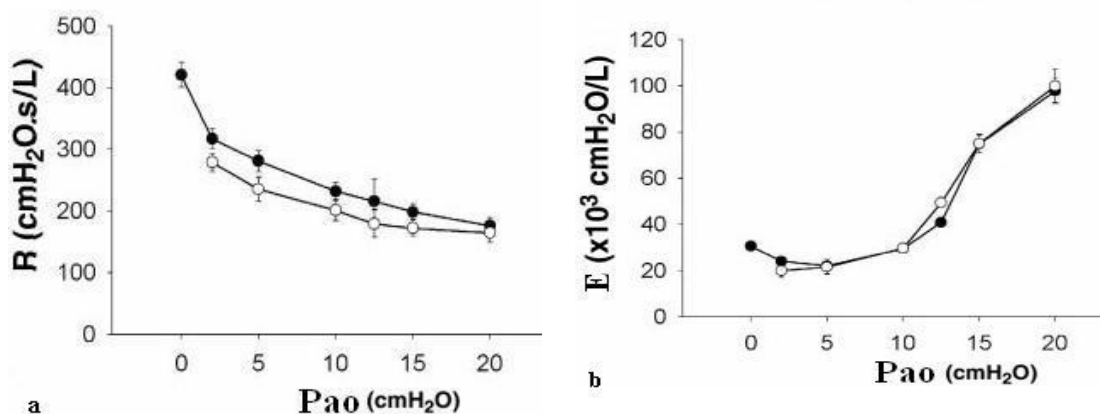


Figura 2.3. Contribuição da parede torácica e comportamento volume–dependente dos componentes de mecânica respiratória de camundongos saudáveis. Valores médios encontrados para **a.** resistência e **b.** elastância do sistema respiratório. P_{ao} : Pressão de abertura de vias aéreas. Curva com contribuição do componente de parede torácica (●) e sem contribuição da parede torácica (○). (adaptado de SLY *et al.*, 2003).

TOMIOKA *et al.* (2002) utilizaram a técnica de oscilações forçadas com frequências entre 0,25 e 19,625 Hz em 8 camundongos com peso de 18 a 23 g; encontrando valores médios para resistência de vias aéreas de $0,28 \pm 0,04$ cmH₂O.s/ml e para elastância pulmonar de 17,7 cmH₂O/ml. O componente inercial foi utilizado no cálculo da impedância do SR, entretanto os valores obtidos não foram relatados.

Um estudo realizado por LAI & CHOU (2000), em camundongos ventilados artificialmente, utilizou distintos métodos na caracterização da mecânica respiratória destes animais. Os camundongos foram colocados em um pletismógrafo de corpo inteiro, adequado às suas dimensões, e o uso de um transdutor de pressão diferencial DP45 (Validyne, EUA) forneceu os valores de fluxo, a partir da queda de pressão no pletismógrafo e conhecimento de relação linear entre a pressão e o fluxo. O volume foi

obtido a partir da integração numérica do fluxo. A P_{ao} foi mensurada pelo transdutor de pressão DTX/plus (Viggo Spectramed, EUA).

A capacidade pulmonar total (CPT) foi estimada como o volume pulmonar correspondente à P_{ao} de 30 cmH₂O. O fluxo expiratório máximo (\dot{V}_{max}) foi obtido a partir da conexão de uma fonte com pressão negativa, após manobra de insuflação até CPT. As mudanças de fluxo, volume e P_{ao} foram registradas em um polígrafo e a curva \dot{V}_{max} versus volume traçada através de um osciloscópio.

A pressão pleural foi estimada com o uso de balão esofágico PE-100 tube (Clay Adams, EUA), a partir da diferença entre P_{ao} e pressão esofágica (P_{es}). A complacência dinâmica do SR (C_{sr}) foi calculada durante a ventilação artificial, a partir da relação entre o volume corrente (V_T) e a variação de P_{ao} (ΔP_{ao}) correspondente. Onde:

$$C_{sr} = \frac{V_T}{\Delta P_{ao}} \quad (12)$$

A complacência pulmonar estática (C_p) foi calculada a partir da curva PV. A ilustração das curvas PV, \dot{V}_{max} versus volume e os parâmetros ventilatórios obtidos encontram-se na Figura 2.4 a e b e Tabela 2.2, respectivamente.

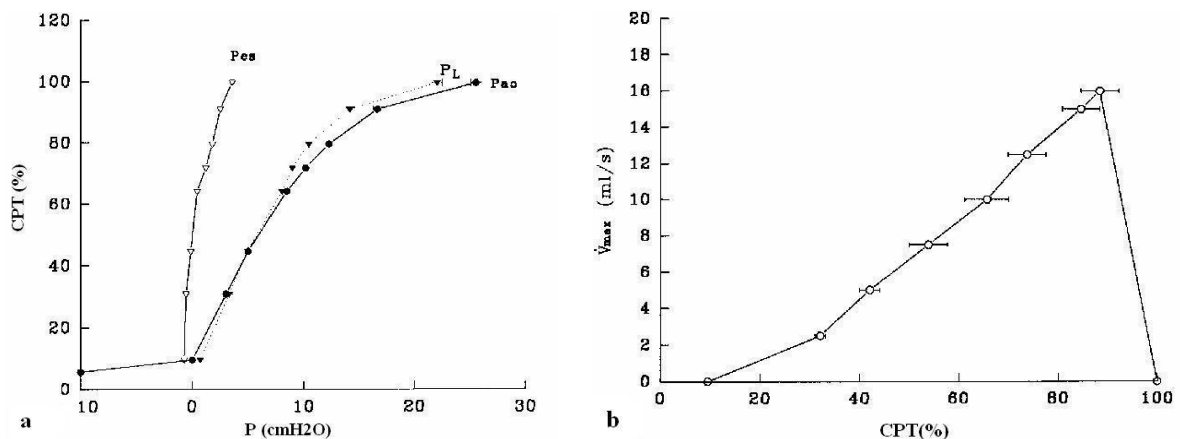


Fig.2.4 a) Curva PV média. P_L (pressão transpulmonar) representa a curva PV do pulmão, P_{es} (pressão esofágica) representa a curva PV da parede torácica e P_{ao} (pressão de abertura de vias aéreas) representa a curva PV do SR. **b)** Curva V_{max} versus CPT, V_{max} corresponde ao fluxo expiratório máximo e CPT é a porcentagem da capacidade pulmonar total. O pico máximo de fluxo ocorreu em aproximadamente 86% da CPT, com queda gradual até atingir aproximadamente 10% da CPT; correspondente ao volume residual. (adaptado de LAI & CHOU, 2000)

Tabela 2.2. Valores médios \pm DP da mecânica respiratória de 20 camundongos com peso médio de 22,2 \pm 0,4 g.

Parâmetros	Valores Médios \pm DP
C_{sr}	0,021 \pm 0,001 ml/cmH ₂ O
C_p	0,075 \pm 0,004 ml/cmH ₂ O
\dot{V}_{max}	16,0 \pm 0,7 ml/s
CPT	1,05 \pm 0,04 ml
CV	0,95 \pm 0,03 ml
CRF	0,25 \pm 0,01 ml

C_{sr} corresponde à complacência dinâmica do SR, C_p a complacência pulmonar estática, \dot{V}_{max} o fluxo expiratório máximo, CPT corresponde a capacidade pulmonar total, CV a capacidade vital e CRF a capacidade residual funcional. DP= Desvio Padrão. (adaptado de LAI & CHOU, 2000).

Valores semelhantes aos obtidos por LAI & CHOU (2000) para CRF foram encontrados por MITZNER *et al.* (2001), em um estudo que utilizou a tomografia computadorizada na medição dos volumes pulmonares de camundongos. Valores médios de CRF de 0,27 ml foram relatados por TANKERSLEY *et al.*, (1999), em um estudo que observou a contribuição da parede torácica nos volumes pulmonares.

Os valores encontrados por LAI & CHOU (2000) para a relação entre a CRF e a CPT e as características da curva PV foram proporcionalmente semelhantes a esses achados em ratos (LAI & HILDEBRANDT, 1978). A ocorrência do pico de \dot{V}_{max} em 86% da CPT no camundongo assemelha-se aos achados obtidos para porcos (LAI, 1988), que relatam pico de \dot{V}_{max} a 84% da CPT, e hamsters (LUCEY *et al.*, 1978), com pico em 75 a 95 % da CPT.

Os valores obtidos para o pico de \dot{V}_{max} em relação à capacidade vital (CV) foram similares aos valores encontrados para ratos (DIAMOND & O'DONNELL, 1977) e porcos (LAI, 1988). Essa relação em camundongos apresenta-se proporcionalmente superior aos valores encontrados para humanos. Valores proporcionalmente altos para \dot{V}_{max} indicam a presença de resistência de vias aéreas proporcionalmente menores, o que poderia auxiliar na redução do trabalho respiratório dos camundongos, uma vez que estes apresentam FR elevada, quando comparados aos humanos (LAI & CHOU, 2000).

A Tabela 2.3 apresenta os valores encontrados por HANTOS *et al.* (2008) para a CPT, CV e VR de camundongos saudáveis, em um estudo que utilizou a

pletismografia na caracterização dos volumes e capacidades pulmonares de camundongos saudáveis e com enfisema pulmonar induzido.

Tabela 2.3. Valores médios \pm DP das capacidades e volumes pulmonares de camundongos saudáveis.

Parâmetros	Valores Médios \pm DP
CPT (ml)	1,48 \pm 0,2
CV (ml)	1,28 \pm 0,26
VR (ml)	0,2 \pm 0,1

CPT corresponde à capacidade pulmonar total, CV à capacidade vital e VR ao volume residual funcional. DP= Desvio Padrão. (adaptado de HANTOS *et al.*, 2008).

A pequena dimensão dos parâmetros de volume, fluxo e das propriedades mecânicas do SR de camundongos podem ser observadas quando comparadas aos parâmetros apresentados por animais que também são considerados de pequeno porte, como os ratos. A Tabela 2.4 relaciona os parâmetros de mecânica respiratória encontrados por LAI & HILDEBRANT (1978), em um estudo que utilizou os métodos de pletismografia, pressão esofágica e solução salina em ratos anestesiados e ventilados artificialmente.

Tabela 2.4. Valores médios \pm DP da mecânica respiratória de 14 ratos com peso médio de 275 \pm 5,9 g.

Parâmetros	Valores Médios \pm DP
C _{sr}	0,57 \pm 0,03 ml/cmH ₂ O
C _p	1,50 \pm 0,11 ml/cmH ₂ O
CPT	12,23 \pm 0,55 ml
VR	1,26 \pm 0,13 ml
CRF	1,85 \pm 0,07 ml

C_{sr} corresponde à complacência dinâmica do SR, C_p à complacência pulmonar estática, CPT corresponde à capacidade pulmonar total, VR ao volume residual e CRF à capacidade residual funcional. DP= Desvio Padrão. (adaptado de LAI & HILDEBRANDT, 1978).

Tendo em vista a pequena faixa de valores envolvidos na ventilação artificial de camundongos, como V_T de 0,2 ml e fluxos inspiratórios de 2 ml/s (DRAZEN *et al.*, 1999, SCHUESSLER & BATES, 1995, LUNDBLAD *et al.*, 2002) torna-se evidente a importância de estudos para conhecimento das particularidades da mecânica respiratória destes animais e a implementação de um sistema de monitorização seguro e confiável, na prevenção de lesões induzidas pela ventilação artificial.

3. Materiais e Métodos

3.1. Sistema Experimental

O sistema experimental empregado para monitorização da mecânica respiratória de camundongos incluiu a construção e implementação de dispositivos que serão abordados nas próximas seções. A Figura 3.1 ilustra o esquema do sistema de monitorização utilizado.



Figura 3.1. Montagem experimental para monitorização da mecânica respiratória de camundongos. PTC 1 corresponde ao pneumotacógrafo no ramo inspiratório e PTC 2 corresponde ao pneumotacógrafo no ramo expiratório. A medida de pressão de abertura de vias aéreas foi realizada entre o conector Y e o PTC 1.

3.2. Projeto e Construção dos Pneumotacógrafos

A medição de fluxo em pequenos animais é usualmente obtida com o uso de PTCs de resistência unicapilar, para obtenção da queda de pressão diferencial. Para construção dos PTCs unicapilares pode-se seguir os critérios de laminaridade de fluxo, mínima interferência na mecânica respiratória do animal, menor pressão diferencial mensurável e mínimo espaço morto, quando inserido em ramo comum (GIANNELLA-NETO *et al.*, 1998).

Foram projetados dois PTCs, um alocado no ramo inspiratório e outro no ramo expiratório, a fim de evitar acréscimo de espaço morto ao sistema. Portanto, o critério de mínimo espaço morto, descrito pelos autores, não foi considerado para projeto dos PTCs no presente estudo.

O projeto dos PTCs obedeceu os critérios citados anteriormente, a partir dos seguintes princípios:

-Fluxo laminar: visando relação linear entre pressão e fluxo, para valores de Reynolds (Re) inferiores a 2000. A partir da equação 5, tem-se que:

$$Re = \frac{2 \times r \times V_{\max} \times \rho}{\eta} \leq 2000 \quad (13)$$

onde V_{\max} é a velocidade máxima do fluxo e r o raio interno do PTC.

Considerando que a velocidade máxima equivale a:

$$V_{\max} = \frac{\dot{V}_{\max}}{\pi \times r^2} \quad (14)$$

onde \dot{V}_{\max} corresponde ao fluxo máximo.

Então:

$$Re = \frac{2 \times \dot{V}_{\max} \times \rho}{\eta \times \pi \times r} \leq 2000 \quad (15)$$

Dessa forma, foi obtida a primeira condição para valor mínimo do raio interno do PTC:

$$r \geq \frac{\dot{V}_{\max} \times \rho}{\eta \times \pi \times 1000} \quad (16)$$

-Mínima interferência na mecânica respiratória do animal: a partir da fração de resistência do SR do animal que pode estar presente no PTC:

$$R_{PTC} \leq \alpha_r \times R_{sr} \quad (17)$$

onde R_{PTC} é a resistência do PTC, α_r é a fração de resistência do SR permitida no PTC e R_{sr} a resistência do SR do animal.

A partir da lei de Poiseuille (equação 4), a resistência do PTC pode ser representada como:

$$R_{PTC} = \frac{8 \times \eta \times L_{PTC}}{\pi \times r^4} \quad (18)$$

onde L_{PTC} é o comprimento total do PTC.

Dessa forma, outra condição de valor mínimo para o raio interno do PTC foi estabelecida:

$$r \geq \sqrt[4]{\frac{8 \times \eta \times L_{ptc}}{\alpha_r \times \pi \times R_{sr}}} \quad (19)$$

-Menor variação de pressão mensurável: A variação de pressão mínima (ΔP_{\min}) corresponde ao valor mínimo de fluxo (\dot{V}_{\min}) mensurável no PTC. A partir da equação 3:

$$\Delta P = \frac{8 \times \eta \times L_{td} \times \dot{V}_{\min}}{\pi \times r^4} \geq \Delta P_{\min} \quad (20)$$

onde L_{td} é a distância entre as tomadas de pressão diferencial.

A partir da equação 20, foi estabelecida a condição de valor máximo para o raio interno do PTC, como mostra a equação 21:

$$r \leq \sqrt[4]{\frac{8 \times \eta \times L_{td} \times \dot{V}_{\min}}{\pi \times \Delta P_{\min}}} \quad (21)$$

Dessa forma, foram estabelecidos os limites para o valor mínimo e máximo do raio interno dos PTCs, e o limite para o seu comprimento total. A distância entre as tomadas de pressão diferencial foi estabelecida como metade do comprimento total do PTC.

Para máxima resolução da placa analógico-digital, o módulo de amplificação e filtro dos transdutores diferenciais, conectados aos PTCs inspiratório e expiratório, teve

os ganhos ajustados para 0,03 cmH₂O/volt (inspiratório) e 0,06 cmH₂O/volt (expiratório).

A placa de aquisição analógico-digital utilizada, de 12 bits, tem excursão de operação de -10 a +10 volts, correspondendo, para cada bit, uma voltagem de:

$$b = \frac{20\text{volts}}{2^{12}} \quad (22)$$

O critério de mínima pressão mensurável (ΔP_{\min}) para o projeto dos PTCs foi então aplicado como:

$$\Delta P_{\min} = \text{ganho}_{td} \times b \times 2 \times DP \quad (23)$$

onde ganho_{td} é o ganho do transdutor e DP é o desvio padrão do ruído (adotado como correspondendo a 3 bits para ambos os transdutores).

A Tabela 3.1 apresenta os parâmetros adotados para o projeto dos PTCs inspiratório e expiratório.

O valor mínimo de fluxo (\dot{V}_{\min}) mensurável no PTC foi calculado a partir da suposição de perda de 1 bit pela adoção da excursão de tensão de 0 a +10 v na placa analógico digital, somada à perda de 3 bits pelo nível do ruído presente.

Para o projeto do PTC expiratório foi adotado um α_r de 0,2 (GIANNELLA-NETO *et al.*, 1998) e para o inspiratório o α_r adotado foi de 0,7, com o objetivo de aumentar a resistência do PTC e obter uma queda de pressão maior para os fluxos inspiratórios; uma vez que o PTC inspiratório representa resistência somente para o ventilador mecânico, no modo de volume controlado. Este critério foi adotado devido à diferença entre os fluxos inspiratório e expiratório, este alcançando 16 ml/s, enquanto que o inspiratório não ultrapassa 3 ml/s (LAI & CHOU, 2000), tendo sido considerado, no presente estudo, o valor de 2 ml/s.

Tabela 3.1. Parâmetros para o projeto dos PTCs inspiratório e expiratório.

ρ (oxigênio)	1,429 kg/m ³
η (oxigênio)	2,02 x10 ⁻⁵ N/m ² /s
R_{sr}	0,377 x 10 ⁸ kg/m ⁴ /s
\dot{V}_{\max} (PTC inspiratório)	3 x10 ⁻³ l/s
\dot{V}_{\max} (PTC expiratório)	16 x10 ⁻³ l/s
\dot{V}_{\min}	($\dot{V}_{\max}/256$) l/s
ΔP_{\min} (PTC inspiratório)	0,0879 Pa
ΔP_{\min} (PTC expiratório)	0,1758 Pa
α_r (PTC inspiratório)	0,7
α_r (PTC expiratório)	0,2

A partir dos critérios descritos foi determinada a área de interseção das inequações acima, relacionando a distância entre as tomadas de pressão e o diâmetro interno dos PTCs . Os valores adotados para a dimensão de cada PTC encontram-se assinalados nas Figuras 3.2 e 3.3.

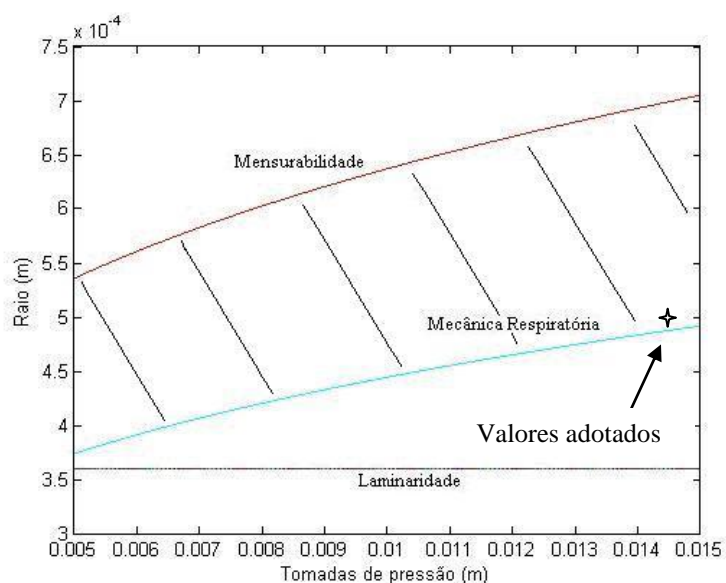


Figura 3.2. Área de interseção hachurada relacionando a distância entre as tomadas de pressão (m) e o raio interno (m), de acordo com os critérios utilizados no projeto do pneumotacógrafo inspiratório. Os valores relativos ao raio e a distância entre as tomadas de pressão estão indicados por uma seta.

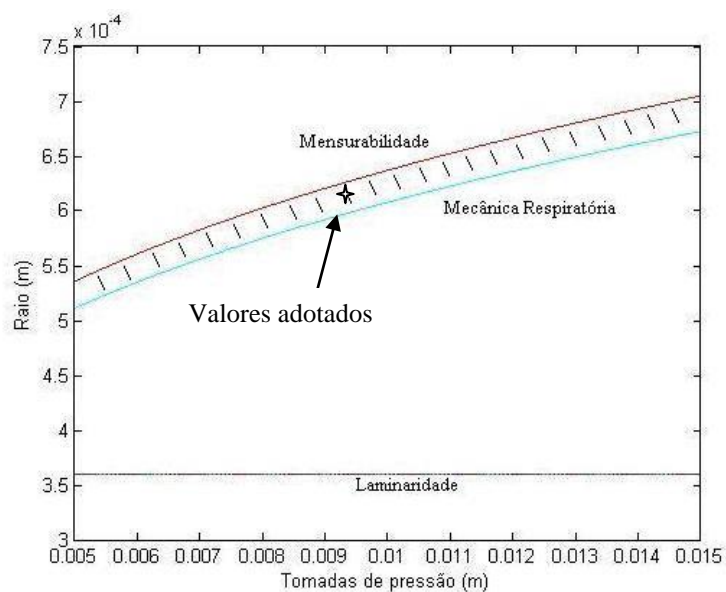


Figura 3.3. Área de interseção hachurada relacionando a distância entre as tomadas de pressão (m) e o raio interno (m), de acordo com os critérios utilizados no projeto do pneumotacógrafo expiratório. Os valores relativos ao raio e a distância entre as tomadas de pressão estão indicados por uma seta.

Os valores adotados para as combinações de raio interno e distância entre as tomadas de pressão dos PTCs estão apresentados na Tabela 3.2.

Tabela 3.2. Valores adotados no projeto dos PTCs inspiratório e expiratório.

