



IMPLEMENTAÇÃO E REPERCUSSÕES FISIOLÓGICAS DA PEEP VARIÁVEL EM RATOS SAUDÁVEIS

Alcendino Cândido Jardim Neto

Tese de Doutorado 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 Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Antonio Giannella Neto
Alysson Roncally Silva Carvalho

Rio de Janeiro
Outubro de 2017

IMPLEMENTAÇÃO E REPERCUSSÕES FISIOLÓGICAS DA VARIAÇÃO DE
PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO EM RATOS SAUDÁVEIS

Alcendino Cândido Jardim Neto

TESE 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 DOUTOR EM CIÊNCIAS EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Antonio Giannella Neto, D.Sc.

Prof. Alysson Roncally Silva Carvalho, D.Sc.

Prof. Alexandre Visintainer Pino, D.Sc.

Prof. Fernando Augusto Bozza, D.Sc.

Prof. Pedro Leme Silva, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

OUTUBRO DE 2017

Jardim Neto, Alcendino Cândido

Implementação e repercussões fisiológicas da variação de pressão positiva ao final da expiração em ratos saudáveis/ Alcendino Cândido Jardim Neto. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2017.

xi, 97 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Antonio Giannella Neto

Alysson Roncally Silva Carvalho

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2017.

Referências Bibliográficas: p. 78-84.

1. Ventilação mecânica. 2. PEEP. 3. Ventilação variável. I. Giannella-Neto, Antonio *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

Agradecimentos

Ao Universo/Deus, que permitiu a manifestação da minha consciência e sua jornada, à sombra da coragem, amor e vontade.

À minha família, fonte maior de inspiração: meu pai, que nunca se curvou a pessoa ou circunstância; minha mãe, a mulher mais forte, carinhosa e corajosa do mundo; e meu irmão, pelo respeito e companheirismo que fazem essa palavra transcender seu significado biológico.

Aos amigos Léo Neumamm, Marcelo, Rhenan, Daniel e Niedja; companheiros nas batalhas e nas vitórias.

À Dona Denise, Márcio (Babão), Carol e toda a sua família. Nunca esquecerei a confiança, cuidado e carinho que recebi, ao longo desses anos.

Aos grandes amigos da lendária República da Codorna.

À minha amiga (e melhor treinadora) Renatinha Begni, e todos os grandes amigos que conheci por meio dela.

Ao amigo Gabriel Casulari. Parceiro fundamental na implementação da PEEP-válvula, é uma das pessoas de maior inteligência, caráter e integridade que tive o prazer de conhecer.

Às queridas Mariana Abreu e Alexia Nascimento, parceiras essenciais na bancada de ventilação e análise de material biológico. Competentes, dedicadas e donas de personalidades ímpares, essas mulheres têm o meu carinho e admiração dentro e fora dos muros da universidade, hoje e sempre.

Ao amigo e mestre Luciano Kagami, engenheiro do LEP.

Ao sempre excelente Alexandre Jacobina, secretário do PEB.

Aos amigos do LEP e LFR: Aldo, Bia, Lili, Débora Verneque, Diego, Aline, Renata Okuro, Mari, Giga e tantos outros.

Ao professor Walter Araújo Zin, por me receber em seu laboratório.

Aos amigos do Engenho de Dentro: Léo, Natália, Jamaica, Denise, Tatiana, Rafaela e Bruna.

Àqueles cuja amizade sobrevive ao teste do tempo e distância: Karlinha, Rodrigo, Fabão, Karol, Cris, Deyner e Carol.

Aos professores Antonio Giannella Neto e Alysson Carvalho por seus ensinamentos valiosos e compromisso com a excelência.

Ao CNPq, CAPES e FAPERJ pelo apoio financeiro.

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

IMPLEMENTAÇÃO E REPERCUSSÕES FISIOLÓGICAS DA VARIAÇÃO DE PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO EM RATOS SAUDÁVEIS

Alcendino Cândido Jardim Neto

Outubro/2017

Orientadores: Antonio Giannella Neto
Alysson Roncally Carvalho

Programa: Engenharia Biomédica

A ventilação mecânica com frequência respiratória e/ou volume corrente variáveis tem se mostrado satisfatória por promover recrutamento alveolar e diminuição da expressão de mediadores inflamatórios. O uso de volumes correntes baixos, protetores, associado à PEEP (pressão positiva ao final da expiração) variável, se mostra uma alternativa promissora. Objetivou-se o desenvolvimento de um gerador de PEEP variável para ratos baseado no controle do tempo expiratório. O gerador foi avaliado quanto à qualidade das transições individuais de PEEP e da distribuição de frequências obtida. Para a avaliação das repercussões fisiológicas, 24 ratos saudáveis foram sedados e paralisados. Desses, 6 constituiram um grupo controle, não ventilado, enquanto os demais foram ventilados mecanicamente (modo VCV, FR: 70 ipm, Vt: 6 ml/kg, I:E: 1:2) e, após recrutamento alveolar (15 cmH₂O) e titulação da PEEP_{Emin} (PEEP de mínima elastância), divididos em três grupos de 6 animais e ventilados por 2 horas: Emin (PEEP invariável igual a PEEP_{Emin}), G1c e G5c (PEEP com distribuição gaussiana de média igual a PEEP_{Emin} e desvio-padrão de 1 cmH₂O, com 1 e 5 ciclos ventilatórios por degrau de PEEP, respectivamente). O controlador se mostrou capaz de gerar PEEP com a distribuição de frequências desejada. A análise dos dados *in vivo* não revelou diferença significativa nas variáveis mecânicas ventilatórias, gasométricas, histológicas ou bioquímicas entre os grupos, com exceção da interleucina-1 β , diferente no grupo controle não ventilado.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

Implementation and physiological repercussions of variable positive end-expiratory pressure in healthy rats

Alcendino Cândido Jardim Neto

October/2017

Advisors: Antonio Giannella Neto

Alysson Roncally Carvalho

Department: Biomedical Engineering

Mechanical ventilation with variable respiratory rate and/or tidal volume has been shown beneficial by promoting alveolar recruitment and decrease in cytokines expression. The use of protective low tidal volumes associated with a variable PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) is a promising alternative strategy. Our objective was the development of a variable PEEP generator for small animals, based on the expiratory time control. The PEEP generator was evaluated by the assessment of individual PEEP transitions and the capacity to generate the desired PEEP frequency distribution. For evaluating the physiological effects, 24 healthy rats were sedated and paralyzed. Of these, 6 animals constituted the non-ventilated control group while the others were mechanical ventilated (VCV mode, RR: 70 ipm, Vt: 6 ml/kg, I:E: 1:2) and after recruitment maneuver (15 cmH₂O) and PEEP_{Emin} (PEEP of minimum elastance) titration, they were separated in three groups of 6 animals each and ventilated for 2 hours: Emin (invariable PEEP equal to PEEP_{Emin}), G1c and G5c (PEEP of Gaussian distribution of mean equal to PEEP_{Emin} and standard deviation of 1 cmH₂O, with 1 and 5 ventilatory cycles per PEEP step, respectively). The controller as capable of generate PEEP with the desired frequency distribution. The analysis of *in vivo* data did not reveal significant differences among groups for ventilatory mechanics, gasometry, histology or biochemistry, with exception of interleukin -1 β , different for the control group.

Sumário

Agradecimentos.....	iv
Sumário	vii
Lista de símbolos.....	ix
1 Introdução.....	1
1.1 Objetivos	2
2 Fundamentação teórica	3
2.1 Mecânica ventilatória.....	3
2.2.1 Modelos de mecânica ventilatória	5
2.2 VILI e otimização ventilatória.....	6
2.3 Ventilação biologicamente variável.....	7
2.4 Sistemas de geração de PEEP	9
3 Desenvolvimento do sistema de PEEP variável.....	11
3.1 Materiais e métodos	11
3.1.1 Simulação Computacional	11
3.1.2 Ensaio com modelo físico	13
3.2 Resultados	17
3.2.1 Simulação computacional	17
3.2.2 Ensaio com modelo físico	25
4 Repercussões fisiológicas.....	35
4.1 Materiais e métodos	35
4.1.2 Protocolo ventilatório	36
4.1.3 Coleta de dados.....	38
4.1.4 Processamento dos dados.....	39
4.1.5 Análise estatística	42
4.2 Resultados	42
4.2.1 Mecânica	42
4.2.2 Gasometria	60
4.2.3 Hemodinâmica.....	61
4.2.4 Histologia.....	65
4.2.5 Mediadores inflamatórios	68
5 Discussão	70
5.1 O Controlador.....	70
5.2 Repercussões fisiológicas da PEEP variável.....	73
6 Conclusão.....	77
Referências bibliográficas	78

Anexos 85

Lista de símbolos

- $\%E_2$ – Índice de hiperdistensão
- a – Coeficiente de inclinação da reta que descreve a elastância em função do tempo
- A/D1 – Conversor analógico/digital 1
- A/F – Sinal lógico de abertura e fechamento da válvula
- A/D2 – Conversor analógico/digital 2
- b – Intercepto da reta que descreve a elastância em função do tempo
- BE – do inglês, *Base Excess*
- CP – Circuito de potência
- CPT – Capacidade pulmonary total
- dP – Diferença entre a pressão inspiratória máxima e a PEEP correspondente
- E – Elastância do sistema respiratório
- E_1 – Componente da elastância, independente do volume
- E_2 – Componente da elastância, dependente do volume
- Emin – Grupo ventilado por duas horas com PEEP invariável e igual à de mínima elastância
- FiO_2 – Fração inspirada de oxigênio
- FR – Frequência respiratória
- G – Ganho do controlador, dependente da PEEP desejada
- G1c – Grupo ventilado por duas horas com PEEP variando a cada ciclo
- G5c – Grupo ventilado por duas horas com PEEP variando a cada cinco ciclos
- G5cf – Referente aos dados do quinto ciclo apenas, do grupo com PEEP variando a cada cinco ciclos
- HCO_3 – Bicarbonado
- I:E – Relação entre os tempos inspiratório e expiratório
- I1 – Segmento de sinal (20 s) imediatamente anterior ao primeiro recrutamento
- I2 – Segmento de sinal (20 s) imediatamente antes do último recrutamento pré-titulação da PEEP
- I3 – Segmento de sinal (20 s) imediatamente posterior a PEEPx
- IL-1 β – Interleucina 1 Beta
- IL-6 – Interleucina 6
- IL-8 – Interleucina 8
- IM – Segmento de sinal imediatamente anterior a PEEPx
- ipm – incursões respiratórias por minuto

MMQ – Método de mínimos quadrados
MR – Manobra de recrutamento alveolar
n – ciclo ventilatório atual
O – do inglês, *Overshoot*
P – Pressão
P(0) – Pressão de abertura vias aéreas no momento em que vazão e volume são iguais a zero.
P/F – Relação entre a PaO₂ e a FIO₂
PA – Pressão arterial
PAM – Pressão arterial média
Pboca – Pressão em abertura de vias aéreas
PC1 – Computador 1
PC2 – Computador 2
PaCO₂ – Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
Pdiast – Pressão diastólica
PEEP – do inglês, *Positive End-Expiratory Pressure*
PEEP_D – PEEP desejada
PEEP_{Emin} – PEEP em que a elastância é mínima
PEEP_M – PEEP medida
PEEP_x – Período de 120 minutos de ventilação em que a PEEP variável ou seu controle são executados.
Pel – Pressão elástica
pH – Potencial hidrogeniônico
PaO₂ – Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
Ppletis – Pressão pletismográfica
PPT – Proteínas pulmonares totais
Ppulso – Diferença entre as pressões arteriais sistólica e diastólica
Pr – Pressão resistiva
Psist – Pressão sistólica
PSV – Pressão de suporte ventilatório
R – Resistência
R² – Coeficiente de determinação
R_{exp} – Resistência do ramo expiratório do ventilador
R_{ins} – Resistência do ramo inspiratório do ventilador
Sat O₂ – Saturação arterial de oxigênio
SGP – Sistema de geração de PEEP
SR – Sistema respiratório

t – Tempo

T_{exp} – Tempo expiratório total

T_{valv} – Tempo de abertura da válvula

U – do inglês, *Undershoot*

V – Volume

\dot{V} – Vazão ventilatória

V_t – Volume corrente

VCV – Ventilação controlada a volume

VILI – do inglês, *Volume-Induced Lung Injury*

VM – Ventilação mecânica

VV – Ventilação variável

X0 – Segmento de sinal (120 s) no início de PEEPx

X120 – Segmento de sinal (120 s) aos 120 minutos de PEEPx

X30 – Segmento de sinal (120 s) aos 30 minutos de PEEPx

X60 – Segmento de sinal (120 s) aos 60 minutos de PEEPx

X90 – Segmento de sinal (120 s) aos 90 minutos de PEEPx

1 Introdução

A ventilação, deslocamento dos gases respiratórios pelas vias aéreas, ocorre normalmente por ação muscular e por forças elásticas que agem sobre o tórax (OTIS *et al.*, 1950). Entretanto, não é incomum que recursos externos ao organismo precisem ser utilizados com o fim de se manter uma ventilação satisfatória quando os meios naturais não são suficientes. Majoritariamente, a ventilação mecânica cumpre esse objetivo com a aplicação de pressão positiva (supra-atmosférica) na abertura de vias aéreas.

Embora seja eficaz na promoção do deslocamento de ar até a região de troca gasosa, sabe-se que a ventilação artificial pode provocar ou agravar uma lesão do tecido pulmonar, com intensidade dependente da ventilação empregada (HALBERTSMA *et al.*, 2005; SLUTSKY, 1999). Tendo em vista a maior mortalidade e aparecimento de comorbidades associadas a estratégias ventilatórias mais lesivas (RICARD *et al.*, 2003), são necessários métodos que minimizem esses efeitos mantendo o compromisso com a otimização das trocas gasosas e a redução de impactos negativos sobre outros sistemas fisiológicos. Nesse sentido, a ventilação com manutenção de pressão positiva ao final da expiração, ou PEEP (do inglês *Positive End-Expiratory Pressure*), associada a baixos volumes correntes tem se mostrado satisfatória (MEIER *et al.*, 2008). Ademais, observou-se que as estratégias que replicam a variabilidade natural do volume e frequência no controle da ventilação artificial apresentam resultados ainda melhores na promoção da boa função pulmonar, com menores lesão tecidual e deterioração das trocas gasosas, em comparação à ventilação mecânica convencional, invariável em curto prazo (LEFEVRE *et al.*, 1996; SPIETH *et al.*, 2007; AROLD *et al.*, 2002; FUNK *et al.*, 2004; MUTCH *et al.*, 2000a; GRAHAM *et al.*, 2005).

Entretanto, a variabilidade do volume pulmonar ao final da expiração, outro atributo da ventilação espontânea (DELLACA *et al.*, 2015), poderia ser empregada na ventilação artificial, com resultados potencialmente positivos. Gerada por variação da PEEP, promoveria os já mencionados benefícios da ventilação mecânica variável, potencializados pelo recrutamento e manutenção da abertura de mais unidades alveolares, especialmente aquelas com baixas pressões de fechamento; reduzindo a sua incidência de reabertura e, conseqüentemente, a formação de lesão.

Para que sua utilização seja avaliada, é necessário o desenvolvimento de um sistema gerador de PEEP variável com viabilidade de aplicação em pequenos animais. Pela facilidade de implementação e independência do controle nativo do ventilador, a estratégia de geração de PEEP por controle do tempo expiratório, proposta por GIANNELLA-NETO *et al.* (2010), se mostra adequada ao projeto.

1.1 Objetivos

O objetivo desta pesquisa foi desenvolver um gerador de PEEP variável para pequenos animais baseado no controle do tempo expiratório proposto por Giannella-Neto *et al.* (2010). Para tanto, foram determinados os seguintes objetivos específicos:

- Avaliar, em simulação computacional, o desempenho do gerador de PEEP à condição de variabilidade desejada;
- Construir um gerador de PEEP variável para pequenos animais (ratos);
- Determinar se o desempenho do gerador de PEEP, em transições individuais de PEEP e na obtenção das distribuições de frequências desejadas, seria adequado para utilização *in vivo*;
- Comparar as respostas fisiológicas decorrentes da ventilação mecânica com PEEP variável e invariável em ratos saudáveis.

2 Fundamentação teórica

Ventilação mecânica (VM) é a substituição (ventilação controlada) ou complementação à ação muscular (ventilação assistida) quando esta é insuficiente na manutenção da ventilação espontânea. Pode ocorrer por redução da capacidade muscular por razões intrínsecas (doenças neuromusculares, inflamação, fraqueza) e extrínsecas (uso de drogas bloqueadoras); ou por aumento da demanda dos músculos ventilatórios, em virtude de alterações mecânicas (aumento de resistência e elastância), metabólicas ou de controle.

Quando por pressão positiva, a ventilação caracteriza-se pela geração de pressão supra-atmosférica na abertura de vias aéreas durante a inspiração, criando a diferença de pressão necessária ao deslocamento de ar para os alvéolos. Seu controle baseia-se, principalmente, no estabelecimento da variável de controle determinante à geração da pressão motriz inspiratória (pressão ou volume) e das condições necessárias à mudança de semiciclo ventilatório.

2.1 Mecânica ventilatória

A mecânica ventilatória pode ser definida como o estudo do deslocamento dos gases pelo sistema respiratório (SR). Provocado por diferença de pressão entre os meios externo e o interno do SR, esse deslocamento é resultante da ação dos músculos ventilatórios, do recuo elástico do tecido pulmonar ou de ventiladores artificiais.

Embora não representem a totalidade das propriedades mecânicas pulmonares, elastância e resistência são as mais significativas no estudo da mecânica ventilatória, sendo responsáveis pela representação de grande parte do comportamento do sistema.

A elasticidade é a capacidade dos materiais de gerarem força contrária ao estiramento ou compressão. No sistema respiratório, o aumento de volume pulmonar provoca estiramento de tecidos, em especial das fibras de elastina e colágeno (MAKSYM & BATES, 1997) do pulmão, resultando em aumento de pressão. A relação entre a variação de pressão e volume corresponde à elastância (Equação 1) (OTIS *et al.*, 1950):

$$E = \frac{dPel}{dV} \quad (1)$$

onde E é a elastância; Pel é a pressão elástica; V é o volume.

Sabe-se que a elastância do SR também é dependente do volume pulmonar, sendo maior para volumes extremos: altos e baixos (Figura 1). Com volumes menores, as áreas de colapso e reabertura cíclica alveolar são mais proeminentes; enquanto que, com volumes maiores, a hiperdistensão se sobressai (MAKSYM & BATES, 1997).

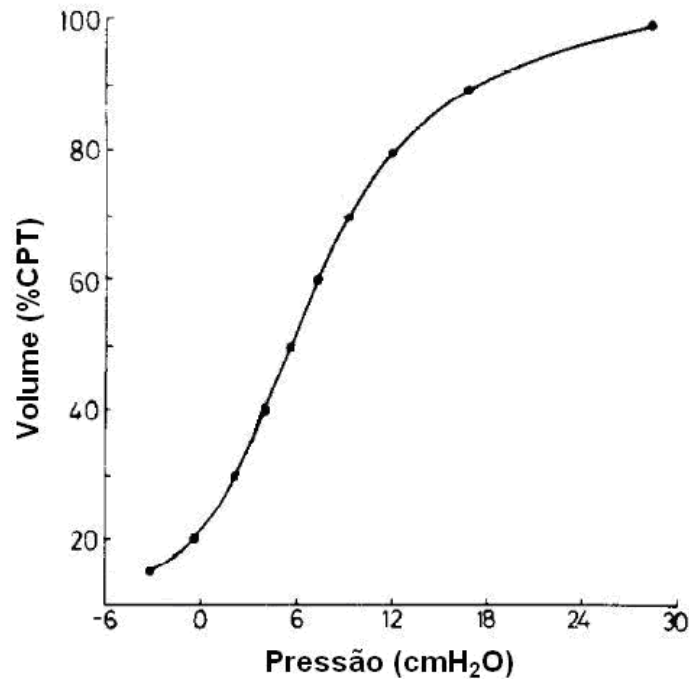


Figura 1 – Relação entre o percentual de volume da capacidade pulmonar total (CPT) e a pressão de vias aéreas de ratos. A inclinação da curva, a complacência, é menor para volumes extremos (Adaptado de LAI & HILDEBRANT, 1978).

A resistência de vias aéreas, por outro lado, corresponde à propriedade das vias condutoras de se oporem à passagem de gás. É determinada pela relação entre a variação de pressão resultante da passagem do gás e sua taxa de transferência volumétrica, ou vazão (Equação 2) (OTIS *et al.*, 1950).

$$R = \frac{dPr}{dV} \quad (2)$$

onde R é a resistência; Pr é a pressão resistiva; V é a vazão.

2.2.1 Modelos de mecânica ventilatória

Modelos são, por definição, representações simplificadas de um sistema, contendo os componentes essenciais para sua compreensão e simulação. Um dos mais simples representa a mecânica ventilatória apenas por suas características elásticas e resistivas globais. Por tratar o SR como um único compartimento elástico se comunicando com o meio externo por um único elemento resistivo, esse modelo recebe o nome de unicompartimental (Equação 3):

$$P(t) = R \cdot \dot{V}(t) + E \cdot V(t) + P(0) \quad (3)$$

onde P é a pressão; $P(0)$ é a pressão para vazão e volume iguais a zero; t é o tempo.

Embora em algumas situações seja suficiente representar as relações que definem a resistência e elastância como lineares, o modelo unicompartimental linear pode ser limitado na presença de fluxos turbulentos ou ventilação em faixas extremas de volumes pulmonares. A representação não linear dessas variáveis minimiza o erro associado à caracterização da mecânica ventilatória nessas condições (KANO *et al.*, 1994). O modelo, agora denominado unicompartimental homogêneo com elastância dependente do volume, é mostrado na Equação 4:

$$P(t) = R \cdot \dot{V}(t) + E_1 \cdot V(t) + \left(E_2 \cdot V(t) \right) \cdot V(t) + P(0) \quad (4)$$

onde R é a resistência; E_1 ; e E_2 é são os componentes elásticos independente e dependente do volume, respectivamente.

Com a representação não linear da elastância, é possível quantificar a relevância, na elastância total, de fatores associados ao seu comportamento não linear. Denominado $\%E_2$, esse índice é tão próximo de zero quanto for a linear o comportamento da elastância ao longo do ciclo ventilatório, sendo associado ao predomínio de recrutamento cíclico quando negativo e de hiperdistensão quando maior que 30% (KANO *et al.*, 1994; BERSTEN (1998)). A Equação 5 apresenta a equação proposta por Kano *et al.* (1994) e modificada por JANDRE *et al.* (2008), para o cálculo do $\%E_2$:

$$\%E_2 = 100 \cdot \frac{E_2 \cdot Vt}{E_1 + (E_2 \cdot Vt)} \quad (5)$$

onde Vt é o volume corrente.

2.2 VILI e otimização ventilatória

Embora seja essencial à manutenção das trocas gasosas, em determinadas situações clínicas, a ventilação mecânica com pressão positiva está associada à geração de lesão pulmonar em indivíduos previamente saudáveis (RICARD *et al.*, 2003; HALBERTSMA *et al.*, 2005).

A chamada VILI (do inglês, *Ventilation-Induced Lung Injury*) pode ser classificada em lesões de alto volume, baixo volume e associadas à inflamação. Lesões de alto volume ou volutrauma são decorrentes da hiperdistensão alveolar que, embora associada a elevadas pressões de pico inspiratórias, na ventilação por pressão positiva, é provocada primariamente pelo aumento excessivo no volume alveolar. Lesões de baixo volume, por outro lado, correspondem ao dano tecidual provocado pela reabertura cíclica de unidades alveolares colapsadas, condição tão significativa quanto menor o volume pulmonar ao final da expiração (RICARD *et al.*, 2003). Já o agravamento da lesão pulmonar decorrente do processo inflamatório recebe o nome de biotrauma (SLUTSKY, 1999). Estes processos de lesão promovem a liberação de mediadores inflamatórios, em especial as interleucinas 6, 8 e 1-beta (IL-6, IL-8 e IL1- β , respectivamente) (HALBERTSMA *et al.*, 2005).

A piora no prognóstico, associada à VILI, motivou a investigação de estratégias ventilatórias que minimizassem a formação de lesão. Observou-se que a utilização de menores volumes correntes reduz a hiperdistensão alveolar e, conseqüentemente, a lesão pulmonar associada (AMATO *et al.*, 1998; THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000). Por outro lado, o aumento do volume pulmonar ao final da expiração visando à redução de áreas de colapso e reabertura cíclica também foi associado à redução de marcadores inflamatórios de lesão. Esse aumento de volume é alcançado pela utilização de pressão positiva ao final da expiração (TOBIN & LODATO, 1989). A associação de baixos volumes correntes e alta PEEP foi denominada estratégia ventilatória protetora (AMATO *et al.*, 1998).

Dada a heterogeneidade morfológica e clínica da população ventilada, a escolha individualizada da PEEP é defendida. Entre as estratégias adotadas para a determinação da PEEP ideal, destacam-se a identificação de pontos específicos da curva de pressão de abertura de vias aéreas (P_{boca}) *versus* volume ventilado a baixas vazões (ponto de inflexão, ponto de máxima complacência, dentre outros) e a titulação da PEEP, buscando-se a máxima oxigenação ou mínima elastância do SR (CARAMEZ *et al.*, 2009; NIEMAN *et al.*, 2017).

Na manobra de titulação da PEEP, degraus ascendentes ou descendentes de PEEP são aplicados, enquanto se avalia como determinada variável de interesse é afetada pela mudança da pressão ao final da expiração. Essa análise exploratória

requer que valores extremos de pressão sejam empregados; valores elevados de PEEP podem gerar repercussões hemodinâmicas, como a queda da pressão arterial e redução dos volumes cardíacos (LUECKE e PELOSI, 2005; MAESTRONI *et al.*, 2009 e KYHL *et al.* 2013), enquanto baixas pressões promovem o colapso de unidades alveolares e, conseqüentemente, redução da superfície de troca.

A reabertura das áreas colapsadas pode ser alcançada pela execução da manobra de recrutamento alveolar (MR), na qual o sistema respiratório é exposto a elevadas pressões por um período curto de tempo. Tendo em vista que a pressão necessária para abrir um alvéolo colapsado é maior do que a pressão mínima para o seu fechamento, uma vez aberto, essa manobra faz com que unidades alveolares previamente colapsadas e que apresentem pressões de fechamento maiores que a pressão inicial se abram e permaneçam abertas após o retorno à pressão inicial. Ainda que pressões elevadas de vias aéreas afetem a função cardíaca, a execução de manobras de recrutamento alveolar, associadas ao uso de PEEP para a manutenção dos alvéolos abertos, promove aumento da complacência pulmonar e melhora na oxigenação (LACHMANN, 1992; TUSMAN *et al.*, 1999).

2.3 Ventilação biologicamente variável

Ao contrário do que se observa no histórico do controle da ventilação artificial, em que prevalece a invariabilidade a curto prazo dos parâmetros controlados, a variabilidade está presente no comportamento da maioria dos sistemas biológicos. Frequência cardíaca, ventilatória e volume corrente, por exemplo, apresentam dimensão fractal em situações de normalidade, com redução da sua variabilidade na presença de doenças (GOLDBERGER, 1996 e HUHLE, 2016).

A ideia de variabilidade foi introduzida à ventilação mecânica por WOLFF *et al.*, em 1992, ao sugerirem que a ventilação com diferentes PEEP e constantes de tempo favoreceria a troca de gases por permitir que segmentos pulmonares com diferentes constantes de tempo expiratório se esvaziassem de forma efetiva. Quatro anos depois, LEFEVRE *et al.* (1996) realizaram os primeiros experimentos com ventilação variável (VV), ao compararem modelos animais de lesão pulmonar aguda ventilados convencionalmente (VT e FR invariáveis), com outros ventilados com volumes correntes e frequências respiratórias originárias de animais saudáveis ventilando espontaneamente (parâmetros variáveis). Os resultados mostraram melhor oxigenação arterial e menor elastância do sistema respiratório no grupo de ventilação variável.