PTC inspiratório			
Raio (m)	Distância entre as tomadas de pressão (m)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	ΔP (cmH ₂ O)
0,5 x 10 ⁻³	14,7 x 10 ⁻³	0,11	0,22
PTC expiratório			
0,61 x 10 ⁻³	9,25 x 10 ⁻³	0,0313	0,5

Comprimento total, raio interno e resistência dos pneumotacógrafos. A queda de pressão (ΔP) foi calculada baseado nos valores de fluxo máximo inspiratório (2ml/s) e expiratório (16ml/s), respectivamente.

A confecção dos PTCs foi feita em latão e as dimensões obtidas encontram-se ilustradas na Figura 3.4. A Figura 3.5 mostra uma fotografia dos PTCs inspiratório e expiratório.

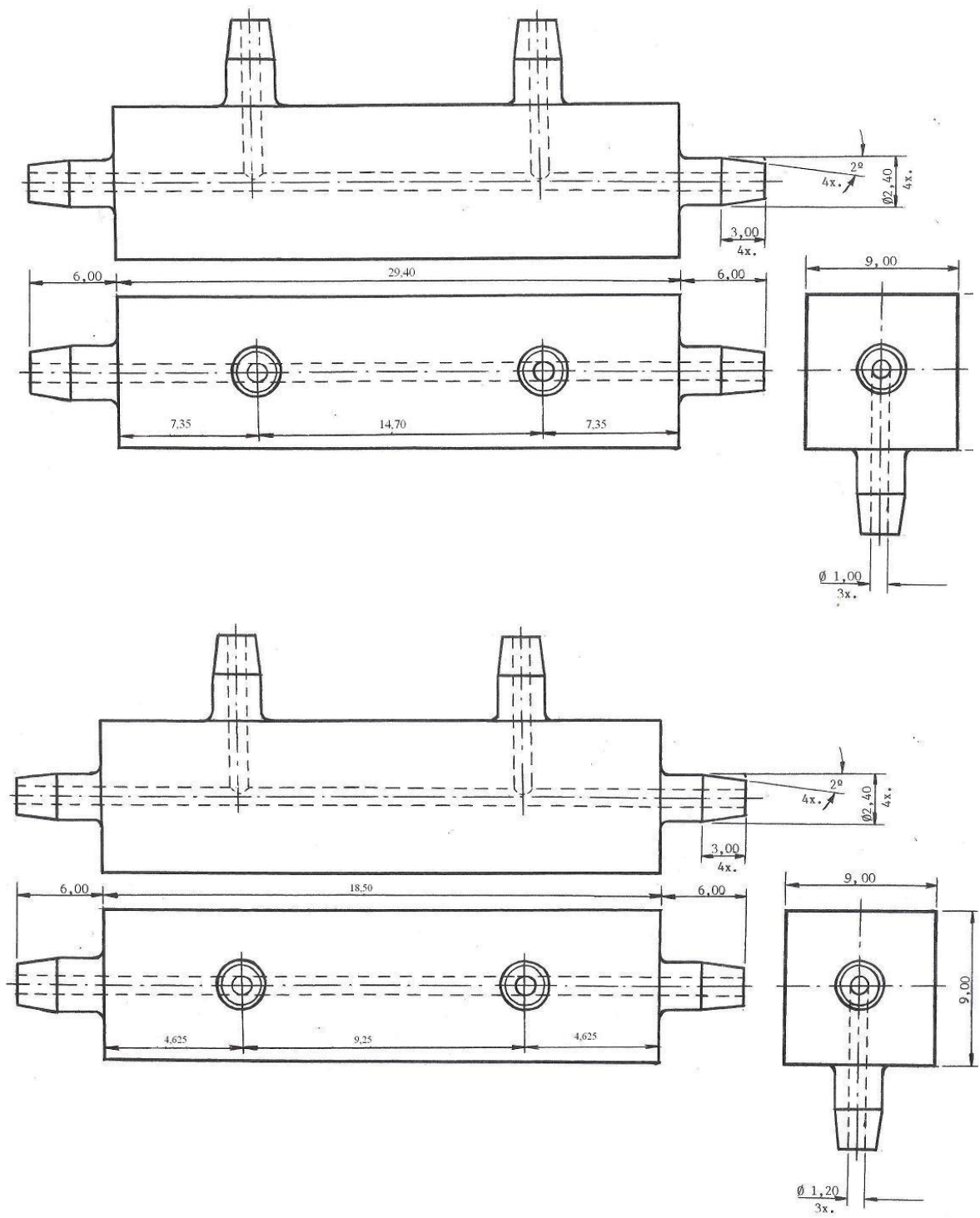


Figura 3.4. Desenho dos pneumotacógrafos inspiratório (painel superior) e expiratório (painel inferior). Dimensões em mm.

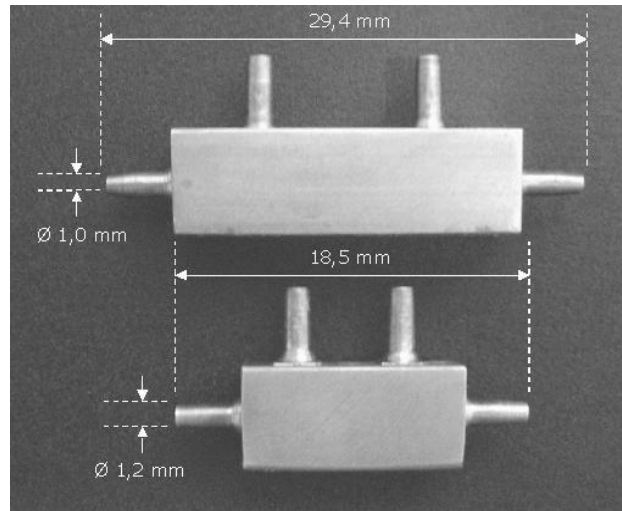


Figura 3.5. Fotografia dos pneumotacógrafos inspiratório (superior) e expiratório (inferior).

Para o transdutor de medida de pressão de abertura de vias aéreas o ganho foi ajustado para 4 cmH₂O/volt.

Após o ajuste do ganho foi realizada a calibração do módulo dos transdutores, com auxílio do manômetro de tubo inclinado tipo 40GD10 (Meriam Instrument, EUA), para os transdutores de pressão acoplados aos PTCs e do analisador RT-200 (Timeter Instrument, EUA), para o transdutor de pressão de abertura de vias aéreas. Foram realizados três ensaios de calibração para cada transdutor, empregando o *software* DAS (PINO *et al.*, 2004), em ambiente Labview 6.1.

3.3. Calibração dos Pneumotacógrafos

Os PTCs foram calibrados de acordo com o método descrito por GIANNELLA-NETO *et al.* (1998). O procedimento prático baseia-se na injeção de volumes conhecidos, por meio de uma seringa calibrada. O volume oferecido pela seringa é considerado como a integral numérica do fluxo, em cada injeção. A relação entre a tensão elétrica medida no transdutor de pressão diferencial do PTC e o fluxo encontra-se expressa na equação 22. Os coeficientes da equação 24 podem ser estimados pelo MMQ.

$$\dot{V}(t) = a_1 \times v(t) + a_2 \times v(t)^2 + a_3 \times v(t)^3 + \dots + a_n \times v(t)^n \quad (24)$$

onde $\dot{V}(t)$ é o fluxo e $v(t)$ a tensão elétrica no instante t .

Para calibração dos PTCs inspiratório e expiratório foram utilizadas seringas de vidro (Becton Dickson, Brasil), de 1 e 10 ml, respectivamente, adaptadas com batentes que limitavam a excursão dos seu êmbolos, para obter o volume desejado. Os volumes foram aferidos pesando-se a água destilada, correspondente ao volume desejado, em uma balança de precisão HM3300 (Helmac) Os volumes encontrados foram de 0,94 ml para a seringa do PTC inspiratório e 8,20 ml para o expiratório.

As calibrações foram realizadas com injeções em diferentes velocidades, simulando fluxos baixos, médios e altos. Os fluxos que ocorrem com maior frequência devem possuir maior número de amostras, para que os parâmetros estimados na equação 22 resultem em uma estimativa mais exata destes fluxos, os quais terão maior contribuição no cálculo do volume final. A linha de base do sinal foi subtraída do sinal original, sendo obtida pela coleta de, aproximadamente, dez segundos do sinal (em Volts), antes do início do procedimento de calibração.

Os sinais foram adquiridos pelo programa DAS a uma frequência de amostragem de 200 Hz e processados pela ferramenta MECANICA (PINO *et al.*, 2002), em linguagem MatLab 7.1 (The MathWorks, EUA) . Foram ajustados polinômios de 3ª ordem, com fluxos inspiratórios entre 0 a 4 ml/s e expiratórios, de 0 a 15 ml/s.

A calibração dos PTCs foi realizada de forma unidirecional, com os dispositivos na posição em que seriam usados durante os experimentos, afim de evitar interferência de possíveis assimetrias nos PTCs e nas câmaras dos transdutores de pressão.

A montagem utilizada durante as calibrações foi similar às condições de uso, a fim de minimizar os erros (GIANNELLA-NETO *et al.*, 1998). Foram realizadas duas calibrações para cada PTC, em condições distintas; um modelo físico do SR do camundongo foi construído para simular o comportamento do SR do animal, e usado durante os ensaios de calibração dos PTCs. Maiores detalhes do projeto e construção do modelo físico serão abordados nas seções seguintes. Para obtenção do polinômio de calibração a ser aplicado nos sinais dos ensaios *in vivo*, a calibração dos PTCs foi feita com o aquecimento do modelo físico do SR e do PTC expiratório, simulando a temperatura corporal do animal e o aquecimento necessário para evitar condensação de vapor d'água no PTC.

A Figura 3.6 ilustra a montagem utilizada para calibração dos PTCs inspiratório e expiratório, simulando as condições do experimento *in vivo*. O modelo físico do SR foi aquecido em banho maria a 37° C. O PTC expiratório foi aquecido por um sistema de aquecimento com controle automático da temperatura regulada em 37°C.

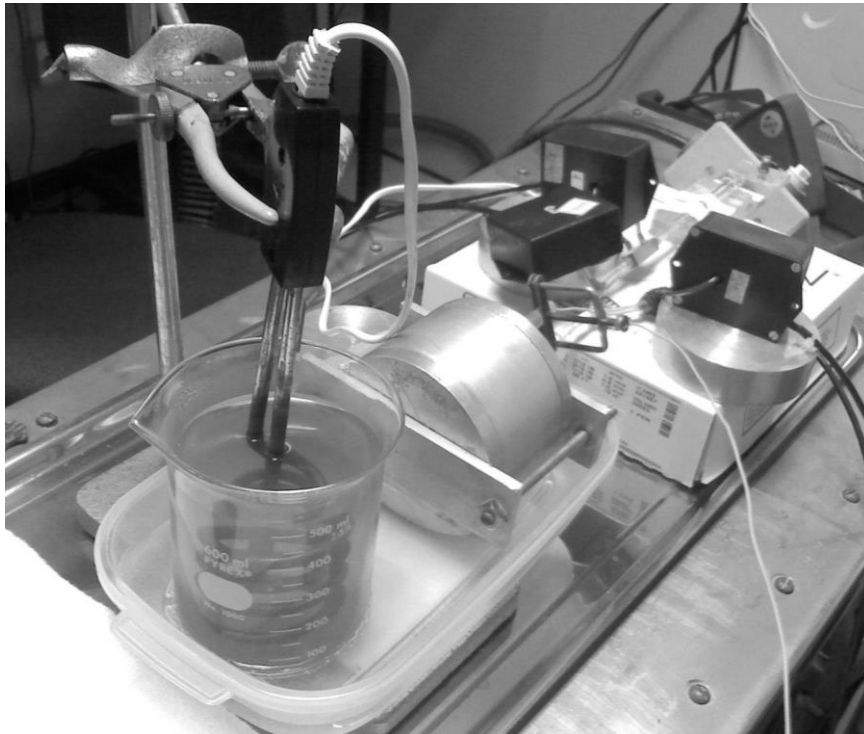


Figura 3.6. Montagem experimental empregada para calibração dos pneumotacógrafos inspiratório e expiratório, simulando as condições do experimento *in vivo*.

3.4. Modelagem e Simulação Numérica do Sistema de Monitorização

Para análise do comportamento do sistema a ser implementado foi realizada a modelagem e simulação numérica dos PTCs, transdutores de pressão, circuito ventilatório e cânula de traqueostomia (TQT). Todos os dispositivos foram modelados a partir de suas características de resistência, complacência e inertância.

A resistência ao escoamento em tubos cilíndricos pode ser obtida pela Lei de Poiseuille (equação 4). A resistência resultante foi representada em $\text{kg/m}^4/\text{s} = 10^{-8} \text{ cmH}_2\text{O/ml/s}$.

A complacência do ar em um tubo rígido pode ser dada pela equação:

$$C = \frac{\pi \times r^2 \times L}{P_{atm}} \quad (25)$$

Onde C é a complacência ($\text{m}^3/\text{cmH}_2\text{O} = 10^6 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$), r o raio e L o comprimento do segmento. P_{atm} é a pressão atmosférica ($1033,23 \text{ cmH}_2\text{O}$).

O componente inertivo pode ser representado pela equação:

$$In = \frac{\rho \times L}{\pi \times r^2} \quad (26)$$

Onde In é a inertância ($\text{kg/m}^4 = 10^{-8} \text{ cmH}_2\text{O/ml/s}^2$).

O SR do animal foi modelado como um circuito de resistência e complacência, com os valores adotados com base na literatura. Foram considerados dois modelos para realização dos testes, um modelo de SR saudável (Ms) e outro representando o SR de um camundongo obstrutivo e restritivo (Mor). A resistência adotada para o Ms foi de 0,377 cmH₂O/ml/s (MORIYA *et al.*, 2003) e a complacência de 0,075 ml/cmH₂O (LAI & CHOU, 2000). O Mor foi composto por resistência de 1 cmH₂O/ml/s (TOMIOKA *et al.*, 2002) e complacência de 0,036 ml/cmH₂O (WAGERS *et al.*, 2002). O componente inertivo foi representado pela inertância do ar na TQT e no conector em Y.

Para a simulação da complacência da membrana dos transdutores de pressão diferencial, foi adotado o valor obtido na literatura de $7,12 \times 10^{-3}$ ml/cmH₂O (FARRÉ *et al.*, 1989). A membrana do transdutor de medida de pressão de abertura de vias aéreas foi considerada mais rígida em relação à membrana do transdutor diferencial (MELO *et al.*, 1997), e sua complacência foi modelada pela complacência do ar nas câmaras do transdutor e nas conexões utilizadas.

O gerador de fluxo inspiratório foi modelado como uma fonte de corrente ideal ligada a um gerador de pulso (onda quadrada). O período de simulação foi de 10 s, com FR de 142 ciclos/min e V_T de 0,155 ml. Os sinais de fluxo e pressão foram gerados em passo fixo de 1/200000 s, utilizando o método de solução de equações diferenciais ordinárias ODE5. Os sinais foram filtrados por um passa-baixa de 33 Hz Butterworth de 4ª ordem.

A simulação foi realizada no programa Simulink e os sinais processados pelo MMQ, na ferramenta MECANICA (PINO *et al.*, 2002), ambos em ambiente MATLAB 7.1. As estimativas de mecânica respiratória foram obtidas pelo MLU (equação 6) e pelo modelo com inclusão do componente inertivo (equação 9).

A Figura 3.7 ilustra o modelo utilizado para simular comportamento do sistema experimental para monitorização da mecânica respiratória do camundongo.

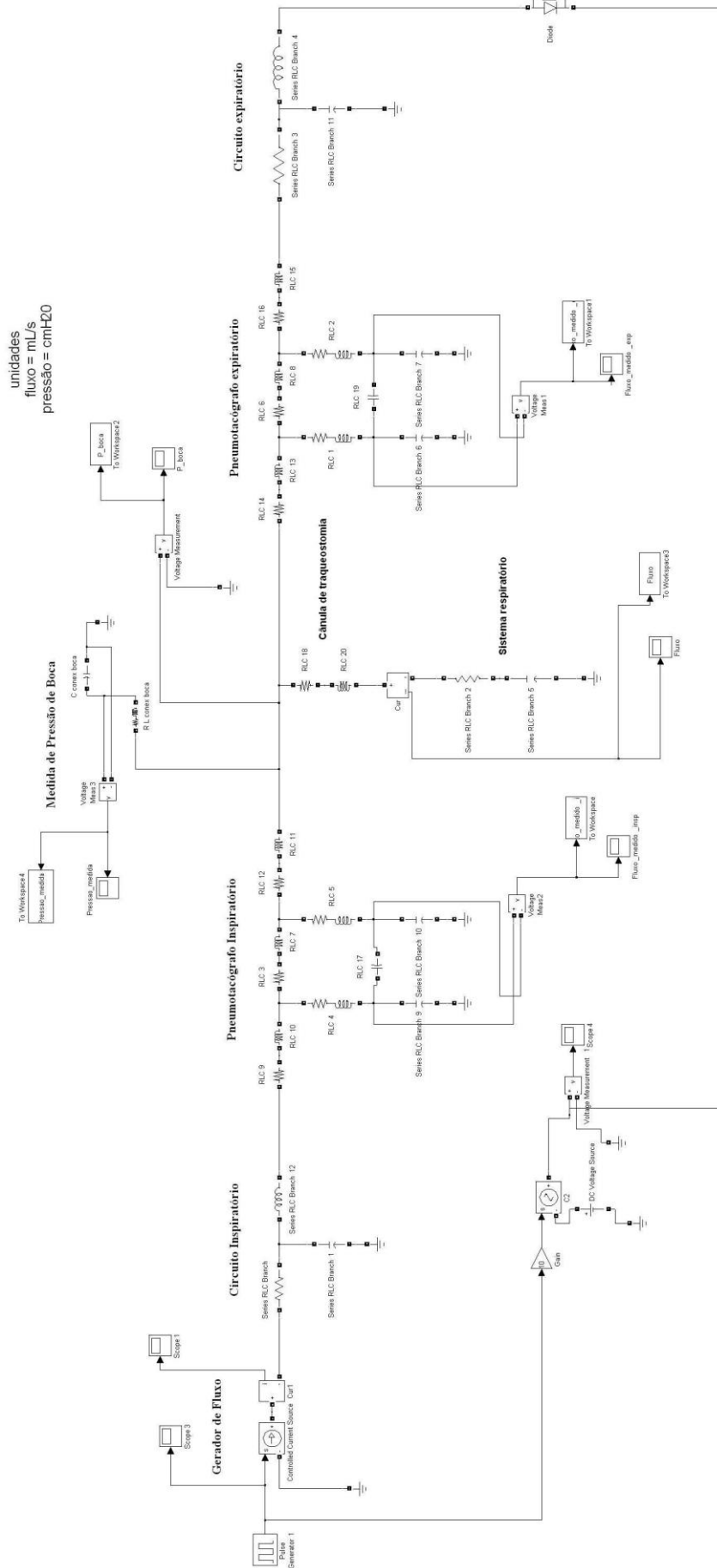


Figura 3.7. Ilustração do modelo utilizado para simular o comportamento do sistema experimental para monitorização da mecânica respiratória de camundongos. Foram utilizados circuitos com resistência, complacência e inércia para representação dos segmentos de tubo do circuito ventilatório, conexões, câmara de traqueostomia e transdutores de pressão (suas membranas encontram-se representadas por capacitâncias). Os pneumotacógrafos estão representados como resistências e inércias e o pulmão do camundongo está representado como um circuito de resistência e complacência.

3.5. Modelo Físico do Sistema Respiratório de Camundongos

Para realização de experimentos com o sistema desenvolvido foi construído um modelo físico do SR de camundongos (resistência e complacência), com base nos trabalhos desenvolvidos por BELLIDO (1994), GIANNELLA-NETO *et al.* (1998) e a norma ISO 5369/87, para construção de modelos mecânicos de pulmão em humanos, adaptada para este estudo.

O modelo do SR foi confeccionado com parâmetros próximos de um camundongo saudável, com os mesmos valores adotados no Ms, utilizado na simulação numérica, descrito na seção anterior. A resistência do Ms foi obtida com uma agulha de aço (BD, Brasil) de 45 mm de comprimento e 1,2 mm de diâmetro externo; o diâmetro interno da agulha não foi informado pelo fornecedor.

Para obtenção da medida de diâmetro interno foi utilizado um microscópio ótico modelo SMZ800 (Nikon, Japão), com capacidade de ampliação de 50 vezes, acoplado a uma câmera digital Coolpix 995 (Nikon, Japão) que permitia a ampliação e digitalização da imagem.

A imagem obtida pela câmera (Figura 3.8) foi analisada pelo software Particle Size Distribution Analyser (PSDA), versão 1.0, patenteado por SOARES & PINTO (2006). O diâmetro interno da agulha foi estimado em 0,975 mm, o que resultou em uma resistência de 0,3731 cmH₂O/ml/s, calculada a partir da equação 4.

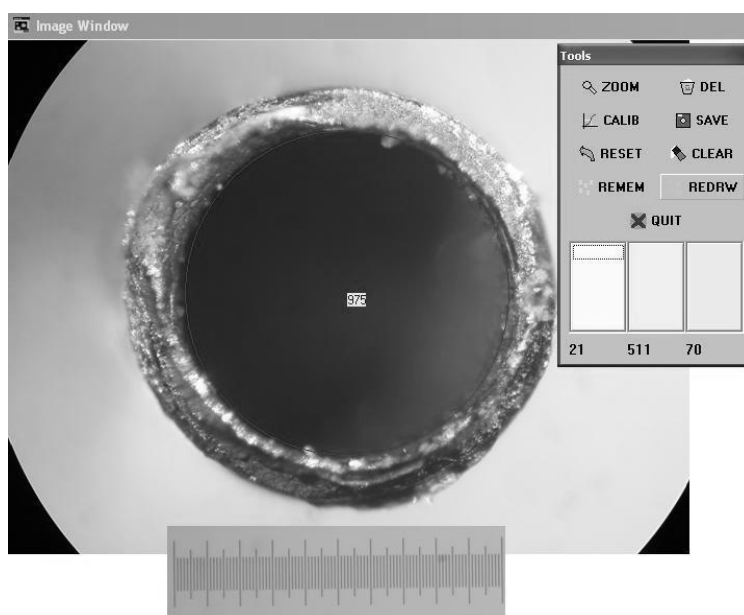


Figura 3.8. Imagem empregada para estimativa do diâmetro interno da agulha utilizada para simular a resistência do sistema respiratório do camundongo saudável (medidas em micrômetro).

A Figura 3.9 ilustra o modelo utilizado para simular a resistência do Ms.

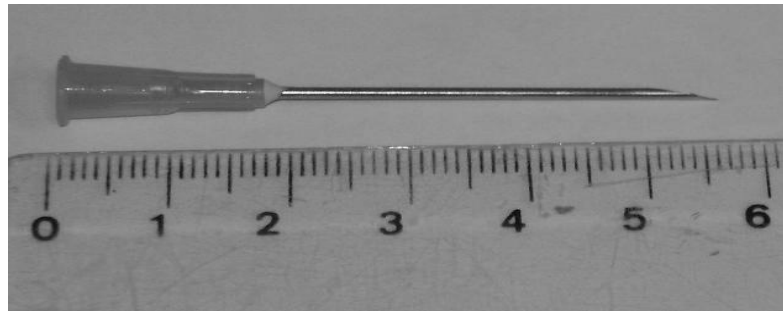


Figura 3.9. Modelo de resistência do sistema respiratório do camundongo saudável.

Foram realizados ensaios experimentais para caracterizar a resistência oferecida pela agulha, em diferentes fluxos. Os fluxos mais baixos foram obtidos a partir de injeções com a seringa de vidro, previamente calibrada em 0,94 ml, e medidos pelo PTC inspiratório. A caracterização em fluxos mais elevados foi obtida com montagem semelhante, com utilização do PTC expiratório e da seringa de vidro calibrada em 8,2 ml. A montagem para caracterização da resistência oferecida pelo modelo encontra-se ilustrada na Figura 3.10.

A queda de pressão na agulha foi medida pelo transdutor 163PC01D48 (Honeywell, EUA) e as estimativas de resistência foram obtidas pelo MMQ, na ferramenta MECANICA (PINO *et al.*, 2002), em ambiente MATLAB 7.1.

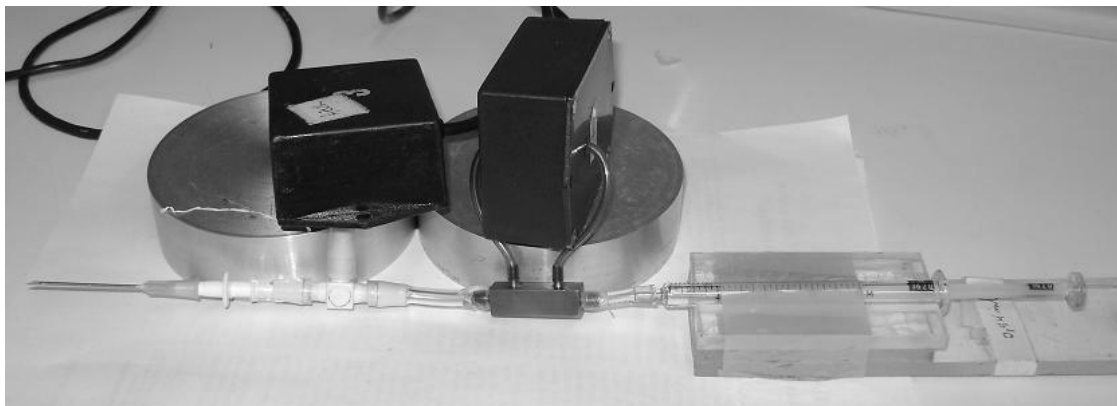


Figura 3.10. Montagem utilizada para caracterização do modelo de resistência do sistema respiratório do camundongo.

O modelo de complacência foi obtido com um recipiente de alumínio, de paredes rígidas, com volume interno necessário para se obter a complacência desejada, em condições isotérmicas. Para cálculo do volume interno foi utilizada a lei de Boyle:

$$V = C_{sr} \times P_{atm} \quad (27)$$

onde V corresponde ao volume do recipiente e C_{sr} corresponde à complacência do SR do animal.

O volume interno calculado foi de 77,49 ml ($V_{calculado}$). Para manter o processo isotérmico, o cilindro foi preenchido com fios de cobre não esmaltados (diâmetro=0,045 mm) numa proporção de 4% do volume total, abundante em relação à norma técnica (norma ISO 5369/87), obtendo-se um volume de 80,72 ml (V_{final}), conforme a equação 28.

O volume de cobre (V_{cobre}) correspondente foi de 3,23 ml. A partir da densidade do cobre (8,920 g/cm³) sua massa foi calculada em 28,8 g.

$$V_{final} = V_{calculado} + V_{cobre} \quad (28)$$

O cilindro utilizado possui diâmetro interno de 95,12 mm e altura de 87,78 mm. Para obter o V_{final} foram acrescentadas peças em alumínio no interior do cilindro, limitando sua altura em 11,36 mm. Dessa forma, o V_{final} pode ser alcançado, conforme mostra a equação 29:

$$V_{final} = V_{cilindro} - V_{peça} \quad (29)$$

onde $V_{cilindro}$ é o volume total do cilindro e $V_{peça}$ é o volume ocupado pela peças de alumínio acrescentadas no interior do cilindro.

A Figura 3.11 ilustra o modelo utilizado para simular a complacência do SR.



Figura 3.11. Modelo de complacência do sistema respiratório do camundongo.

Para caracterização do modelo de complacência foram realizadas injeções com um volume conhecido (seringa calibrada em 0,94 ml) e a pressão correspondente foi medida pelo transdutor de pressão 163PC01D48 (Honeywell, EUA).

Em cada ensaio foi medida a pressão de pico (P_{pico}), logo após a injeção total de volume da seringa e a pressão de platô ($P_{\text{platô}}$), após a estabilização do valor de pressão. A relação $(P_{\text{pico}} - P_{\text{platô}})/P_{\text{platô}}$ foi calculada, devendo seu valor ser inferior a 5%, o que indicaria uma condição de isotermya (norma ISO 5369/87).

A complacência fornecida pelo modelo foi obtida pela razão entre o volume da seringa e a pressão de platô, para cada injeção. A montagem utilizada pode ser observada na Figura 3.12.



Figura 3.12. Montagem utilizada para caracterização do modelo de complacência do sistema respiratório do camundongo saudável.

3.6. Ensaio com o Modelo Físico do Sistema Respiratório de Camundongos

Os experimentos com o Ms foram realizados com o auxílio do ventilador de pequenos animais Inspira modelo 557059 (Harvard Apparatus, EUA). Para realização dos ensaios foi implementada uma montagem com conexão do Ms a uma TQT de 0,89 mm de diâmetro interno e 14,9 mm de comprimento, seguindo-se o conector em Y de 1 mm diâmetro interno e 10 mm de comprimento (Harvard Apparatus, EUA). No ramo inspiratório, a peça em Y foi conectada à tomada de pressão de vias aéreas, de 2 mm de diâmetro interno e 10 mm de comprimento, seguida do PTC inspiratório. O PTC expiratório foi alocado no ramo expiratório.

O circuito ventilatório utilizado possui 1,6 mm de diâmetro interno e comprimento total de 10 cm (Tygon, Saint-Gobain Performance Plastics, EUA). A Figura 3.13 a e b ilustra a montagem utilizada nos ensaios.

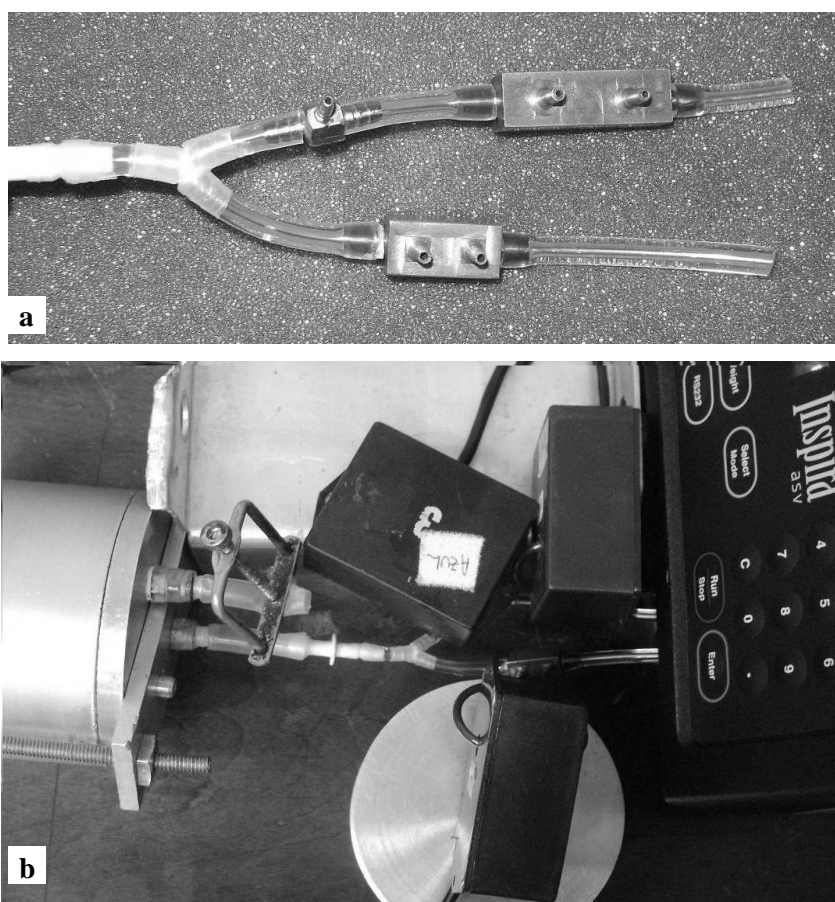


Figura 3.13. Montagem para ensaio com o modelo físico. **a)** Sistema experimental empregado **b)** Montagem com o ventilador de pequenos animais.

Os ensaios foram realizados no modo de ventilação controlado a volume (VCV), com VT de 0,2 ml e FR de 120 ipm, e os sinais foram obtidos com um módulo de transdutores de pressão, acoplados a amplificadores e filtros passa-baixas de 33 Hz. A pressão diferencial nos PTCs foi medida através dos transdutores de pressão Pascal PC 100 e a medida de pressão de abertura de vias aéreas pelo transdutor 163PC01D48 (Honeywell, EUA), alocado entre o conector Y e o PTC inspiratório.

Os sinais foram colhidos em uma placa conversora analógico-digital de 12 bits PCI-6024E (National Instruments, EUA) a uma frequência de amostragem de 1000 Hz. A aquisição foi feita pelo *software* DAS, em ambiente Labview 6.1.

A linha de base dos sinais de pressão e fluxo foi extraída pelo mesmo procedimento usado na calibração dos PTCs. Os sinais adquiridos foram corrigidos pela subtração da linha de base e em seguida, foram aplicados os coeficientes de calibração. Os sinais de pressão e fluxo foram importados e processados no programa MECANICA (PINO *et al.*, 2002), em ambiente MatLab 7.1.

O volume foi calculado pelo método RESET, que integra o fluxo dentro de cada ciclo, zerando o volume no começo de cada inspiração. Os sinais de pressão, fluxo e volume foram então submetidos ao MMQ para estimativa dos componentes da mecânica respiratória.

Os sinais foram analisados ciclo a ciclo utilizando-se o MLU (equação 6), e o MLU com inclusão do componente inertivo (equação 9).

O valor de resistência da TQT e do conector em Y foram calculados e subtraídos das estimativas de resistência do modelo do SR. O valor adotado para inertância foi o correspondente à soma da inertância do ar na TQT, no conector em Y e na agulha, usada como modelo de resistência do SR.

3.7. Ensaio piloto com o animal

Foram realizados ensaios *in vivo* com três camundongos, com peso médio de $35,3 \pm 4,5$ g. Os ensaios foram realizados no Laboratório de Engenharia Pulmonar, na COOPE/UFRJ (Rio de Janeiro/RJ), em colaboração com o Laboratório de Comunicação Celular, da Fundação Oswaldo da Cruz (Rio de Janeiro/RJ). O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro (protocolo número 049/2008).

3.7.1. Montagem experimental e preparação dos animais

A montagem experimental empregada foi semelhante à utilizada para os ensaios com o modelo físico do SR, com substituição da cânula de TQT pela cânula de Jelco Angiocath (BD, Brasil), com 1 mm de diâmetro interno e 30 mm de comprimento e PTC expiratório aquecido a 37°C.

Os animais foram sedados com diazepam (1 mg) e pentobarbital (20 mg/kg), via peritoneal. Depois de anestesiados, os animais foram colocados em uma pequena mesa, em decúbito dorsal, sendo seus membros fixados por esparadrapo. Após o posicionamento foi realizada a TQT, e a cânula foi introduzida na traquéia, sendo esta fixada na porção proximal por meio de fios de algodão. (Figura 3.14)



Figura 3.14. Montagem utilizada durante o experimento *in vivo*.

Em seguida, os animais foram paralisados com brometo de pancurônio (0,1 mg/kg), por via intravenosa, e acoplados ao ventilador Inspira, para pequenos animais. Agulhas de aço cirúrgico foram transfixadas na pele do animal e conectadas ao monitor de ECG TC 50 (Ecafex, Brasil), de acordo com a derivação II, e a temperatura corporal do animal foi monitorada por um multímetro modelo Test Bench 390 A (BK Precision), na função de termômetro (com faixa entre -50 e 1300° C).

3.7.2. Protocolo de ventilação

Os animais foram ventilados no modo ventilatório VCV, com V_T de 0,2 ml (aproximadamente 6 ml/kg) e FR de 120 ipm. O sistema de controle e titulação de PEEP empregado foi o sistema “PEEP válvula”, desenvolvido no Laboratório de Engenharia Pulmonar (COPPE/UFRJ) e implementado sobre o ventilador de pequenos animais.

A PEEP válvula é realizada através de uma válvula tudo-ou-nada (VTN), que permite, ou não, a expiração. Este método tem como vantagem propiciar menor tempo expiratório, poder ser aplicado em malha fechada, e ser facilmente miniaturizável. A variável controlada é o tempo expiratório, que é ajustado ciclo a ciclo, e o volume pulmonar não expirado, acima da CRF, mantém a PEEP desejada até a próxima inspiração. Este método necessita somente da medida da pressão de vias aéreas e do sinal de sincronia disponível no ventilador empregado.

A primeira etapa da ventilação consistiu em estabilização do nível de PEEP em 3 cmH₂O, por 5 minutos, sendo chamado de período de manutenção. Em seguida, foi realizado o recrutamento pulmonar com PEEP de 15 cmH₂O, durante 15 s. A esta etapa seguiu-se o protocolo de titulação de PEEP, que consistiu em aplicações de degraus descendentes, de 8 cmH₂O a ZEEP, seguidos da titulação ascendente, de ZEEP a 8 cmH₂O. Os degraus de PEEP foram de 1 cmH₂O, com duração de 1 min. Na porção final de cada degrau era realizada uma pausa inspiratória de 5 s, com retorno para o mesmo valor de PEEP, por 20 s.

Ao final de todo o período de titulação, foi estabelecido um novo período de manutenção, com PEEP válvula de 3 cmH₂O, por 5 min, seguidos de 5 min em PEEP selo d'água de 3 cmH₂O.

3.7.3. Processamento dos sinais

A primeira etapa do processamento dos sinais consistiu na identificação e correção da linha base dos sinais de fluxo e pressão, em cada etapa do protocolo de VM. Em seguida os sinais de fluxo inspiratório e expiratório foram calibrados com os polinômios de calibração obtidos na simulação das condições dos ensaios *in vivo*.

Os volumes inspiratórios e expiratórios foram obtidos pelo método RESET, conforme descrito no processamento dos sinais dos ensaios com o modelo físico do SR, e algumas considerações devem ser feitas.

A calibração do PTC inspiratório foi realizada em condições semelhantes ao experimento *in vivo*. Portanto, a diferença apresentada pelo volume inspiratório refere-se apenas à influência da temperatura e umidificação do gás no SR do animal. Foi realizada então a correção do volume inspiratório, a fim de atender às condições dos ensaios *in vivo*; da condição de temperatura e pressão ambiente (ATP) para a condição de temperatura e pressão corporal, saturado com vapor d'água (BTPS).

A partir da lei dos gases perfeitos, tem-se que a relação entre pressão, volume e temperatura segue uma constante, conforme a equação 30:

$$\frac{\text{Pressão} \times \text{Volume}}{\text{Temperatura}} = k \quad (30)$$

onde k é constante.

Dessa forma, o fator de correção do volume inspiratório ($Fator_{insp}$) está descrito na equação 31:

$$Fator_{insp} = \frac{(P_b - P_{agua})}{(P_b - P_{agua_saturada})} \times \frac{(273 + T_{animal})}{(273 + T_{ambiente})} \quad (31)$$

onde P_b é a pressão barométrica (760 mmHg), T_{animal} é a temperatura corporal do animal (37°C) e $T_{ambiente}$ a temperatura ambiente (23 °C).

$P_{agua_saturada} = 47$ mmHg, correspondente à pressão do vapor d'água saturado na T_{animal} e $P_{agua} = 10$ mmHg, correspondente à pressão do vapor d'água, saturado a 60%, na $T_{ambiente}$.

Dessa forma, tem-se que:

$$Fator_{insp} = 1,10 \quad (32)$$

O volume inspiratório corrigido pode ser obtido pela relação entre o $Fator_{insp}$ e o volume inspiratório medido pelo PTC (equação 33).

$$Volume_{insp\text{corrigido_BTPS}} = 1,10 \times Volume_{insp\text{calibração_ATP}} \quad (33)$$

O polinômio de calibração do PTC expiratório, obtido com o PTC e modelo físico aquecido, foi obtido a partir de injeções do volume fornecido pela seringa usada no ensaio (V_{seringa}), calibrada em condições ambientais.

Durante a calibração do PTC expiratório a troca de calor com o modelo físico (aquecido na temperatura corporal do animal) proporciona uma expansão volumétrica do ar no sistema. Dessa forma, V_{seringa} aquecido passa a ter um novo valor de viscosidade, o que exige uma correção prévia do seu valor para o cálculo do polinômio de calibração do PTC expiratório aquecido ($\text{Volume}_{\text{seringa_corrigido}}$).

O cálculo do fator de correção para a expansão volumétrica ($\text{Fator}_{\text{expT}}$) encontra-se demonstrado nas equações 34 e 35:

$$\text{Fator}_{\text{expT}} = \frac{(273 + T_{\text{animal}})}{(273 + T_{\text{ambiente}})} \quad (34)$$

$$\text{Fator}_{\text{expT}} = \frac{(273 + 37)}{(273 + 23)} = 1,047 \quad (35)$$

O volume da seringa corrigido pode ser obtido a partir da relação entre o fator de correção final e o volume da seringa em condições ambientais (equação 36):

$$\text{Volume}_{\text{seringa_corrigido}} = 1,047 \times \text{Volume}_{\text{seringa}} \quad (36)$$

Dessa forma, um novo polinômio de calibração pode ser obtido a partir do $\text{Volume}_{\text{seringa_corrigido}}$ (8,69 ml).

Outro fator a ser considerado é a diferença entre a composição do gás medido, presente na condição de calibração (ar atmosférico), e do gás exalado pelo animal. De acordo com TURNER *et al.* (1989), mudanças na composição de um gás e na sua temperatura influenciam no valor da viscosidade de uma mistura gasosa. TURNEY & BLUMENFELD (1973) propuseram equações lineares na estimativa da viscosidade do oxigênio (O_2), gás carbônico (CO_2), Argônio (Ar), nitrogênio (N_2) e vapor d'água (vH_2O), na faixa de temperatura de 20 a 40 °C; mostrando que a viscosidade da mistura desses gases pode ser linearmente relacionada com a temperatura.

Após a aplicação do novo polinômio de calibração no fluxo expiratório, uma nova correção pode ser aplicada ao volume expiratório final, considerando a mudança

de viscosidade da composição gasosa a partir das equações lineares propostas por TURNEY & BLUMENFELD (1973) a seguir:

$$\eta_{O_2} = 192,4 + 0,547 \times T \quad (37)$$

$$\eta_{CO_2} = 137,3 \pm 0,472 \times T \quad (38)$$

$$\eta_{Ar} = 210,8 + 0,616 \times T \quad (39)$$

$$\eta_{N_2} = 166,7 + 0,452 \times T \quad (40)$$

$$\eta_{H_2O} = 90 + 0,364 \times T \quad (41)$$

Onde η é a viscosidade do gás e T a temperatura, expressa em Kelvin.

Nas condições experimentais, o gás exalado foi considerado saturado de vapor d'água, com 16% de O₂, 5% de CO₂, 1% de Argônio e o restante composto por N₂. A viscosidade do ar ambiente e o exalado foram estimadas em 189 microPoise e 182 microPoise, respectivamente.

Dessa forma o fator de correção para composição de gás exalado ($Fator_{exalado}$) pode ser obtido:

$$Fator_{exalado} = 189 / 182 = 1,038 \quad (42)$$

O Fluxo expiratório, corrigido pela composição do ar exalado pode ser obtido pela relação entre o $Fator_{exalado}$ e o fluxo medido pelo PTC expiratório.

$$Fluxo_{expiratório_corrigido} = Fator_{exalado} \times Fluxo_{calibrado} \quad (43)$$

A relação entre os volumes expiratórios foi de:

$$Fator_{exp} = Fator_{expT} \times Fator_{exalado} = 1,086 \quad (44)$$

Após a correção dos volumes inspiratório e expiratório, os sinais de pressão, fluxo e volume foram submetidos ao MMQ, para estimativa dos componentes da mecânica respiratória, utilizando-se o MLU (equação 6) e o MLU com inclusão do componente inerte (equação 9).

O valor de resistência da cânula de TQT e do conector em Y foram subtraídos das estimativas de resistência do SR dos animais. A inertância do SR dos camundongos foi considerada desprezível (GLAAB *et al.*, 2007, HANTOS *et al.*, 2008, MORIYA *et al.*, 2003, IRVIN & BATES, 2003, SLY *et al.*, 2003, THAMMANOMAI *et al.*, 2007, TOMIOKA *et al.*, 2002) e o valor adotado foi de $5,8 \times 10^{-4}$ cmH₂O/ml/s², estimado a partir do cálculo da inertância do ar na peça em Y e na cânula de TQT.