Nos trabalhos que se seguiram, os resultados foram consistentes com os primeiros achados de LEFEVRE *et al.* (1996). Observou-se que a ventilação com Vt e

FR variáveis, mantendo constante o volume-minuto, apresentou maior oxigenação arterial, maior complacência do SR, menor área de shunt pulmonar, maior recrutamento (GRAHAM *et al.*, 2011a; THAMMANOMAI *et al.*, 2013); havendo, em alguns casos, menor expressão de mediadores inflamatórios em relação à ventilação convencional em modelos de lesão pulmonar (CAMILO *et al.*, 2014; BOKER *et al.*, 2002).

FROEHLICH *et al.* (2008) reportaram que os benefícios da ventilação variável não são atrelados à execução de padrões ventilatórios exclusivamente provenientes de organismos vivos. Em seu trabalho, não observaram diferença significativa entre a ventilação variável de origem biológica (Vt e FR provenientes de animais saudáveis) e aquela com variabilidade obtida a partir de um sinal de ruído branco. Além disso, os efeitos positivos da VV também não se limitaram à lesão pulmonar. Foram relatados melhores resultados de VV em relação à VM convencional em experimentos com broncoespasmo (MUTCH *et al.*, 2007), atelectasia (MUTCH *et al.*, 2000a), ventilação seletiva (McMULLEN *et al.*, 2006) e pulmões saudáveis sob anestesia prolongada (MUTCH *et al.*, 2000c).

GAMA DE ABREU *et al.* (2009) resumiram, com base na literatura, os potenciais mecanismos responsáveis pela melhoria da função pulmonar com o uso da VV: 1) recrutamento pulmonar – provocado ao se alcançarem pressões críticas de abertura alveolar em diferentes regiões do pulmão; 2) Desigualdade de Jensen – a convexidade inferior da curva pressão-volume reduz a pressão média de vias aéreas quando o Vt é variável; 3) Liberação de surfactante – AROLD *et al.* (2003) e THAMMANOMAI *et al.* (2013) observaram maior liberação de surfactante durante a VV em comparação à VM convencional; 4) Melhoria da relação ventilação perfusão – aumento da amplitude da arritmia sinusal respiratória na VV (MUTCH *et al.*, 2005) e melhora na perfusão pulmonar (GAMA DE ABREU, 2008 e HUHLE, 2016); e 5) Ressonância estocástica – característica de sistemas não lineares de amplificarem um sinal de saída com menor relação sinal-ruído a partir da inserção de ruído na entrada (SUKI *et al.*, 1998).

Embora a maioria dos trabalhos analise os efeitos da inclusão de variabilidade diretamente sobre o volume corrente e a frequência respiratória, a variabilidade na pressão de suporte ventilatória (PSV) também foi explorada, exibindo resultados positivos. GAMA DE ABREU *et al.* (2008) e SPIETH *et al.* (2009) observaram benefícios similares aos descritos anteriormente ao ventilarem animais com lesão pulmonar aguda.

2.4 Sistemas de geração de PEEP

Os sistemas de geração de PEEP (SGP) são tradicionalmente classificados em “resistores de vazão” (do inglês, *flow-resistor*) e “resistores de limiar” (do inglês, *threshold-resistor*) (HOLT, 2014; CHRISTENSEN *et al.*, 1995; BERSTEN e SONI, 2013; BANNER *et al.*, 1986).

Os resistores de vazão determinam o valor da pressão basal das vias aéreas por meio do controle da pressão resistiva do ramo expiratório do ventilador. Esse controle se dá pela alteração da resistência à passagem do gás expirado (Figura 2), obedecendo à relação apresentada na Equação 2. Uma desvantagem deste SGP é a má adaptação a elevações bruscas de vazão, como as provocadas pela tosse, que resulta em aumento acentuado da pressão de vias aéreas e potencial lesão (BANNER, *et al.*, 1986).

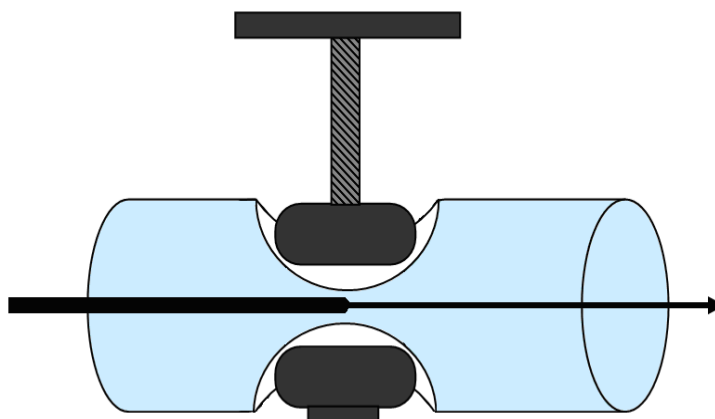


Figura 2 – Sistema de geração de PEEP do tipo “resistor de vazão. A seta representa o sentido de escoamento do gás expirado.

Os resistores de limiar, por outro lado, apresentam baixa resistência à passagem do gás expirado, permitindo a sua passagem enquanto a pressão no interior do circuito ventilatório for superior ao valor da PEEP desejada. Quando as pressões se igualam, a passagem do gás é interrompida e a pressão, mantida (BANNER *et al.*, 1986; HOLT, 2014). A pressão que determina o limiar de abertura/fechamento da válvula pode ser resultante da ação de forças elásticas (válvula *spring-load* e balão), gravitacionais (coluna d’água – WOODS, 1972) ou eletromagnéticas (válvula solenóide). Alguns destes SGP são apresentados na Figura 3.

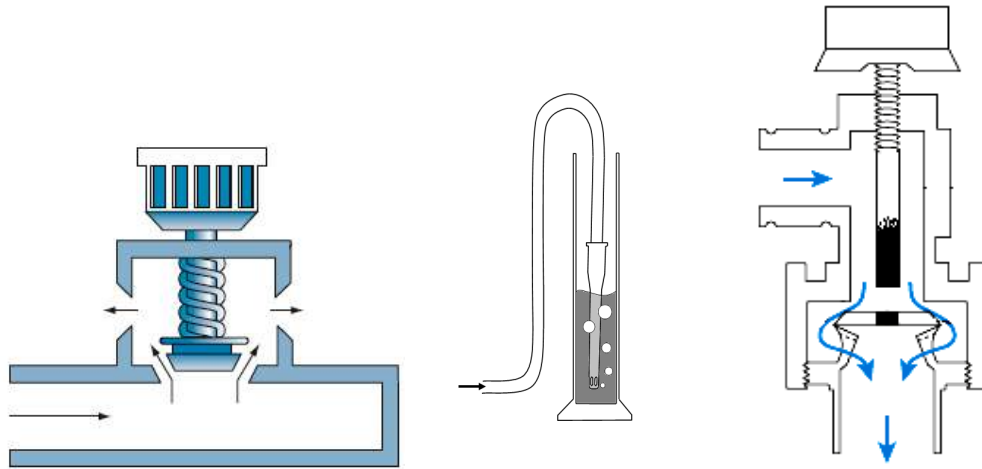


Figura 3 – Sistemas geradores de PEEP do tipo “Resistor de limiar”. Da esquerda para a direita: *spring-load*, coluna d’água e válvula eletromagnética (solenóide). As setas representam a passagem do gás (Adaptado de HOLT, 2014).

Um SGP, que não se enquadra na classificação apresentada anteriormente, é a “PEEP-válvula” ou “PEEP por controle do tempo expiratório” (GIANNELLA-NETO *et al.*, 2010). Ainda que compartilhe características com os dispositivos do tipo “resistor-limiar”, como a baixa resistência oferecida ao escoamento do gás até o instante de sua interrupção total e abrupta, os SGP apresentam princípios de funcionamento diferente. Em vez de ser provocado pela interação mecânica direta entre as pressões expiratória e a de fechamento, o instante de acionamento da válvula de PEEP (T_{valv}) é determinado pela lei de controle:

$$T_{valv}(n) = T_{valv}(n-1) + (PEEP_M(n-1) - PEEP_D) \cdot T_{exp}(n-1) \cdot G(PEEP_D) \quad (6)$$

onde n é o ciclo ventilatório atual, $PEEP_M$ é a PEEP medida, $PEEP_D$ é a PEEP desejada, T_{exp} é o tempo expiratório total e G é um fator de correção variável dependente da PEEP. Ainda que a transição entre PEEP desejadas diferentes não seja instantânea, a PEEP-válvula apresenta como vantagens o menor tempo expiratório e facilidade na implementação (JARDIM-NETO, 2011). Fundamentalmente semelhante ao controle da inversão da relação entre os tempos inspiratório e expiratório por EAST *et al.* (1992), este SGP também gera PEEP pelo controle da PEEP intrínseca ao interromper prematuramente a expiração.

3 Desenvolvimento do sistema de PEEP variável

Este capítulo tratará do desenvolvimento do sistema de PEEP variável. Serão descritas as etapas de simulação computacional, construção do controlador e sistema de aquisição de sinais, bem como a simulação utilizando um modelo físico do sistema ventilatório. O capítulo 4, a seguir, descreverá a fase experimental em pequenos animais.

3.1 Materiais e métodos

3.1.1 Simulação Computacional

Um modelo foi criado em Simulink (R2007a, Mathworks, EUA) para simular numericamente a ventilação, em modo volume-controlado com PEEP variável, do sistema ventilatório murino (Figura 3.1).

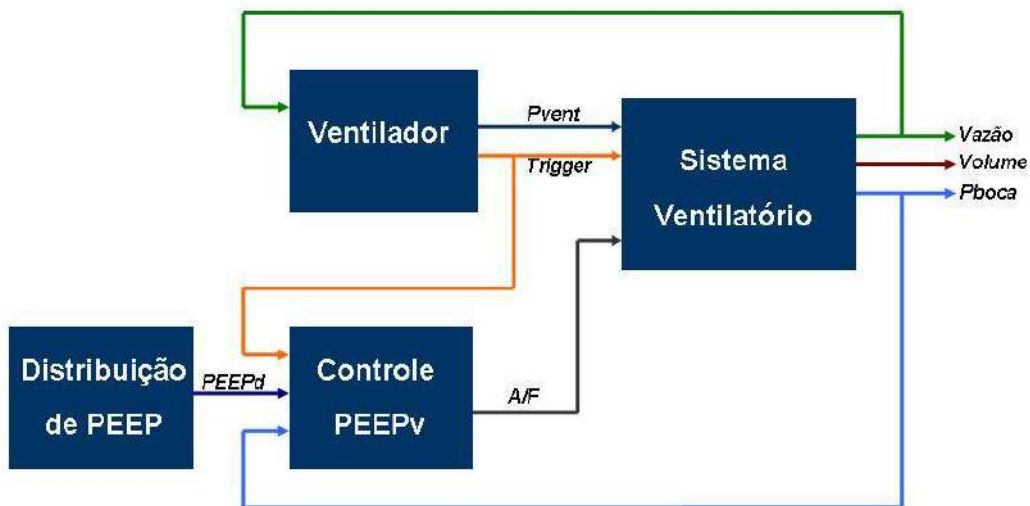


Figura 3.1 – Diagrama de blocos do modelo criado em Simulink representando as condições experimentais da ventilação com PEEP variável. Uma onda quadrada de vazão inspiratória, gerada pelo bloco Ventilador, determinou a pressão (P_{vent}) aplicada sobre a entrada do bloco Sistema Ventilatório (representação unicompartmental do sistema ventilatório). O controle da PEEP foi feito pelo bloco Controle PEEpv, tendo como saída o sinal que comanda a abertura e fechamento da válvula (A/F) e como entrada a pressão de abertura de vias aéreas (P_{boca}), um sinal lógico indicando o início da expiração ($Trigger$) e a PEEP desejada ($PEEPd$).

Para a representação do sistema ventilatório, foi adotado o modelo unicompartimental com resistência linear das vias aéreas e elastância não linear (Equação 4). Foram empregados os valores de resistência e elastância de ratos, obtidos com experimentos *in vivo* em um estudo anterior (JARDIM-NETO, 2011): R_{ins} e R_{exp} iguais a $115 \text{ cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/l}$, E_1 igual a $4,4\cdot 10^3 \text{ cmH}_2\text{O/l}$ e E_2 igual a $2,48\cdot 10^5 \text{ cmH}_2\text{O/l}^2$.

A ventilação foi simulada adotando-se o modo volume-controlado com vazão inspiratória constante e volume corrente de 2 ml, frequência respiratória (FR) de 80 ciclos por minuto e relação entre os tempos inspiratório e expiratório (I:E) de 1:2; parâmetros semelhantes aos utilizados *in vivo*. Os valores de resistência e elastância do circuito ventilatório foram, respectivamente, $150 \text{ cmH}_2\text{O}\cdot\text{s/l}$ e $10^5 \text{ cmH}_2\text{O/l}$.

Foi modelado o sistema de geração da PEEP baseado no controle da PEEP intrínseca, como proposto por GIANNELLA-NETO *et al.*, 2010. O fator de correção utilizado para a PEEP-válvula (Equação 6) foi igual a 0,08 para PEEP menor que $3 \text{ cmH}_2\text{O}$, 0,03 para PEEP entre 3 e $5 \text{ cmH}_2\text{O}$, 0,01 para PEEP entre 5 e $10 \text{ cmH}_2\text{O}$, e 0,006 para PEEP maiores que $10 \text{ cmH}_2\text{O}$; como citado no trabalho original.

A PEEP desejada foi determinada aleatoriamente a partir de uma distribuição de probabilidades gaussiana com média e desvio-padrão iguais a $6 \text{ cmH}_2\text{O}$ e $1 \text{ cmH}_2\text{O}$, respectivamente, limitada em 2 e $12 \text{ cmH}_2\text{O}$. Dois casos foram simulados: variação da PEEP desejada a cada ciclo (G1c) e a cada 5 ciclos (G5c). Esses valores foram escolhidos para que dois cenários fossem explorados: um em que a frequência de variação da PEEP fosse a máxima possível (G1c) e outro em que houvesse um equilíbrio entre brevidade do degrau de PEEP e tempo de resposta de controlador.

Na simulação, foi empregado o método contínuo, com passo fixo de 1 ms, utilizando integração pela fórmula Bogacki-Shampine (ode3), com duração total de 3600 s. Os sinais de P_{boca} e vazão, resultantes da simulação, foram exportados para o MATLAB R2007a (Mathworks, EUA) onde, utilizando o *software* Mecânica (PINO *et al.*, 2002), os instantes de transição entre os semiciclos inspiratórios e expiratórios foram identificados. A PEEP resultante foi obtida pelo valor médio de P_{boca} nos últimos 30 ms de cada ciclo ventilatório. Valores médios e desvios-padrões dessas PEEP foram calculados e a normalidade das suas distribuições de frequência avaliada com o teste de Lilliefors (LILLIEFORS, 1967). Foram analisados também o erro na geração da PEEP e a presença de *overshoots* e *undershoots*, definidos, respectivamente, como o máximo valor de PEEP medido além e aquém do valor de PEEP desejada, após este ser ultrapassado em uma mudança de degrau (Figura 3.2).

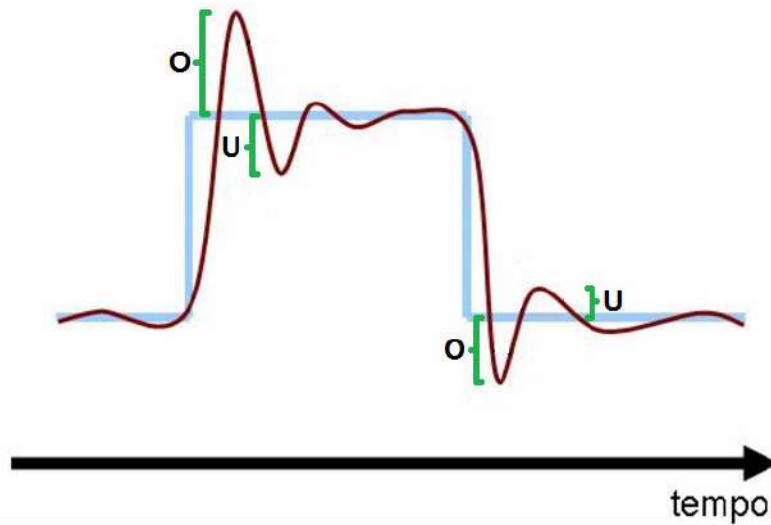


Figura 3.2 – *Overshoots* (O) e *undershoots* (U). A curva azul representa os valores desejados e a vermelha, os obtidos.

3.1.2 Ensaio com modelo físico

O comportamento mecânico do sistema ventilatório de um rato saudável foi simulado com um cilindro de alumínio oco, preenchido parcialmente com lã de cobre para que se mantivesse a isoterмия, se comunicando com o ambiente por um tubo. O modelo foi construído para que apresentasse elastância linear de 2720 cmH₂O/L e resistência de 254 cmH₂O/L/s, valores próximos aos encontrados em ratos saudáveis (Moreira *et al.*, 1995).

Aquisição de sinais

Um diagrama de blocos representando os sistemas de aquisição de sinais, controle e ventilação é mostrado na Figura 3.3. Foi utilizado um ventilador para pequenos animais modelo Inspira (*Harvard Apparatus*, EUA) conectado a uma câmara pletismográfica para pequenos animais *Type 853* (HSE, Alemanha). Transdutores diferenciais de pressão foram conectados à câmara, circuito ventilatório e pneumotacógrafo para medição de Ppletis (UT-PDP-02, SCIREQ, Canadá), P boca (UT-PDP-50, SCIREQ, Canadá), e vazão (UT-PDP-02, SCIREQ, Canadá), respectivamente. Os sinais gerados eram filtrados (passa-baixas de 30 Hz) e amplificados pelo módulo de transdutores (UT-SCA-08, SCIREQ, Canadá) e, juntamente com um sinal em degraus gerado pelo controlador para sinalizar mudanças no degrau de PEEP desejada, digitalizados pelo conversor analógico-digital USB-6008 (*National Instruments*, EUA) com uma frequência de amostragem de 256 Hz e

adquiridos por um microcomputador utilizando o sistema de aquisição DAS (LEP-UFRJ, Brasil) (PINO *et al.*, 2004).

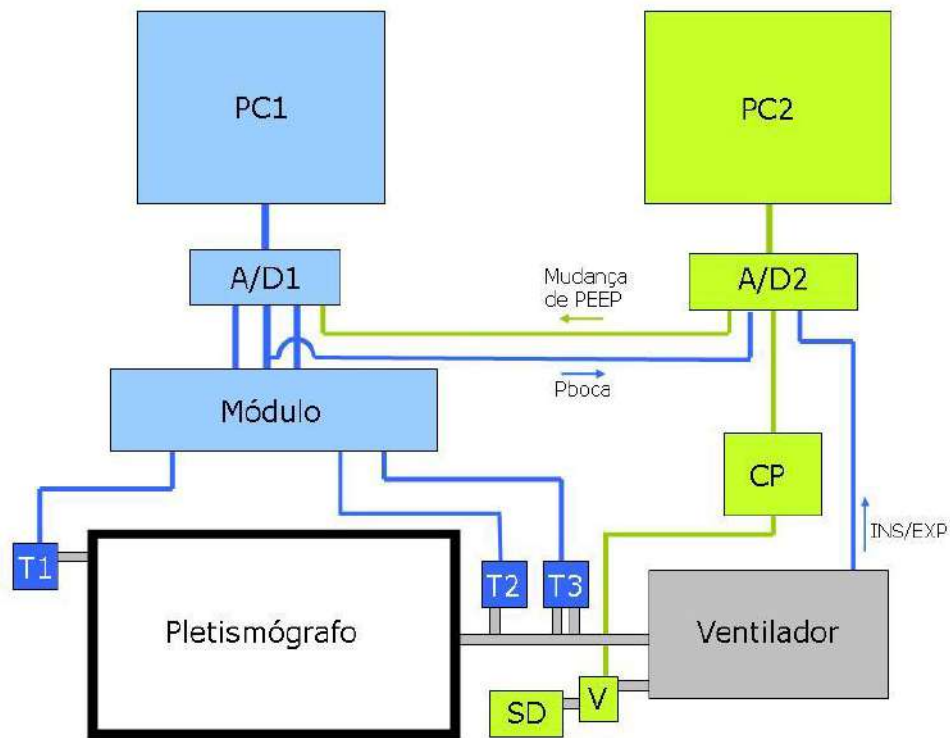


Figura 3.3 – Diagrama de blocos do aparato experimental: o ventilador bombeia o ar para as vias aéreas do animal ou pulmão de teste colocado no interior do pletostrógrafo. Os sinais de pressão interna da câmara pletostrógráica, pressão de vias aéreas (Pboca) e vazão ventilatória gerados pelos transdutores T1, T2 e T3, respectivamente, são filtrados (passa-baixas de 30 Hz) e amplificados pelo módulo de transdutores (Módulo), digitalizados pelo conversor analógico-digital A/D1 juntamente com o sinal de mudança de PEEP gerado pelo controlador e adquiridos pelo computador PC1. Com os sinais de Pboca e sincronia INS/EXP do ventilador, convertidos por A/D2, o computador PC2 controla o fechamento da válvula de PEEP V, enviando o sinal de controle, amplificado pelo circuito de potência CP. Uma coluna d'água SD para controle manual da PEEP foi ligada em série à saída de gases da válvula V. A cor azul destaca os sinais provenientes dos sensores e ventilador, e as verdes, provenientes do controlador da PEEP.

PEEP variável

Um segundo microcomputador, com acesso aos sinais de Pboca e sincronia INS/EXP (gerado pelo ventilador) digitalizados pelo conversor PCM-3718HG (Advantech, EUA), foi utilizado como controlador da PEEP-válvula. O sinal de controle produzido por ele era amplificado por um circuito de potência (Figura 3.4), alimentando uma válvula solenóide de três vias ETO-3-6 VDC (Clippard, EUA), conectada,

simultaneamente e em série, à saída de gás do ventilador para a atmosfera e a uma coluna d'água, necessária posteriormente (Figura 3.5). Desenvolvido em Matlab (Mathworks, EUA), o programa de controle da PEEP e interface com o usuário possibilita a escolha da PEEP durante a ventilação, bem como o carregamento de um arquivo contendo a sequência de valores desejados para cada ciclo ventilatório. Isso permite que um vetor com a distribuição de frequências desejada seja carregado no início da operação e modificado, posteriormente, por um ganho e *offset*. O fator de correção utilizado para a PEEP-válvula (Equação 6) foram os determinados por GIANNELLA-NETO *et al.* (2010): 0,08 para PEEP menor que 3 cmH₂O; 0,015 para PEEP entre 3 e 5 cmH₂O (0,03, originalmente); 0,01 para PEEP entre 5 e 10 cmH₂O; e 0,006 para PEEP maiores que 10 cmH₂O.

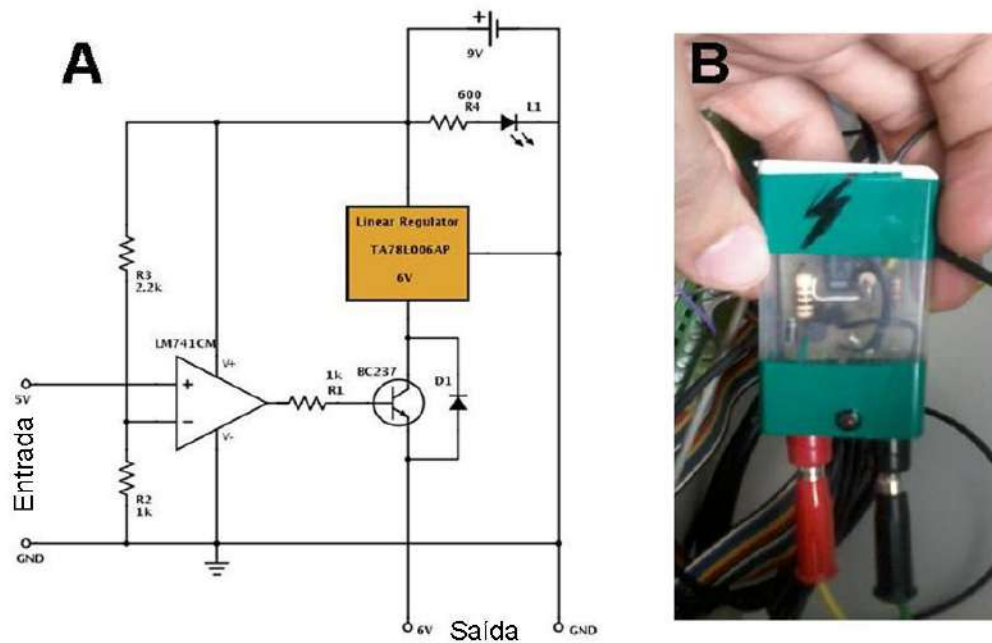


Figura 3.4 – Circuito de potência. A) Diagrama esquemático. Uma fonte comercial foi utilizada como alimentação primária (9 V), com tensão regulada para 6 V utilizando um regulador linear. Um transistor NPN foi utilizado como “chave”, permitindo a passagem de corrente entre o regulador e a saída quando a tensão na entrada não-inversora do amplificador operacional (sinal lógico do controlador), utilizado como comparador, fosse maior que 3 V. B) Projeto finalizado.

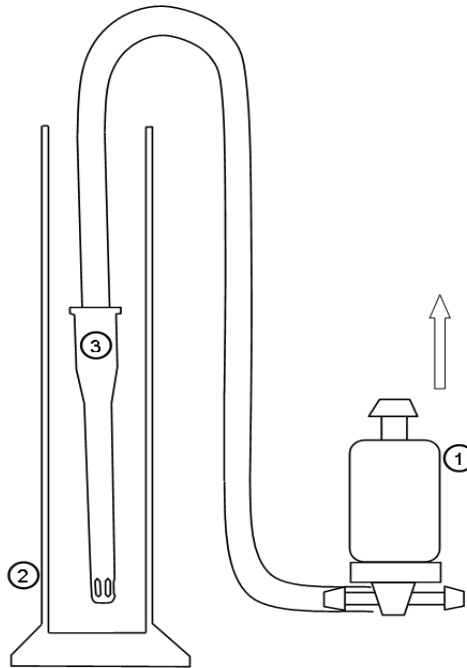


Figura 3.5 – Montagem dos SGP – A válvula solenoide (1), conectada à saída de ar do ventilador (seta) para a atmosfera, foi montada em série com o sistema de PEEP selo d'água (2), que contou com a inclusão de um difusor de bolhas (3).

As calibrações dos transdutores de P Boca e PA foram feitas a partir de uma coluna d'água calibrada, utilizando do *software* DAS para o cálculo dos coeficientes de calibração lineares (primeira ordem). Já para a calibração da vazão, foram estimados coeficientes de um polinômio de terceira ordem a partir de incursões de uma seringa de 8 ml, utilizando o *software* Mecânica (PINO *et al.*, 2002).

Parâmetros da simulação

O modelo físico foi ventilado em modo volume-controlado com volume corrente de 2 mL, frequência respiratória de 70 ciclos por minuto, relação entre os tempos inspiratório e expiratório de 1:2 e as PEEP interna do ventilador e selo d'água zeradas, para que o gerador de PEEP externo assumisse a totalidade do controle. O controle da PEEP se deu na forma de dois protocolos denominados protocolo de transição e protocolo gaussiano.

No protocolo de transição, objetivou-se avaliar o comportamento do controlador em transições individuais de PEEP. Todas as transições possíveis de valores inteiros de PEEP entre 1 e 12 cmH₂O foram realizadas, com 26 ciclos em cada degrau

(quantidade empiricamente determinada como suficiente para que todas as transições alcançassem a estabilidade). Foram repetidas quatro vezes.

Com o protocolo gaussiano, objetivou-se avaliar as PEEP obtidas em sua totalidade, considerando a distribuição gaussiana desejada como referência. Foram gerados degraus de valores aleatórios de PEEP seguindo uma distribuição gaussiana com 4 cmH₂O de média e desvio padrão igual a 1 cmH₂O, divididos em dois grupos: com 1 e 5 ciclos ventilatórios por degrau. Cada um dos grupos foi constituído por 7940 ciclos, equivalendo a aproximadamente 2 horas de ventilação, cada.

Processamento dos dados

Os sinais foram processados em Matlab R2007a (Mathworks, EUA). Os instantes de mudança de ciclo ventilatório foram detectados partir do sinal de vazão, com o software Mecânica (Pino, 2004), e a PEEP calculada como o valor médio dos últimos 30 ms do sinal de P_{boca} em cada ciclo.

Para os dados de PEEP obtidos com o protocolo de transição, foram calculados os valores de *overshoot*, *undershoot*, número de ciclos de transição (ciclos entre o instante da mudança no valor de PEEP desejado e a primeira vez em que o valor medido ultrapassou o desejado) e até a estabilização (número de ciclos necessários para a PEEP medida alcançar a faixa de 0,5 cmH₂O acima e abaixo do valor desejado e lá permanecer, até o final do degrau). Foi avaliada, também, sua simetria em relação ao sentido de mudança da PEEP, calculando-se a diferença entre esses valores obtidos em mudanças ascendentes de PEEP e suas respectivas descendentes.

Já para as PEEP obtidas com o protocolo gaussiano, foram calculados os quatro primeiros momentos (média, desvio padrão, simetria e curtose) e realizado o teste de normalidade de Lilliefors (Lilliefors, 1967).

3.2 Resultados

São apresentados, a seguir, os resultados obtidos por simulação computacional e com modelo físico do sistema respiratório.

3.2.1 Simulação computacional

As Figuras 3.6 e 3.7 apresentam os sinais de pressão de vias aéreas e vazão resultantes da simulação com a PEEP desejada variando a cada 1 e 5 ciclos, respectivamente. Observa-se, na Figura 3.7, que alguns ciclos são necessários para que o controlador alcance um novo valor de PEEP desejado.

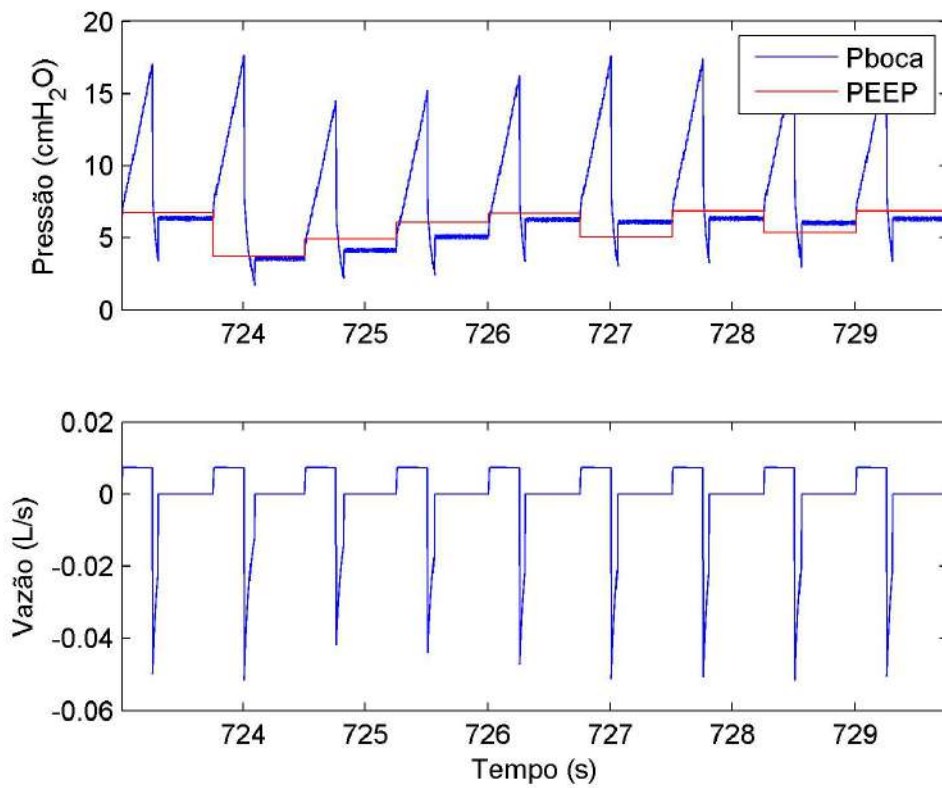


Figura 3.6 – Simulação de ventilação com PEEP variando a cada ciclo. De cima para baixo: Pressão de vias aéreas e PEEP desejada (vermelho) e vazão ventilatória. Observa-se a discrepância das PEEP desejada e obtida pela simulação

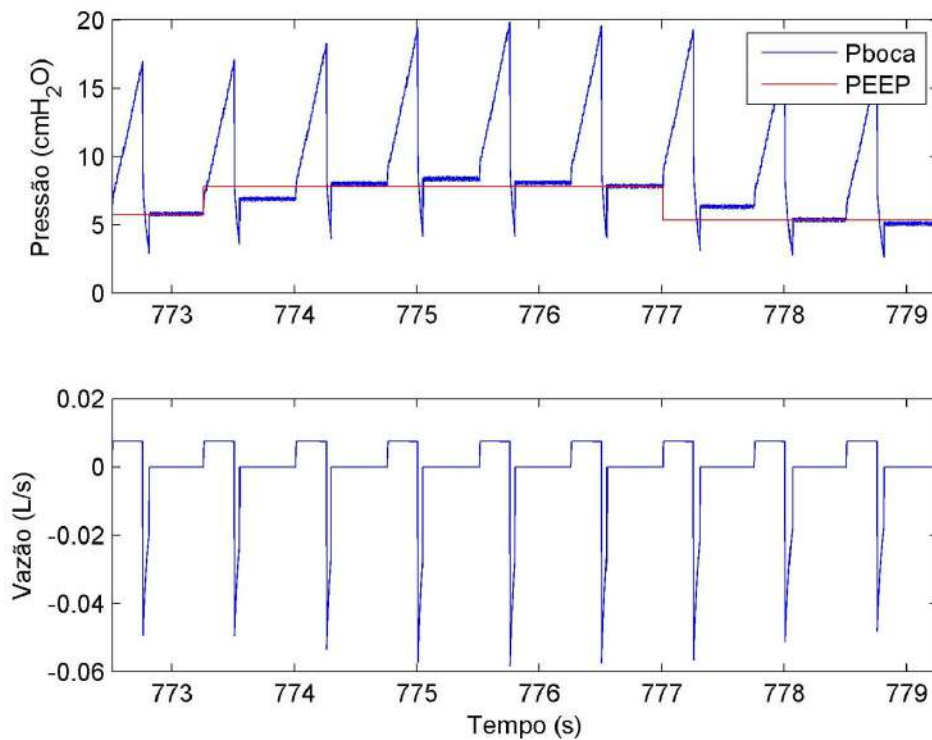


Figura 3.7 – Simulação de ventilação com PEEP variando a cada cinco ciclos. De cima para baixo: Pressão de vias aéreas e PEEP desejada (vermelho) e vazão ventilatória. Note que cinco ciclos foram suficientes para que a PEEP desejada fosse obtida.

Na Figura 3.8, observam-se as distribuições de frequências com as frações de ocorrência das PEEP desejadas e medidas, a cada ciclo, obtidas pela simulação da ventilação com PEEP variando a cada ciclo e a cada 5 ciclos.

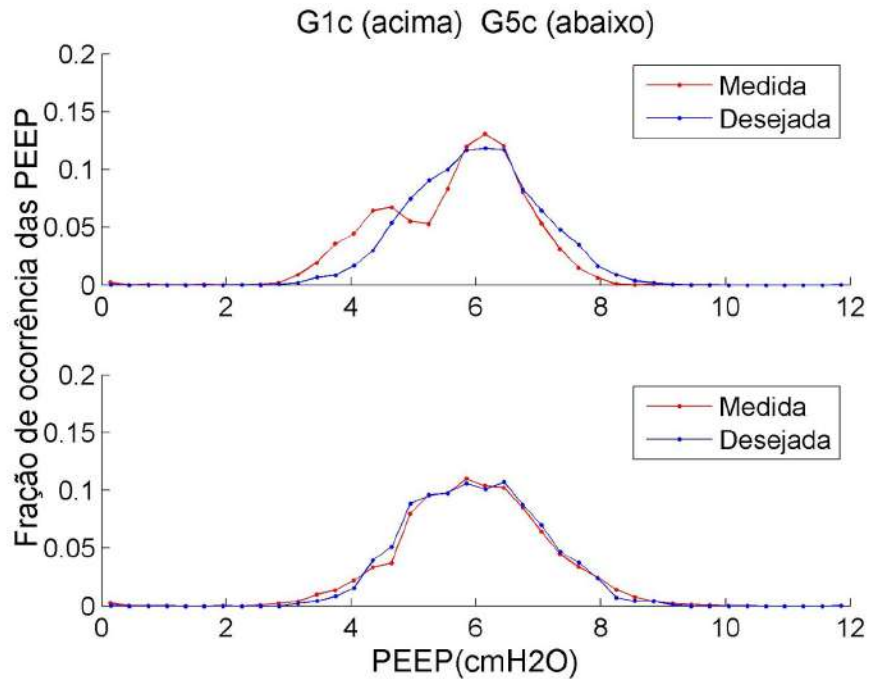


Figura 3.8 – Fração de ocorrência das PEEP medidas e desejadas durante simulação de ventilação com PEEP variando a cada ciclo (G1c, acima) e a cada cinco ciclos (G5c, abaixo).

As distribuições de frequências do erro (diferenças entre as PEEP desejadas e medidas) são mostradas na Figura 3.9. Observou-se maior acerto da PEEP quando sua variação ocorreu a cada 5 ciclos, comparada à ciclo a ciclo. As Figuras 3.10 e 3.11 apresentam a relação entre o erro e as PEEP desejadas para cada caso.

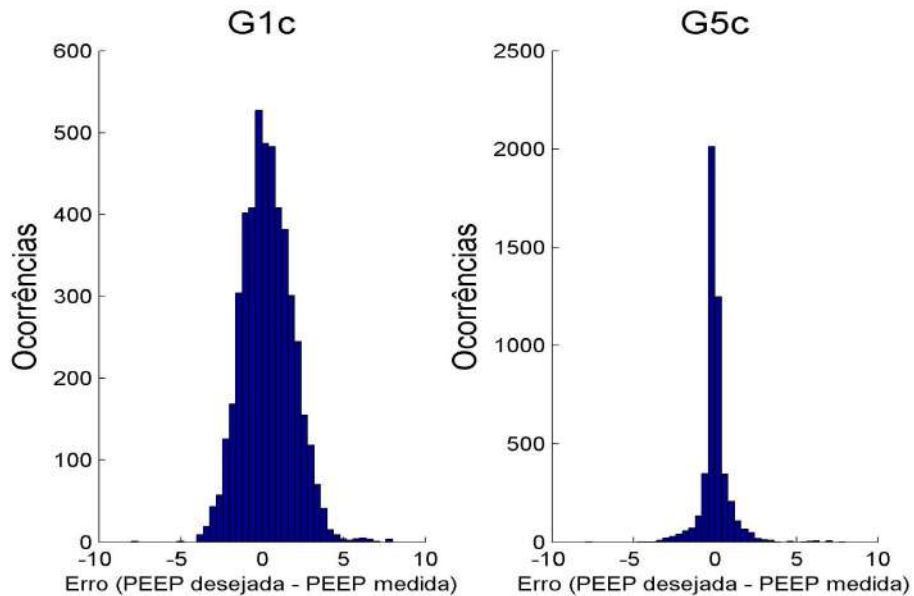


Figura 3.9 – Distribuição de frequências do erro da PEEP variável. À esquerda, simulação com PEEP variando a cada ciclo e à direita, PEEP variando a cada 5 ciclos.

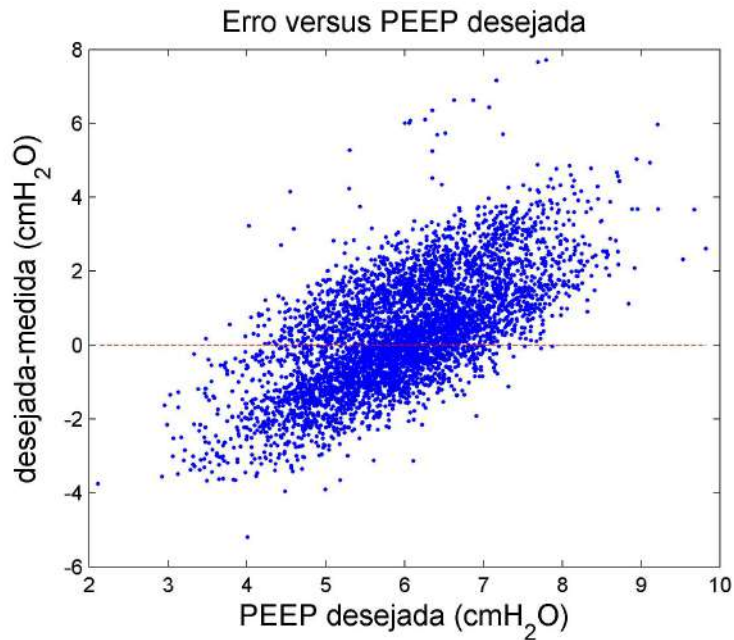


Figura 3.10 – Erro da PEEP *versus* PEEP desejada obtida por simulação computacional de ventilação com PEEP variando a cada ciclo. Observa-se a dependência do erro à PEEP desejada, com valores tão menores quanto mais próximos do valor médio da distribuição (6 cmH₂O).

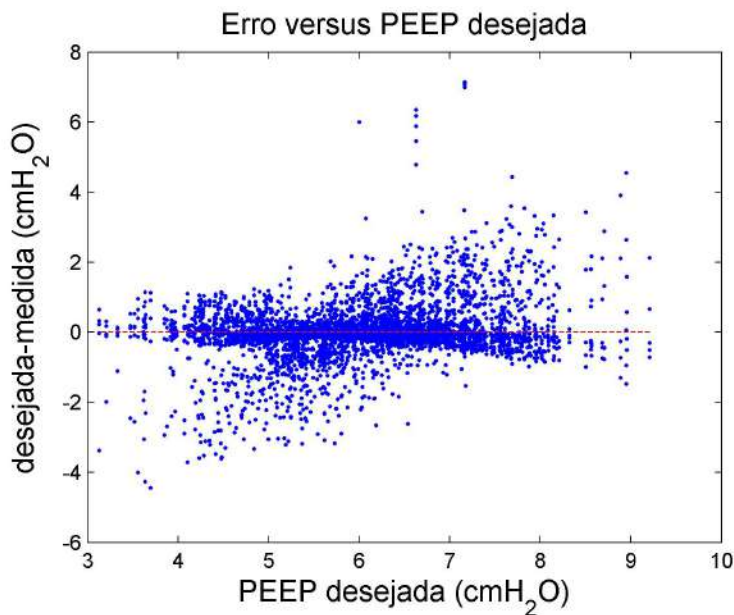


Figura 3.11 – Erro da PEEP *versus* PEEP desejada obtida por simulação computacional de ventilação com PEEP variando a cada 5 ciclos. Ainda que a relação entre erro e PEEP desejada possa ser percebida, observa-se a maior concentração de ciclos com erro próximo a zero independentes do valor de PEEP desejada correspondente.

Observaram-se *overshoots* de maior intensidade, durante a ventilação com a PEEP variando a cada 5 ciclos, para PEEP próximas a 8 cmH₂O ou menores que 5 cmH₂O (Figura 3.12).

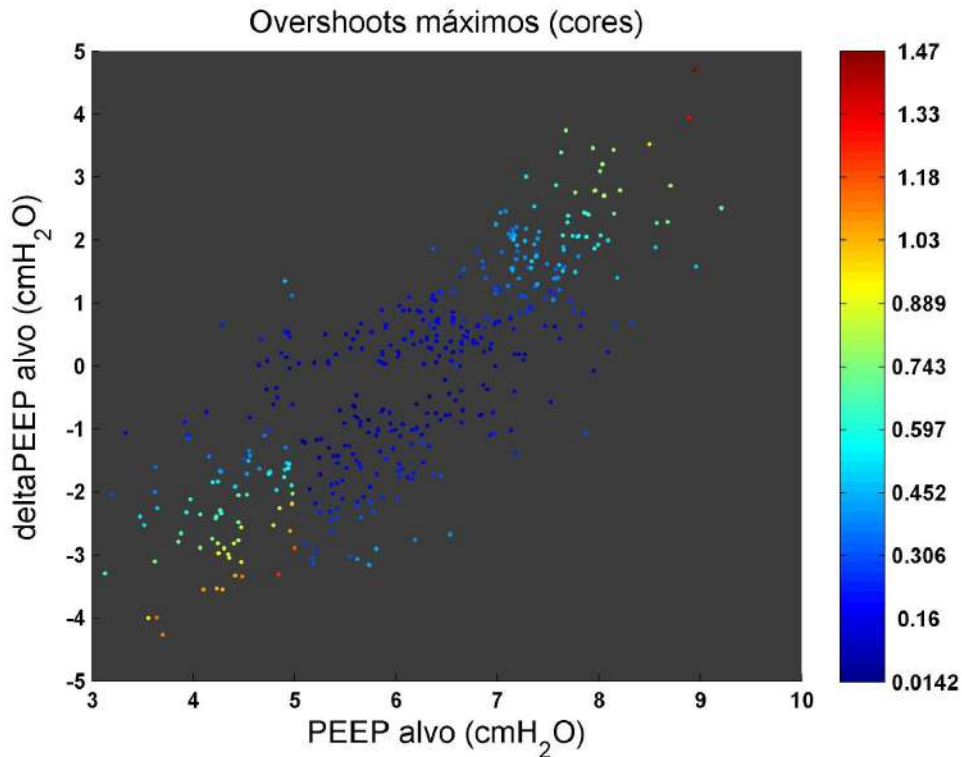


Figura 3.12 – *Overshooting* na simulação com PEEP variando a cada cinco ciclos (G5c). Observa-se uma tendência entre a PEEP desejada (PEEP alvo) e a diferença entre degraus sucessivos de PEEP desejada (deltaPEEP alvo). A escala de cores representa a intensidade dos *overshoots* (em cmH₂O); maiores para PEEP alvos de valores elevados ou menores que 5 cmH₂O.

Considerando que o aumento expressivo dos *overshoots* para PEEP menores que 5 cmH₂O seja o ganho adotado pelo controlador para PEEP desejadas entre 3 e 5 cmH₂O, novas simulações foram realizadas com o ganho em questão sendo alterado de 0,030 para 0,025, 0,020 e 0,015 (Figura 3.13).

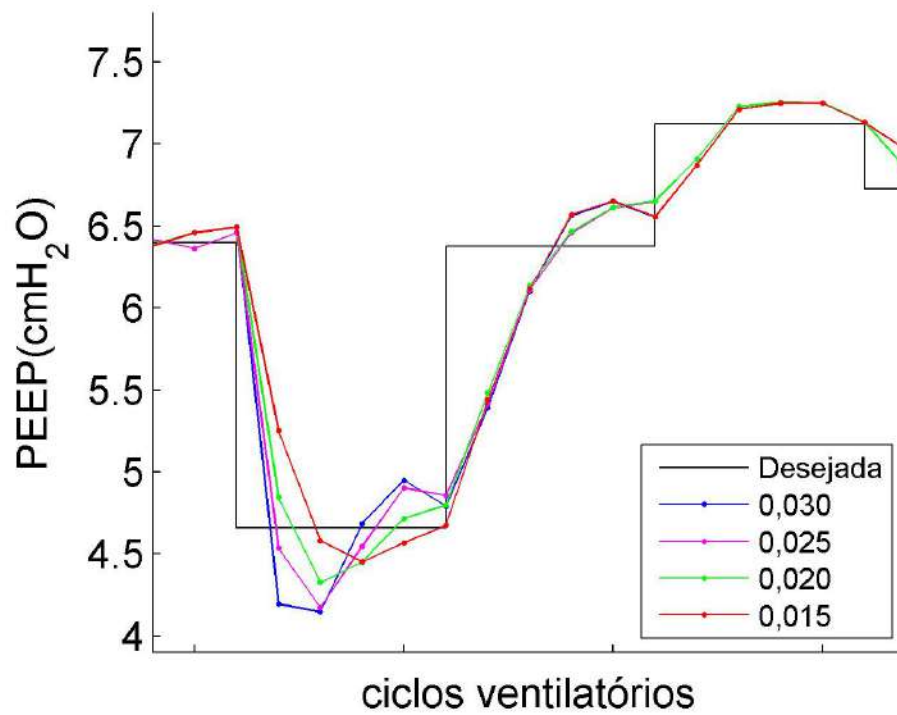


Figura 3.13 – Simulação de ventilação com alteração no valor do ganho do controlador para PEEP entre 3 e 5 cmH₂O (curvas coloridas). Quanto menor o ganho adotado, maior o *overshoot* observado durante a mudança no degrau de PEEP na faixa de interesse.

Como mostra a Figura 3.14, a adoção do ganho de 0,015 para PEEP desejadas entre 3 e 5 cmH₂O resultou em *overshoots* de menor intensidade.

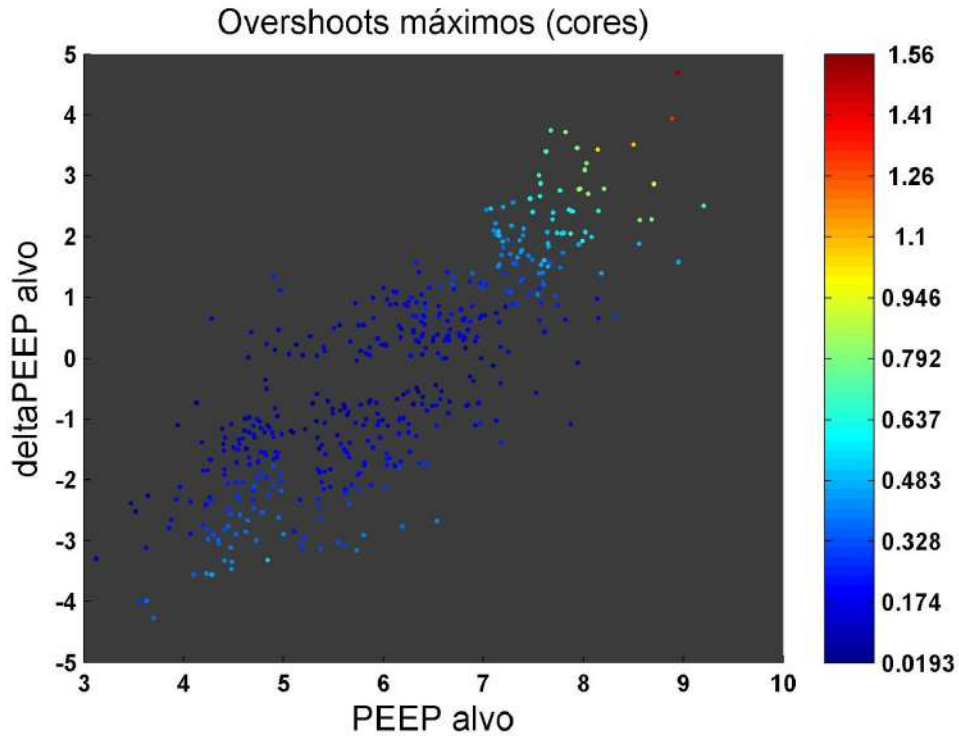


Figura 3.14 – *Overshooting* na simulação com PEEP variando a cada cinco ciclos (G5c), com ganho do controlador igual a 0,015, para PEEP desejada (alvo) entre 3 e 5 cmH₂O. A escala de cores representa a intensidade dos *overshoots* (em cmH₂O); agora, menores para PEEP inferiores a 5 cmH₂O.

A Figura 3.15 mostra a fração de ocorrência das PEEP desejadas durante a ventilação simulada com PEEP variando a cada cinco ciclos, comparando-as às PEEP medidas, obtidas com os ganhos do controlador iguais a 0,030 (original) e 0,015 (menores *overshoots*) para a faixa de 3 a 5 cmH₂O. Ainda que a mudança do ganho tenha influenciado significativamente o controle da PEEP, a distribuição de frequências desejada não foi consideravelmente alterada. Abaixo, na Figura 3.16, observam-se as PEEP desejada e medida em um trecho de ventilação simulada, com o ganho de 0,015 para a condição mencionada anteriormente. Apesar da flutuação, o número de ciclos em cada degrau é suficiente para que a PEEP desejada seja alcançada.

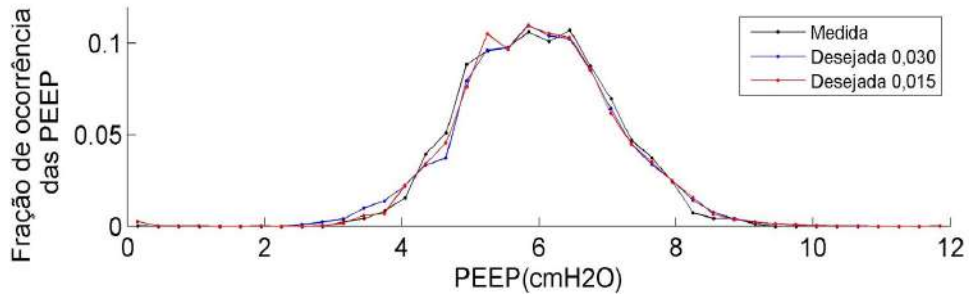


Figura 3.15 – Fração de ocorrência das PEEP desejada e medida, obtidas durante ventilação simulada com PEEP variando a cada cinco ciclos. São comparados os valores medidos de PEEP em que o controlador utilizou ganhos de 0,015 (vermelho) ou 0,030 (azul) para PEEP desejadas entre 3 e 5 cmH₂O.

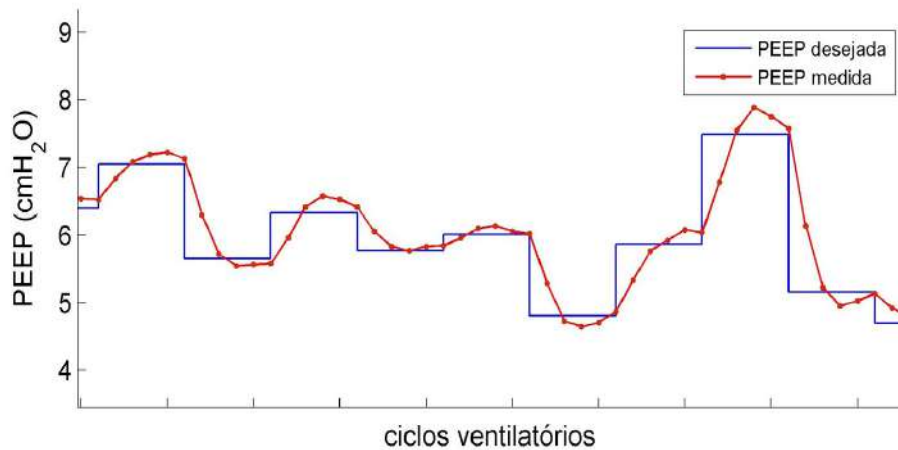


Figura 3.16 – PEEP desejada e medida, a cada ciclo, ao longo de uma ventilação simulada em que a PEEP desejada mudou a cada cinco ciclos, seguindo uma distribuição de probabilidades gaussianas, com ganho de 0,15 para PEEP desejadas entre 3 e 5 cmH₂O. Observou-se que, apesar da flutuação da PEEP medida (vermelha), o número de ciclos em cada degrau foi suficiente para que o valor desejado fosse alcançado.