4. Resultados

4.1. Calibração dos Pneumotacógrafos e Transdutores de pressão

4.1.1. Calibração dos pneumotacógrafos com o sistema sem aquecimento

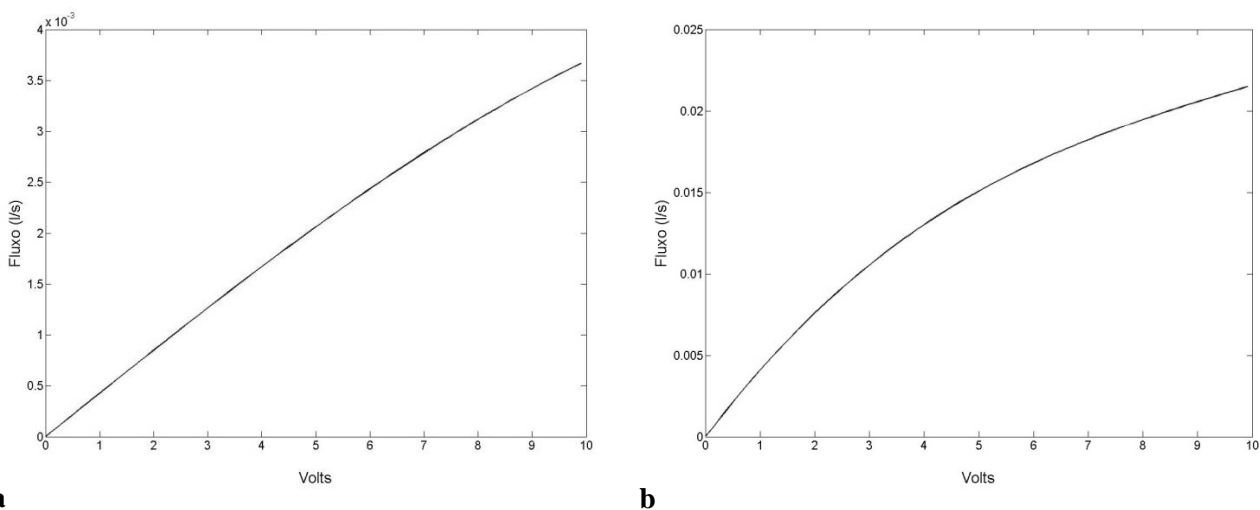
Os polinômios de 3ª ordem obtidos com a calibração dos PTCs estão apresentados nas equações 45 e 46

$$\dot{V}_{insp}(t) = (-5,532 \times 10^{-7} \times V(t)^3) + (-2,692 \times 10^{-7} \times V(t)^2) + (4,272 \times 10^{-4} \times V(t)) \quad (45)$$

$$\dot{V}_{exp}(t) = (1,135 \times 10^{-5} V(t)^3) + (-3,421 \times 10^{-4} \times V(t)^2) + (4,445 \times 10^{-3} \times V(t)) \quad (46)$$

Onde $\dot{V}_{insp}(t)$ é o fluxo inspiratório no instante t, $\dot{V}_{exp}(t)$ o fluxo expiratório no instante t e $V(t)$ a tensão medida pelo transdutor diferencial no instante t.

Durante a calibração dos PTCs, o fluxo máximo inspiratório atingido foi de aproximadamente 3,6 ml/s e o expiratório de 20,2 ml/s. As curvas de calibração obtidas com o polinômio de 3ª ordem estão ilustradas na Figura 4.1 a e b.



a **b**
Figura 4.1. Curvas de calibração dos pneumotacógrafos com o sistema sem aquecimento. a) inspiratório e b) expiratório

A Figura 4.2 a e b ilustra o histograma das amostras de fluxo nos PTCs, representado pelo valor correspondente em volts. Os fluxos baixos apresentam números elevados de amostras.

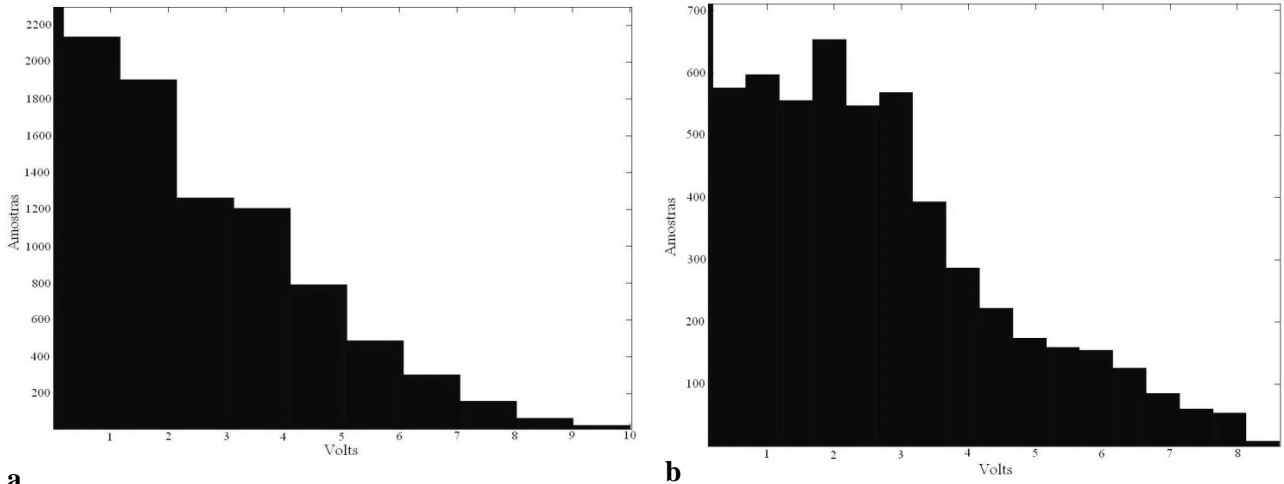


Figura 4.2. Histograma das amostras de fluxo nos pneumotacógrafos a) inspiratório e b) expiratório. O fluxo encontra-se representado pelo valor correspondente em volts.

A Figura 4.3 a e b apresenta o percentual de erro encontrado em cada injeção (ou ciclo), durante a calibração dos PTCs inspiratório e expiratório, respectivamente. Pode-se observar que o polinômio de calibração do PTC inspiratório possui erros entre -3,5% e 2% e o expiratório entre -1,5% e 3%, ambos inferiores a 5 %.

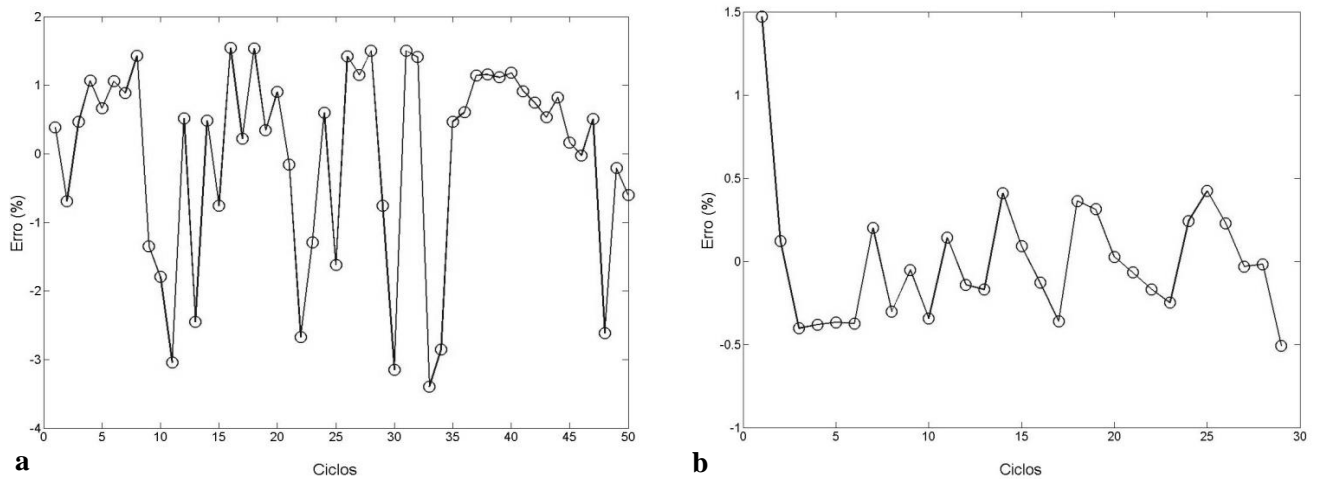


Figura 4.3. Erro percentual encontrado em cada ciclo da calibração dos pneumotacógrafos a) inspiratório e b) expiratório.

4.1.2. Calibração dos pneumotacógrafos com o sistema aquecido

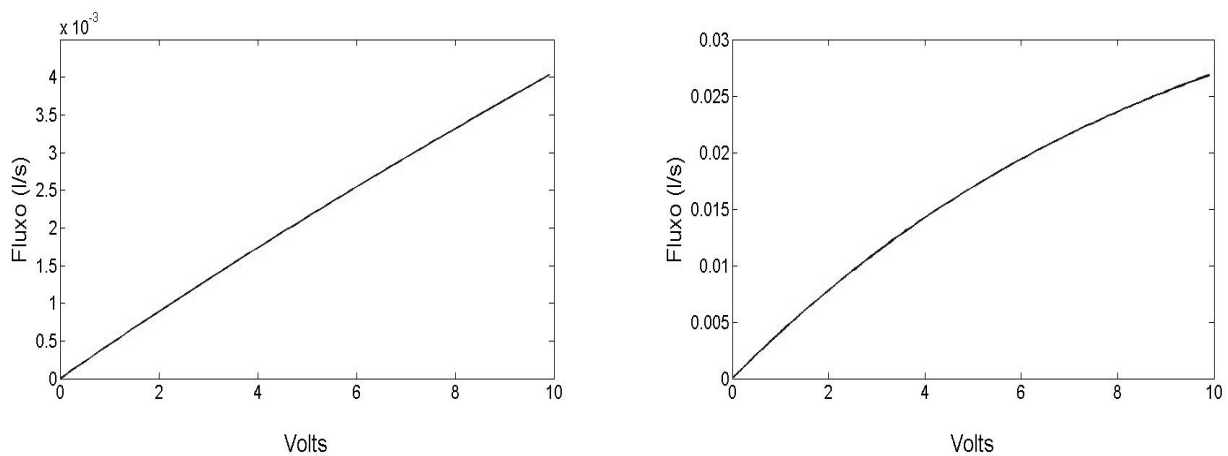
Os polinômios de 3ª ordem obtidos com a calibração dos PTCs simulando as condições do experimento *in vivo* estão apresentados nas equações 47 e 48.

$$\dot{V}_{insp}(t) = (1,122 \times 10^{-7} \times V(t)^3) + (-6,074 \times 10^{-6} \times V(t)^2) + (4,558 \times 10^{-4} \times V(t)) \quad (47)$$

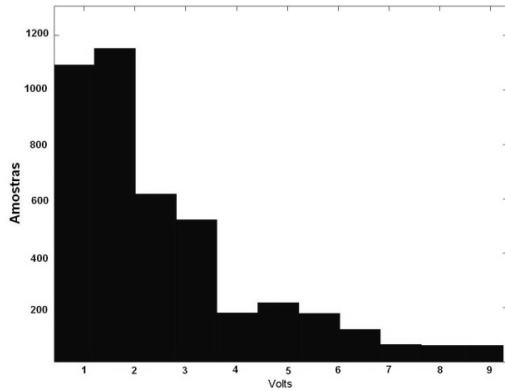
$$\dot{V}_{exp}(t) = (4,041 \times 10^{-6} \times V(t)^3) + (-1,996 \times 10^{-4} \times V(t)^2) + (4,290 \times 10^{-3} \times V(t)) \quad (48)$$

As Figuras 4.4, 4.5 e 4.6 a e b, ilustram as curvas de calibração obtidas com os polinômios de 3ª ordem, o histograma das amostras de fluxo (representado em volts) nos PTCs e o percentual de erro encontrado em cada ciclo, durante a calibração do PT inspiratório e expiratório, respectivamente.

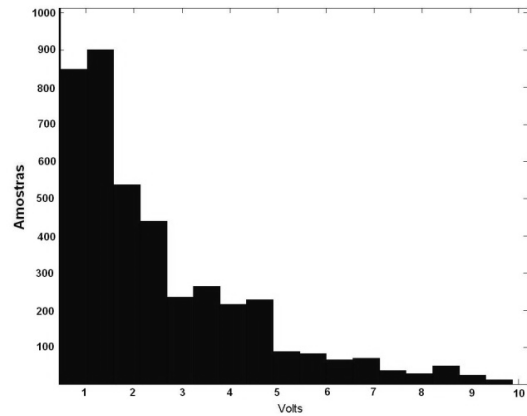
Pode-se observar que os fluxos baixos apresentam números elevados de amostras e que o polinômio de calibração do PT inspiratório possui erros entre $\pm 0,3\%$ e o expiratório entre $\pm 1\%$, ambos inferiores a 5 %.



a **b**
Figura 4.4. Curvas de calibração dos pneumotacógrafos com o sistema aquecido. a) inspiratório e b) expiratório

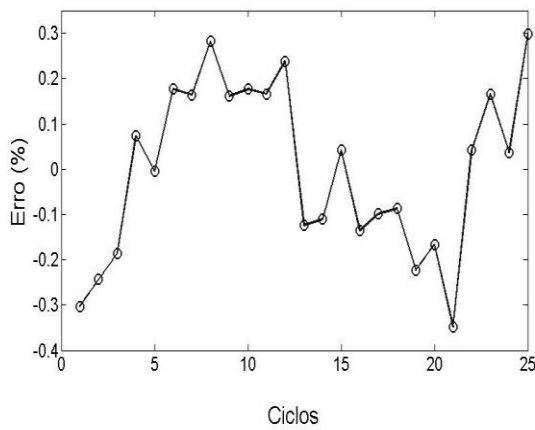


a

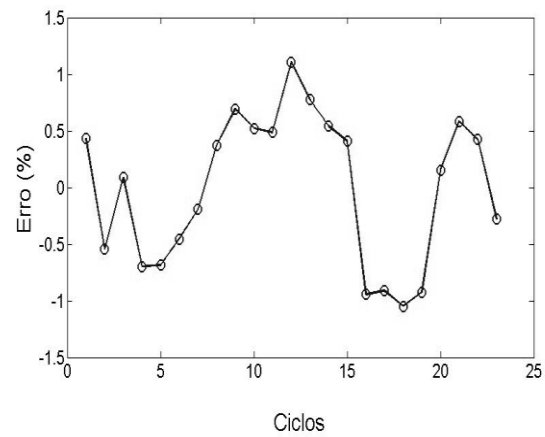


b

Figura 4.5. Histograma das amostras de fluxo nos pneumotacógrafos a) inspiratório e b) expiratório. O fluxo encontra-se representado pelo valor correspondente em volts.



a



b

Figura 4.6. Erro percentual encontrado em cada ciclo da calibração dos pneumotacógrafos a) inspiratório e b) expiratório.

4.1.3. Calibração dos transdutores de pressão

A calibração dos transdutores de pressão mostrou uma relação linear entre a pressão aplicada e o valor em volts medido pelo transdutor, para a calibração dos três dispositivos. As equações 49, 50 e 51 apresentam os coeficientes das retas de calibração dos transdutores dos PTCs e do transdutor de medida de pressão da abertura de vias aéreas.

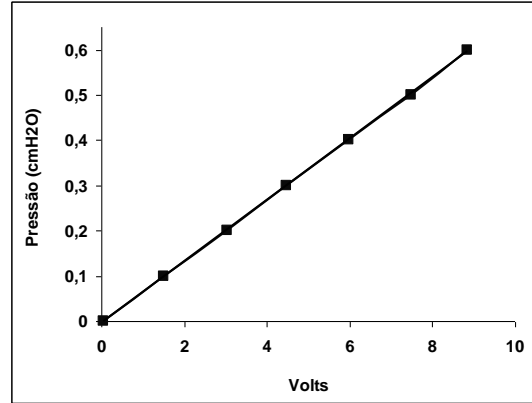
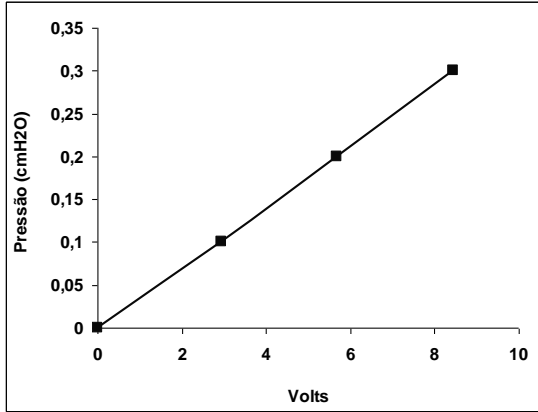
$$p = (0,036 \times v) - 0,0022 \quad (49)$$

$$p = (0,067 \times v) - 0,0041 \quad (50)$$

$$p = (4,12 \times v) - 0,214 \quad (51)$$

onde v é o valor medido em volts e p a pressão correspondente em cmH_2O .

As Figuras 4.7 a e b e 4.8 ilustram a curva obtida com as calibrações dos transdutores dos PTCs inspiratório e expiratório e do transdutor de medida de pressão de abertura de vias aéreas em um dos ensaios realizados.



a **b**
Figura 4.7. Retas de calibração do transdutor a) do PT inspiratório e b) do PT expiratório.

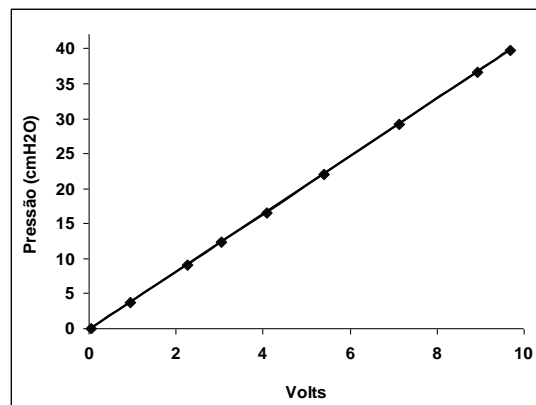


Figura 4.8. Retas de calibração do transdutor de medida de pressão de vias aéreas.

4.2. Simulação Numérica do Sistema de Monitorização

Os sinais de pressão de abertura vias aéreas, fluxo e volume obtidos com a simulação numérica do sistema de monitorização utilizando o Ms do SR encontram-se ilustrados na Figura 4.9.

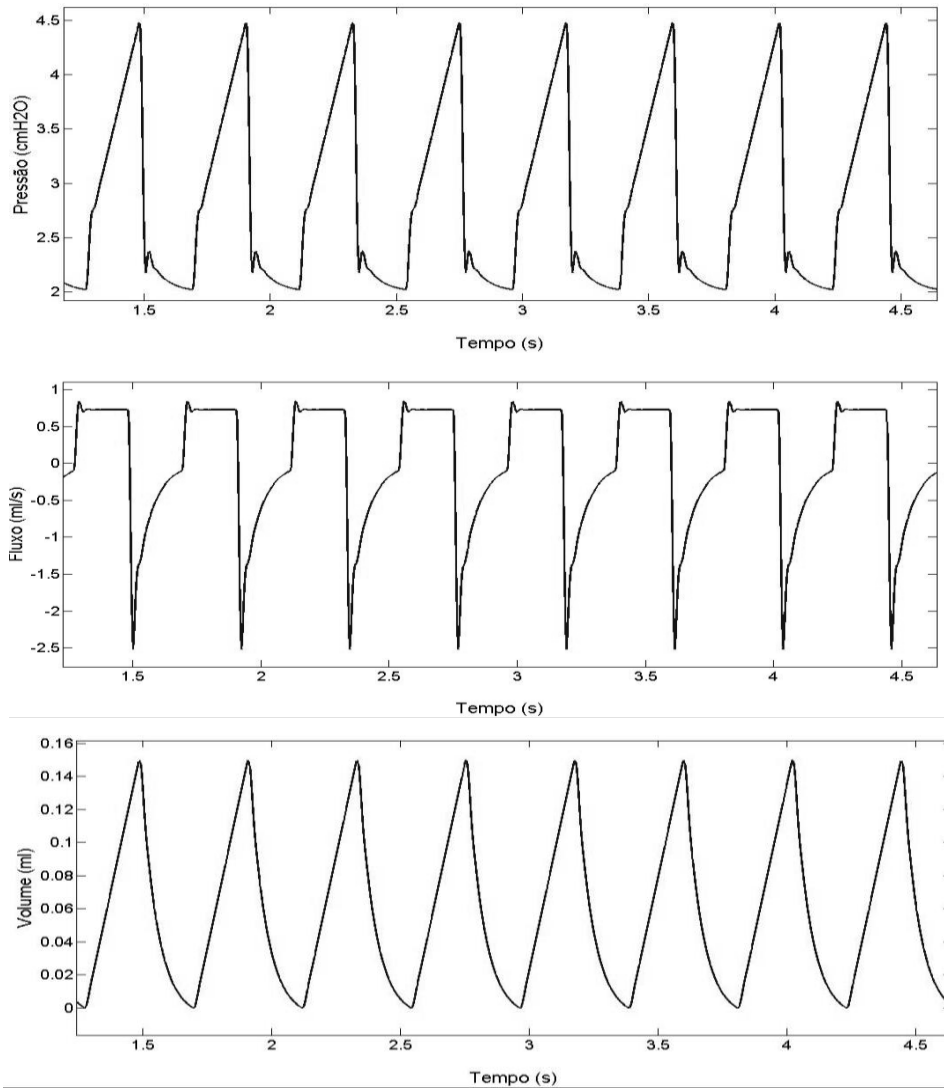


Figura 4.9. Sinal de pressão de abertura de vias aéreas, fluxo e volume obtidos durante a simulação numérica do sistema de monitorização.

Foi encontrada uma defasagem entre o sinal de fluxo medido pelo sistema experimental e o obtido por um medidor ideal. O fluxo medido encontrava-se adiantado em relação ao ideal (Figura 4.10).

Os PTCs foram representados como um circuito composto por uma resistência (R) e uma inércia (L) em série, e a queda de tensão no circuito correspondia à queda de pressão no respectivo transdutor. Sabendo-se que o indutor tem como característica adiantar a queda de tensão, acredita-se, então, que o adiantamento observado possa estar relacionado à constante de tempo dos PTCs (τ), onde:

$$\tau = \frac{L}{R} \tag{52}$$

O PTC inspiratório apresentou constante de tempo de 0,002 s e o expiratório de 0,003 s.