3.2.2 Ensaio com modelo físico

Sinais representativos de P_{boca} e vazão ventilatória, obtidos durante a simulação de ventilação com PEEP controlada, são apresentados na Figura 3.17. Observam-se os instantes de fechamento da válvula de controle da PEEP (evidenciados por setas negras) nas expirações e a estabilidade que se segue até início de uma nova inspiração.

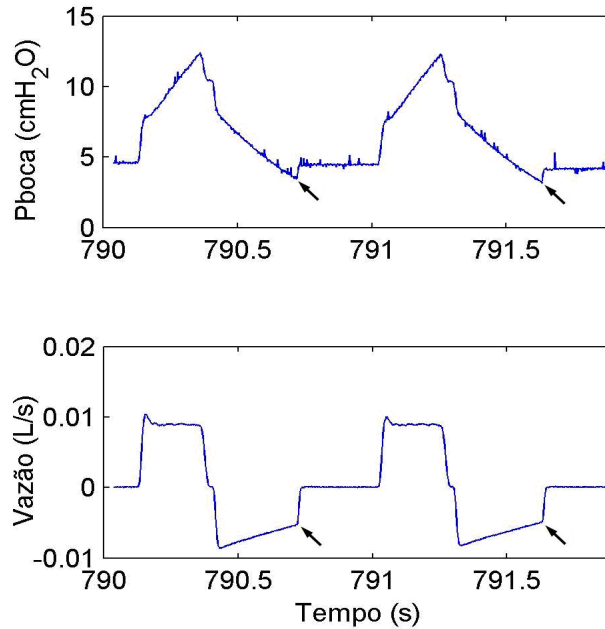


Figura 3.17 – Pressão de abertura de vias aéreas (Pboca) e vazão de dois ciclos ventilatórios com PEEP controlada em modelo físico do sistema respiratório. As setas negras apontam para os instantes de fechamento da válvula.

Protocolo de transição

A resposta do controlador durante mudanças de PEEP desejadas é mostrada na Figura 3.18, onde é observado parte do protocolo de transição. Observam-se degraus negros de 26 ciclos, representando os valores desejados de PEEP, e degraus coloridos, representando as PEEP medidas em cada repetição da sequência. As diferenças máximas entre as repetições, medidas em cada ciclo, foram de $0,19 \pm 0,11$ cmH₂O (média \pm desvio-padrão).

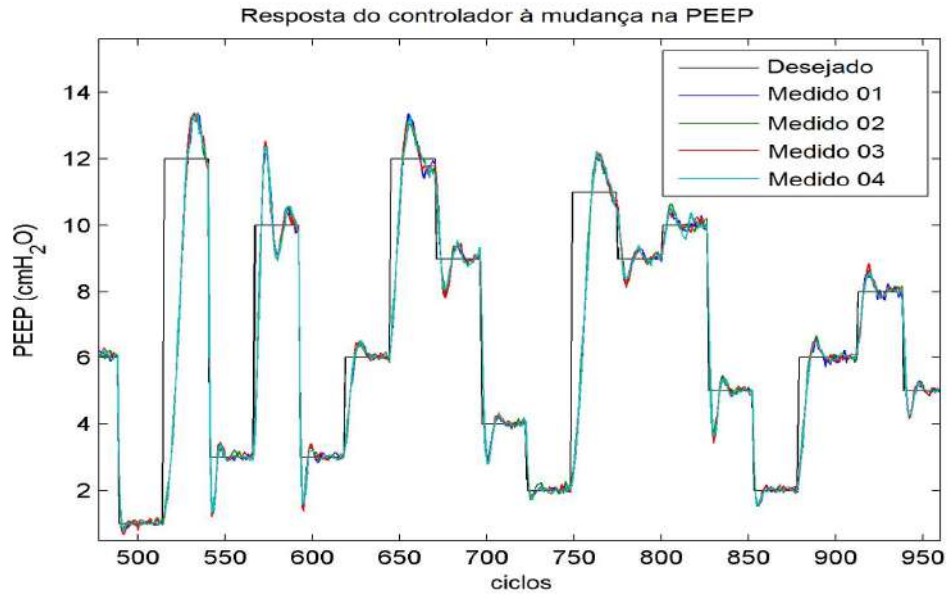


Figura 3.18 – Resposta do controlador a mudanças na PEEP desejada em degraus de 26 ciclos. A linha preta representa a PEEP desejada e as linhas coloridas, as PEEP medidas em cada repetição.

As Figuras 3.19 e 3.20 mostram os *overshoots* e *undershoots* medidos em cada degrau, apresentados em relação aos valores de PEEP desejados no degrau atual e anterior.

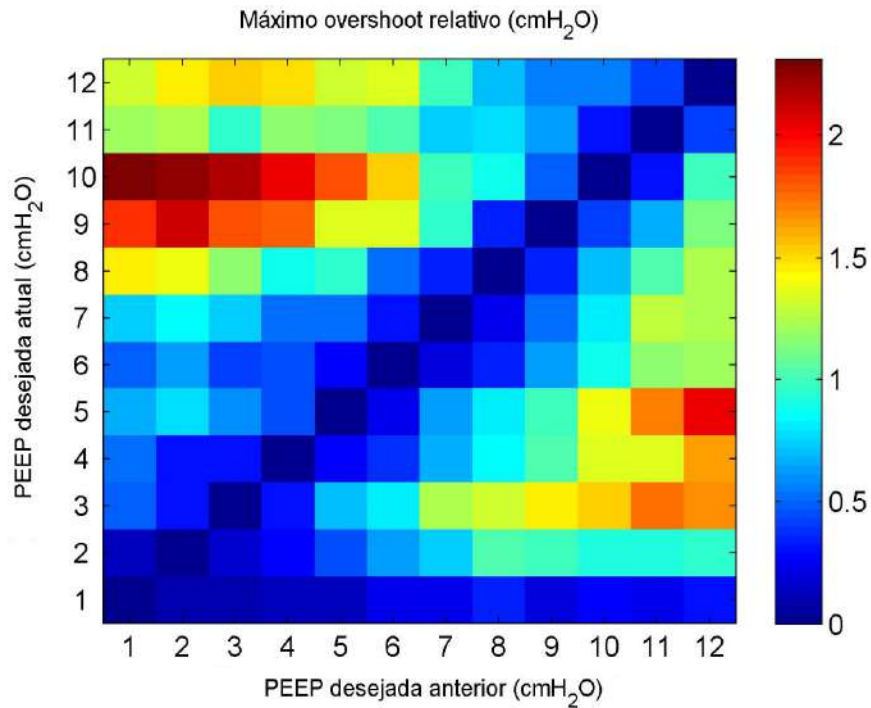


Figura 3.19 – *Overshoots* na PEEP (cor) em relação ao valor desejado no degrau atual e anterior.

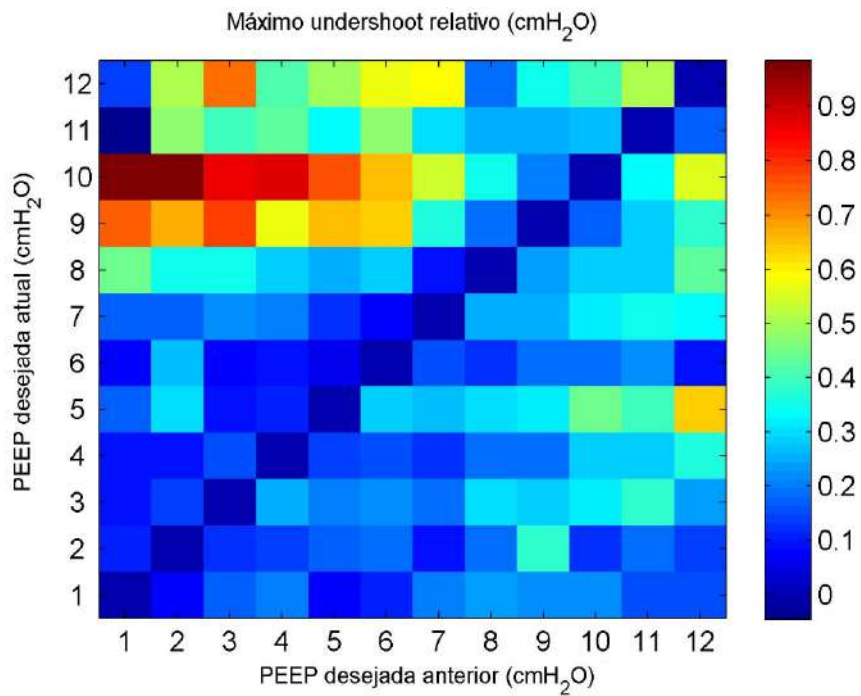


Figura 3.20 – *Undershoots* na PEEP (cor) em relação ao valor desejado no degrau atual e anterior.

O número de ciclos necessários para se completar a transição entre degraus de PEEP é apresentado na Figura 3.21, em relação à PEEP desejada nos degraus atual e anterior. Observa-se o maior número de ciclos necessários para se realizar a transição de PEEP quando os valores prévios são baixos e a diferença entre degraus sucessivos é alta. Em muitos casos, foram necessários mais de 5 ciclos para se atingir a nova PEEP desejada.

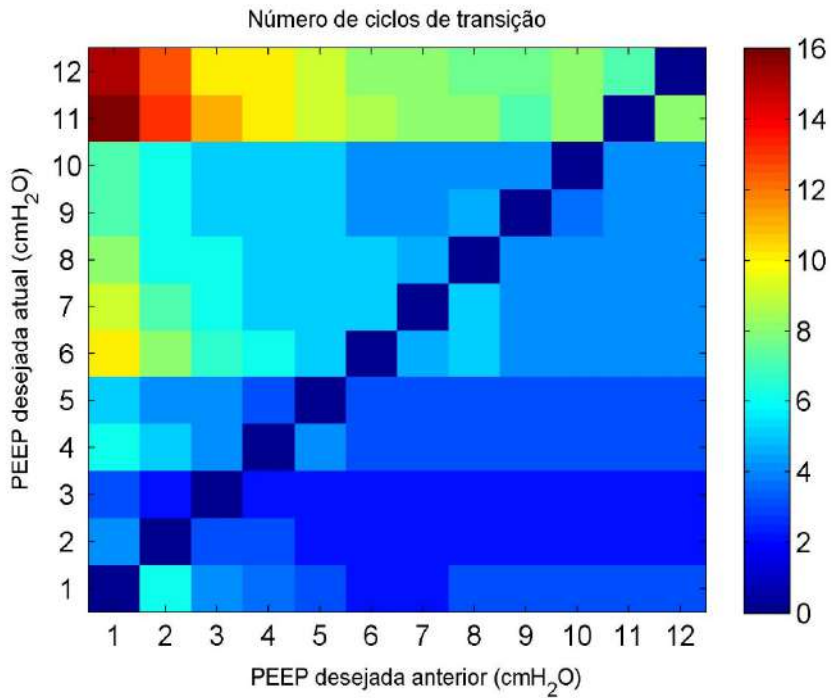


Figura 3.21 – Número de ciclos (cor) necessários para se completar a transição para o valor de PEEP desejado no degrau atual, em relação ao do degrau anterior.

Resultado semelhante foi observado no número de ciclos necessários para se alcançar estabilidade no novo degrau de PEEP, em relação ao valor desejado no degrau anterior, como mostra a Figura 3.22. Considerando todas as mudanças de PEEP possíveis no protocolo de transição, a estabilidade foi alcançada em 45%, 91% e 100% das mudanças de degrau, após 5, 18 e 24 ciclos, respectivamente (Figura 3.23).

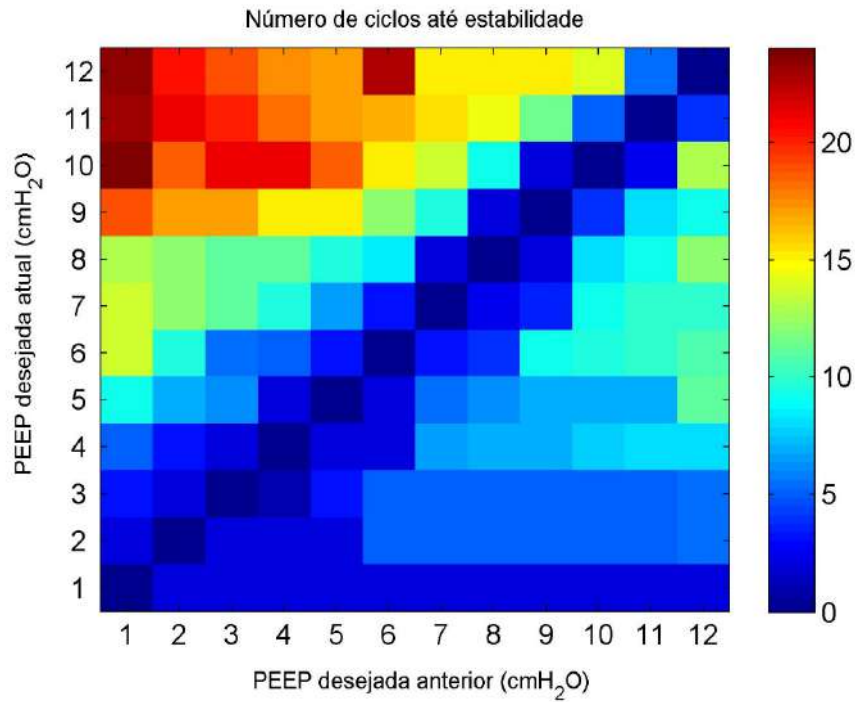


Figura 3.22 – Número de ciclos (cor) necessários para se alcançar estabilidade na PEEP atual em relação ao valor de PEEP desejado no degrau anterior.

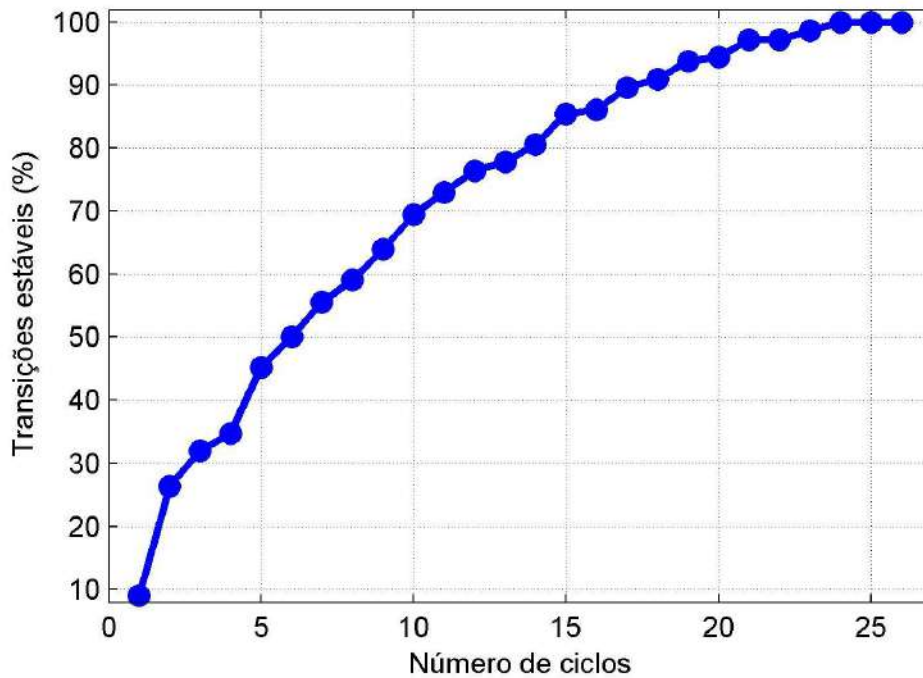


Figura 3.23 – Percentual do total de transições de PEEP que alcançaram estabilidade em relação ao número de ciclos necessários para tal.

A influência do sentido da mudança de PEEP na resposta do controlador foi avaliada pela diferença entre mudanças simétricas de PEEP (de 2 cmH₂O para 10 cmH₂O *versus* 10 cmH₂O para 2 cmH₂O, por exemplo). São mostradas, a seguir, as distribuições de frequências das diferenças entre os *overshoots* (Figura 3.24) e *undershoots* (Figura 3.25) de mudanças simétricas de PEEP; ambas apresentando assimetria positiva.

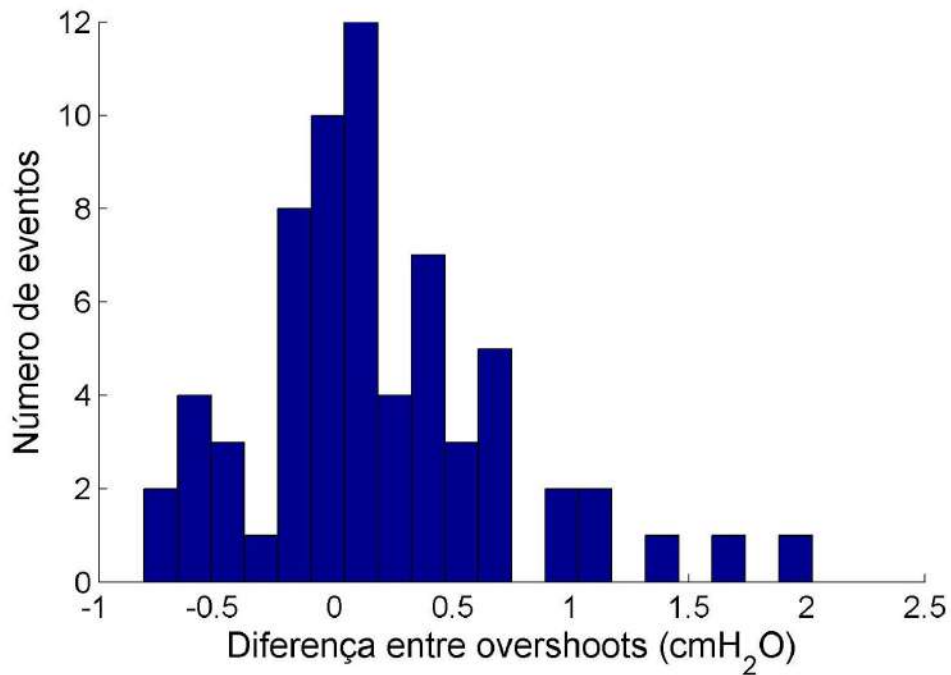


Figura 3.24 – Histograma das diferenças nos valores de *overshoots* em mudanças simétricas de PEEP (ascendentes menos descendentes).

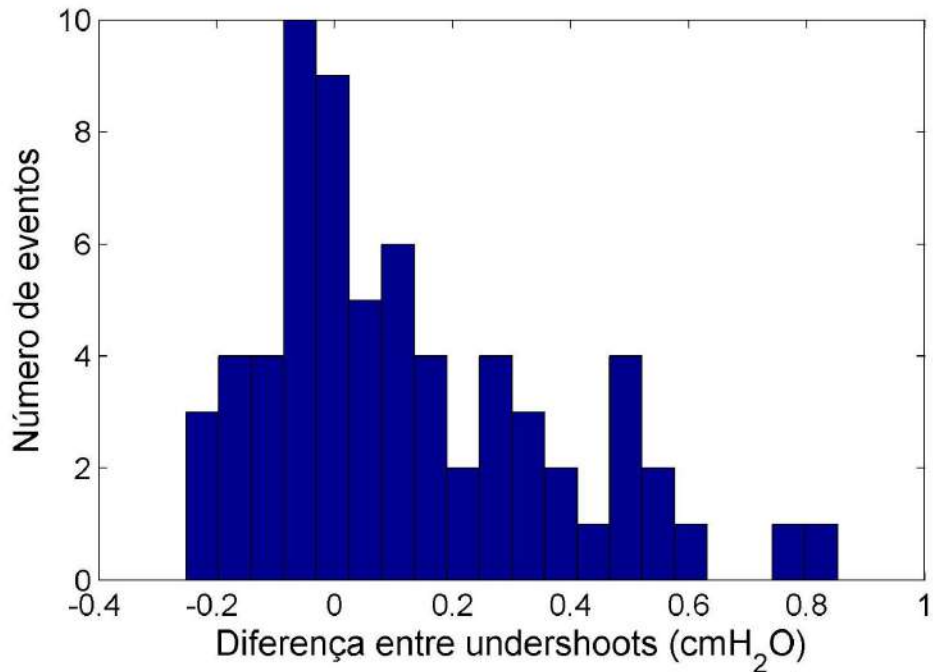


Figura 3.25 – Histograma das diferenças nos valores de *undershoots* em mudanças simétricas de PEEP (ascendentes menos descendentes).

O número de ciclos necessários para a transição e estabilização da PEEP em mudanças de degraus simétricos foi, não apenas maior para transições ascendentes, como a diferença entre degraus ascendentes e descendentes estabeleceu correlação positiva ($r = 0,808$ e $0,927$ para transição e estabilização, respectivamente) e estatisticamente significativa ($\text{valor-p} < 0,001$) em relação ao valor absoluto da mudança de PEEP (Figuras 3.26 e 3.27).

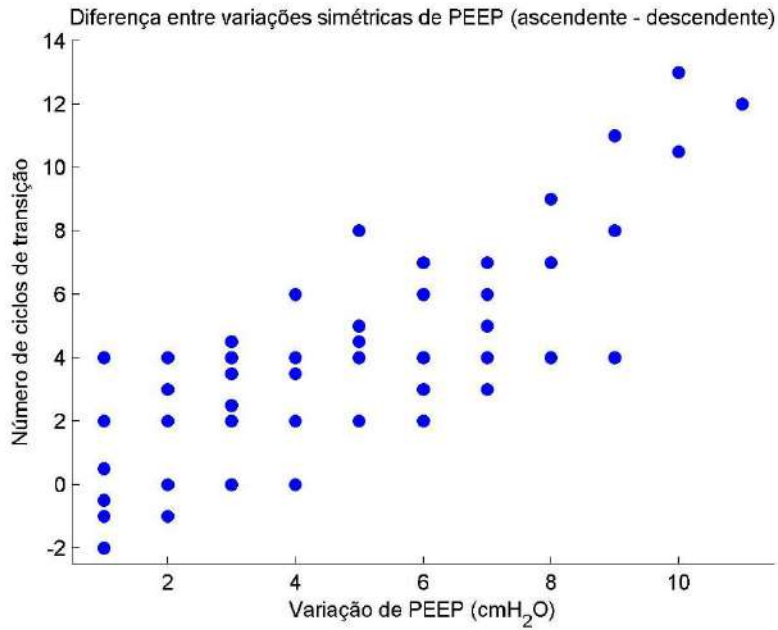


Figura 3.26 – Diferença no número de ciclos de transição em mudanças simétricas de PEEP (ascendentes menos descendentes) em relação ao valor absoluto da variação na PEEP. Houve correlação linear significativa ($r = 0,808$ e valor- $p < 0,001$).

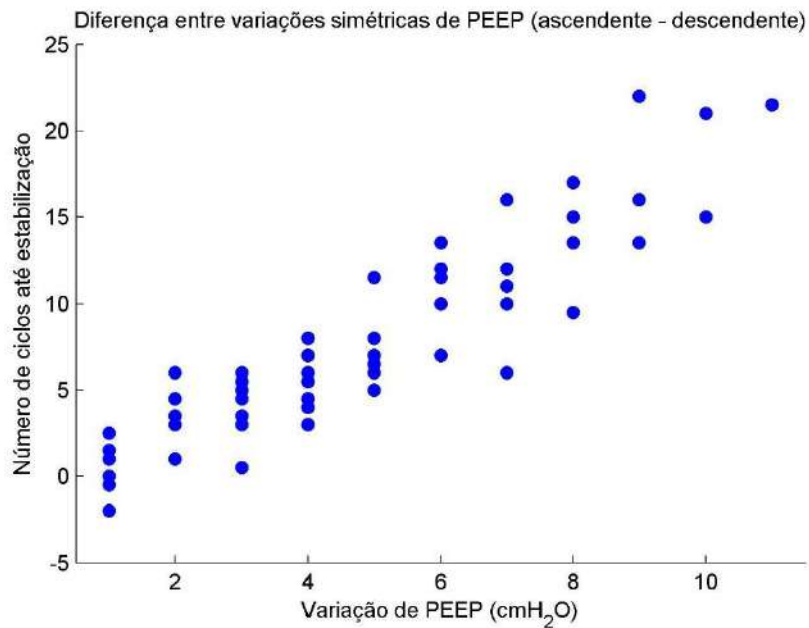


Figura 3.27 – Diferença no número de ciclos necessários para se alcançar estabilidade em mudanças simétricas de PEEP (ascendentes menos descendentes) em relação ao valor absoluto da variação na PEEP. Observou-se correlação linear significativa ($r = 0,927$ e valor- $p < 0,001$).

Protocolo gaussiano

As distribuições de frequências das PEEP medidas durante o protocolo gaussiano são mostradas na Figura 3.28; com a PEEP variando a cada ciclo (G1c) e a cada cinco ciclos (G5c, para todos ciclos, e G5cf, para o quinto e último ciclo de cada degrau). O teste de normalidade de Lilliefors rejeitou a hipótese de que as distribuições são gaussianas (valor-p<0.01) e a Tabela 3.1 mostra seus quatro primeiros momentos estatísticos.

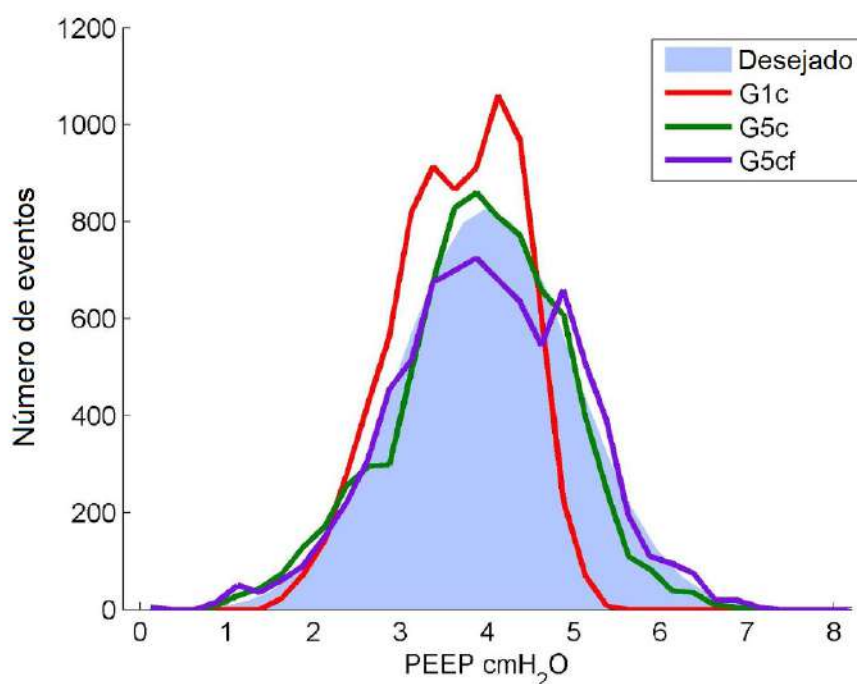


Figura 3.28 – Distribuições de frequência das PEEP, incluindo todos os 7940 ciclos ventilatórios: distribuição desejada (Gaussiana, em azul) e PEEP variável com 1 (G1c, em vermelho) e 5 ciclos por degrau (G5c, em verde, para todos os ciclos; G5cf, em roxo, para o último ciclo de cada degrau). Percebe-se a menor dispersão de G1c (PEEP variando a cada ciclo, em vermelho) em relação a G5c (PEEP variando a cada cinco ciclos, em verde), com considerável assimetria à esquerda.

Tabela 3.1 – Parametrização das PEEP medidas na simulação.

	G1c	G5c	G5cf
PEEP média (cmH ₂ O)	3,66	3,91	4,00
Desvio-padrão (cmH ₂ O)	0,71	0,96	1,06
Assimetria	-0,31	-0,25	-0,10
Curtose	2,48	3,07	2,23

4 Repercussões fisiológicas

Construído e avaliado, o sistema de PEEP variável foi utilizado *in vivo*.

4.1 Materiais e métodos

A realização desta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Utilização Animal do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF-UFRJ), sob o código de registro CEUA-103. Sua execução se deu de acordo com a Lei 11.794/08, que estabelece procedimentos para o uso de animais em pesquisas científicas. A coleta de dados foi realizada no Laboratório de Fisiologia da Respiração da UFRJ (LFR-IBCCF-UFRJ).

Foram utilizados 27 ratos machos (*Rattus norvegicus*) da raça *Wistar*. Saudáveis e com massa corporal entre 270 e 370 g, os animais foram provenientes do biotério do IBCCF-UFRJ, mantidos em condições adequadas de acomodação e alimentação e não utilizados em outro experimento.

4.1.1 Preparação dos animais

Após a retirada da caixa de contenção, os ratos foram pesados, colocados sobre a bancada e anestesiados por vapor de Isoflurano (Cristália, Brasil) com 50% da concentração de saturação, via inalatória, com uma máscara conectada ao vaporizador T3 (Surgivet, EUA). Confirmada a sedação e anestesia, verificadas pela manobra de pinçamento da pata, iniciava-se o procedimento cirúrgico de preparação ao experimento.

Em decúbito lateral, a veia da cauda era puncionada com um cateter intravenoso 24G (BD, EUA). Em seguida, em decúbito dorsal, uma fatia de pele com aproximadamente 2 cm de diâmetro era retirada da face anterior da região cervical, para a abertura de uma via de acesso à traquéia e artéria carótida comum E. Os tecidos moles eram, então, separados por pinças até a exposição da traquéia que, parcialmente cortada em transversal, era preenchida por uma cânula de metal (fabricada a partir da agulha de um cateter 16G (BG, EUA) e amarrada para impedir vazamentos. A artéria carótida comum E era separada dos outros tecidos e perfurada para a inserção de um cateter de polietileno 18GA (Arrow, EUA) com solução de heparina sódica a 1% (Eurofarma, Brasil).

Ao final da preparação, os animais eram colocados no interior de uma câmara pletismográfica de acrílico com capacidade de 2740 mL (*Type 853*, Hugo Sachs Elektronik, Alemanha). O catéter carotídeo era conectado a um transdutor de pressão (Digicare, EUA). Em seguida, eram conectados ao ventilador de pequenos animais *Inspira* (Harvard Apparatus, EUA), recebiam uma solução contendo 0,3 mg/kg Brometo de Pancurônio (Cristália, Brasil) pelo cateter da cauda que era, então, conectado a uma bomba (Digicare, EUA) para infusão contínua de soro fisiológico a 1 mL/kg/h, mantida ao longo do experimento. A anestesia e sedação eram mantidas por inalação contínua de vapor de isoflurano com 20% da concentração de saturação.

4.1.2 Protocolo ventilatório

A ventilação foi feita em modo volume controlado, com vazão inspiratória constante, frequência respiratória de 70 ipm, volume corrente igual a 6 ml/kg, relação entre os tempos inspiratório e expiratório (I:E) de 1:2, fração inspirada de oxigênio (F_{O₂}) de 50%. O valor da PEEP dependeu da fase em que se encontrava o experimento, como mostra a Figura 4.1.

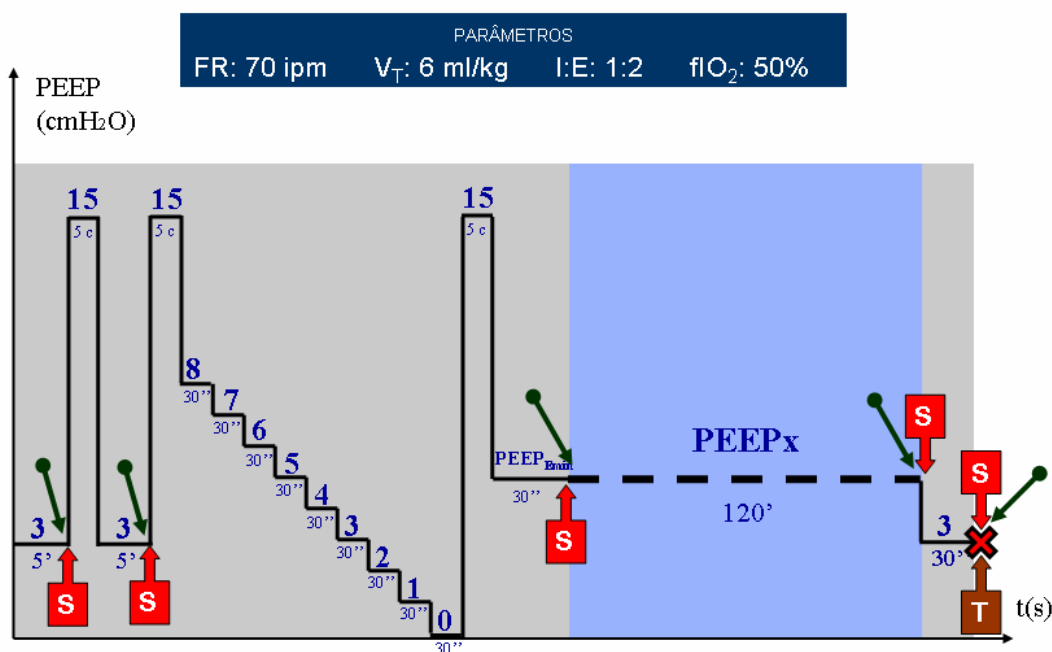


Figura 4.1 – Protocolo experimental: após 5 minutos de ventilação com PEEP de 3 cmH₂O, os animais eram recrutados com PEEP de 15 cmH₂O durante 5 ciclos. Caso a P/F fosse maior que 400, repetia-se o recrutamento, seguido de uma manobra de titulação da PEEP (8 a 0 cmH₂O com degraus de 1 cmH₂O e 30 s de duração); caso a P/F fosse menor que 400, o novo recrutamento era seguido de 5 minutos em PEEP de 3 cmH₂O e nova avaliação da P/F ao final. Um novo recrutamento era feito, seguido de 30 segundos na PEEP de mínima elastância para, então, iniciar os 120 minutos com o protocolo de ventilação testado,

genericamente chamado de PEEP_x (segmento azul). As setas em verde representam o instante de fechamento da câmara plestismográfica, as caixas vermelhas (S) a retirada de amostra de sangue para gasometria, o "X" vermelho a eutanásia e a caixa marrom (T) a extração dos pulmões.

Nos instantes iniciais, a ventilação ocorreu com PEEP igual a 3 cmH₂O. Com duração não inferior a 5 minutos, esse momento era empregado para estabilização do animal, verificação final do aparato experimental e calibração do transdutor de vazão. Ao final desse tempo, a câmara era aberta e uma amostra de sangue arterial (aproximadamente 0,2 ml) era colhida do cateter carotídeo, sendo repostado o mesmo volume em soro fisiológico. Imediatamente, inseria-se a amostra de sangue em um cartucho CG4+ (Abbott, EUA) e este no analisador i-STAT (Abbott, EUA) para a realização da gasometria arterial.

Colhida a primeira amostra, uma manobra de recrutamento pulmonar era realizada (PEEP igual a 15 cmH₂O durante 5 ciclos ventilatórios), sendo sucedida por outros 5 minutos de ventilação com PEEP de 3 cmH₂O. Ao final, outra amostra de sangue era colhida para uma nova gasometria, seguindo-se um novo recrutamento (idêntico ao anterior). O próximo estágio dependia do valor da P/F (relação entre a PaO₂ e a FiO₂) calculado a partir da segunda gasometria: se fosse maior que 400, iniciava-se a titulação da PEEP e, se menor, repetiam-se outros 5 minutos de ventilação com PEEP a 3 cmH₂O. Ao final da repetição, sendo a P/F ainda inferior a 400, o animal seria considerado inválido e o experimento, interrompido; caso contrário, seria iniciada a titulação da PEEP.

Dos 15 cmH₂O da manobra de recrutamento, a PEEP caía para 8 cmH₂O, decrescendo até 0 cmH₂O com degraus de 1 cmH₂O de diferença e 30 segundos de duração. Em seguida, a PEEP subia novamente a 15 cmH₂O (recrutamento semelhante aos anteriores), logo decrescendo para a PEEP de menor elastância calculada durante a titulação (PEEP_{Emin}). Após 30 segundos ventilando com a PEEP de mínima elastância, mais uma amostra de sangue era coletada para a gasometria e se iniciava o período de 120 minutos com uma das condições de variabilidade de PEEP a serem comparadas (denominado, genericamente, de PEEP_x). Nesse período, a câmara plestismográfica era fechada a cada trinta minutos, por um período de sessenta segundos.

Descontado o grupo Controle, com animais não ventilados artificialmente e eutanasiados logo após o término da cirurgia de preparação, outros três grupos foram criados para representar as situações testadas: Emin, com PEEP invariável e igual à de mínima elastância; G1c, com PEEP variando a cada ciclo ventilatório, obedecendo

a uma distribuição gaussiana de média igual à PEEP de mínima elastância e desvio-padrão de 1 cmH₂O; e G5c, com PEEP variando a cada 5 ciclos e distribuição semelhante à do grupo anterior. Cada grupo foi constituído por 6 animais.

Passados os 120 minutos de ventilação com a condição testada, a PEEP tornava-se novamente invariável e igual à de mínima elastância. Outra amostra de sangue era retirada para a realização de gasometria arterial e, logo em seguida, a PEEP retornava aos 3 cmH₂O iniciais, permanecendo assim por 30 segundos. Finalizado esse tempo, o rato era eutanasiado por exsanguinação (via cateter carotídeo) e desconectado do ventilador, para coleta de tecidos. A traquéia era amarrada por um fio de algodão para que se impedisse o escape de ar.

Apenas as PEEP de 15 cmH₂O, durante as manobras de recrutamento, foram geradas por coluna d'água, estando a válvula aberta. Em todo o restante do tempo, foi utilizada a PEEP-válvula, com a coluna d'água vazia.

4.1.3 Coleta de dados

A aquisição de sinais de mecânica ventilatória se deu como no ensaio com modelo físico (Seção 3.1.2), com a adição de um transdutor de pressão arterial (UT-PDP-50, Scireq, Canadá) conectado ao cateter carotídeo.

Do sangue retirado na eutanásia, 3 mL eram divididos entre dois reservatórios do tipo *Eppendorf* de 1,5 mL e centrifugados por 15 minutos a uma temperatura de 4 °C. O plasma era então retirado com uma micropipeta monocal de volume variável, transferido para outro tubo *Eppendorf* de 1,5 mL e congelado a -80 °C.

Para a retirada dos pulmões, uma laparotomia era realizada logo após o fim da ventilação e 1 mL de solução de heparina sódica a 50% injetada na veia cava inferior. Alguns segundos depois, os vasos abdominais eram seccionados para a eliminação do sangue ainda acumulado. Em seguida, um corte longitudinal era feito, do abdômen até a traquéia, expondo o conteúdo torácico. O coração era seccionado e, com duas pinças hemostáticas (na traqueia, acima da traqueostomia, e no esôfago, imediatamente acima do diafragma), os pulmões eram retirados e colocados sobre uma placa de Petri contendo soro fisiológico, onde eram fotografados. Lá, os brônquios principais eram ocluídos com fios de algodão e os pulmões, separados. O restante do animal era descartado.

O pulmão esquerdo era armazenado dentro de um recipiente individual contendo solução de formaldeído tamponado, em temperatura ambiente, até que fosse utilizado na preparação de lâminas para análise histológica. Já o pulmão direito era dividido: o lobo acessório e o restante eram armazenados, separadamente, em

Eppendorfs de 1,5 mL e congelados a -80 °C, enquanto os lobos cranial, médio e caudal foram reservados para medição de mediadores inflamatórios.

4.1.4 Processamento dos dados

Mecânica

Os sinais foram processados em Matlab 2007a (Mathworks, EUA) e, em parte, com o programa Mecânica (PINO *et al.*, 2002). Após inspeção visual, foram corrigidos os *offset* de P_{boca} e vazão, subtraindo-se dos sinais os valores médios dos trechos de sinal gravados com o ventilador desligado e o animal desconectado, ao final de cada experimento.

O volume ventilatório foi calculado a partir da integral numérica da vazão e corrigido, a cada ciclo. A correção ocorria em duas etapas: 1) um ganho aplicado ao sinal de vazão durante os semiciclos expiratórios, de forma que o volume expirado fosse igual ao inspirado; 2) subtração do sinal de volume, a cada ciclo, do seu volume inicial. A Pressão média de vias aéreas foi calculada como o valor médio de P_{boca} a cada ciclo. A PEEP medida, por outro lado, foi calculada a partir do valor médio dos últimos 30 ms de P_{boca}, a cada ciclo. A diferença entre a pressão de pico de P_{boca} e a PEEP foi denominada dP. Elastância e resistência foram calculadas, a cada ciclo, pelo Método de Mínimos Quadrados (MMQ), adotando-se o modelo unicompartimental linear do sistema respiratório (Equação 3). Para a estimativa do índice de hiperdistensão, o %E₂ (Equação 5), os componentes da elastância, dependentes e independentes do volume, foram calculados a partir do modelo unicompartimental com resistência linear e elastância não linear (Equação 4).

Foram selecionados 9 segmentos de sinal: I1, imediatamente antes do primeiro recrutamento (PEEP igual 3 cmH₂O); I2, imediatamente antes do último recrutamento pré-titulação da PEEP (PEEP igual 3 cmH₂O); IM, imediatamente antes de PEEP_x (PEEP_{Emin}, invariável); X0, X30, X60, X90, X120, nos instantes 0, 30, 60, 90 e 120 minutos de PEEP_x, respectivamente (PEEP protocolar); e I3 (PEEP igual 3 cmH₂O), imediatamente após PEEP_x. I1, I2, IM e I3 tiveram 20 segundos de duração, cada, e X0, X30, X60, X90, X120 tiveram 120 segundos de duração, cada. O instante de ocorrência de cada segmento é apresentado na Figura 4.2. Desses trechos foram calculados: a média da PEEP medida, P_{boca} média, dP, resistência de vias aéreas, elastância do sistema respiratório e %E₂.

frequência de corte de 7.68Hz, aplicado nos dois sentidos do sinal para evitar diferenças de fase. O sinal filtrado foi derivado e os pontos em que cruza o zero, utilizados como instantes de referência para sístole e diástole. O valor máximo, no sinal original, entre duas diástoles, foi adotado como pressão sistólica (Psist); o valor mínimo, entre duas sístoles, foi adotado como pressão diastólica (Pdiast); a diferença entre Psist e Pdiast foi chamada de pressão de pulso (Ppulso) e a média do sinal entre duas diástoles considerada a pressão arterial média (PAM).

As variáveis foram correlacionadas à PEEP e P boca média correspondentes a cada batimento, sendo calculados o coeficiente de correlação, seu valor-p e os coeficientes de uma reta de regressão.

Gasometria arterial

Das quatro primeiras amostras de sangue retiradas (instantes I1, I2, IE e I3), foram medidos: pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, BE e Sat. O₂.

Histologia

Os pulmões E foram mantidos em solução de formaldeído 10%, envoltos por parafina e cortados em lâminas de 4 mm, corados com hematoxilina e eosina, e analisados no microscópio óptico (Axioplan, Zeiss, Alemanha) por examinador experiente e cego à proveniência das amostras.

Foram feitas análises morfométrica, de celularidade, e calculada a fração de área aerada sobre área total. Na análise morfométrica, foram quantificados o percentual de alvéolos colapsados, normalmente aerados e hiperdistendidos, utilizando a técnica de matriz de pontos e linhas (WEIBEL, 1979). Para a celularidade: a quantidade de células polimorfonucleadas, mononucleadas e a quantidade de tecido foram normalizadas pela área observada. Para cada lâmina, foram analisados dez campos não coincidentes, escolhidos aleatoriamente. As áreas de ar e tecido foram calculadas com o software Image Pro Plus 4.5.1 (Media Cybernetics, Estados Unidos).

Mediadores inflamatórios

Para a medição das concentrações de imunomarcadores no pulmão e plasma, foram feitos testes ELISA (R&D Systems, EUA) para interleucina 6 (IL-6), interleucina 1- β (IL1- β) e proteínas pulmonares totais. Os procedimentos de preparação e análise das amostras foram executados de acordo com a recomendação padrão dos fabricantes.

4.1.5 Análise estatística

Resultados representativos de segmentos dos sinais foram apresentados na forma de médias e desvios-padrões; e os representativos de grupos de animais, na forma de mediana e interquartis.

Os dados foram comparados entre grupos, de acordo com o critério de variabilidade de PEEP adotado, e entre diferentes instantes do experimento em que a PEEP média desejada foi a mesma, quando possível. A hipótese nula foi testada com a análise de variância para dados não paramétricos (teste de Kruskal-Wallis entre grupos e teste de Friedman entre instantes) considerando um valor-p menor que 0,05 para diferença. Caso rejeitada a hipótese nula, foi adotada a correção de Bonferroni para múltiplas comparações.

4.2 Resultados

Dos 27 animais que iniciaram os experimentos, dois morreram durante a cirurgia de preparação e um durante a ventilação com PEEP variável. Os 24 animais que terminaram o período de ventilação protocolar com vida (6 em cada grupo) apresentaram massa corporal mediana de 322,5 g [300g 330g – primeiro e terceiro quartis]. Os dados de mecânica ventilatória, gasometria arterial, hemodinâmica, histologia e inflamação são apresentados a seguir.

4.2.1 Mecânica

Observa-se na Figura 4.3, abaixo, o sinal de P_{boca} de um animal representativo onde os trechos analisados foram marcados em vermelho. Em ordem cronológica: I1, I2, IM, X0, X30, X60, X90, X120 e I3. A inspeção visual dos sinais não revelou qualquer artefato que comprometesse a confiabilidade ou interpretação dos dados apresentados.

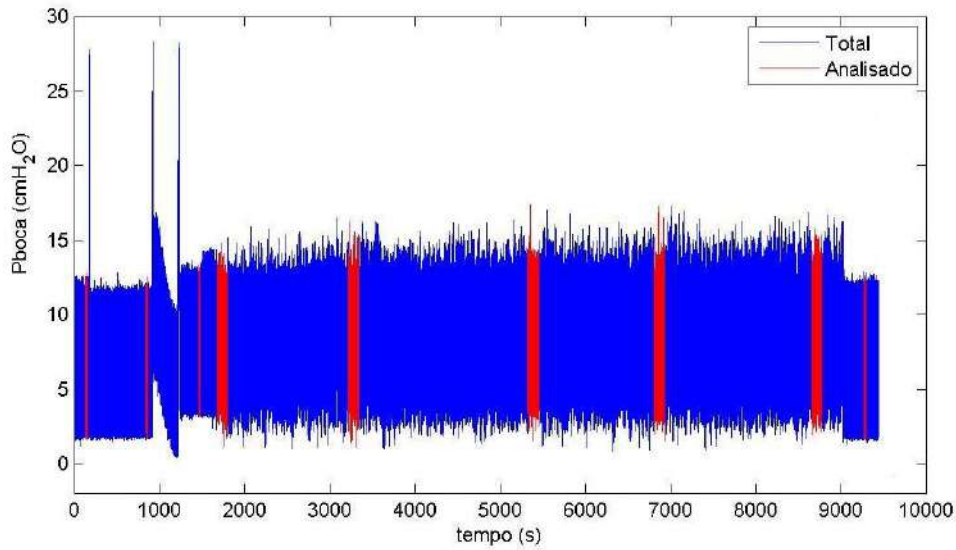


Figura 4.3 – Sinal de pressão de vias aéreas (Pboca) com as fases analisadas marcadas em vermelho. Da esquerda para a direita: I1, I2, IM, X0, X30, X60, X90, X120 e I3.

A Figura 4.4 mostra a distribuição dos valores de $PEEP_{Emin}$ obtidas durante a manobra de titulação, para cada um dos grupos. Obtiveram-se valores extremos em 2 e 5 cmH_2O , e 4 animais em cada grupo ventilado apresentaram a $PEEP_{Emin}$ igual a 4 cmH_2O .

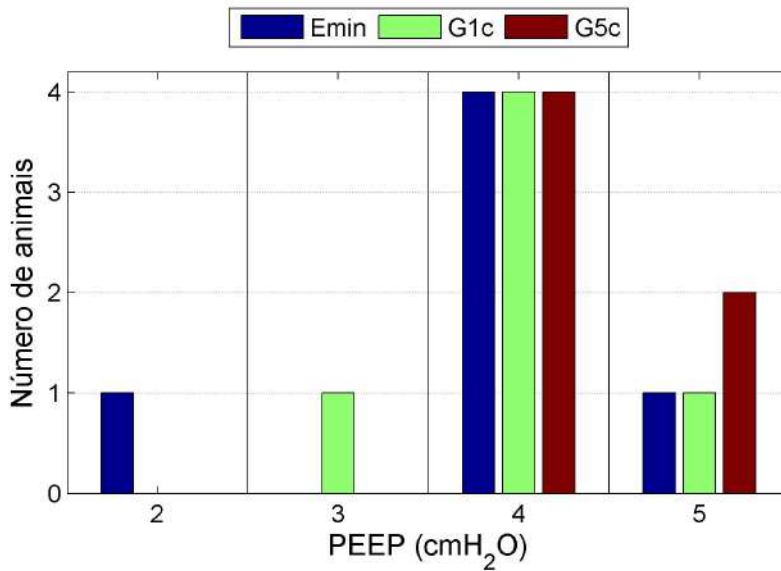


Figura 4.4: Distribuição de frequência das PEEP de mínima elastância obtidas, no início do experimento, dos animais dos grupos Emin (PEEP invariável, azul), G1c (PEEP com distribuição gaussiana variando a cada ciclo ventilatório, verde) e G5c (semelhante ao grupo G1c, com PEEP variando a cada cinco ciclos, vermelho).

Os quatro primeiros momentos estatísticos das distribuições de frequências de PEEP_x (período de ventilação com PEEP variável) são apresentados na Tabela 4.1. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significativas, entre os grupos Emin, G1c e G5c, para os valores médios, curtose e assimetria das PEEP medidas. Foram, contudo, observadas diferenças entre os desvios-padrão de G1c e G5c (valor-p <0,01 – Emin não foi incluído nesta comparação), com G1c apresentando valores reduzidos e G5c se aproximando da dispersão desejada. A diferença nos erros entre as PEEP médias medidas e desejadas foi estatisticamente significativa entre os grupos Emin e G1c (valor-p < 0,01), com menor valor do último grupo, sendo inferior a 0,5 cmH₂O em todos os casos. Estes resultados podem ser observados na Figura 4.5, que apresenta as curvas de distribuição de frequências das PEEP medidas, durante a fase variável de dois animais representativos, com PEEP_{Emin} iguais a 4 cmH₂O, pertencentes a cada grupo de PEEP variável.

Tabela 4.1 – Parametrização das PEEP medidas.

	Emin	G1c	G5c
PEEP média (cmH ₂ O)	4,05 [4,03 4,05]	3,71 [3,63 3,74]	3,88 [3,82 4,84]
PEEP média medida – desejada (cmH ₂ O)	0,04 § [0,03 0,05]	-0,29 § [-0,37 -0,26]	-0,16 [-0,18 -0,12]
Desvio-padrão (cmH ₂ O)	0,10 [0,07 0,15]	0,65 # [0,58 0,67]	0,92 # [0,87 0,94]
Assimetria	-	-0,44 [-0,47 -0,26]	-0,38 [-0,44 -0,21]
curtose	-	3,05 [2,82 4,48]	3,20 [3,12 3,53]

§, # - valor-p < 0,05 entre os grupos.

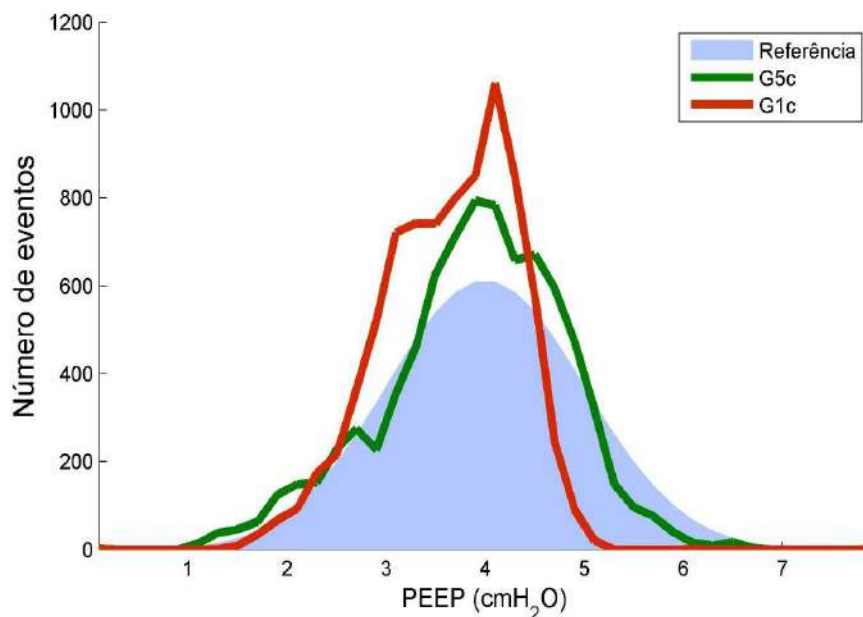


Figura 4.5 – Distribuições de frequência das PEEP medidas durante a fase variável. Percebe-se a menor dispersão de G1c (PEEP variando a cada ciclo, em vermelho) em relação a G5c (PEEP variando a cada cinco ciclos, em verde) e, principalmente, sua assimetria à esquerda, explicada pelo maior número de ciclos necessários para mudanças ascendentes de PEEP.

Os valores medianos e interquartis de P_{boca} , *driving pressure* (dP), PEEP medida, resistência de vias aéreas (Rva), elastância do sistema respiratório (Esr) e %E₂ são apresentados na Tabela 4.2, para todos os grupos ventilados, nos instantes de PEEP basal (I1, I2 e I3 – PEEP igual a 3 cmH₂O). Houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos G1c e G5c, apenas na variável “PEEP medida” (valor-p <0,05), no instante I2, com diferença menor que 0,1 cmH₂O entre as medianas. Comparando-se instantes diferentes do mesmo grupo, houve diferença estatisticamente significativa entre os instantes I1 e I2 (separados pela manobra de recrutamento) nas variáveis P_{boca} média, dP, Ers de G1c. Entre os instantes I2 e I3 (separados pela ventilação variável), observou-se diferença significativa no %E₂ do grupo G1c.