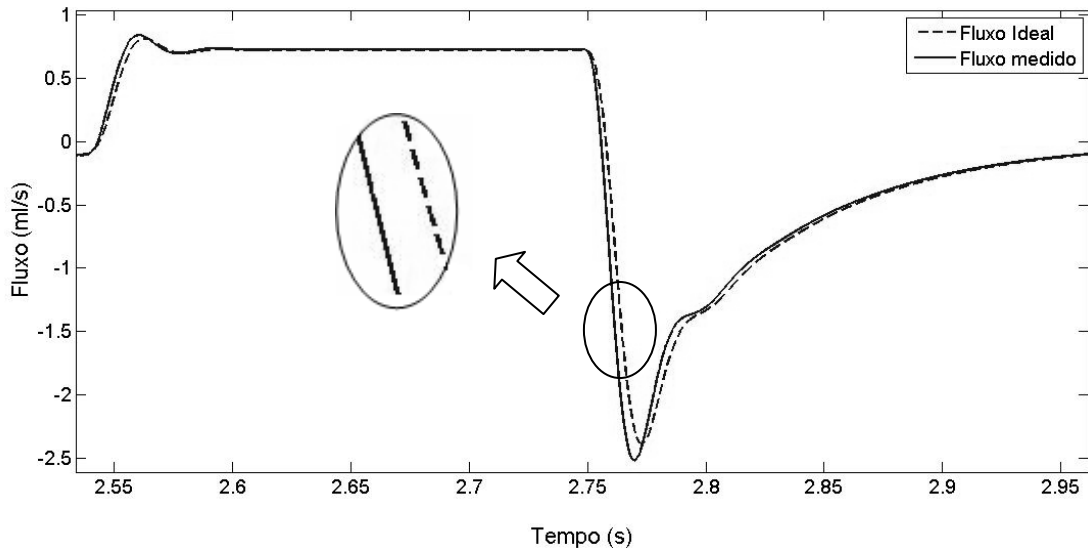


Figura 4.10. Adiantamento apresentado pelo fluxo medido em relação ao fluxo obtido por um medidor ideal durante a simulação numérica do sistema de monitorização.

O adiantamento observado foi compensado empregando o deslocamento temporal dos sinais de fluxo inspiratório e expiratório, correspondente às constantes de tempo dos respectivos PTCs.

As estimativas de mecânica respiratória obtidas sem o atraso no sinal de fluxo geraram erros de -11,72% na estimativa de resistência, tanto no MLU (equação 6) como no modelo com inclusão do componente inercial (equação 9). O valor obtido para complacência apresentou erros de -2,27% quando calculado pelo MLU, com redução do erro para 0% com a inclusão do componente inercial. O valor obtido para o componente inercial encontrou-se muito afastado do valor teórico simulado, como mostra a Tabela 4.1.

Tabela 4.1. Valores médios obtidos para mecânica respiratória sem o atraso no sinal de fluxo, utilizando o modelo de sistema respiratório saudável.

Parâmetro	Valor adotado	Valor obtido			
		MLU	Erro(%)	MLU + In	Erro(%)
R_{sr} (cmH ₂ O/ml/s)	0,3770	0,3328	-11,72	0,3328	-11,72
C_{sr} (ml/cmH ₂ O)	0,0750	0,0733	-2,27	0,075	0
In (cmH ₂ O/ml/s ²)	$4,32 \times 10^{-4}$	-	-	$-9,254 \times 10^{-4}$	Superior a 100%

As estimativas de resistência e complacência obtidas com o atraso no sinal de fluxo, no MLU e no modelo com inclusão do componente inerte, geraram erros inferiores a 3%. A estimativa do componente inerte apresentou redução do erro para aproximadamente 17% (Tabela 4.2).

Tabela 4.2. Valores médios obtidos para a mecânica respiratória com o atraso no sinal de fluxo, utilizando o modelo de sistema respiratório saudável.

Parâmetro	Valor adotado	Valor obtido			
		MLU	Erro(%)	MLU + In	Erro(%)
R_{sr} (cmH ₂ O/ml/s)	0,3770	0,3674	-2,55	0,3674	-2,55
C_{sr} (ml/cmH ₂ O)	0,0750	0,0765	2	0,0754	0,53
In (cmH ₂ O/ml/s ²)	$4,32 \times 10^{-4}$	-	-	$5,09 \times 10^{-4}$	17,8%

Os resultados obtidos na simulação numérica realizada com o Mor estão descritos a seguir. O sinal de fluxo também se encontrou adiantado e os erros nas estimativas de R_{sr} , C_{sr} e In, sem o atraso no sinal de fluxo, foram semelhantes aos obtidos com o Ms (Tabela 4.3).

Tabela 4.3. Valores médios obtidos para mecânica respiratória sem o atraso no sinal de fluxo, utilizando o modelo de sistema respiratório obstrutivo e restritivo.

Parâmetro	Valor adotado	Valor obtido			
		MLU	Erro(%)	MLU + In	Erro(%)
R_{sr} (cmH ₂ O/ml/s)	1,00	0,8838	-11,62	0,8838	-11,62
C_{sr} (ml/cmH ₂ O)	0,036	0,035	-2,78	0,0362	0,56
In (cmH ₂ O/ml/s ²)	$4,32 \times 10^{-4}$	-	-	-25×10^{-4}	Superior a 100%

Foi aplicada a mesma correção ao sinal de fluxo, a partir da premissa de que o adiantamento do sinal era proveniente da constante de tempo dos PTCs.

As estimativas de resistência e complacência com o atraso no sinal de fluxo apresentaram redução no erro, aproximando-se do valor teórico, tanto pelo MLU como pelo modelo com inclusão do componente inerte. A estimativa de inércia apresentou redução do erro para aproximadamente -8% (Tabela 4.4)

Tabela 4.4. Valores médios obtidos para a mecânica respiratória com o atraso no sinal de fluxo, utilizando o modelo de sistema respiratório obstrutivo e restritivo.

Parâmetro	Valor adotado	Valor obtido			
		MLU	Erro(%)	MLU + In	Erro(%)
R_{sr} (cmH ₂ O/ml/s)	1	0,9618	-3,82	0,9618	-3,82
C_{sr} (ml/cmH ₂ O)	0,036	0,0366	1,67	0,0364	1,11
In (cmH ₂ O/ml/s ²)	$4,32 \times 10^{-4}$	-	-	$3,975 \times 10^{-4}$	-7,98

O valor de V_T obtido durante a simulação foi de 0,1505 ml, indicando que aproximadamente 97% do V_T foi entregue ao animal.

4.3. Modelo Físico do SR

Os ensaios para caracterização da resistência oferecida pela agulha, utilizada como modelo de resistência, resultaram em um aumento da resistência com o aumento do fluxo, na faixa estudada. Os valores estimados para resistência variaram de aproximadamente 0,377 a 0,439 cmH₂O/ml/s para os fluxos com picos entre 0,8 e 3,66 ml/s (Tabela 4.5).

Tabela 4.5. Resistência oferecida pela agulha do Ms em fluxos baixos

Pico de Fluxo (ml/s)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)
0,80	0,377
1,23	0,382
1,26	0,383
1,64	0,388
1,67	0,389
1,90	0,395
2,21	0,405
2,49	0,408
2,51	0,412
2,52	0,412
3,22	0,426
3,38	0,432
3,48	0,436
3,66	0,439

O valor médio de resistência e o desvio padrão obtido nos ensaios com fluxos baixos foi de $0,406 \pm 0,021$ cmH₂O/ml/s.

Na faixa de fluxo entre 5,1 a 6,6 ml/s a resistência variou de 0,447 a 0,476 cmH₂O/ml/s (Tabela 4.6).

Tabela 4.6. Resistência oferecida pela agulha do Ms em fluxos altos

Pico de Fluxo (ml/s)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)
5,10	0,447
5,25	0,449
5,50	0,455
5,80	0,458
6,05	0,462
6,21	0,466
6,30	0,466
6,40	0,471
6,50	0,473
6,62	0,476

O valor médio de resistência e o desvio padrão obtido nos ensaios com fluxos altos foi de $0,462 \pm 0,01$ cmH₂O/ml/s.

A complacência oferecida pelo modelo foi calculada pela relação entre o volume da seringa e a $P_{\text{platô}}$. A relação $(P_{\text{pico}} - P_{\text{platô}})/P_{\text{platô}}$ foi inferior a 2% em todos os ensaios realizados, indicando uma condição de isoterminia (norma ISO 5369/87).

A Figura 4.11 ilustra o sinal de pressão obtido em um dos ensaios de caracterização da complacência.

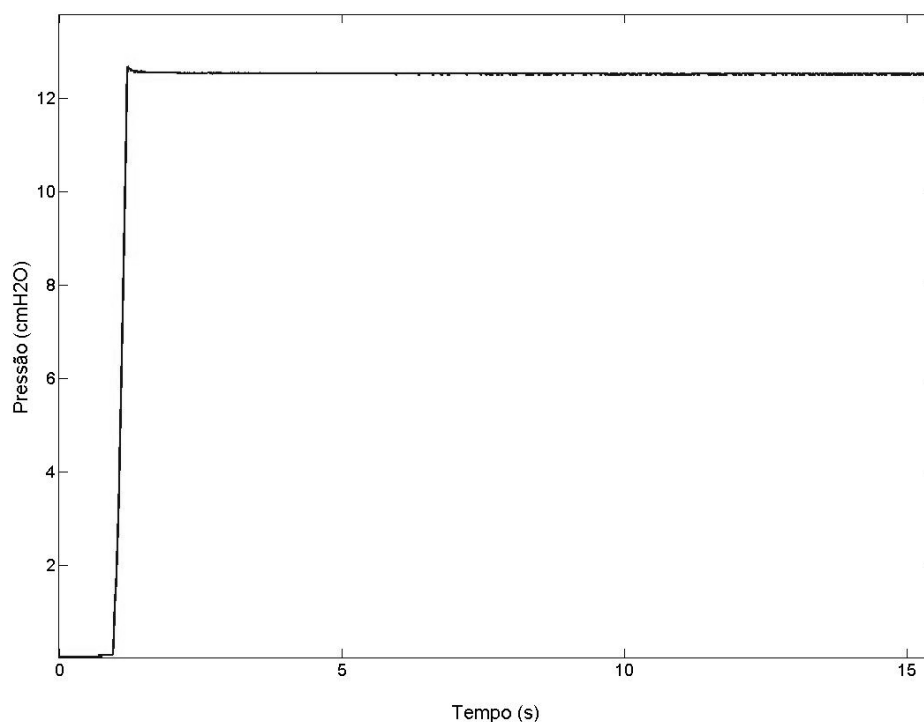


Figura 4.11. Ensaio para caracterização da complacência do modelo do sistema respiratório.

Os valores de $P_{\text{platô}}$, da complacência do modelo e a relação $(P_{\text{pico}} - P_{\text{platô}})/P_{\text{platô}}$, obtidos nos ensaios, estão descritos na Tabela 4.7.

Tabela 4.7. Dados obtidos durante os ensaios para caracterização da complacência fornecida pelo modelo físico do sistema respiratório.

$P_{\text{platô}}$ (cmH ₂ O)	Complacência (ml/cmH ₂ O)	$(P_{\text{pico}} - P_{\text{platô}})/P_{\text{platô}}$ (%)
12,490	0,0753	1,61
12,524	0,0751	1,34
12,557	0,0749	1,07
12,524	0,0751	0,8
12,524	0,0751	1,34
12,524	0,0751	1,34
12,557	0,0749	1,6
12,524	0,0751	1,34
12,524	0,0751	1,07
12,524	0,0751	1,07

O valor médio de complacência e o desvio padrão obtido nos ensaios foi de $0,0751 \pm 0,0001$ ml/cmH₂O.

4.4. Ensaio com o modelo físico

Os sinais de pressão de abertura de vias aéreas, fluxo e volume, obtidos nos ensaios com o modelo físico do SR de camundongos utilizando o ventilador de pequenos animais, estão ilustrados na Figura 4.12. Os sinais utilizados para cálculo da mecânica respiratória tiveram a linha de base corrigida.

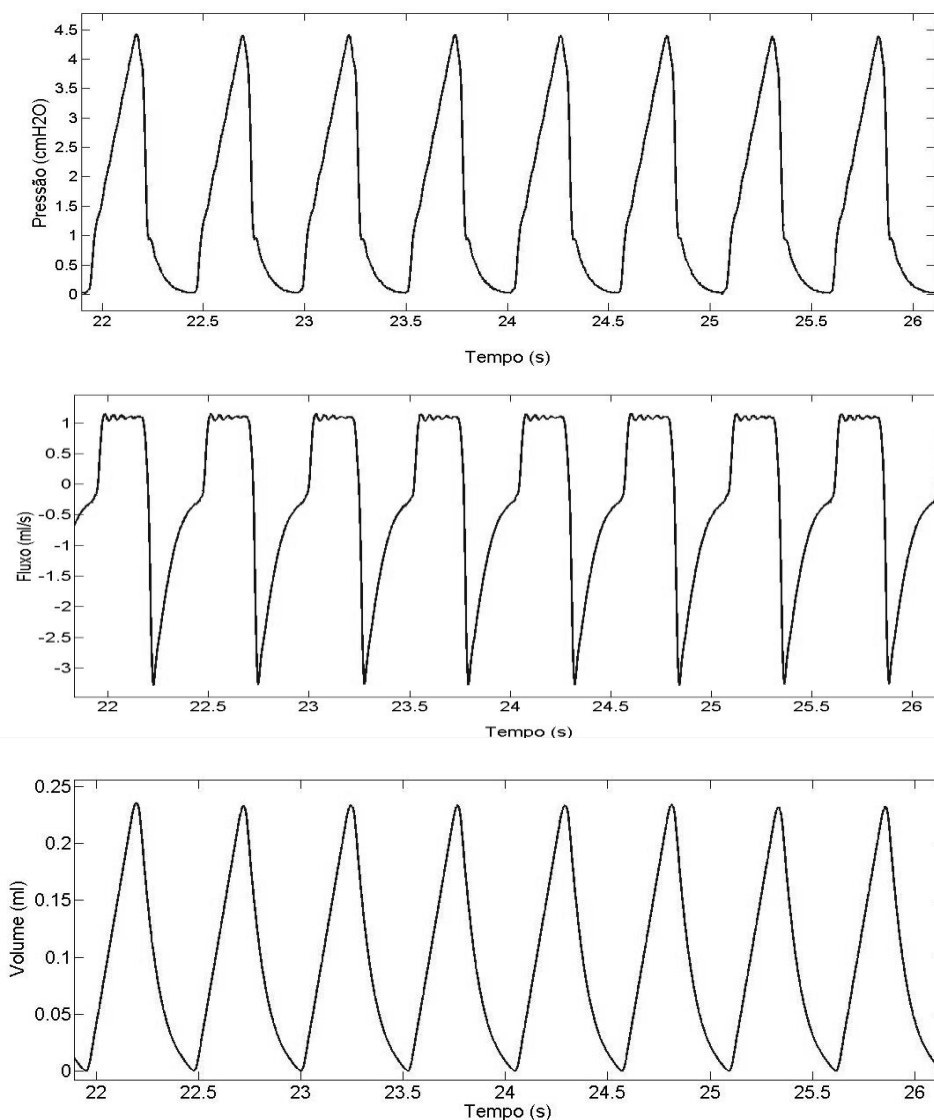


Figura 4.12. Sinal de pressão de abertura vias aéreas, fluxo e volume obtidos durante os testes com o modelo físico do sistema respiratório utilizando o ventilador de pequenos animais.

O valor adotado para o parâmetro de resistência foi a média dos valores obtidos nos ensaios para caracterização da resistência apresentada pela agulha na faixa de fluxo mais baixa (0,8 a 3,66 ml/s), que corresponde à faixa de fluxo utilizada nos ensaios com

o modelo físico no ventilador de pequenos animais. A inertância prevista foi calculada como a soma das inertâncias do ar na agulha, no TOT e na peça em Y.

O atraso empregado para correção da defasagem do sinal de fluxo observado durante a simulação numérica foi empregado ao sinal de fluxo obtido nos ensaios com o ventilador de pequenos animais.

As estimativas de mecânica respiratória obtidas com sinal de fluxo sem atraso apresentaram erros de aproximadamente 3,77% para a resistência e 5,06% para complacência, no MLU, com redução do erro na estimativa de complacência para 2,8% com a inclusão do componente inerte. A estimativa do componente inerte apresentou erro de 8,33% (Tabela 4.8).

Tabela 4.8. Valores médios obtidos para a mecânica respiratória sem o atraso no sinal de fluxo.

Parâmetro	Valor adotado	Valor obtido			
		MLU	Erro(%)	MLU + In	Erro(%)
R (cmH ₂ O/ml/s)	0,406	0,4213	3,77	0,4214	3,79
C (ml/cmH ₂ O)	0,0751	0,0789	5,06	0,0772	2,8
In (cmH ₂ O/ml/s ²)	1,2 × 10 ⁻³	-	-	1,3 × 10 ⁻³	8,33

Com o emprego do atraso no sinal de fluxo as estimativas de resistência apresentaram erros de 8,2%, tanto pelo MLU como pelo modelo com inclusão do componente inerte. O valor obtido para complacência apresentou erros de 7,2% quando calculado pelo MLU, com redução do erro para 2,8% com a inclusão do componente inerte. O valor obtido para a inertância se apresentou muito afastado do valor teórico simulado (Tabela 4.9).

Tabela 4.9. Valores médios obtidos para a mecânica respiratória após o atraso no sinal de fluxo.

Parâmetro	Valor adotado	Valor obtido			
		MLU	Erro(%)	MLU + In	Erro(%)
R _{sr} (cmH ₂ O/ml/s)	0,406	0,4393	8,2	0,4394	8,23
C _{sr} (ml/cmH ₂ O)	0,0751	0,0805	7,2	0,0772	2,8
In (cmH ₂ O/ml/s ²)	1,2 × 10 ⁻³	-	-	2,7 × 10 ⁻³	Superior a 100%

O valor de V_T regulado pelo ventilador mecânico foi de 0,20 ml e o valor médio e o desvio padrão obtido em todos os ensaios com o ventilador foi de 0,233 ± 0,002 ml.

4.5. Ensaio *in vivo*

4.5.1. Correção dos volumes inspiratório e expiratório

O polinômio de 3ª ordem obtido com a calibração do PT expiratório com o novo valor de $V_{\text{seringa_corrigido}}$ (8,69 ml) está apresentado na equação 53.

$$\dot{V}_{\text{exp}}(t) = (4,23110^{-6} \times V(t)^3) + (-2,09 \times 10^{-4} \times V(t)^2) + (4,492 \times 10^{-3} \times V(t)) \quad (53)$$

O volume final foi calculado após a aplicação dos fatores de correção relacionados às mudanças das condições de pressão e temperatura durante a calibração dos PTCs (ar atmosférico e temperatura ambiente) para as condições de temperatura corporal e ar umidificado.

A diferença entre os volumes inspiratório e expiratório, calculados nas condições da calibração e após a aplicação dos fatores de correção foi de aproximadamente 10% e 8% respectivamente, como esperado.

4.5.2. Estimativas das propriedades mecânicas do SR

Durante a realização do protocolo experimental de titulação de PEEP, na etapa de PEEP ascendente, ocorreu o óbito do primeiro animal. A partir do segundo animal foi estabelecido outro protocolo, com titulação de PEEP descendente de 7 cmH₂O a ZEEP, por 40s em cada degrau, seguida de titulação ascendente, de ZEEP a 7 cmH₂O, mantidas as mesmas condições do protocolo anterior.

Um terceiro protocolo foi aplicado durante a ventilação do terceiro animal, uma vez que o segundo animal também foi a óbito durante a etapa de PEEP ascendente. No terceiro protocolo, a etapa de titulação de PEEP descendente variou de 6 cmH₂O a ZEEP, por 30 s, seguida da titulação ascendente, de ZEEP a 6 cmH₂O, mantidas as mesmas condições do protocolo anterior.

Os valores médios de PEEP obtidos com o sistema PEEP-válvula aplicado durante a etapa de titulação encontram-se ilustrados na Figura 4.13.

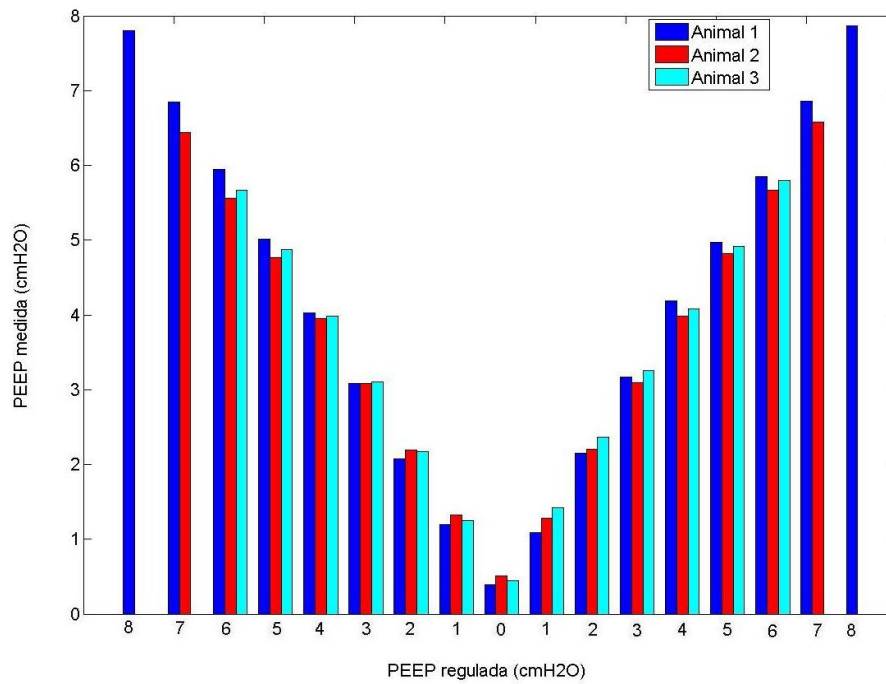


Figura 4.13. Valores médios de PEEP durante o procedimento de titulação. A escala horizontal indica a PEEP regulada e a vertical a PEEP medida, obtida com a PEEP-válvula.