Tabela 4.2 – Mecânica ventilatória em PEEP basal

		I1	I2	I3
Pboca média (cmH ₂ O)	Emin	5,56 [5,16 6,20]	5,36 [5,15 5,56]	5,54 [5,35 5,69]
	G1c	5,88 \$ [5,81 5,91]	5,34 \$ [5,29 5,53]	5,35 [5,30 5,69]
	G5c	5,42 [5,30 5,67]	5,20 [5,09 5,34]	5,34 [5,18 5,47]
dP (cmH ₂ O)	Emin	9,75 [8,42 11,60]	9,08 [8,42 9,62]	9,32 [8,50 9,79]
	G1c	10,45 \$\$ [10,03 10,57]	9,00 \$ [8,50 9,40]	8,86 \$ [8,27 9,47]
	G5c	9,11 [8,77 10,02]	8,67 [7,94 8,88]	8,72 [8,23 9,13]
PEEP (cmH ₂ O)	Emin	3,09 [3,07 3,10]	3,10 [3,09 3,11]	3,06 [3,03 3,09]
	G1c	3,10 [3,08 3,17]	3,14 # [3,07 3,15]	3,10 [3,06 3,16]
	G5c	3,06 [3,06 3,07]	3,07 # [3,05 3,08]	3,07 [3,05 3,09]
Resistência (cmH ₂ O·s/L)	Emin	505 [435 606]	505 [427 558]	434 [370 470]
	G1c	476 \$ [454 518]	482 [430 502]	420 \$ [365 464]
	G5c	462 [418 506]	464 [409 550]	422 [408 481]
Elastância (cmH ₂ O/L)	Emin	3178 [2271 4664]	2590 [2275 3056]	3057 [2863 3481]
	G1c	3861 \$ [3527 4513]	3057 \$ [2594 3444]	3393 [2727 3899]
	G5c	3434 [3269 3570]	2847 [2702 3015]	3241 [2986 3485]
%E ₂	Emin	-6,77 \$ [-19,86 -3,85]	-9,80 [-16,78 -7,49]	-0,85 \$ [-3,71 1,88]
	G1c	-11,43 \$ [-13,98 -4,86]	-9,58 \$ [-12,36 -6,65]	-4,81 \$\$ [-5,97 -0,79]
	G5c	-9,30 [-12,00 -7,65]	-8,53 [-11,18 -6,85]	-3,95 [-4,97 -2,65]

#, \$ e \$\$: valor-p < 0,05 entre grupos (azul) e instantes (vermelho).

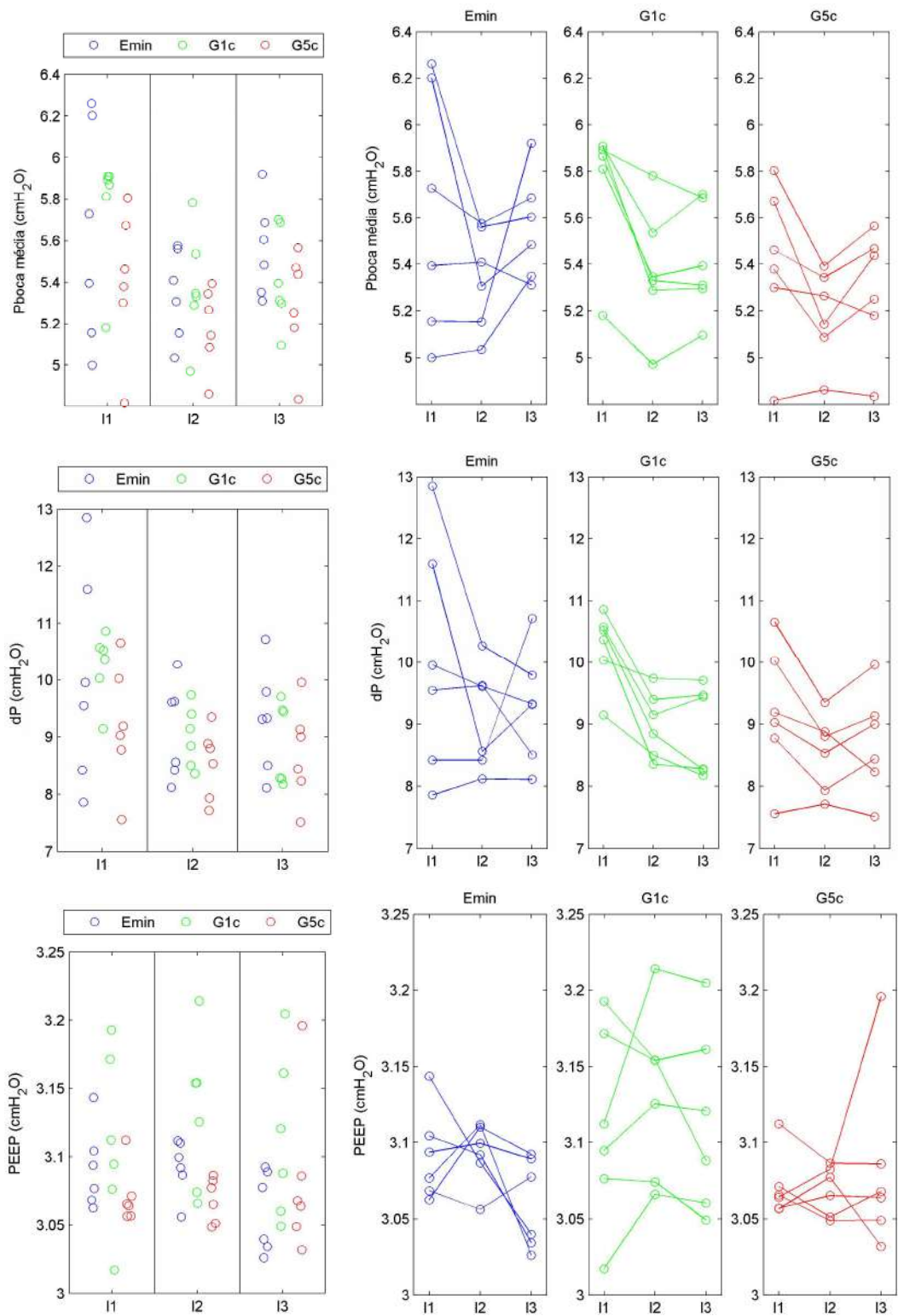


Figura 4.6 – Pressão média de abertura de vias aéreas (Pboca), *driving pressure* (dP) e PEEP medida nos instantes de PEEP basal (invariável, igual a 3 cmH₂O): à esquerda, em uma visão que favorece à comparação entre grupos e, à direita, da evolução temporal.

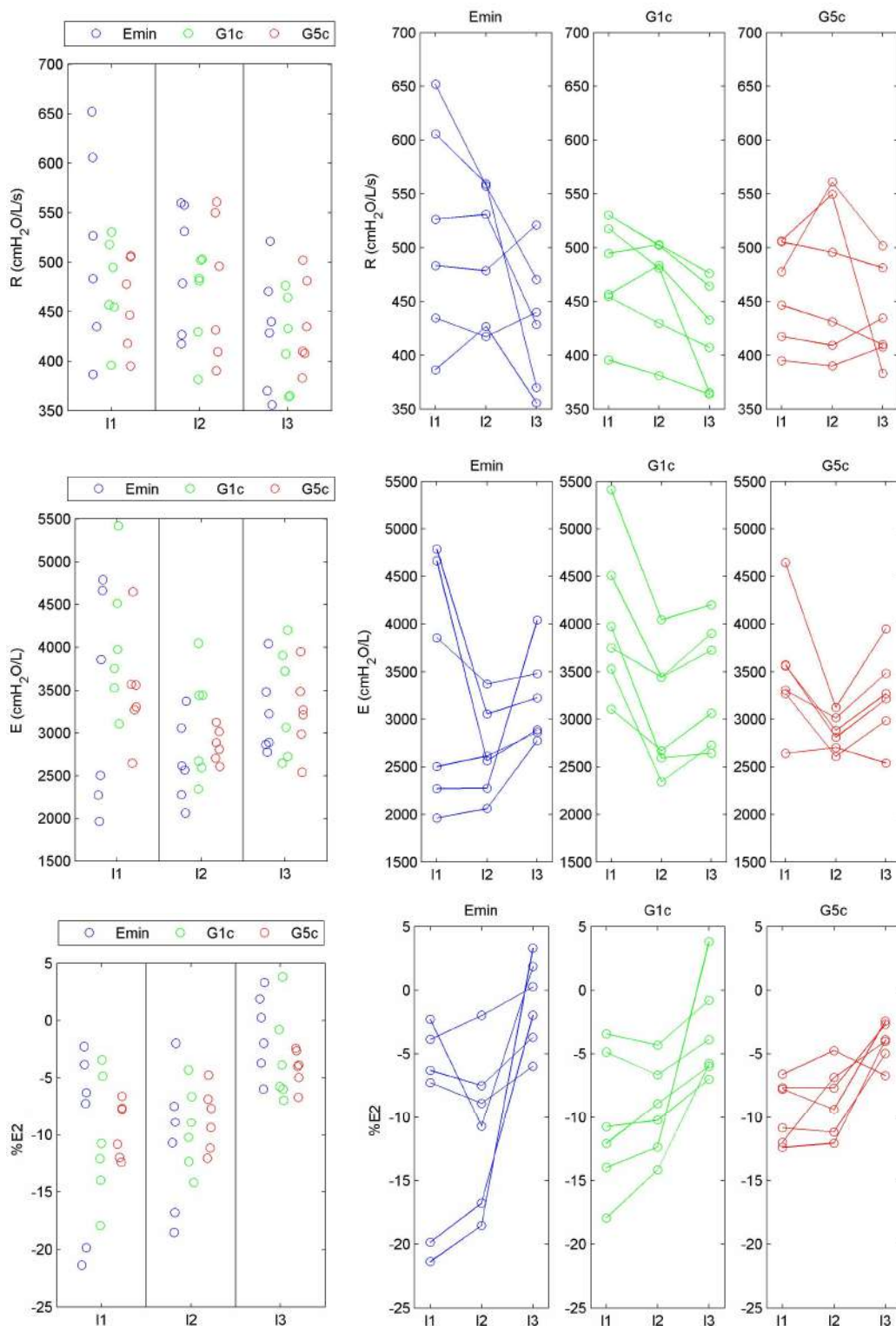


Figura 4.7 – Resistência de vias aéreas (R), elastância do sistema respiratório (E) e %E₂ nos instantes de PEEP basal (invariável, igual a 3 cmH₂O): a esquerda, em uma visão que favorece à comparação entre grupos e, a direita, da evolução temporal.

Já os valores medianos e interquartis de P_{boca}, dP, PEEP medida, resistência, elastância e %E₂, para todos os grupos ventilados, nos instantes de PEEP protocolar (PEEP_{Emin}) são apresentados na Tabela 4.3. Houve diferença estatisticamente significativa, intergrupos, apenas na variável “%E₂” (valor-p <0,05), no instante X120, mas o pós-teste não foi capaz de explicitar o(s) grupo(s) significativamente diferente(s). Os dados são apresentados nas Figuras 4.8 a 4.13.

Tabela 4.3 – Mecânica ventilatória em PEEP_{Emin}

		IM	X0	X30	X60	X90	X120
P _{boca} média (cmH ₂ O)	E _{min}	5,98 [5,78 6,14]	6,04 [5,89 6,15]	6,20 [6,10 6,67]	6,21 [6,11 6,27]	6,29 [6,22 6,30]	6,32 [6,25 6,48]
	G1c	5,88 [5,69 6,29]	5,67 [5,45 6,09]	5,73 [5,51 6,15]	5,86 [5,51 6,19]	5,86 [5,54 6,11]	5,89 [5,61 6,19]
	G5c	6,00 [5,92 6,32]	5,85 [5,67 6,24]	6,11 [5,79 6,56]	6,14 [5,87 6,36]	6,24 [6,03 6,41]	6,25 [6,00 6,63]
dP (cmH ₂ O)	E _{min}	8,31 [8,07 8,64]	8,49 [8,28 9,32]	9,05 [5,56 9,45]	8,96 [8,78 9,60]	9,31 [8,92 9,60]	9,51 [9,05 9,88]
	G1c	8,30 [7,64 8,82]	8,52 [7,87 9,15]	8,73 [8,13 9,32]	8,86 [8,28 9,65]	9,04 [8,41 9,68]	9,26 [8,45 9,85]
	G5c	8,00 [7,69 8,32]	8,06 [7,93 8,43]	8,14 [7,70 8,79]	8,58 [7,99 9,22]	8,71 [8,10 9,41]	8,88 [8,22 8,81]
PEEP (cmH ₂ O)	E _{min}	4,08 [4,07 4,12]	4,09 [4,07 4,13]	4,10 [4,09 4,24]	4,08 [4,05 4,10]	4,07 [4,05 4,10]	4,07 [4,03 4,07]
	G1c	4,12 [4,06 4,20]	3,78 [3,63 3,91]	3,75 [3,66 3,84]	3,77 [3,69 3,84]	3,66 [3,58 3,75]	3,71 [3,68 3,74]
	G5c	4,09 [4,05 5,03]	3,88 [3,79 4,69]	4,23 [3,86 4,96]	4,07 [3,91 4,87]	4,10 [4,04 4,86]	3,99 [3,90 4,74]
Resistência (cmH ₂ O·s/L)	E _{min}	474 [425 521]	495 [458 555]	454 [409 534]	482 [399 525]	451 [408 505]	450 [406 505]
	G1c	455 [381 480]	448 [395 482]	444 [405 482]	448 [397 467]	442 [394 461]	441 [387 478]
	G5c	462 [417 498]	456 [437 501]	456 [434 493]	467 [438 503]	480 [443 507]	480 [442 505]
Elastância (cmH ₂ O/L)	E _{min}	2322 [2080 2688]	2368 [2297 2912]	2757 [2528 3016]	2781 [2624 3178]	3051 [2764 3249]	3112 [2910 3475]
	G1c	2692 [2248 3353]	2852 [2365 3362]	3066 [2513 3528]	3241 [2583 3928]	3382 [2663 4065]	3593 [2676 3995]
	G5c	2599 [2447 2739]	2754 [2616 2878]	2922 [2418 3029]	3075 [2946 3297]	3185 [3055 3463]	3392 [3179 3516]
%E ₂	E _{min}	-9,94 [-12,92 -7,54]	-6,70 [-10,25 -3,84]	-4,02 [-6,57 0,49]	-4,54 [-5,47 -1,89]	-2,62 [-4,21 2,02]	0,31 [-2,09 1,72]
	G1c	-6,61 [-12,53 -4,16]	-5,57 [-7,92 -4,92]	-4,62 [-5,89 -3,31]	-4,13 [-6,28 -1,10]	-4,34 [-5,13 -1,14]	-4,18 [-5,55 -1,84]
	G5c	-9,53 [-9,79 -8,09]	-4,17 [-4,23 -3,48]	-5,07 [-6,79 -3,50]	-3,93 [-4,37 -3,40]	-3,31 [-5,64 -1,92]	-5,20 [-5,52 -3,92]

Caracteres em azul: valor-p < 0,05 entre grupos, para o mesmo instante.

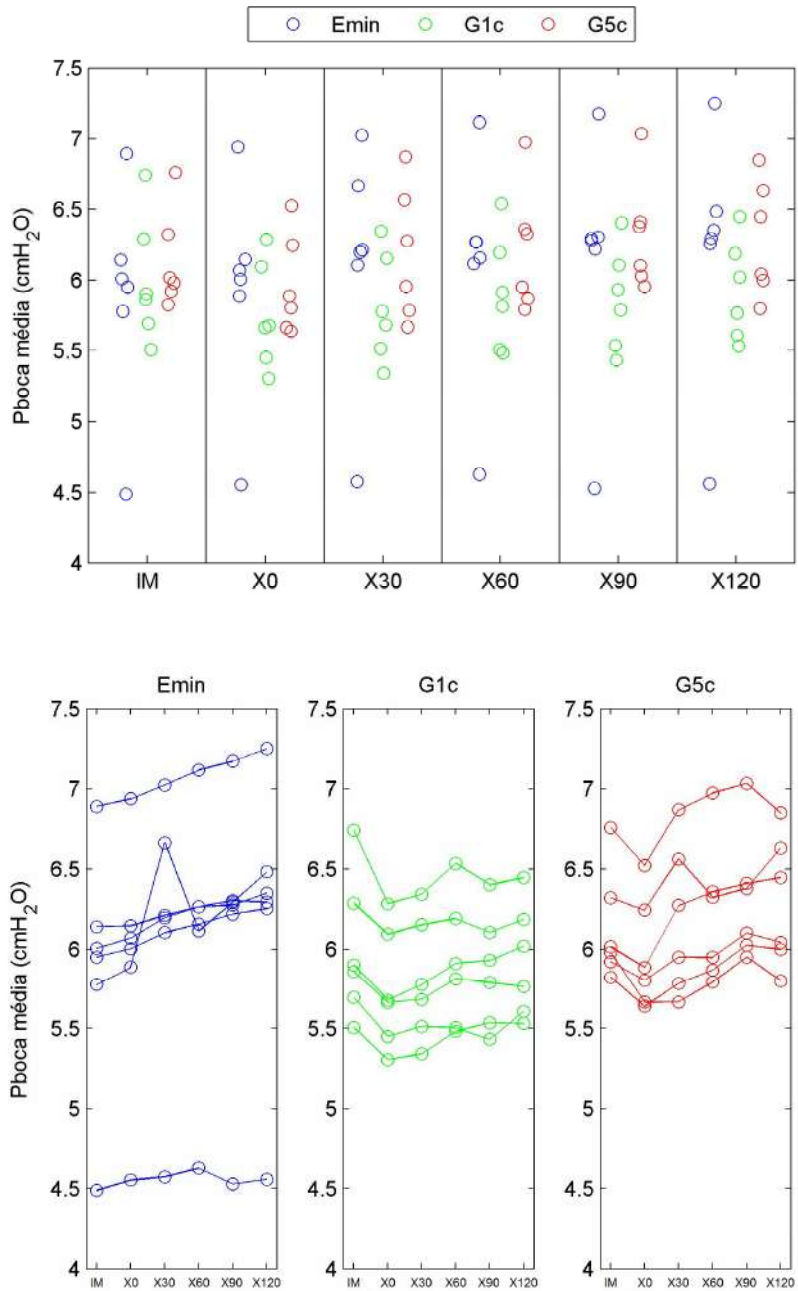


Figura 4.8 – Pressão média de abertura de vias aéreas (Pboca) nos instantes de PEEP protocolar (PEEP média igual à de mínima elastância do sistema respiratório) dos grupos Emin (PEEP invariável), G1c e G5c (PEEP variável, a cada ciclo e a cada cinco ciclos, respectivamente). Acima, em uma visão que favorece a comparação entre grupos e, abaixo, da evolução temporal.

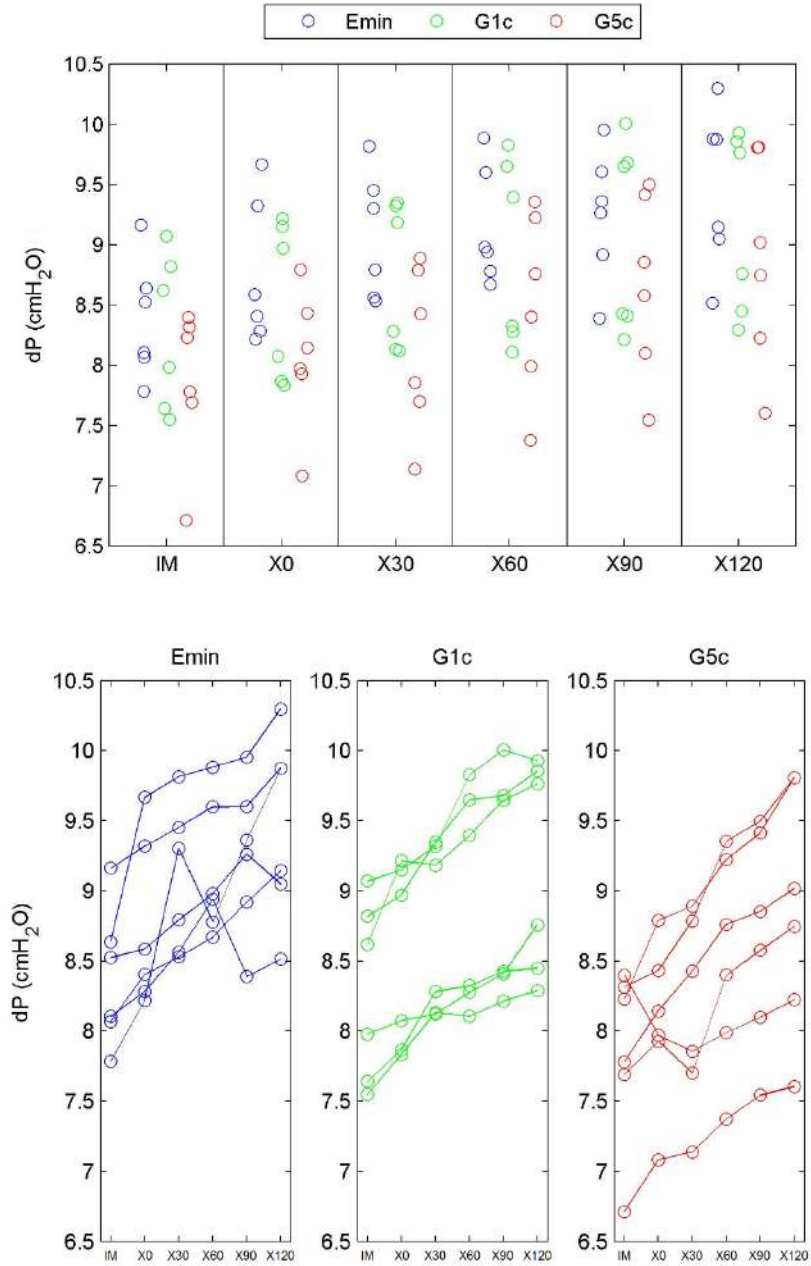


Figura 4.9 – *Driving pressure* (dP) nos instantes de PEEP protocolar (PEEP média igual à de mínima elastância do sistema respiratório) dos grupos Emin (PEEP invariável), G1c e G5c (PEEP variável, a cada ciclo e a cada cinco ciclos, respectivamente). Acima, em uma visão que favorece a comparação entre grupos e, abaixo, da evolução temporal.

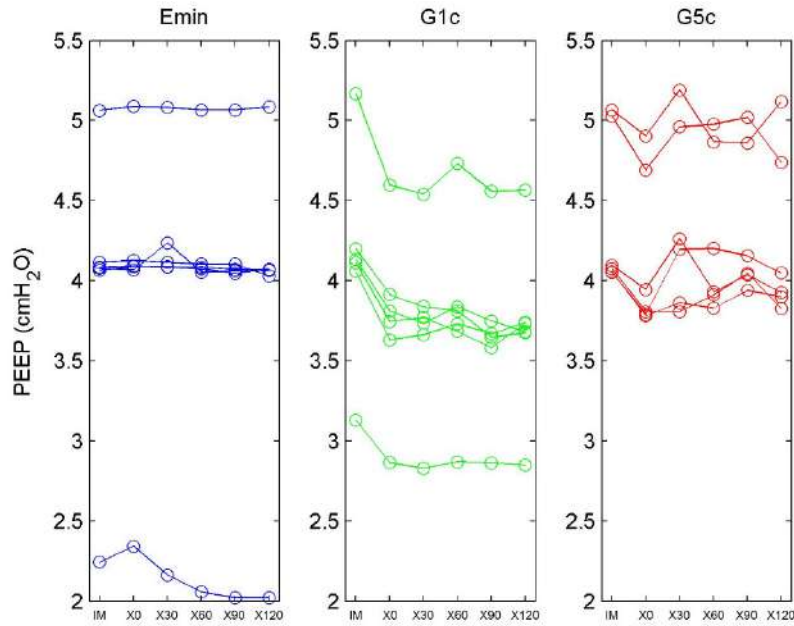
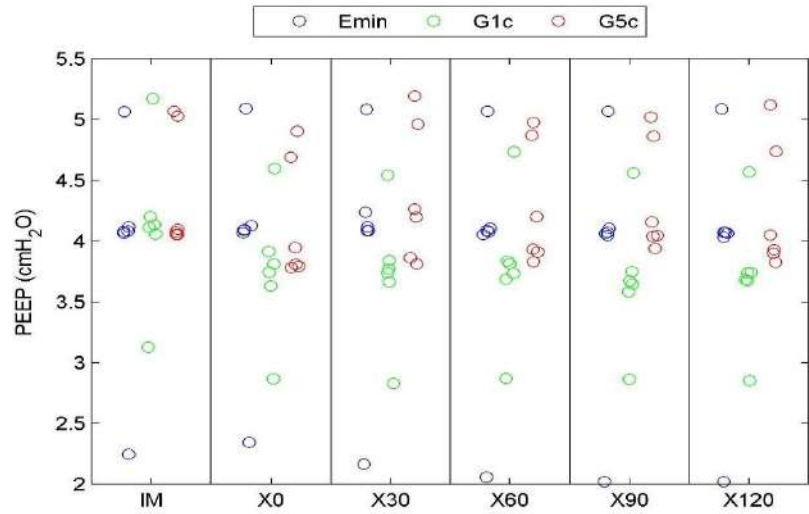


Figura 4.10 – PEEP medida nos instantes de PEEP protocolar (PEEP média igual à de mínima elastância do sistema respiratório) dos grupos Emin (PEEP invariável), G1c e G5c (PEEP variável, a cada ciclo e a cada cinco ciclos, respectivamente). Acima, em uma visão que favorece a comparação entre grupos e, abaixo, da evolução temporal.

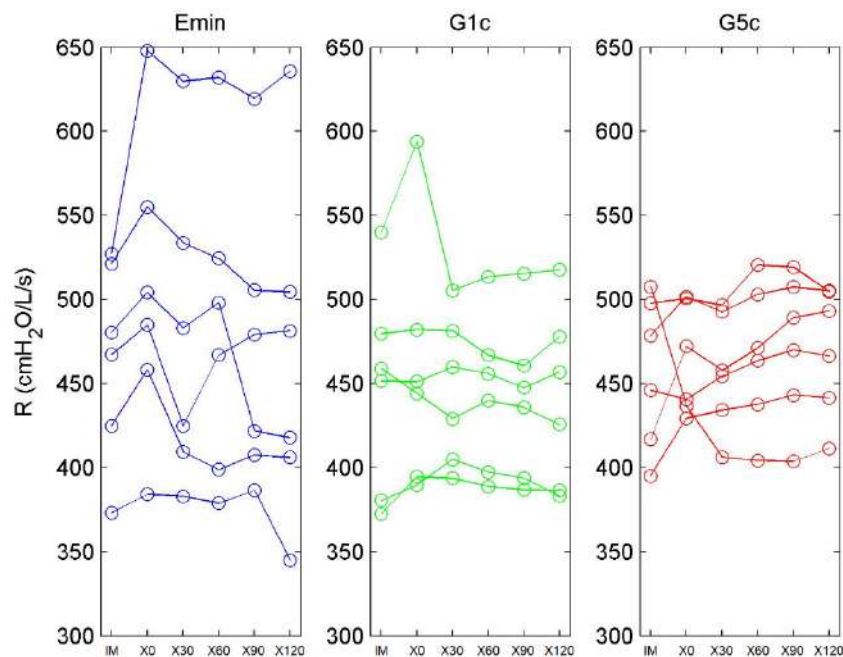
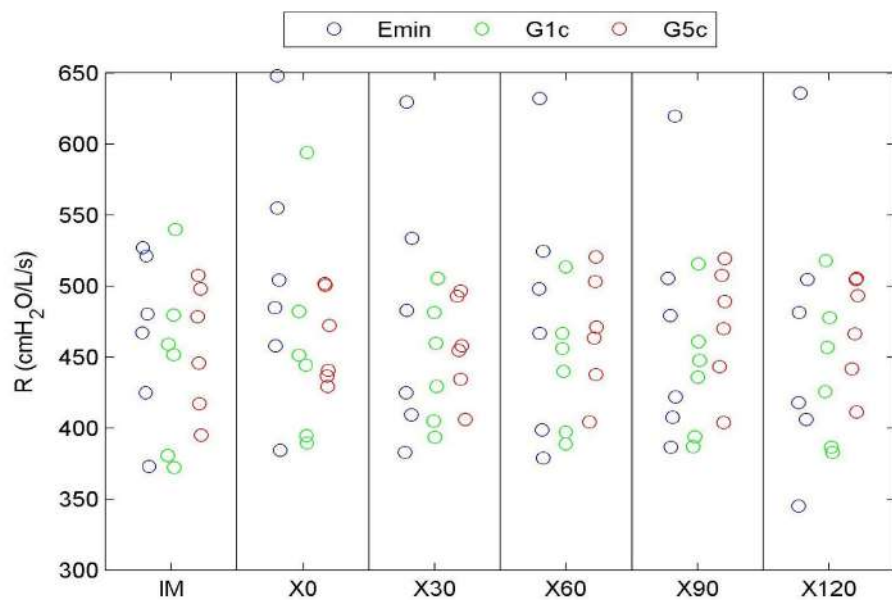


Figura 4.11 – Resistência de vias aéreas (R) nos instantes de PEEP protocolar (PEEP média igual à de mínima elastância do sistema respiratório) dos grupos Emin (PEEP invariável), G1c e G5c (PEEP variável, a cada ciclo e a cada cinco ciclos, respectivamente). Acima, em uma visão que favorece a comparação entre grupos e, abaixo, da evolução temporal.

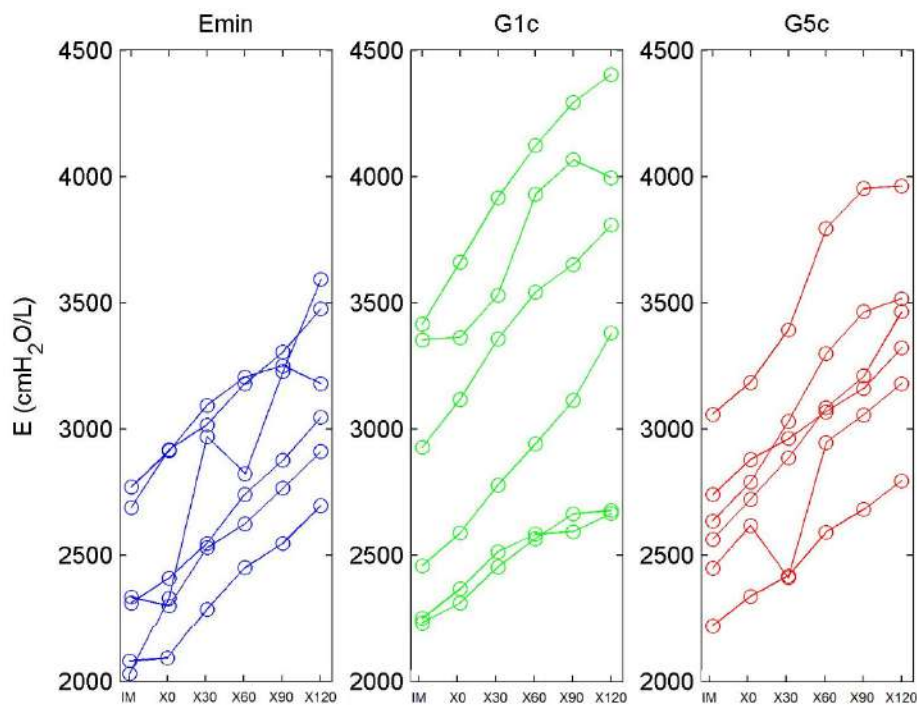
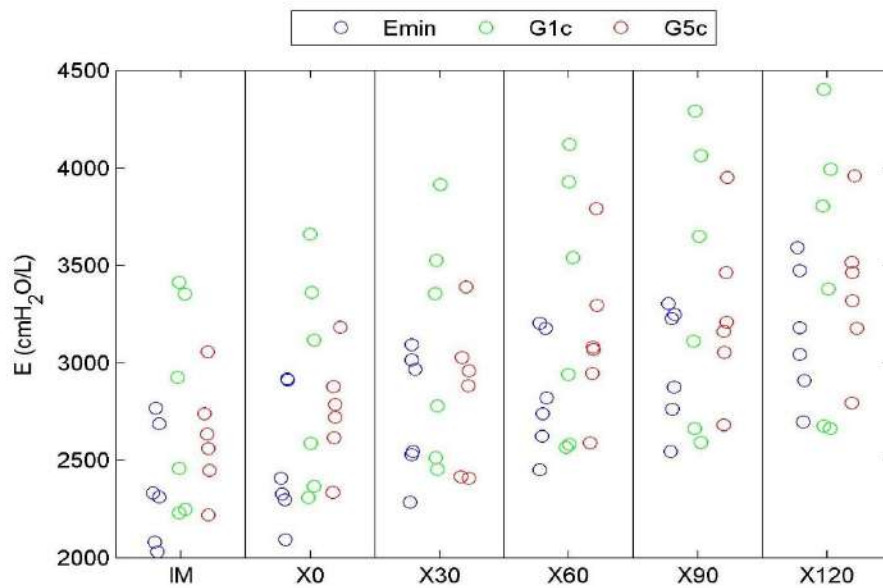


Figura 4.12 – Elastância do sistema respiratório (E) nos instantes de PEEP protocolar (PEEP média igual à de mínima elastância do sistema respiratório) dos grupos Emin (PEEP invariável), G1c e G5c (PEEP variável, a cada ciclo e a cada cinco ciclos, respectivamente). Acima, em uma visão que favorece a comparação entre grupos e, abaixo, da evolução temporal.

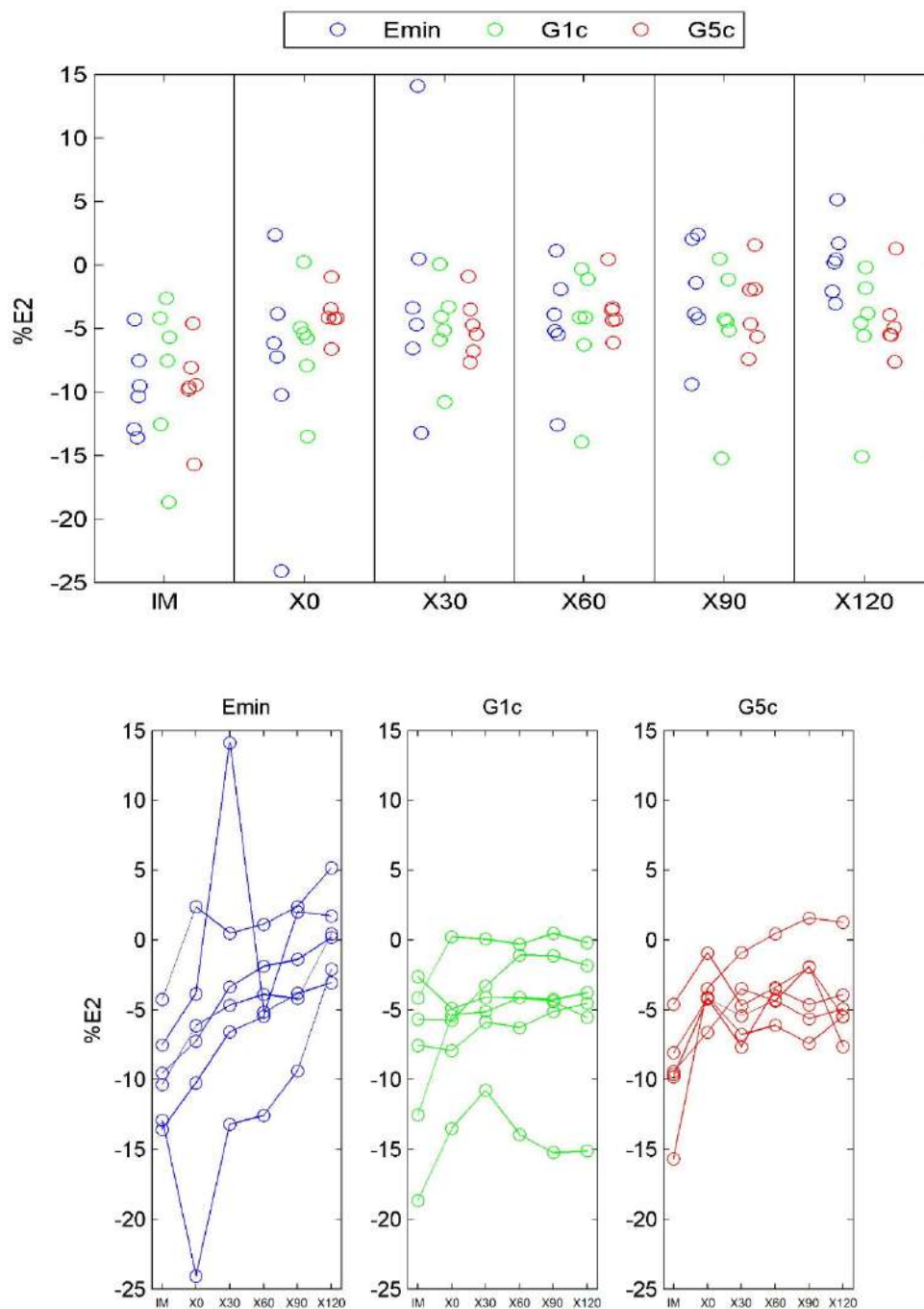


Figura 4.13 – %E₂ nos instantes de PEEP protocolar (PEEP média igual à de mínima elastância do sistema respiratório) dos grupos Emin (PEEP invariável), G1c e G5c (PEEP variável, a cada ciclo e a cada cinco ciclos, respectivamente). Acima, em uma visão que favorece a comparação entre grupos e, abaixo, da evolução temporal.

A análise dos dados obtidos durante período de ventilação protocolar (PEEPx), evidenciou o aumento da elastância do sistema respiratório ao longo do tempo, como se observa na Figura 4.14. Os valores médios e desvios-padrão dos parâmetros de

sua regressão linear são apresentados na Tabela 4.4 e Figura 4.15. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os coeficientes de inclinação (valor-p = 0,27) e intercepto (valor-p = 0,12) de cada grupo.

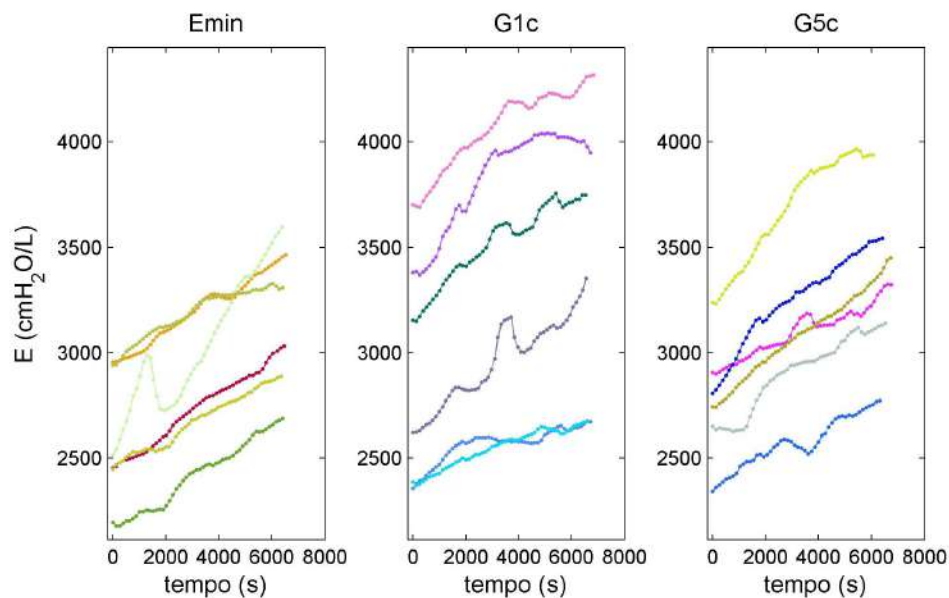


Figura 4.14 – Elastância do sistema respiratório calculada com modelo linear (E) ao longo das duas horas de ventilação protocolar com PEEP invariável (Emin) ou variável a cada ciclo (G1c) e a cada cinco ciclos (G5c), para todos os animais. Observa-se o aumento de sua magnitude em todos os casos, para todos os grupos.

Tabela 4.4 – Parâmetros das regressões lineares de E

	Emin	G1c	G5c
a (cmH ₂ O/L/s)	0,082 [0,078 0,101]	0,059 [0,037 0,066]	0,083 [0,056 0,098]
b (cmH ₂ O/L)	2275 [2198 2808]	2865 [2424 3585]	2637 [2477 2879]
R ²	0,453 # [0,278 0,491]	0,150 # [0,057 0,173]	0,285 [0,173 0,353]

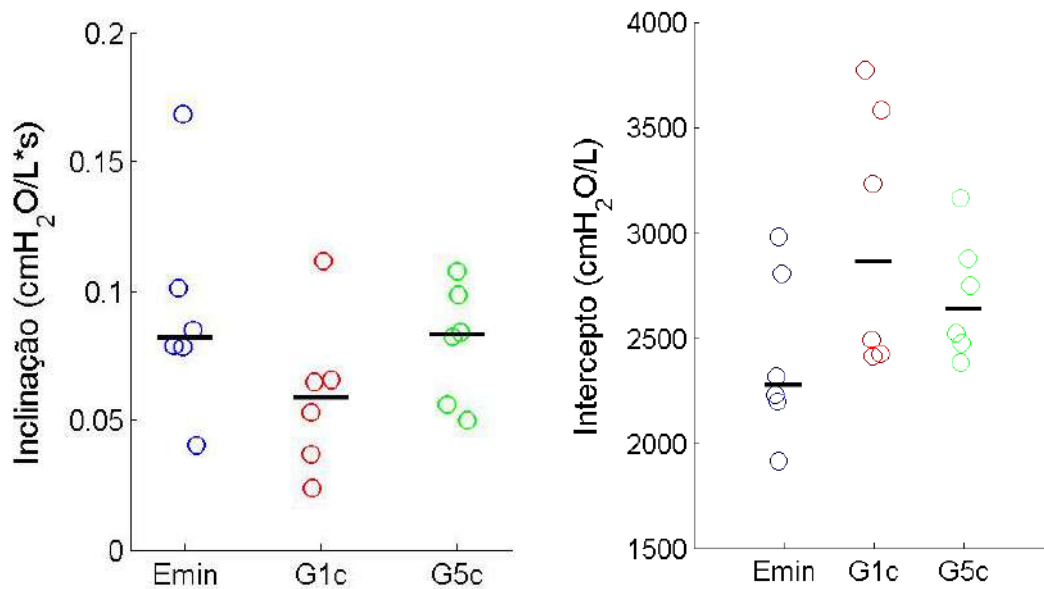


Figura 4.15 – Representação gráfica dos coeficientes de regressão linear da elastância do sistema respiratório, ao longo do período de ventilação protocolar com PEEP invariável (Emin, azul) e variável a cada ciclo (G1c, vermelho) e a cada cinco ciclos (G5c, verde). Os valores medianos de cada grupo são representados pelas linhas horizontais negras. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

São apresentados, também, o comportamento da elastância calculada com modelo não linear, na forma de seus componentes não dependente (E_1) e dependente do volume (E_2) (Figura 4.16); bem como o percentual do componente dependente sobre o valor total da elastância ($\%E_2$) e a *driving pressure* (Figuras 4.17 e 4.18).

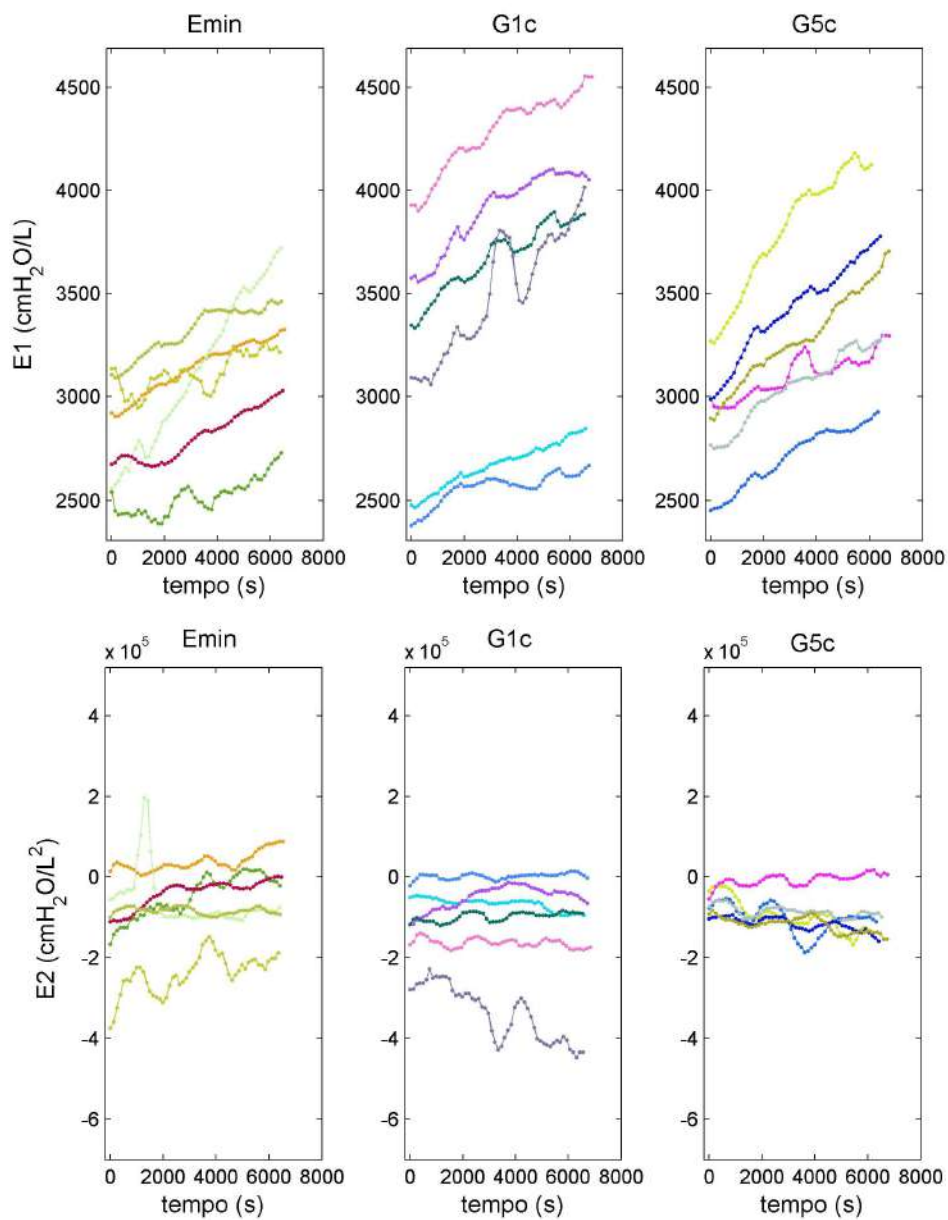


Figura 4.16 – Elastância do sistema respiratório calculada com modelo não linear ao longo das duas horas de ventilação protocolar com PEEP invariável (Emin) ou variável a cada ciclo (G1c) e a cada cinco ciclos (G5c), para todos os animais. Acima, o componente da elastância não dependente do volume (E_1) e, abaixo, o componente dependente do volume (E_2).

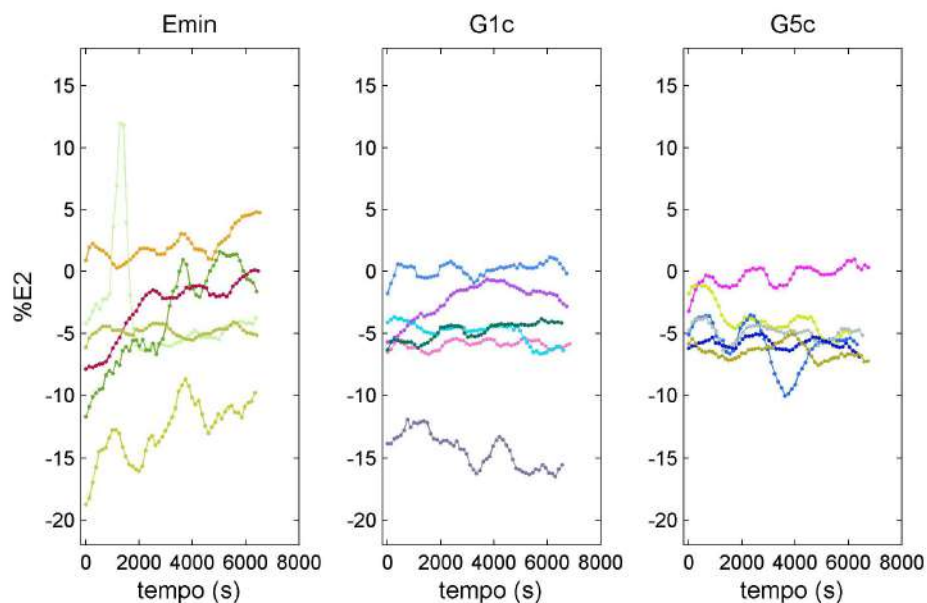


Figura 4.17 – Percentual do componente dependente do volume sobre o valor total da elastância do sistema respiratório calculada com modelo não linear ($\%E_2$) ao longo das duas horas de ventilação protocolar com PEEP invariável (Emin) ou variável a cada ciclo (G1c) e a cada cinco ciclos (G5c), para todos os animais.

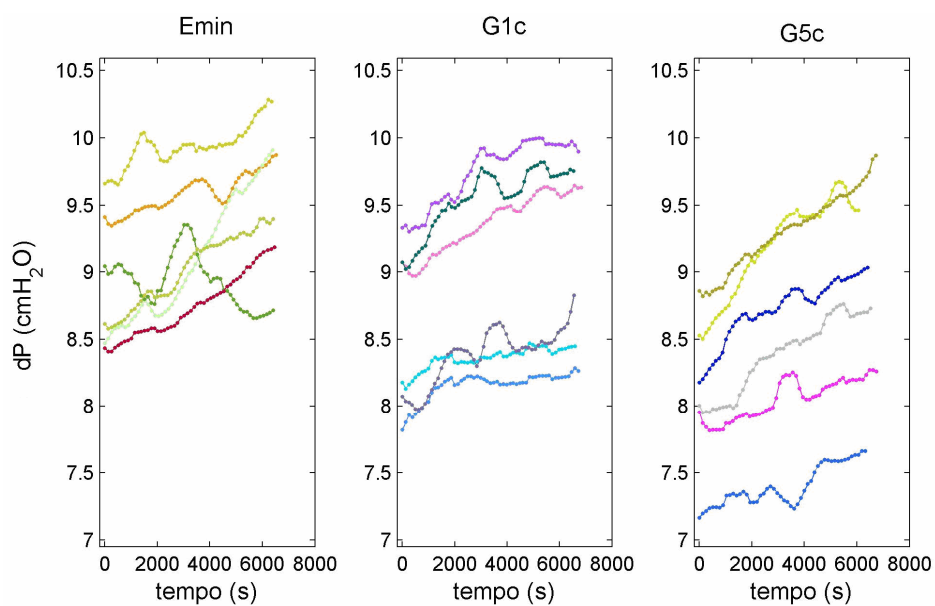


Figura 4.18 – *Driving pressure* (dP) ao longo das duas horas de ventilação protocolar com PEEP invariável (Emin) ou variável a cada ciclo (G1c) e a cada cinco ciclos (G5c), para todos os animais.

4.2.2 Gasometria

A Tabela 4.5 apresenta os dados de gasometria arterial. Os valores medianos e interquartis de pH, PaO₂, PaCO₂ e HCO₃ de todos os grupos e fases são mostrados abaixo. A análise estatística revelou diferença significativa do pH e HCO₃ entre os grupos Controle e G5c, apenas na fase de I1.

Tabela 4.5 – Gasometria arterial

		I1	I2	IM	I3
pH	Ctrl	7,30 § [7,25 7,31]	–	–	–
	Emin	7,22 [7,17 7,23]	7,24 [7,18 7,25]	7,18 [7,17 7,21]	7,21 [7,21 7,23]
	G1c	7,18 [7,16 7,23]	7,18 [7,13 7,25]	7,19 [7,14 7,25]	7,23 [7,13 7,27]
	G5c	7,16 § [7,16 7,18]	7,18 [7,16 7,20]	7,18 [7,14 7,21]	7,18 [7,14 7,22]
PaO ₂	Ctrl	218 [210 369]	–	–	–
	Emin	207 [167 233]	249 [199 256]	268 [240 277]	251 [205 272]
	G1c	192 [182 216]	229 [224 238]	253 [232 257]	220 [193 264]
	G5c	220 [190 241]	253 [237 262]	257 [240 266]	245 [217 286]
PaCO ₂	Ctrl	64,7 [60,7 70,9]	–	–	–
	Emin	68,9 [55,8 76,0]	59,9 [55,4 72,7]	69,5 [66,2 86,3]	64,7 [62,5 67,5]
	G1c	73,9 [68,3 81,7]	75,3 [62,0 78,6]	70,6 [63,1 76,1]	74,0 [58,5 75,1]
	G5c	70,4 [53,9 80,7]	73,3 [66,3 76,4]	73,1 [65,0 76,1]	65,1 [59,2 73,4]
HCO ₃	Ctrl	31,3 # [30,6 31,7]	–	–	–
	Emin	28,3 [24,6 29,5]	25,6 [24,4 27,2]	28,1 [24,3 30,9]	26,8 [24,2 27,0]
	G1c	28,8 [27,8 30,6]	28,3 [27,9 29,9]	26,6 [25,2 28,9]	25,7 [24,3 30,0]
	G5c	25,6 # [22,9 27,3]	28,8 [26,7 33,6]	26,3 [24,9 27,1]	26,4 [21,9 28,8]

§, #: grupos de dados marcados com símbolos iguais apresentam diferença estatisticamente significativa (valor-p menor que 0,05).

Abaixo, os valores de pH, PaO₂, PaCO₂ e HCO₃ de cada animal (Figura 4.19). Como apresentado na Tabela 4.5, houve diferença entre os animais controle e ventilados, especialmente G5c, nos valores de pH e HCO₃ na fase Pré-recrutamento.