As Figuras 4.14 e 4.15 ilustram o comportamento da R_{sr} e E_{sr} , estimadas a partir do MLU (Equação 6), em função da PEEP, durante a manobra de titulação com o sinal de fluxo sem atraso e com atraso.

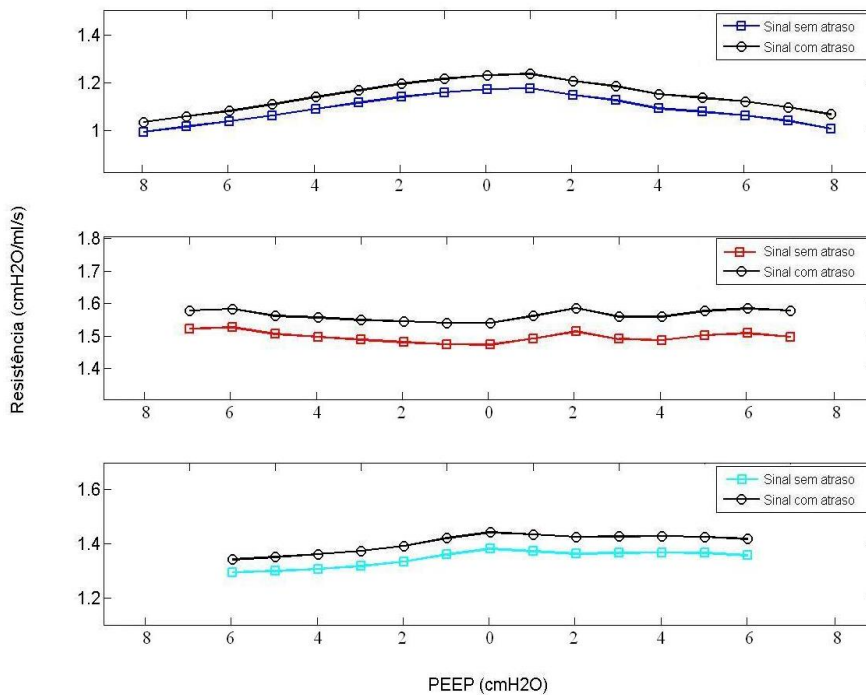


Figura 4.14. Comportamento da resistência do sistema respiratório em função da PEEP, durante o procedimento de titulação, empregando o MLU, com o sinal de fluxo sem atraso e com atraso.

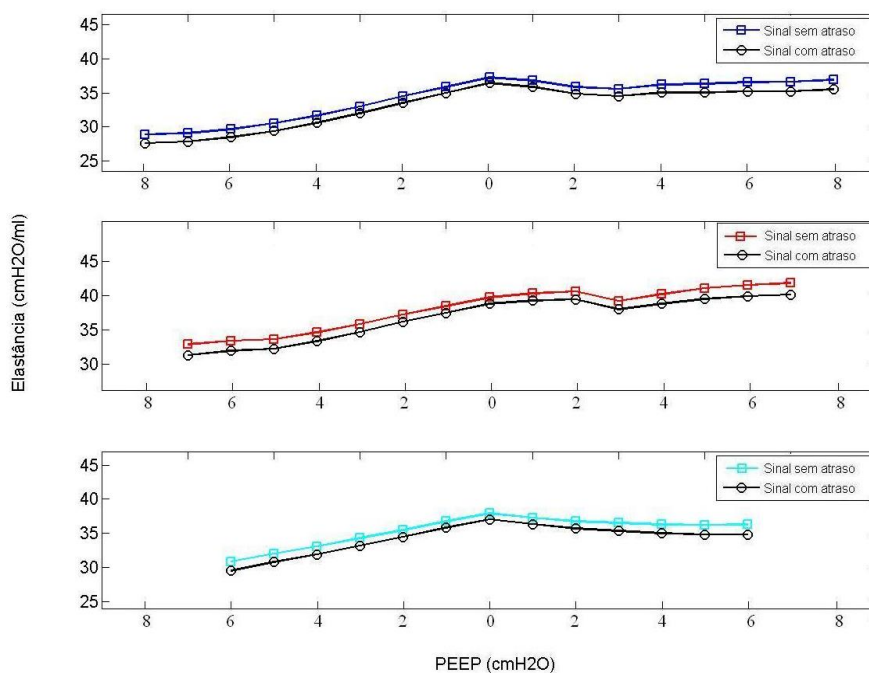


Figura 4.15. Comportamento da elastância do sistema respiratório em função da PEEP, durante o procedimento de titulação, empregando o MLU, com o sinal de fluxo sem atraso e com atraso.

Pode-se observar que o comportamento da R_{sr} parece ser independente da PEEP, não apresentando tendência que possa estar relacionada ao nível de PEEP aplicado. A E_{sr} tem seu valor mínimo no início do processo de titulação de PEEP, com aumento do seu valor nas etapas de menor PEEP. Os valores médios da R_{sr} e da E_{sr} e o seu comportamento ao longo da etapa de titulação de PEEP foram semelhantes para os três animais.

O comportamento da R_{sr} e E_{sr} estimadas a partir do emprego do sinal de fluxo atrasado foi semelhante ao observado nos ensaios com o modelo físico do SR. A R_{sr} apresentou-se maior quando estimada com o fluxo atrasado, com uma diferença percentual média relativa às estimativas sem atraso de 4,24%, 3,95% e 3,82% para os animais 1, 2 e 3, respectivamente. A E_{sr} foi menor que o valor estimado sem atraso do sinal, com diferença percentual média de -3,32%, -3,46 e -3,29% para os animais 1, 2 e 3, respectivamente.

As Figuras 4.16, 4.17 e 4.18 ilustram o comportamento da R_{sr} , E_{sr} e In , estimados a partir do MLU com inclusão do comportamento inercial (Equação 9), em função da PEEP, durante a manobra de titulação, com o sinal de fluxo sem atraso e com atraso.

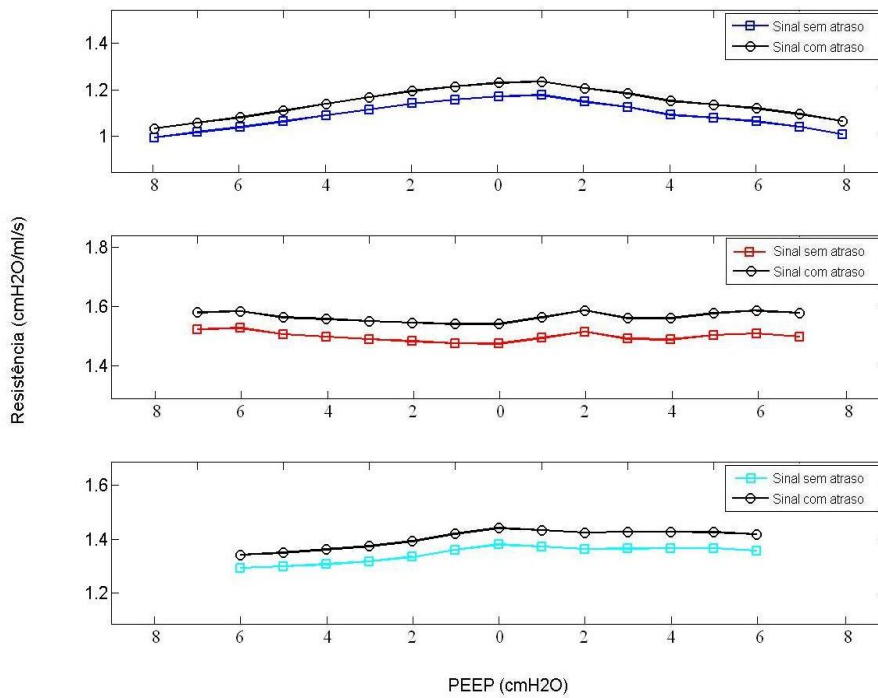


Figura 4.16. Comportamento da resistência do sistema respiratório em função da PEEP, durante o procedimento de titulação, empregando o MLU, com inclusão do componente inerte, com o sinal de fluxo sem atraso e com atraso.

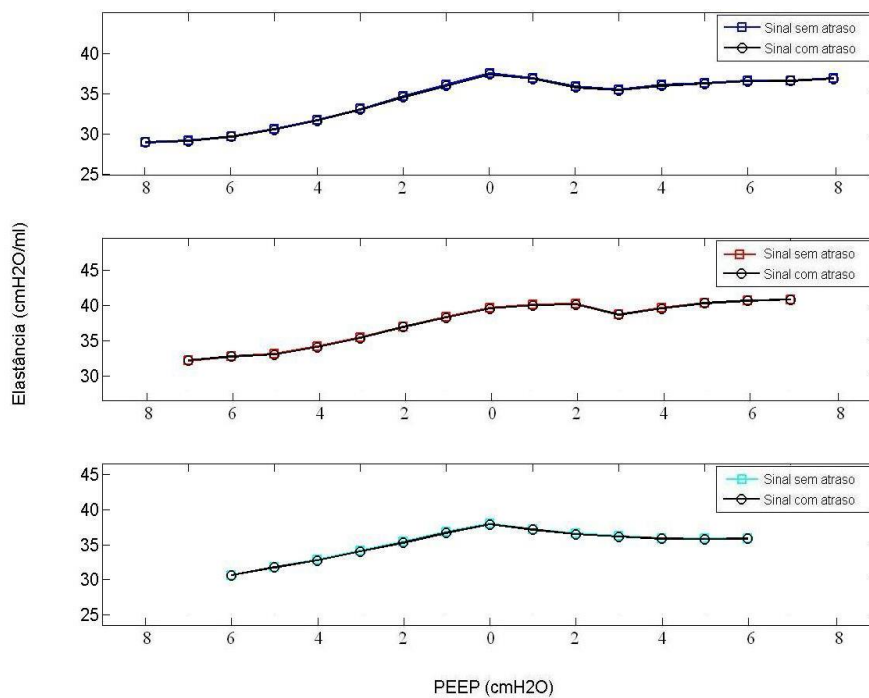


Figura 4.17. Comportamento da elastância do sistema respiratório em função da PEEP, durante o procedimento de titulação, empregando o MLU, com inclusão do componente inerte, com o sinal de fluxo sem atraso e com atraso.

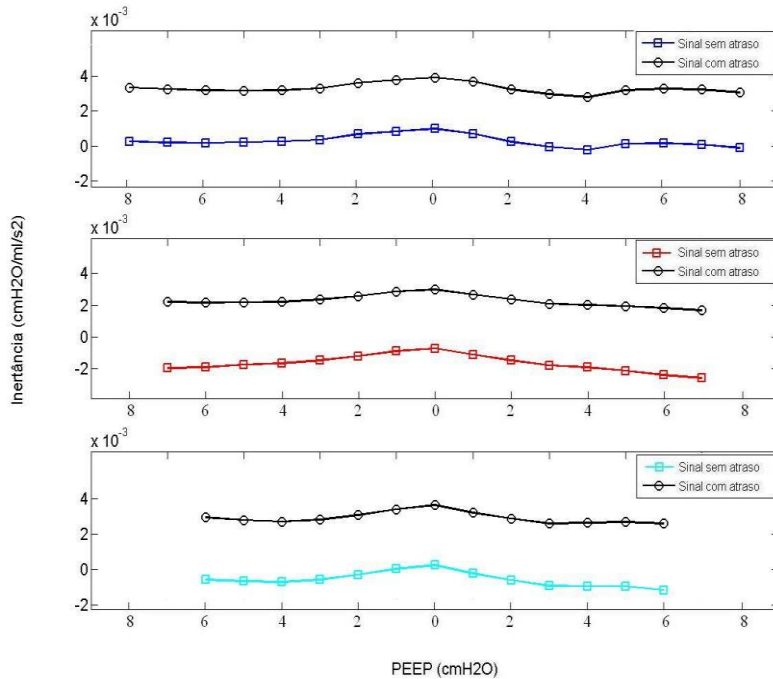


Figura 4.18. Comportamento da inertância do sistema respiratório em função da PEEP, durante o procedimento de titulação, empregando o MLU, com inclusão do componente inerte, com o sinal de fluxo sem atraso e com atraso.

Os valores médios estimados de R_{sr} e E_{sr} com a inclusão do componente inerte sem atraso do sinal de fluxo foram próximos aos valores estimados pelo MLU, comportamento semelhante ao observado nos ensaios com o modelo físico do SR.

O comportamento da R_{sr} e E_{sr} com a inclusão do componente inerte com atraso do sinal de fluxo também se apresentou semelhante ao observado nos ensaios com o modelo físico do SR. A R_{sr} apresentou-se maior quando estimada com atraso do fluxo, com uma diferença percentual média de aproximadamente 4,18%, 3,97% e 3,86% para os animais 1, 2 e 3, respectivamente. O valor de E_{sr} foi próximo ao valor estimado sem o atraso do sinal, com diferença percentual média de -0,23%, -0,12% e -0,17% para os animais 1, 2 e 3, respectivamente.

Os valores de In estimados sem atraso do fluxo foram negativos em quase todos os degraus de PEEP aplicados, quando deveriam ser correspondentes ao valor de inertância do ar na cânula e na peça em Y, calculados em $5,8 \times 10^{-4} \text{ cmH}_2\text{O/ml/s}^2$.

Aplicando-se atraso ao fluxo, o valor obtido para a inertância foi positivo em todos os degraus de PEEP aplicados, porém se apresentou muito afastado do valor esperado, com diferença percentual média superior a 100% para os três animais.

5. Discussão dos Resultados

5.1. Pneumotacógrafos

Os PTCs foram dimensionados a partir dos critérios estabelecidos por GIANNELLA-NETO *et al.* (1998) e atenderam de forma adequada a mensuração do fluxo na faixa estudada.

Os sinais de fluxo medidos não saturaram e não sofreram contaminação por ruído, mantendo-se em uma faixa de operação adequada. Uma limitação existente foi a restrição aos fluxos inspiratórios, que não podem ultrapassar o limite mensurável de 4 ml/s. Outros modos ventilatórios, como os controlados a pressão, por exemplo, podem apresentar picos de fluxo superiores a este limite.

5.2. Simulação Numérica do Sistema de Monitorização

5.2.1. Emprego do atraso temporal no sinal de fluxo

As estimativas de mecânica respiratória do Ms, obtidas com o sinal de fluxo medido geraram erros de aproximadamente 11% nas estimativas de resistência e erros inferiores a 3% nas estimativas de complacência. A inclusão do componente inercial no MLU resultou na melhora da estimativa de complacência, o que não foi observado para resistência. As estimativas de inércia encontraram-se muito distintas do valor teórico simulado.

A aplicação de um atraso equivalente à constante de tempo dos PTCs aos sinais de fluxo medidos resultou em redução do erro nas estimativas de resistência e complacência para valores inferiores a 3%, pelo MLU com e sem inclusão do componente inercial. A estimativa de inércia se aproximou do valor teórico simulado, quando comparada à estimativa realizada com o sinal de fluxo medido, apresentando diferença percentual de 17% em relação ao valor teórico simulado.

A simulação numérica realizada com o Mor também apresentou defasagem entre o sinal de fluxo medido pelo sistema experimental e o obtido pelo medidor ideal. As estimativas de mecânica respiratória obtidas com o sinal de fluxo com e sem atraso

apresentaram o mesmo comportamento da simulação com o Ms, em ambos os modelos aplicados.

O emprego do atraso no sinal de fluxo resultou na aproximação dos valores estimados de mecânica respiratória aos valores teóricos simulados, corroborando com a hipótese da defasagem observada ser aproximada às constantes de tempo dos PTCs inspiratório e expiratório. Os resultados observados apresentaram erros aceitáveis que poderiam ser reduzidos através de uma transformação dos sinais de fluxo medidos por operação de deconvolução, já que representar o sistema constituído pelo PTC e o transdutor de pressão correspondente por um atrasador ideal consiste apenas numa primeira aproximação.

5.2.2. Espaço morto instrumental

O V_T recebido pelo animal durante a simulação numérica foi de 0,1505 ml. Somente 2,9% do volume gerado pelo ventilador (0,0045 ml) ficou comprimido no sistema, permitindo que 97,1% do volume fosse entregue ao animal. Essa pequena diferença de volume encontrada indicou que o sistema experimental empregado apresentava um espaço morto reduzido.

THAMMANOMAI *et al.* (2007) afirmam que o V_T entregue a camundongos durante a VM pode estar significativamente reduzido em relação ao V_T prescrito, dependendo do ventilador mecânico usado e da disposição e característica dos circuitos ventilatórios. Os autores afirmam que a ventilação artificial com valores reduzidos de V_T resulta em aumento da heterogeneidade pulmonar em animais saudáveis e severo comprometimento da função pulmonar em situações de lesão. Os autores estimaram o espaço morto da sua montagem experimental a partir do volume interno dos circuitos inspiratório e expiratório, totalizando, segundo os autores, 3,81 cm³.

Uma vantagem apresentada pelo sistema experimental implementado no presente estudo refere-se à redução do espaço morto instrumental. Foram projetados dois PTCs, um alocado no ramo inspiratório e outro no ramo expiratório, restringindo o espaço morto em série ao volume correspondente à peça em Y e à cânula de TQT. A solução empregada reduziu o espaço morto experimental a 0,0169 cm³, aproximadamente 10% do V_T de um camundongo.

As dimensões dos circuitos e conexões utilizadas na simulação foram consideradas adequadas e mantidas nos ensaios com o modelo físico do SR.

5.3. Modelo Físico do SR

Os ensaios para caracterização dos valores de resistência e complacência do modelo físico do SR de camundongos foram satisfatórios, e os valores obtidos nos ensaios foram próximos aos teóricos adotados.

O aumento da resistência em função do fluxo manteve-se linear dentro da faixa de fluxo estudada. O Número de Reynolds manteve-se inferior a 2000 na faixa de fluxo analisada, com variação de 66,81 a 551,16 para a faixa de fluxo de 0,8 a 6,6 ml/s. Somente para fluxos superiores a aproximadamente 24 ml/s o Re passa a ser superior a 2000 e possivelmente ocorre o turbilhonamento do fluxo gasoso na agulha.

Os valores de complacência obtidos nos ensaios de caracterização do modelo foram próximos ao valor teórico adotado e a relação $(P_{\text{pico}} - P_{\text{platô}})/P_{\text{platô}}$ foi inferior a 5%, indicando uma condição de isoterma (norma ISO 5369/87).

Pode-se observar pela Figura 4.11 que o modelo de complacência apresentou-se hermético, sendo estabelecida, após o fechamento do sistema, uma pressão de platô sem queda aparente do seu valor.

5.4. Ensaio com o modelo físico do SR

As estimativas de mecânica respiratória obtidas nos ensaios com o modelo físico do SR de camundongos mostraram-se consistentes e estáveis ao longo do experimento.

As estimativas de resistência, complacência e inertância obtidas sem o atraso do sinal de fluxo apresentaram erros inferiores às estimadas com o sinal de fluxo atrasado. O emprego do atraso no sinal de fluxo gerou erros de aproximadamente 8% em relação ao valor esperado para resistência e complacência, quando os erros com o sinal de fluxo sem atraso foram de aproximadamente 5%. As estimativas de inertância com o atraso do sinal de fluxo apresentaram erros superiores a 100%, com redução da diferença para 8% quando estimados sem o atraso do sinal.

Cabe comentar que a complacência do modelo tem seu valor estimado de forma acurada, pois, sendo o sistema isotérmico, seu valor é determinado pelo volume do compartimento e pela pressão barométrica; com relação ao valor do resistor, a hipótese

de constância é meramente aproximada. De fato, as avaliações da resistência mostraram dependência com a amplitude do fluxo e o valor adotado foi tomado pelo valor médio da resistência na faixa de fluxos presentes durante um ciclo respiratório no modelo físico.

O emprego do atraso no sinal de fluxo gerou piora nas estimativas de mecânica respiratória. A influência da defasagem dos sinais de fluxo foi maior nas estimativas de inércia, com menor repercussão nas estimativas de resistência e complacência. Os resultados encontrados indicam que a defasagem do sinal de fluxo representada na simulação numérica não foi satisfatória para os ensaios com o modelo físico do SR.

É possível que a representação do modelo matemático do sistema de medição não tenha sido suficientemente exata. Primeiramente, foi empregado um modelo a parâmetros concentrados que, apesar de ser justificável pelas dimensões físicas e pela faixa de frequência de interesse, é apenas uma aproximação do sistema em análise. Adicionalmente, o modelo dos transdutores de pressão foi aproximado, não tendo sido possível obter a elasticidade das membranas.

5.5. Ensaios *in vivo*

5.5.1. Análise das propriedades mecânicas do SR

Os valores estimados de elastância do SR com e sem o atraso do sinal de fluxo foram próximos aos valores encontrados na literatura. Os valores médios obtidos para elastância, nos diferentes processamentos aplicados, permaneceram na faixa entre 28 a 45 cmH₂O/ml, para os três animais. Em animais saudáveis a elastância do SR varia de 18 a 40 cmH₂O/ml (THAMMANOMAI *et al.*, 2007).

Os valores estimados para resistência do SR, nas diferentes etapas de processamento dos sinais, permaneceram entre 0,99 a 1,58 cmH₂O/ml/s, para os três animais. SLY *et al.* (2003), durante a etapa inicial do protocolo de VM em camundongos, com PEEP constante de 2 cmH₂O, encontraram valores médios de 30,6 cmH₂O/ml para elastância e valores médios para resistência de 0,421 cmH₂O/ml/s, valor inferior aos observados no presente estudo. Entretanto, as estimativas de resistência do SR apresentam uma grande heterogeneidade de valores na literatura, MORIYA *et al.* (2003), em um estudo com camundongos ventilados artificialmente em diferentes níveis de PEEP, relatam valores médios de resistência de 0,705 cmH₂O/ml/s

para a PEEP de 6 cmH₂O. ITO *et al.* (2004) relatam valores de 0,6 cmH₂O/ml/s na fase inicial do protocolo de titulação de PEEP, com decréscimo do valor a aproximadamente 0,4 cmH₂O/ml/s, na etapa de titulação de PEEP a 6 cmH₂O.

Em todos os trabalhos citados, como no presente, o valor estimado para resistência do SR não incluiu o valor correspondente à resistência da cânula de TQT utilizada; a resistência do conjunto cânula e peça em Y, no presente estudo, correspondeu a 0,29 cmH₂O/ml/s.

No presente estudo, os valores estimados de resistência do SR apresentaram diferenças inferiores a 5% entre os níveis de PEEP aplicados, para todos os três animais; apresentando um comportamento não dependente do nível de PEEP estabelecido.

ITO *et al.* (2004), realizaram o estudo com camundongos saudáveis e com enfisema pulmonar induzido e utilizaram o método de oscilações forçadas para análise das propriedades de mecânica respiratória dos animais, em quatro níveis de PEEP (0, 3, 6 e 9 cmH₂O). Cada medida era precedida de duas insuflações pulmonares até CPT, estabelecida como o volume atingido para a pressão de 25 cmH₂O. A resistência de vias aéreas foi considerada PEEP dependente, com progressivo decréscimo no seu valor com o aumento da PEEP, nos dois grupos.

Sly *et al.* (2003) estudaram o comportamento das propriedades mecânicas do SR de camundongos em função do V_T e observaram um decréscimo nos valores de resistência e aumento da elastância com o aumento do volume pulmonar.

No presente estudo, o comportamento da elastância durante a etapa de titulação de PEEP apresentou valor mínimo no início do processo de titulação, com aumento do seu valor nas etapas de menor PEEP, para os três animais. O aumento da elastância observado na etapa de PEEP ascendente pode estar relacionado ao colapso de vias aéreas após VM em baixos níveis de PEEP.

Achados semelhantes foram observados por CANNIZZARO *et al.* (2009), em um estudo que avaliou a influência de diferentes manobras de recrutamento pulmonar nas propriedades mecânicas do SR de camundongos. Os autores observaram que durante manobra de VM com baixo V_T e baixos níveis de PEEP, ocorreu um aumento fisiologicamente não significativo de resistência e um significativo aumento na elastância ao longo do tempo. Os autores relataram que o aumento observado nos valores de elastância seria consistente com uma progressiva perda de volume secundária à atelectasia. IRVIN & BATES (2003) descreveram que, durante a VM, o

aumento da elastância pulmonar geralmente reflete colapso das vias aéreas, levando ao de-recrutamento das unidades alveolares.

Embora a taxa de perda de volume parecesse ser mais lenta nos níveis de PEEP de 6 cmH₂O, CANNIZZARO *et al.* (2009) afirmam que os recrutamentos realizados somente a partir de alterações nos valores de PEEP não foram capazes de prevenir o aumento progressivo da elastância no estudo realizado. Os autores observaram que o nível de PEEP estabelecido em 6 cmH₂O pareceu ser o mais adequado na prevenção do de-recrutamento em camundongos saudáveis, ventilados por um curto período de tempo.

5.5.2. Influência do componente inercial nas estimativas das propriedades mecânicas do SR

A inclusão do componente inercial no MLU não resultou em mudanças significativas nos valores estimados de resistência e elastância com e sem o atraso do sinal de fluxo, com diferença percentual média inferior a 5% quando comparados aos valores estimados sem a inclusão desse componente.

Achado semelhante foi observado por JANDRE *et al.* (2005) quando compararam as estimativas de resistência e elastância obtidas a partir do MLU e MLU com a inclusão do componente inercial. A presença do componente inercial causou pouco efeito nas estimativas de resistência e elastância lineares.

Embora LANTERI *et al.* (1999) tenham mostrado a influência desse componente nas estimativas de resistência e elastância do SR em FR elevadas, esse mesmo comportamento não pode ser observado no presente estudo. TURNER *et al.* (1991) também observaram aumento do erro nas estimativas de complacência com a não inclusão do componente inercial no MLU.

Grande parte dos estudos de mecânica respiratória em camundongos não relata a influência do componente inercial nas estimativas dos parâmetros elásticos e resistivos do SR, e consideram desprezíveis os valores de inércia do SR desses animais. (GLAAB *et al.*, 2007, MORIYA *et al.*, 2003, IRVIN & BATES, 2003, SLY *et al.*, 2003, THAMMANOMAI *et al.*, 2007, TOMIOKA *et al.*, 2002). HANTOS *et al.* (2008) relataram que o valor de inércia obtido, após a subtração do valor estimado para inércia da cânula de TQT, foi considerado fisiologicamente não relevante e,

portanto, não foi apresentado no estudo realizado. THAMRIN *et al.* (2004), em um estudo que utilizou um modelo de fase constante nas estimativas de mecânica respiratória de camundongos, observaram que, para a faixa de frequência utilizada (1-25 Hz), a inertância do SR pode ser pobremente estimada. Os autores observaram que na frequência utilizada no estudo as estimativas de resistência e elastância também apresentaram algum grau de incerteza e que um alto grau de incerteza pode ser associado às estimativas de inertância.

5.5.3. Comportamento das propriedades mecânicas do SR com o emprego do atraso do sinal de fluxo

O emprego do atraso no sinal de fluxo referente às constantes de tempo dos PTCs resultou em um comportamento da resistência e elastância semelhantes ao observado com o emprego do sinal sem atraso. As estimativas de resistência apresentaram-se maiores quando estimadas com o fluxo atrasado, com uma diferença percentual média relativa às estimativas sem atraso, inferior a 5%, para os três animais. Os valores estimados para a elastância do SR após atraso do sinal de fluxo foram menores que os estimados sem o atraso do sinal, com diferença percentual média também inferior a 5%, para os três animais.

O emprego do atraso no sinal de fluxo resultou em valores positivos para as estimativas de inertância; entretanto os valores estimados apresentaram-se muito afastados do valor esperado, com diferença percentual média superior a 100% para os três animais.

O emprego do atraso do sinal de fluxo pareceu ter pouca influência nas estimativas de resistência e elastância, mas resultou em alterações nos valores de inertância superiores a 100%, embora o comportamento deste parâmetro tenha sido semelhante ao longo da etapa de titulação com e sem o emprego do atraso.

6. Conclusão

A simulação numérica permitiu verificar o desempenho do sistema experimental empregado e auxiliar na avaliação de possíveis problemas originados da instrumentação e dos transdutores. Os resultados obtidos indicaram a presença de uma defasagem entre o sinal de fluxo medido e o obtido por um medidor ideal. A defasagem observada foi considerada, em uma primeira aproximação, correspondente às constantes de tempo dos PTCs. O emprego do atraso no sinal de fluxo medido resultou na redução dos erros nas estimativas dos parâmetros de mecânica respiratória simulados.

O sistema experimental foi avaliado em ensaios reais, empregando um modelo físico do SR. Foi possível observar que o emprego do atraso no sinal de fluxo gerou piora nas estimativas de mecânica respiratória, com diferença percentual média superior a 100% para o parâmetro de inertância, com e sem o emprego do atraso no sinal. Entretanto, as diferenças observadas nas estimativas de resistência e elastância foram inferiores a $\pm 5\%$.

As estimativas de resistência e elastância obtidas com os ensaios *in vivo* foram próximas aos valores relatados na literatura; o emprego do atraso no sinal de fluxo resultou em diferenças inferiores a 5% nas estimativas de ambos os parâmetros. As estimativas de inertância sem o emprego do atraso do sinal de fluxo foram negativas em quase todas as etapas de titulação de PEEP; e apesar do atraso no sinal de fluxo tornar a inertância positiva, este parâmetro permaneceu distante do valor esperado.

Os resultados indicaram que o sistema de monitorização desenvolvido cumpriu os objetivos de minimizar o espaço morto pelo uso da alternativa de medição dos fluxos nos ramos inspiratório e expiratório do circuito ventilatório. Quanto à acurácia do sistema para a mensuração dos parâmetros de mecânica, os resultados indicaram que a resistência e a complacência, na hipótese de linearidade, podem ser estimadas com uma incerteza de cerca de $\pm 5\%$, tomando como base os resultados dos experimentos com o modelo físico do SR. Quanto à inertância, não foi possível uma estimativa adequada, pois o modelo computacional não se mostrou adequado nos ensaios com o modelo físico do SR e *in vivo*. Entretanto, mostrou-se que o efeito da presença da inertância e sua inclusão na equação do movimento não influenciaram de forma importante as estimativas dos componentes resistivo e elástico do sistema respiratório de camundongos, ventilados em VCV em frequências respiratórias de até 120 ipm.

7. Referências

ANÔNIMO, 2000, "II Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica", *Jornal de Pneumologia*, v. 26, n. 2, pp. S3-S68.

AMATO, M.B., BARBAS C.S., MEDEIROS D.M. *et al.*, 1998, "Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome", *The New England Journal of Medicine*, v. 338, n. 6, pp. 347-354.

AULER, J.C., AMARAL, G., 1998, **Assistência Ventilatória Mecânica**, 1 ed., Rio de Janeiro, Atheneu.

BATES, J., IRVIN, C., 2003, "Measuring lung function in mice: the phenotyping uncertainty principle", *Journal of Applied Physiology*, v. 94, n. 4, pp. 1297-1306.

BELLIDO, C., 1994, **Desenvolvimento de um sistema experimental para monitoração de vazões e frações gasosas respiratórias em pequenos animais**, Dissertação de M.Sc., Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/ UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

CANNIZZARO, V., BERRY, L., NICHOLLS, P.K. *et al.*, 2009, "Lung volume recruitment maneuvers and respiratory system mechanics in mechanically ventilated mice", *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v. 169, n. 3, pp. 243-251.

CASTEL, A.N., VALE, S.B., 1998, **Ventilação Mecânica**, 3 ed. Rio de Janeiro, Springer-Verlag Iberia.

COOK, M.J., 2005. *The anatomy of the laboratory mouse*. Disponível em: <<http://www.informatics.jax.org/cookbook/contents.shtml>>. Acesso em: janeiro 2010.

DIAMOND, L., O'DONNELL, M., 1977, "Pulmonary mechanics in normal rats", *Journal of Applied Physiology*, v. 43, n. 6, pp. 942-948.

DRAZEN, J.M., FINN, P.W., DE SANCTIS, G.T., 1999, "Mouse models of airway responsiveness: physiological basis of observed outcomes and analysis of selected examples using these outcome indicators", *Annual Review of Physiology*, v. 61, pp. 593-625.

DREYFUSS, D., SAUMON, G., 1998, "Ventilator-induced Lung Injury", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 157, pp. 294-323.

DREYFUSS, D., SOLER, P., BASSET, G., SAUMON, G., 1988, "High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure", *American Review of Respiratory Disease*, v. 137, n. 5, pp. 1159-1164.

DUGGAN, M., KAVANAGH, B.P., 2005, "Pulmonary atelectasis" *Anesthesiology*, v. 102, n. 4, pp. 838-854.

EWART, S.L., LEVITT, R.C., MITZNER, W., 1995, "Respiratory system mechanics in mice measured by end inflation occlusion" *Journal of Applied Physiology*, v. 79, n. 2, pp. 560–566.

FARRÉ, R., PESLIN, R., NAVAJAS, D., *et al.*, 1989. "Analysis of the dynamic characteristics of pressure transducers for studying respiratory mechanics at high frequencies". *Medical & Biological Engineering & Computing*, v. 27, n. 5, pp. 531-537.

FONSECA, A., 2005, **Projeto e caracterização de um ventilador pulmonar mecânico microcontrolado para pequenos animais**, Dissertação de M.Sc., Programa de Engenharia Biomédica - COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

FOX, J.G., BARTHOLD, S.W., DAVISSON, M.T., 2007. *The mouse in Biomedical Research*. 2 ed, Cambridge, EUA, Ed Elsevier.

GELFAND, E., 2002, "Pro: mice are a good model of human airway disease", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 166, n. 1, pp. 5-6.

GIANNELLA-NETO, A., BELLIDO, C., BARBOSA, R.B., *et al.*, 1998, "Design and calibration of unicapillary pneumotachographs", *Journal of Applied Physiology*, v. 84, n. 1, pp. 335-43.

GLAAB, T., TAUBE, C., BRAUN, Á., MITZNER, W., 2007, "Invasive and noninvasive methods for studying pulmonary function in mice", *Respiratory Research*, v.8, n. 1., pp. 63.

HANTOS, Z., ADAMICZA, A., JÁNOSI, M., *et al.*, 2008. "Lung volume and respiratory mechanics in elastase-induced emphysema in mice". *Journal of Applied Physiology*, v. 105, n.6, pp. 1864-1872.

IRVIN, C., BATES, J., 2003, "Measuring the lung function in the mouse: the challenge of size", *Respiratory Research*, v. 4, n. 1, pp. 4.

ITO, S., INGENITO, E.P., AROLD, S.P. *et al.*, 2004, "Tissue heterogeneity in the mouse lung: effects of elastase treatment", *Journal of Applied Physiology*, v. 97, n. 1, pp. 204-212.

JANDRE, F.C., RONCALLY, S.C., PINO, A.V., GIANNELLA-NETO, A., 2005, "Effects of filtering and delays on the estimates of a nonlinear respiratory mechanics model", *Respiratory Physiology & Neurobiology*. v. 148, n. 3, pp. 309-314.

JOHN, E., ERMOCILLA, R., GOLDEN, M., MC DEVITT, M., CASSADY, G., 1980," Effects of intermittent positive-pressure ventilation on lungs of normal rabbits", *British Journal of Experimental Pathology.*, v.61, n. 3, pp. 315-323.

KANO, S., LANTERI, C.J., DUNCAN, A.W., SLY, P.D., 1994, "Influence of nonlinearities on estimates of respiratory mechanics using multilinear regression analysis", *Journal of Applied Physiology*, v. 77, n. 3, pp. 1185-1197.

KARASON, S., SONDERGAARD, S., LUNDIN, S., *et al.*, 2001, "Continuous on-lie measurements of respiratory system, lung and chest wall mechanics during mechanic ventilation", *Intensive Care Medicine*, v. 27, n. 8, pp. 1328-1339.

LAI, Y.L., 1988, "Maximal expiratory flow in the guinea pig", *Lung*, v. 166, n. 1, pp. 303-313.

LAI, Y.L., CHOU, H.C., 2000, "Respiratory mechanics and maximal expiratory flow in the anesthetized mouse." *Journal of Applied Physiology*, v.88, n. 3, pp. 939-943.

LAI YL, HILDEBRANT J, 1978, "Respiratory mechanics in the anesthetized rat", *Journal of Applied Physiology*, n.45, n. 2, pp. 255–260.

LANTERI, C.J., PETAK, F., GURRIN, L., *et al.*, 1999, "Influence of Inertance on Respiratory Mechanics Measurements in Mechanically Ventilated Puppies", *Pediatric Pulmonology*, v. 28, n. 2, pp. 130-138.

LUCEY, E.C., CELLI, B.R., SNIDER, G.L., 1978, "Maximum expiratory flow and transpulmonary pressure in the hamster", *Journal of Applied Physiology*, v. 45, n. 6, pp. 840–845.

LUNDBLAD, L.K., IRVIN, C.G., ADLER, A., *et al.*, 2002, "A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice", *Journal of Applied Physiology*, v. 93, n. 4, pp. 1198-1207.

MEAD, J., 1961 "Mechanical Properties of Lung", *The American of Physiology Society*, v. 41, n. 2, pp. 281-330.

MELO, P.L., WERNWCK, M.M., GIANNELLA-NETO, A., 1997. "Análise da resposta em frequência desistemas de medida de pressão e fluxo empregados na área de fisiologia respiratória". In: *RBE - Caderno de Engenharia Biomédica*, v. 13, n. 1, pp. 7-22.

MITZNER, W., BROWN, R., LEE, W., 2001, "In vivo measurement of lung volumes in mice", *Physiological Genomics*, v. 4, n. 3, pp. 215-221.

MODESTO, F.C., 2006, **Influência de parâmetros lineares e não-lineares da mecânica respiratória num modelo de identificação de hiperdistensão pulmonar,**

Dissertação de M.Sc., Programa de Engenharia Biomédica - COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

MORIYA, H.T., MORAES, J.C., BATES, J., 2003. "Nonlinear and frequency-dependent mechanical behavior of the mouse respiratory system". In: *Annals of Biomedical Engineering*, v. 31, n. 3, pp.318-326.

MORTOLA, J.P., NOWORAJ, A., 1983, "Two-sidearm tracheal cannula for respiratory airflow measurements in small animals", *Journal of Applied Physiology*, v. 55, n. 1, pp. 250-253.

PACHECO, S., 2007, **Hiperdistensão e recrutamento cíclico alveolas durante anestesia geral em pacientes com pulmões saudáveis**, Dissertação de M.Sc., Programa de Engenharia Biomédica - COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

PINO, A.V., 2004, **Ventilação Automática Protetora na Lesão Pulmonar Aguda**. Tese de D.Sc., Programa de Engenharia Biomédica - COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil.

PINO, A.V., COSTA, J.C., JANDRE, F.C., *et al.*, 2002, "Mecânica – um sistema para análise do sistema respiratório", In: *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, v. 4, pp. 253-257, São José dos Campos, SP, Brasil.

PINO, A.V., KAGAMI, L.T., JANDRE, F.C., *et al.*, 2004. "DAS – Um Programa de Aquisição e Processamento de Sinais para Engenharia Pulmonar", In: *Anais do III Congresso Latino Americano de Engenharia Biomédica*, Paraíba, Brasil.

RICHARD, J., MAGGIORE, S., JONSON, B., 2001, "Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of peep and a recruitment maneuver", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 163, n. 7, pp. 1609-1613.

SCANLAN, C.J., WILKINS, R.L., STOLLER, J.K., 2000, **Fundamentos da terapia respiratória de Egan**, 7 ed, São Paulo, Manole.

SCHUESSLER, T., BATES, J., 1995, "A computer-controlled research ventilator for small animals: design and evaluation", In: *IEEE Trans Biomedical Engineering*, v. 42, n. 9, pp. 860-866.

SLY, P.D., COLLINS, R.A., THAMRIN, C., *et al.*, 2003, "Volume dependence of airway and tissue impedances in mice", *Journal of Applied Physiology*, v. 94, n. 4, pp. 1460-1466.

SLY, P.D., TURNER, D.J., HANTOS, Z., 2004, "Measuring lung function in murine models of pulmonary disease", *Drug Discovery Today: Disease Models*, v. 1, n. 3, pp. 337-343.

SOARES, M., PINTO, J.C., 2006, "PSDA 1.0 – Particle Size Distribution Analyser", *Patente nº 00077765, Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, Brasil.*

TANKERSLEY, C.G., RABOLD, R., MITZNER, W., 1999, "Differential lung mechanics are genetically determined in inbred murine strains" *Journal of Applied Physiology*, v. 86, n. 6, pp. 1764-1769.

TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 121, 1987, *Breathing Machines for Medical Use—Lung Ventilators (ISO 5369)*, Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization.

THAMMANOMAI, A., MAJUMDAR, A., BARTOLÁK-SUKI, E., SUKI, B., 2007, "Effects of reduced tidal volume ventilation on pulmonary function in mice before and after cute lung injury", *Journal of Applied Physiology*, v. 103, n. 5, pp. 1551-1559.

THAMRIN, C., JÁNOSI, T., COLLINS, R., *et al.*, 2004. "Sensitivity Analysis of Respiratory Parameter Estimates in the Constant-Phase Model". In: *Annals of Biomedical Engineering*, v. 32, n. 6, pp. 815–822.

TOMIOKA, S., BATES, J.H.T., IRVIN, C.G., 2002, "Airway and tissue mechanics in a murine model of asthma: alveolar capsules vs forced oscillations" *Journal of Applied Physiology*, v. 93, n. 1, pp. 263-270.

TSUNO, K., PRATO, P., KOLOBOW, T., 1990, "Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures." *Journal of Applied Physiology*, v. 69, n. 3, pp. 956-961.

TU, Y., LARSEN, G., IRVIN, C., 1995, "Utility of murine systems to study asthma pathogenesis", *European Respiratory Review*, v. 29, n. 5, pp. 224-230.

TURNER, M.J., MACLEOD, I.M., ROTHBERG, A.D., 1989, "Effects of temperature and gas composition on the viscosity of respiratory gases". *Journal of Applied Physiology*, v.67, n. 1, pp. 472-477.

TURNER, M.J., MACLEOD, I.M., ROTHBERG, A.D., 1991, "Effect of airway inertance on linear regression estimates of resistance and compliance in mechanically ventilated infants: a computer model study", *Pediatric Pulmonology*, v. 11, n. 2, pp. 147-52.

TURNNEY, S.Z., BLUMENFELD, W., 1973, "Heated Fleish pneumotachometer: a calibration procedure", *Journal of Applied Physiology*, v. 34, n. 1, pp. 117-121.

VIEIRA, S.R., 1999, "Curvas de complacência ou curvas pressão-volume na insuficiência respiratória aguda", *Jornal de Pneumologia*; v.25, n. 6, pp. 335-339.

WAGERS, S., LUMDBLAD, L., MORIYA, H.T., *et al.*, 2002, "Nonlinearity of respiratory mechanics during bronchoconstriction in mice with airway inflammation", *Journal of Applied Physiology*, v. 92, n. 5, pp. 1802-1807.

WALD, A., JASON, D., MURPHY, T. W., *et al.*, 1969, "A computers system for respiratory parameters", *Computers and Biomedical Research, an International Journal*, v. 2, n. 5, pp. 411-429.

APÊNDICE 1

Estimativas dos parâmetros de mecânica respiratória obtidos nos ensaios *in vivo*, sem o emprego do atraso no sinal de fluxo.

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do primeiro animal, a partir do modelo linear unicompartmental, durante a etapa de titulação de PEEP, sem o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	R^2
7,803 (0,366)	0,994 (0,011)	28,891 (0,545)	0,994 (0,001)
6,847 (0,289)	1,017 (0,009)	29,092 (0,458)	0,995 (0,001)
5,942 (0,288)	1,037 (0,009)	29,679 (0,260)	0,996 (0,001)
5,014 (0,260)	1,063 (0,009)	30,537 (0,266)	0,996 (0,001)
4,032 (0,191)	1,089 (0,008)	31,676 (0,226)	0,996 (0,001)
3,079 (0,198)	1,115 (0,008)	33,013 (0,290)	0,995 (0,001)
2,080 (0,113)	1,140 (0,006)	34,485 (0,251)	0,994 (0,001)
1,197 (0,066)	1,158 (0,006)	35,859 (0,234)	0,994 (0,001)
0,389 (0,097)	1,172 (0,007)	37,263 (0,322)	0,994 (0,001)
1,093 (0,103)	1,176 (0,007)	36,760 (0,258)	0,994 (0,001)
2,154 (0,134)	1,148 (0,012)	35,830 (0,334)	0,995 (0,001)
3,174 (0,172)	1,126 (0,011)	35,559 (0,320)	0,996 (0,001)
4,187 (0,254)	1,091 (0,015)	36,193 (0,821)	0,997 (0,001)
4,967 (0,279)	1,078 (0,009)	36,311 (0,176)	0,997 (0,001)
5,855 (0,330)	1,063 (0,012)	36,540 (0,160)	0,997 (0,001)
6,862 (0,365)	1,039 (0,011)	36,593 (0,311)	0,996 (0,001)
7,868 (0,430)	1,008 (0,016)	36,926 (0,661)	0,995 (0,001)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do primeiro animal, a partir do modelo linear unicompartmental com inclusão do componente inerte, durante a etapa de titulação de PEEP, sem o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	Inertância (cmH ₂ O/ml/s ²)	R^2
7,801 (0,366)	0,994 (0,011)	29,003 (0,561)	2,608 x 10⁻⁴ (0,0001)	0,994 (0,001)
6,842 (0,289)	1,017 (0,009)	29,171 (0,459)	1,928E x 10⁻⁴ (0,0001)	0,995 (0,001)
5,937 (0,288)	1,037 (0,009)	29,750 (0,272)	1,841 x 10⁻⁴ (0,0002)	0,996 (0,001)
5,008 (0,260)	1,063 (0,009)	30,618 (0,283)	2,205 x 10⁻⁴ (0,0002)	0,996 (0,001)
4,026 (0,191)	1,089 (0,008)	31,765 (0,238)	2,622 x 10⁻⁴ (0,0002)	0,996 (0,001)
3,072 (0,198)	1,115 (0,008)	33,124 (0,316)	3,556 x 10⁻⁴ (0,0002)	0,995 (0,001)
2,066 (0,113)	1,140 (0,006)	34,680 (0,269)	6,788 x 10⁻⁴ (0,0002)	0,994 (0,001)
1,181 (0,066)	1,158 (0,006)	36,077 (0,233)	8,418 x 10⁻⁴ (0,0002)	0,994 (0,001)
0,3711 (0,097)	1,172 (0,007)	37,502 (0,333)	9,842 x 10⁻⁴ (0,0002)	0,994 (0,001)
1,079 (0,103)	1,176 (0,007)	36,947 (0,297)	7,170 x 10⁻⁴ (0,0003)	0,994 (0,001)
2,149 (0,134)	1,148 (0,012)	35,902 (0,361)	2,496 x 10⁻⁴ (0,0003)	0,995 (0,001)
3,1747 (0,172)	1,126 (0,011)	35,546 (0,326)	-4,259 x 10⁻⁵ (0,0002)	0,996 (0,001)
4,1916 (0,254)	1,091 (0,015)	36,116 (0,825)	-2,222 x 10⁻⁴ (0,0002)	0,997 (0,001)
4,964 (0,279)	1,078 (0,009)	36,363 (0,186)	1,339 x 10⁻⁴ (0,0001)	0,997 (0,001)
5,852 (0,330)	1,063 (0,012)	36,607 (0,174)	1,613 x 10⁻⁴ (0,0001)	0,997 (0,001)
6,859 (0,365)	1,039 (0,011)	36,631 (0,349)	8,332 x 10⁻⁵ (0,0001)	0,996 (0,001)
7,865 (0,430)	1,008 (0,016)	36,886 (0,723)	-1,075 x 10⁻⁴ (0,0003)	0,995 (0,001)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do segundo animal, a partir do modelo linear unicompartimental, durante a etapa de titulação de PEEP, sem o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	R^2
6,438 (0,302)	1,523 (0,023)	32,915 (0,294)	0,986 (0,003)
5,556 (0,214)	1,527 (0,009)	33,448 (0,142)	0,989 (0,002)
4,770 (0,201)	1,506 (0,007)	33,653 (0,236)	0,992 (0,001)
3,946 (0,168)	1,498 (0,007)	34,636 (0,238)	0,993 (0,001)
3,085 (0,146)	1,488 (0,007)	35,864 (0,495)	0,993 (0,001)
2,194 (0,118)	1,481 (0,008)	37,290 (0,296)	0,993 (0,001)
1,322 (0,088)	1,475 (0,009)	38,516 (0,374)	0,994 (0,001)
0,507 (0,111)	1,474 (0,011)	39,765 (0,456)	0,994 (0,001)
1,277 (0,129)	1,493 (0,012)	40,352 (0,409)	0,994 (0,001)
2,202 (0,133)	1,514 (0,012)	40,630 (0,284)	0,993 (0,001)
3,093 (0,163)	1,491 (0,014)	39,271 (0,309)	0,994 (0,001)
3,984 (0,254)	1,488 (0,011)	40,234 (0,450)	0,994 (0,001)
4,824 (0,269)	1,503 (0,010)	41,088 (0,255)	0,993 (0,001)
5,665 (0,261)	1,508 (0,007)	41,576 (0,171)	0,992 (0,001)
6,580 (0,339)	1,497 (0,007)	41,875 (0,290)	0,990 (0,002)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do segundo animal, a partir do modelo linear unicompartimental com inclusão do componente inercial, durante a etapa de titulação de PEEP, sem o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	Inertância (cmH ₂ O/ml/s ²)	R^2
6,496 (0,302)	1,522 (0,023)	32,134 (0,277)	-1,973 x 10⁻³ (0,0003)	0,987 (0,003)
5,606 (0,214)	1,526 (0,009)	33,737 (0,186)	-1,924 x 10⁻³ (0,0002)	0,990 (0,001)
4,810 (0,201)	1,506 (0,006)	33,060 (0,257)	-1,738 x 10⁻³ (0,0002)	0,992 (0,001)
3,982 (0,168)	1,497 (0,007)	34,111 (0,255)	-1,660 x 10⁻³ (0,0002)	0,993 (0,001)
3,114 (0,146)	1,488 (0,007)	35,433 (0,507)	-1,470 x 10⁻³ (0,0003)	0,994 (0,001)
2,217 (0,118)	1,481 (0,008)	37,964 (0,335)	-1,207 x 10⁻³ (0,0002)	0,993 (0,001)
1,338 (0,088)	1,475 (0,009)	38,294 (0,420)	-8,883 x 10⁻⁴ (0,0003)	0,994 (0,001)
0,520 (0,111)	1,474 (0,011)	39,598 (0,510)	-7,163 x 10⁻⁴ (0,0003)	0,994 (0,001)
1,297 (0,129)	1,493 (0,012)	40,076 (0,431)	-1,104 x 10⁻³ (0,0003)	0,994 (0,001)
2,229 (0,133)	1,514 (0,012)	40,214 (0,337)	-1,486 x 10⁻³ (0,0003)	0,994 (0,001)
3,128 (0,163)	1,490 (0,014)	38,728 (0,339)	-1,784 x 10⁻³ (0,0003)	0,994 (0,001)
3,994 (0,254)	1,487 (0,011)	39,595 (0,441)	-1,918 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
4,871 (0,269)	1,502 (0,009)	40,320 (0,253)	-2,124 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
5,722 (0,261)	1,508 (0,007)	40,650 (0,176)	-2,399 x 10⁻³ (0,0002)	0,993 (0,001)
6,586 (0,339)	1,497 (0,008)	40,825 (0,276)	-2,604 x 10⁻³ (0,0002)	0,992 (0,002)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do terceiro animal, a partir do modelo linear unicompartimental, durante a etapa de titulação de PEEP, sem o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	R^2
5,668 (0,324)	1,293 (0,011)	30,860 (0,731)	0.992 (0.002)
4,874 (0,310)	1,299 (0,008)	32,036 (0,308)	0.993 (0.001)
3,984 (0,318)	1,307 (0,010)	33,062 (0,358)	0.993 (0.001)
3,108 (0,263)	1,317 (0,010)	34,276 (0,362)	0.993 (0.001)
2,170 (0,232)	1,333 (0,009)	35,457 (0,373)	0.993 (0.001)
1,245 (0,140)	1,360 (0,009)	36,762 (0,302)	0.993 (0.001)
0,446 (0,069)	1,380 (0,012)	37,922 (0,276)	0.993 (0.001)
1,417 (0,216)	1,372 (0,010)	37,270 (0,236)	0.994 (0.001)
2,368 (0,277)	1,363 (0,009)	36,745 (0,259)	0.994 (0.001)
3,255 (0,229)	1,365 (0,011)	36,528 (0,259)	0.994 (0.001)
4,082 (0,288)	1,367 (0,011)	36,259 (0,232)	0.993 (0.001)
4,912 (0,291)	1,366 (0,010)	36,214 (0,201)	0.993 (0.001)
5,798 (0,250)	1,357 (0,009)	36,308 (0,142)	0.993 (0.002)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do terceiro animal, a partir do modelo linear unicompartimental com inclusão do componente inercial, durante a etapa de titulação de PEEP, sem o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	Inertância (cmH ₂ O/ml/s ²)	R^2
5,684 (0,324)	1,293 (0,011)	30,636 (0,720)	-5,916 x10⁻⁴ (0,0002)	0,992 (0,002)
4,890 (0,310)	1,299 (0,008)	31,797 (0,318)	-6,798 x10⁻⁴ (0,0002)	0,994 (0,001)
3,999 (0,318)	1,307 (0,009)	32,829 (0,383)	-7,122 x10⁻⁴ (0,0002)	0,994 (0,001)
3,119 (0,263)	1,317 (0,010)	34,099 (0,455)	-5,827 x10⁻⁴ (0,0003)	0,993 (0,001)
2,176 (0,232)	1,333 (0,009)	35,374 (0,416)	-2,996 x10⁻⁴ (0,0003)	0,993 (0,001)
1,245 (0,140)	1,360 (0,009)	36,766 (0,331)	-1,947 x10⁻⁵ (0,0002)	0,993 (0,001)
0,442 (0,069)	1,380 (0,012)	37,980 (0,306)	2,521 x10⁻⁴ (0,0003)	0,993 (0,001)
1,422 (0,216)	1,372 (0,011)	37,208 (0,279)	-2,372 x10⁻⁴ (0,0003)	0,994 (0,001)
2,379 (0,277)	1,363 (0,009)	36,572 (0,310)	-6,114 x10⁻⁴ (0,0003)	0,994 (0,001)
3,273 (0,229)	1,365 (0,011)	36,239 (0,300)	-9,374 x10⁻⁴ (0,0003)	0,994 (0,001)
4,108 (0,288)	1,367 (0,011)	35,938 (0,273)	-9,439 x10⁻⁴ (0,0002)	0,994 (0,001)
4,935 (0,291)	1,366 (0,010)	35,861 (0,234)	-9,571 x10⁻⁴ (0,0002)	0,993 (0,001)
5,799 (0,250)	1,357 (0,009)	35,855 (0,181)	-1,167 x 10⁻³ (0,0002)	0,993 (0,002)

APÊNDICE 2

Estimativas dos parâmetros de mecânica respiratória obtidos nos ensaios *in vivo*, com o emprego do atraso no sinal de fluxo.

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do primeiro animal, a partir do modelo linear unicompartimental, durante a etapa de titulação de PEEP, com o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	R ²
7,869 (0,356)	1,035 (0,010)	27,607 (0,519)	0,987 (0,002)
6,910 (0,280)	1,059 (0,009)	27,852 (0,433)	0,990 (0,001)
6,001 (0,281)	1,082 (0,009)	28,490 (0,246)	0,992 (0,001)
5,071 (0,254)	1,109 (0,008)	29,403 (0,259)	0,993 (0,001)
4,086 (0,187)	1,139 (0,008)	30,597 (0,225)	0,993 (0,001)
3,128 (0,196)	1,168 (0,008)	31,997 (0,290)	0,993 (0,001)
2,124 (0,112)	1,195 (0,006)	33,536 (0,256)	0,992 (0,001)
1,239 (0,066)	1,215 (0,006)	34,988 (0,237)	0,992 (0,001)
0,431 (0,096)	1,231 (0,008)	36,437 (0,316)	0,992 (0,001)
1,138 (0,103)	1,236 (0,007)	35,867 (0,263)	0,992 (0,001)
2,198 (0,133)	1,207 (0,012)	34,862 (0,330)	0,994 (0,001)
3,220 (0,169)	1,185 (0,010)	34,499 (0,318)	0,994 (0,001)
4,238 (0,250)	1,152 (0,014)	35,038 (0,805)	0,995 (0,001)
5,027 (0,272)	1,136 (0,008)	35,051 (0,161)	0,994 (0,001)
5,919 (0,324)	1,120 (0,011)	35,196 (0,132)	0,993 (0,002)
6,927 (0,356)	1,096 (0,010)	35,194 (0,267)	0,992 (0,001)
7,932 (0,418)	1,067 (0,015)	35,499 (0,600)	0,990 (0,001)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do primeiro animal, a partir do modelo linear unicompartmental com inclusão do componente inerte, durante a etapa de titulação de PEEP, com o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	Inertância (cmH ₂ O/ml/s ²)	R^2
7,786 (0,356)	1,033 (0,011)	29,019 (0,578)	3,326 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
6,834 (0,280)	1,057 (0,009)	29,160 (0,472)	3,239 x 10⁻³ (0,0001)	0,996 (0,001)
5,929 (0,281)	1,081 (0,009)	29,705 (0,285)	3,179 x 10⁻³ (0,0002)	0,997 (0,001)
5,001 (0,254)	1,109 (0,008)	30,539 (0,285)	3,156 x 10⁻³ (0,0002)	0,997 (0,001)
4,018 (0,187)	1,139 (0,008)	31,671 (0,232)	3,185 x 10⁻³ (0,0002)	0,996 (0,001)
3,062 (0,196)	1,168 (0,008)	33,023 (0,308)	3,283 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
2,053 (0,112)	1,195 (0,006)	34,571 (0,254)	3,597 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
1,168 (0,066)	1,215 (0,006)	35,964 (0,226)	3,772 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
0,359 (0,096)	1,230 (0,008)	37,386 (0,323)	3,913 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
1,067 (0,103)	1,235 (0,007)	36,827 (0,288)	3,676 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
2,136 (0,133)	1,207 (0,012)	35,791 (0,351)	3,227 x 10⁻³ (0,0003)	0,995 (0,001)
3,164 (0,169)	1,184 (0,010)	35,434 (0,322)	2,956 x 10⁻³ (0,0002)	0,996 (0,001)
4,184 (0,250)	1,151 (0,015)	35,999 (0,818)	2,785 x 10⁻³ (0,0002)	0,997 (0,001)
4,955 (0,272)	1,136 (0,008)	36,265 (0,193)	3,175 x 10⁻³ (0,0001)	0,997 (0,001)
5,842 (0,324)	1,119 (0,012)	36,532 (0,196)	3,259 x 10⁻³ (0,0001)	0,997 (0,001)
6,850 (0,356)	1,095 (0,011)	36,582 (0,369)	3,232 x 10⁻³ (0,0001)	0,997 (0,001)
7,861 (0,418)	1,065 (0,016)	36,852 (0,732)	3,062 x 10⁻³ (0,0002)	0,996 (0,001)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do segundo animal, a partir do modelo linear unicompartmental, durante a etapa de titulação de PEEP, com o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	R^2
6,541 (0,301)	1,578 (0,024)	31,342 (0,279)	0,989 (0,002)
5,648 (0,212)	1,580 (0,009)	31,961 (0,139)	0,992 (0,001)
4,850 (0,200)	1,562 (0,006)	32,285 (0,240)	0,993 (0,001)
4,017 (0,167)	1,556 (0,007)	33,367 (0,241)	0,994 (0,001)
3,147 (0,144)	1,549 (0,008)	34,685 (0,488)	0,994 (0,001)
2,250 (0,119)	1,545 (0,008)	36,202 (0,310)	0,994 (0,001)
1,374 (0,091)	1,540 (0,009)	37,517 (0,387)	0,994 (0,001)
0,556 (0,114)	1,540 (0,011)	38,836 (0,461)	0,994 (0,001)
1,328 (0,131)	1,562 (0,013)	39,325 (0,403)	0,994 (0,001)
2,258 (0,135)	1,581 (0,012)	39,459 (0,297)	0,994 (0,001)
3,155 (0,162)	1,560 (0,014)	38,015 (0,304)	0,995 (0,001)
4,054 (0,253)	1,559 (0,011)	38,847 (0,438)	0,995 (0,001)
4,903 (0,259)	1,576 (0,010)	39,562 (0,240)	0,995 (0,001)
5,752 (0,261)	1,581 (0,007)	39,930 (0,160)	0,994 (0,001)
6,671 (0,335)	1,578 (0,007)	40,146 (0,227)	0,993 (0,001)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do segundo animal, a partir do modelo linear unicompartimental com inclusão do componente inercial, durante a etapa de titulação de PEEP, com o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	Inertância (cmH ₂ O/ml/s ²)	R^2
6,477 (0,301)	1,579 (0,024)	32,213 (0,263)	2,215 x 10⁻³ (0,0002)	0,990 (0,002)
5,592 (0,212)	1,581 (0,009)	32,751 (0,156)	2,152 x 10⁻³ (0,0002)	0,993 (0,001)
4,799 (0,200)	1,563 (0,007)	33,031 (0,242)	2,195 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
3,970 (0,167)	1,557 (0,007)	34,066 (0,242)	2,222 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
3,101 (0,144)	1,549 (0,008)	35,375 (0,500)	2,365 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
2,202 (0,119)	1,545 (0,008)	36,895 (0,327)	2,581 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
1,323 (0,091)	1,540 (0,009)	38,222 (0,408)	2,863 x 10⁻³ (0,0003)	0,995 (0,001)
0,504 (0,114)	1,540 (0,011)	39,525 (0,498)	2,990 x 10⁻³ (0,0003)	0,995 (0,001)
1,281 (0,131)	1,562 (0,013)	39,991 (0,423)	2,679 x 10⁻³ (0,0003)	0,995 (0,001)
2,215 (0,135)	1,581 (0,012)	40,117 (0,328)	2,369 x 10⁻³ (0,0003)	0,995 (0,001)
3,115 (0,162)	1,560 (0,014)	38,646 (0,330)	2,081 x 10⁻³ (0,0003)	0,995 (0,001)
4,012 (0,253)	1,559 (0,011)	39,516 (0,437)	2,017 x 10⁻³ (0,0002)	0,996 (0,001)
4,860 (0,259)	1,577 (0,010)	40,263 (0,247)	1,951 x 10⁻³ (0,0001)	0,996 (0,001)
5,709 (0,261)	1,581 (0,007)	40,628 (0,173)	1,817 x 10⁻³ (0,0001)	0,995 (0,001)
6,630 (0,335)	1,578 (0,007)	40,823 (0,297)	1,673 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do terceiro animal, a partir do modelo linear unicompartimental, durante a etapa de titulação de PEEP, com o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	R^2
5,748 (0,322)	1,341 (0,012)	29,530 (0,729)	0,991 (0,001)
4,945 (0,309)	1,350 (0,007)	30,779 (0,324)	0,993 (0,001)
4,048 (0,318)	1,361 (0,009)	31,886 (0,372)	0,993 (0,001)
3,164 (0,262)	1,374 (0,011)	33,174 (0,428)	0,993 (0,001)
2,221 (0,232)	1,392 (0,009)	34,446 (0,389)	0,992 (0,001)
1,295 (0,141)	1,421 (0,010)	35,825 (0,313)	0,992 (0,001)
0,491 (0,072)	1,442 (0,013)	37,045 (0,281)	0,992 (0,001)
1,466 (0,217)	1,434 (0,011)	36,309 (0,250)	0,993 (0,001)
2,419 (0,279)	1,425 (0,010)	35,681 (0,274)	0,993 (0,001)
3,313 (0,229)	1,427 (0,011)	35,350 (0,255)	0,994 (0,001)
4,150 (0,287)	1,428 (0,010)	34,971 (0,241)	0,993 (0,001)
4,989 (0,287)	1,425 (0,010)	34,817 (0,198)	0,993 (0,001)
5,878 (0,244)	1,418 (0,008)	34,829 (0,134)	0,993 (0,002)

Estimativas dos valores médios (desvio padrão) da PEEP aplicada, da mecânica respiratória e do coeficiente de determinação (R^2) do terceiro animal, a partir do modelo linear unicompartimental com inclusão do componente inercial, durante a etapa de titulação de PEEP, com o atraso no sinal de fluxo.

PEEP aplicada (cmH ₂ O)	Resistência (cmH ₂ O/ml/s)	Elastância (cmH ₂ O/ml)	Inertância (cmH ₂ O/ml/s ²)	R^2
5,671 (0,324)	1,342 (0,012)	30,646 (0,704)	2,963 x 10⁻³ (0,0001)	0,994 (0,001)
4,880 (0,310)	1,350 (0,008)	31,760 (0,305)	2,796 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
3,989 (0,318)	1,361 (0,010)	32,773 (0,371)	2,726 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
3,109 (0,264)	1,374 (0,011)	34,027 (0,445)	2,832 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
2,162 (0,234)	1,392 (0,009)	35,294 (0,412)	3,099 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
1,232 (0,141)	1,420 (0,010)	36,679 (0,321)	3,416 x 10⁻³ (0,0002)	0,993 (0,001)
0,426 (0,072)	1,441 (0,013)	37,899 (0,291)	3,650 x 10⁻³ (0,0003)	0,994 (0,001)
1,408 (0,218)	1,434 (0,011)	37,122 (0,269)	3,221 x 10⁻³ (0,0002)	0,994 (0,001)
2,365 (0,280)	1,425 (0,010)	36,489 (0,301)	2,889 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
3,262 (0,231)	1,427 (0,011)	36,155 (0,288)	2,614 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
4,093 (0,288)	1,428 (0,011)	35,862 (0,255)	2,642 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
4,925 (0,291)	1,426 (0,010)	35,806 (0,215)	2,698 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)
5,815 (0,248)	1,418 (0,009)	35,840 (0,161)	2,615 x 10⁻³ (0,0002)	0,995 (0,001)