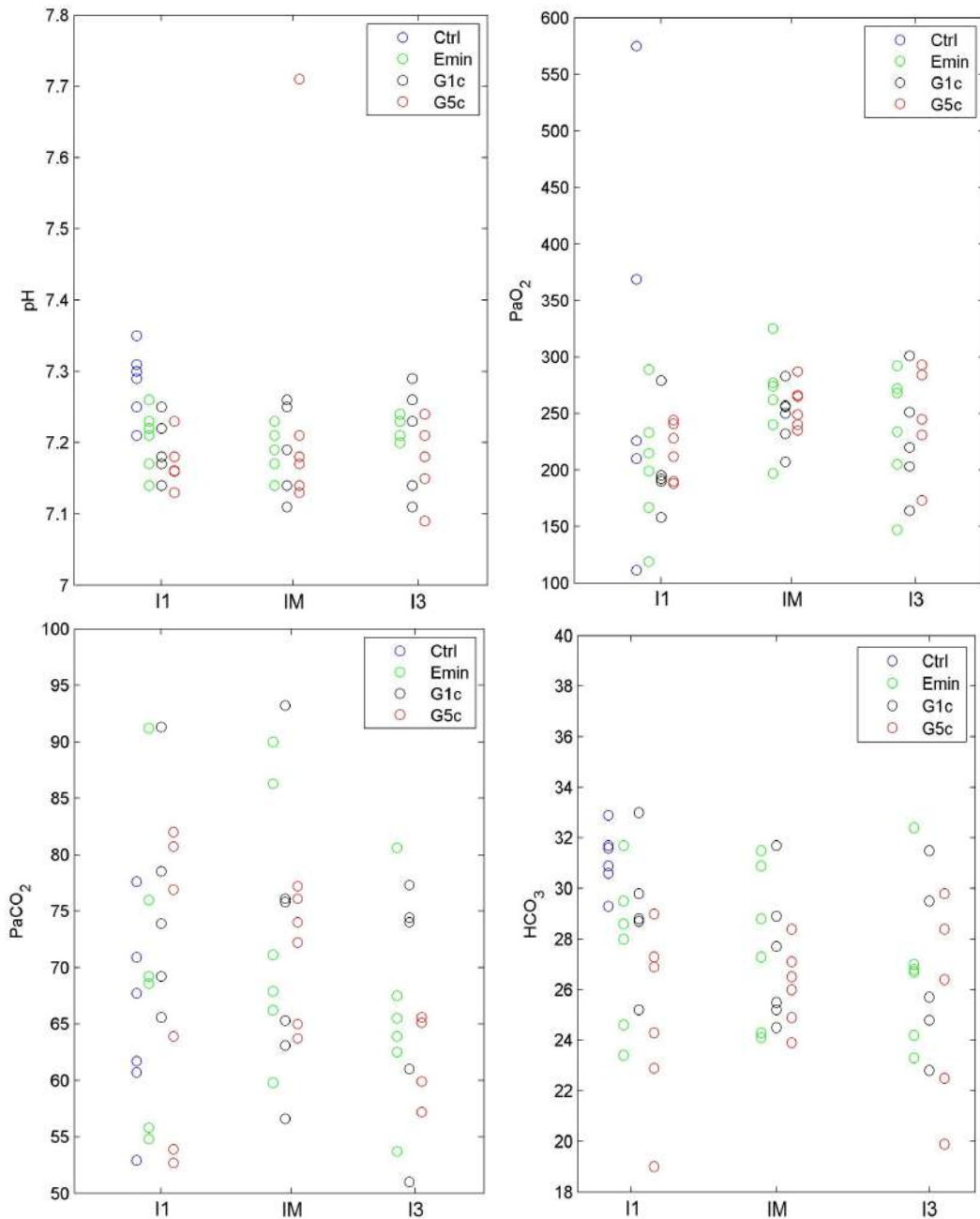


Figura 4.19 – Gasometria arterial. A diferença dos valores de pH e HCO₃⁻, entre os grupos Controle e G5c, na fase I1, é estatisticamente significativa.

4.2.3 Hemodinâmica

Os valores medianos, primeiros e terceiros quartis da pressão arterial média dos animais de cada grupo, durante a ventilação protocolar, são apresentados na Tabela 4.6 e Figura 4.20. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 4.6 – Pressão arterial média

	Emin	G1c	G5c
I1	70,0 [64,8 77,4]	91,0 [77,7 105,0]	89,2 [73,6 96,1]
I2	76,5 [70,3 88,4]	101,4 [86,5 109,0]	93,8 [75,6 105,7]
IM	84,5 [72,1 107,4]	97,3 [71,8 104,3]	92,4 [67,0 119,4]
X0	87,9 [70,9 116,4]	95,9 [82,0 99,7]	88,3 [67,2 124,2]
X30	80,8 [73,0 103,0]	75,5 [66,1 89,2]	71,6 [63,5 111,3]
X60	94,7 [79,8 114,6]	81,3 [70,7 92,6]	76,7 [65,6 120,1]
X90	95,1 [83,1 118,8]	86,7 [70,8 100,0]	82,2 [72,8 118,6]
X120	97,4 [82,6 114,7]	87,8 [72,6 98,0]	81,6 [67,0 102,5]

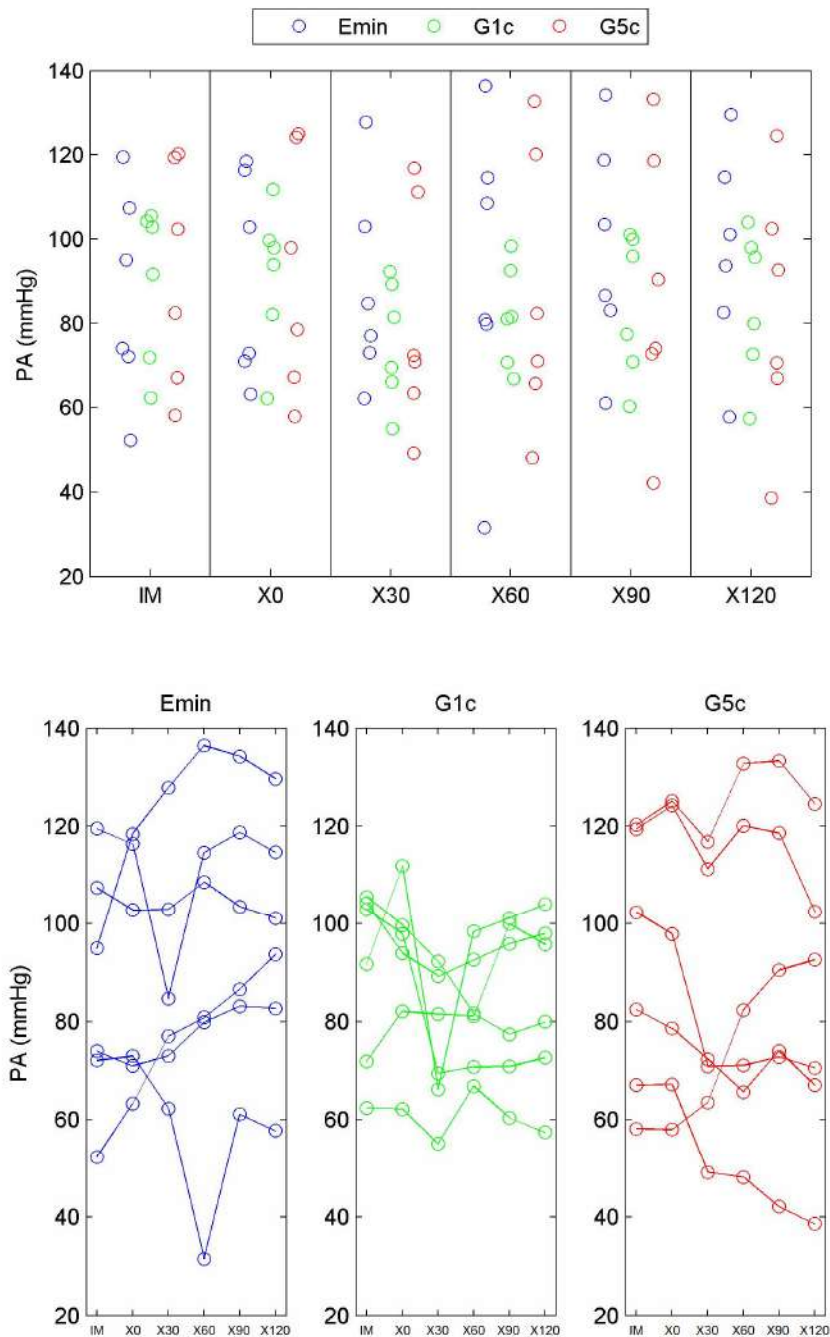


Figura 4.20 – Pressão arterial (PA) média nos instantes de PEEP protocolar (PEEP média igual à de mínima elastância do sistema respiratório) dos grupos Emin (PEEP invariável), G1c e G5c (PEEP variável, a cada ciclo e a cada cinco ciclos, respectivamente). Acima, em uma visão que favorece a comparação entre grupos e, abaixo, da evolução temporal.

A inspeção visual dos dados revelou uma relação de proporcionalidade inversa entre as pressões arterial e de vias aéreas, durante a ventilação variável,

exemplificada na Figura 4.21 pela relação entre PEEP e pressão sistólica de um animal do grupo G5c.

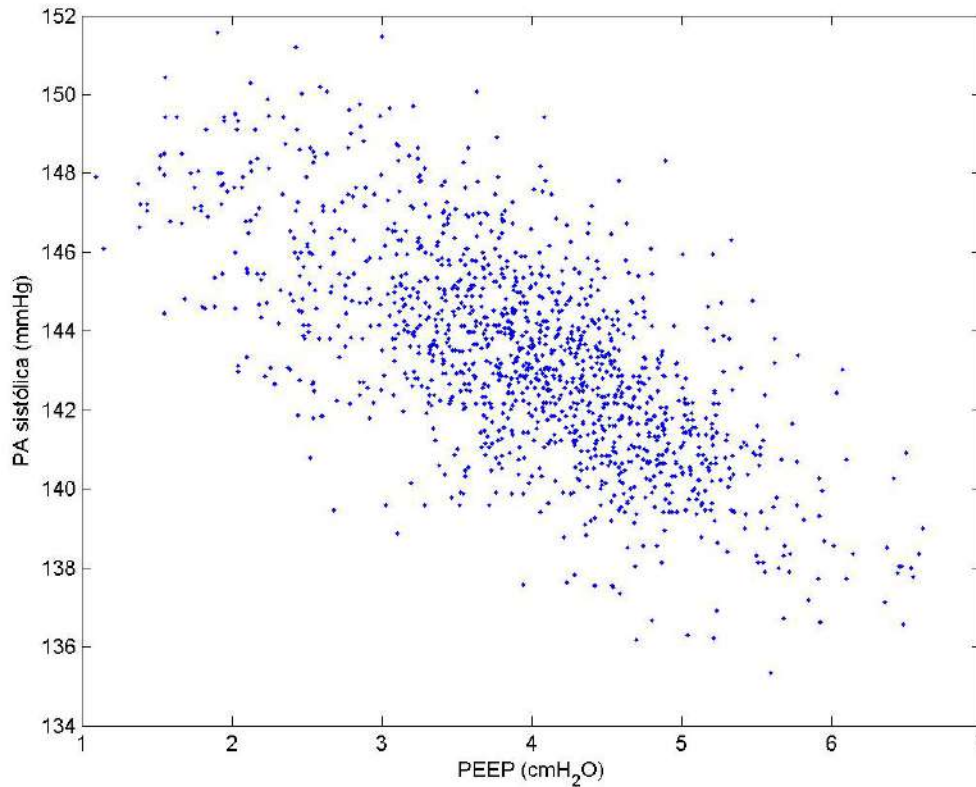


Figura 4.21 – Relação entre PEEP e pressão sistólica de um animal representativo, durante a ventilação com PEEP variando a cada cinco ciclos. Observa-se correlação negativa entre as variáveis.

A Figura 4.22 apresenta os coeficientes de correlação e ganho da relação entre pressão de vias aéreas (PEEP e P_{boca}) e pressão arterial (PAM, pressão sistólica, pressão diastólica e pressão de pulso). Coeficientes de correlação de maior módulo podem ser observados no grupo em que a PEEP variou a cada 5 ciclos.

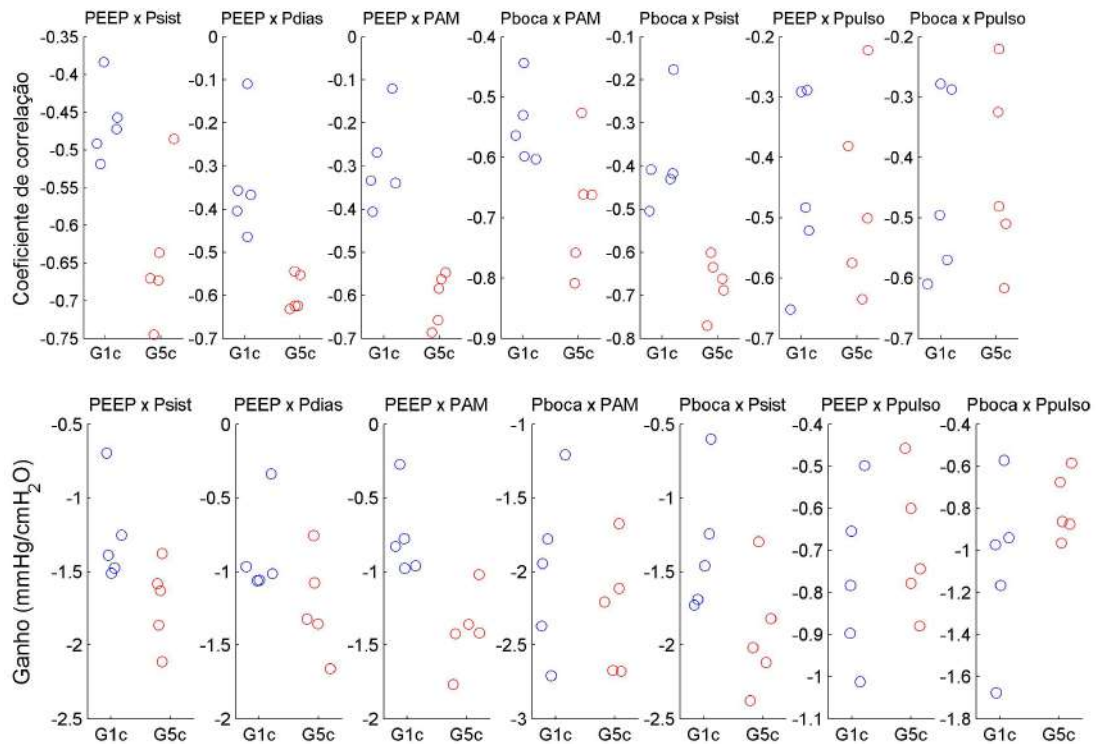


Figura 4.22 – Coeficiente de correlação (acima) e ganho (abaixo) das relações entre as pressões arterial e de vias aéreas, durante a ventilação protocolar com PEEP variando a cada ciclo (G1c, azul) e a cada cinco ciclos (G5c, vermelho).

4.2.4 Histologia

O tecido pulmonar foi analisado quanto a sua composição celular, morfometria e fração de área aerada. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto a quantidade de células polimorfonucleares (valor-p = 0,39), mononucleares (valor-p = 0,45) e células totais (0,44). Seus valores medianos, primeiros e terceiros quartis são mostrados na Tabela 4.7 e os valores de cada animal, graficamente, na Figura 4.23.

Tabela 4.7 – Celularidade do tecido pulmonar

	Controle	Emin	G1c	G5c
PMN/mm ² (·10 ⁻³)	4,3 [3,6 5,7]	5,4 [4,6 7,1]	4,7 [3,8 5,1]	4,6 [4,3 4,7]
MN/mm ² (·10 ⁻³)	2,1 [1,4 2,6]	2,7 [2,2 2,9]	2,5 [2,1 2,8]	2,3 [2,2 2,7]
Total/ mm ² (·10 ⁻³)	6,3 [4,9 8,3]	8,2 [6,7 10,4]	7,1 [6,2 7,4]	7,0 [6,9 7,1]

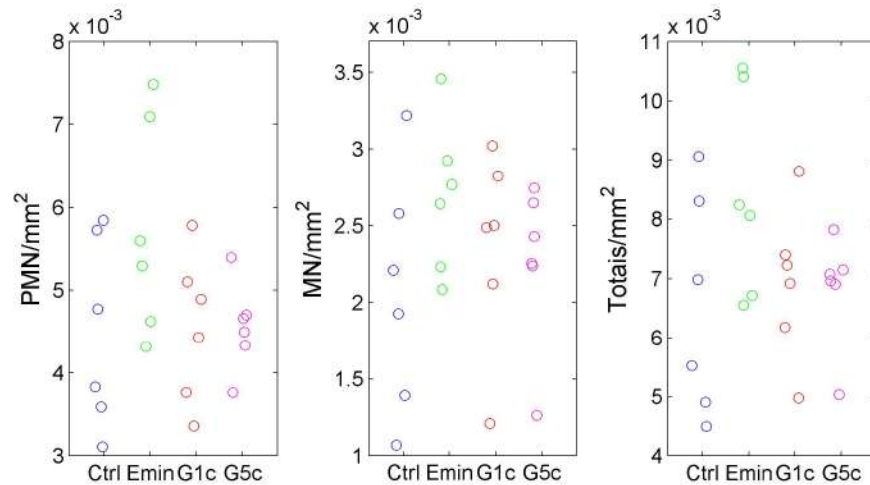


Figura 4.23 – Composição celular do tecido pulmonar dos animais dos grupos Controle (não ventilado), Emin (PEEP invariável), G1c (PEEP variando a cada ciclo) e G5c (PEEP variando a cada cinco ciclos), quanto à quantidade de células polimorfonucleares (PMN), mononucleares (MN) e totais.

Quanto à morfometria, ainda que também não tenha sido observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o valor-p do percentual de tecido normoaerado foi próximo ao limite de significância: 0,052; com Emin sendo o grupo de menor mediana. Os valores-p para percentual de área colapsada e hiperaerada foram 0,20 e 0,51, respectivamente. Os valores medianos podem ser observados na Tabela 4.8 e, individualmente, na Figura 4.24.

Tabela 4.8 – Composição morfométrica do tecido pulmonar

	Controle	Emin	G1c	G5c
Normoaeração (%)	32,3 [28,3 50,8]	22,3 [21,7 27,9]	33,6 [29,4 40,8]	31,6 [27,8 36,9]
Colapso (%)	50,4 [24,6 69,0]	69,2 [59,6 71,6]	50,2 [43,4 55,7]	50,1 [46,7 57,7]
Hiperaeração (%)	17,2 [5,7 24,6]	8,5 [7,1 12,5]	16,0 [13,9 17,1]	15,2 [14,7 18,8]

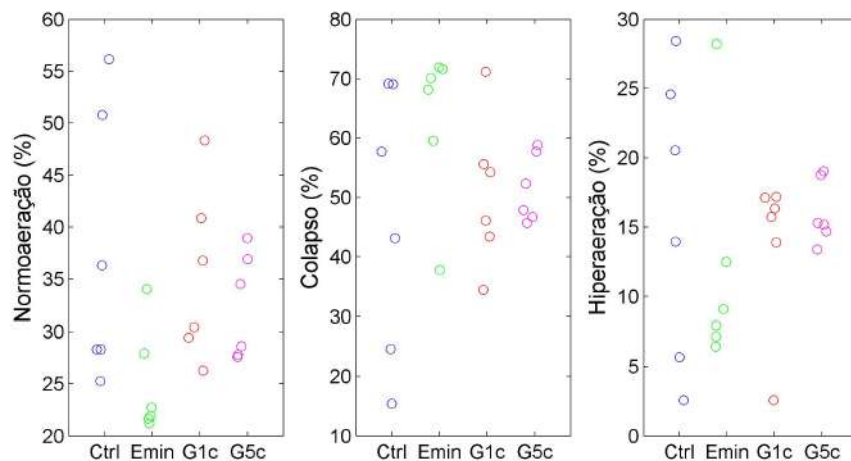


Figura 4.24 – Morfometria do tecido pulmonar dos animais dos grupos Controle (não ventilado), Emin (PEEP invariável), G1c (PEEP variando a cada ciclo) e G5c (PEEP variando a cada cinco ciclos). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, mas o valor-p da comparação do percentual áreas normo aeradas foi igual a 0,052, próximo ao limite de significância (0,050).

A fração de área aerada em relação à área total é apresentada na Figura 4.25. Os valores medianos, primeiros e terceiros quartis foram: 0,537 [0,521 0,575] no grupo Controle, 0,503 [0,499 0,554] no grupo Emin, 0,574 [0,466 0,592] no grupo G1c e 0,579 [0,552 0,613] no grupo G5c. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (valor p = 0,22).

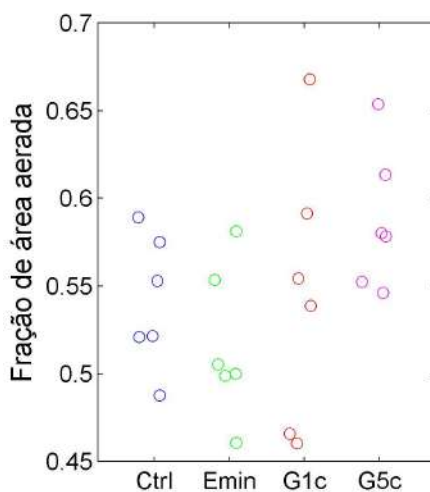


Figura 4.25 – Fração de área aerada do tecido pulmonar dos animais nos grupos Controle (não ventilado), Emin (PEEP invariável), G1c (PEEP variando a cada ciclo) e G5c (PEEP variando a cada cinco ciclos). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (valor-p = 0,22).

4.2.5 Mediadores inflamatórios

Os resultados são apresentados na forma de concentrações plasmáticas e títulos (relação entre as concentrações das citocinas pulmonares e de proteínas totais do tecido pulmonar) das citocinas pulmonares (Tabela 4.9). Houve diferença estatisticamente significativa somente entre os títulos de IL-1 β no tecido pulmonar (valor-p < 0,01): os títulos do grupo Controle, não ventilado, foram menores que os dos grupos restantes, ventilados (Figura 4.26).

Tabela 4.9 – Citocinas plasmáticas e pulmonares

	Controle	Emin	G1c	G5c
IL-6 pu/PPT	0,044 [0,034 0,055]	0,067 [0,055 0,158]	0,054 [0,044 0,087]	0,079 [0,047 0,131]
IL-1 β pl	1051 [887 2345]	1273 [615 2311]	1697 [709 5455]	577 [473 1404]
IL-1 β pu/PPT	0,125 # [0,089 0,141]	0,800 [0,285 1,399]	0,737 [0,333 1,025]	0,827 [0,753 1,049]
PPT	5850 [4131 6148]	5040 [4926 6448]	5965 [5171 6857]	4740 [4527 6547]

#: grupo com diferença estatisticamente significativa dos demais (valor-p < 0,05).

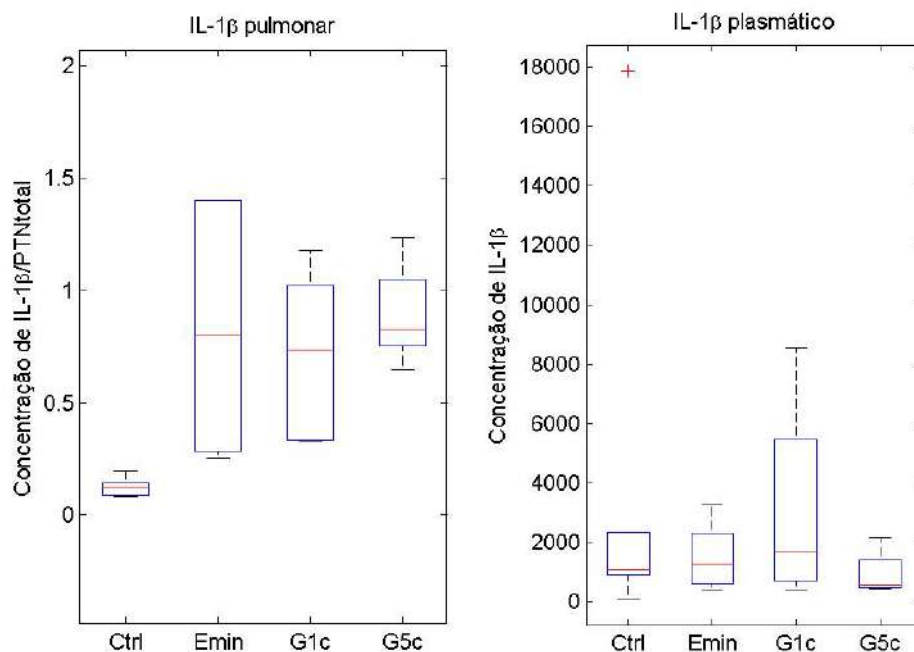


Figura 4.26 – Títulos de IL-1 β pulmonar (relação entre a concentração da citocina e as proteínas teciduais totais, à esquerda) e concentração plasmática (à direita). Houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo Controle (não ventilado) e o restante (ventilados), do IL-1 β no tecido pulmonar (valor-p < 0,01).

Os títulos de IL-6 no tecido pulmonar são mostrados abaixo (Figura 4.27).
Concentrações da proteína no plasma não foram significativas.

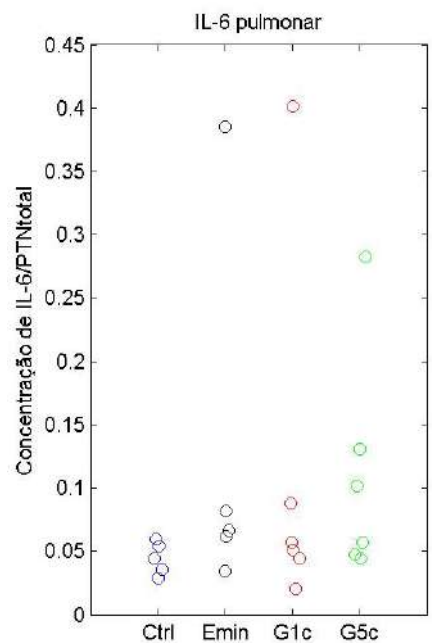


Figura 4.27 – Título de IL-6 pulmonar (relação entre a concentração da citocina e as proteínas teciduais totais). Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,318).

5 Discussão

5.1 O Controlador

A geração de PEEP por controle do tempo expiratório se mostrou satisfatória, apesar das limitações na mudança de degraus de PEEP obtidas com o algoritmo utilizado; como também observou GIANNELLA-NETO *et al.* (2010). Seu uso se mostrou adequado para a realização de ventilação com PEEP variável tanto na etapa de simulação computacional, quanto em modelo físico e *in vivo*; com considerável independência do sistema de controle nativo do ventilador.

O objetivo da simulação computacional da ventilação com PEEP variável foi testar a resposta do controlador, quando submetido às condições esperadas para seu uso *in vivo*. Os resultados mostraram que as transições entre PEEP desejadas diferentes requeriam mais de um ciclo ventilatório para que se completassem. Desta forma, a ventilação simulada com PEEP variando a cada ciclo apresentou erros significativos (Figura 3.9), que foram diretamente proporcionais à PEEP desejada (Figura 3.10). Para PEEP variando a cada cinco ciclos, o número de ciclos com erro próximo a zero foi consideravelmente menor (Figura 3.11). Isso, associado à presença de *overshoots* significativos, motivou à alteração do ganho do controlador.

Apesar disso, o objetivo principal do controle foi a obtenção da distribuição de frequências de PEEP desejada na ventilação. Embora não tenham passado nos testes de normalidade, as distribuições obtidas com 120 minutos de ventilação simulada com a PEEP variando a cada ciclo e a cada 5 ciclos tiveram o comportamento global desejado, com “forma de sino”, valor médio próximo ao desejado e estavam contidas nos limites pré-estabelecidos. Julgou-se, então, viável a implementação do gerador de PEEP por controle do tempo expiratório.

No ensaio com modelo físico, foram executados os protocolos de transição e gaussiano. O protocolo de transição foi concebido para testar a resposta do controlador independentemente de qualquer distribuição específica, explorando todos os possíveis valores inteiros de PEEP em uma faixa usualmente utilizada em pequenos animais. A presença de *overshoots/undershoots* observadas nas transições ascendentes e descendentes pode provocar um derecrutamento indesejável das unidades alveolares. Contudo, em aplicações clínicas tradicionais, mudanças de PEEP de grande amplitude, que resultaram nos maiores erros neste ensaio, não são comuns ao longo da ventilação.

Considerando mudanças simétricas de PEEP (3 cmH₂O para 7 cmH₂O e 7 cmH₂O para 3 cmH₂O, por exemplo), acredita-se que as assimetrias observadas, com maiores *overshoots*, *undershoots*, tempos de transição e estabilização para transições ascendentes em relação à sua contrapartida descendente, foram provocadas pela diferença na queda de pressão expiratória para a mesma variação no tempo determinado pelo controlador (Figura 5.1). O algoritmo utilizado não leva em conta o sentido da mudança da PEEP na determinação dos tempos de abertura da válvula (Equação 6). Isso explicaria também a correlação com a magnitude da mudança (Figuras 3.26 e 3.27).

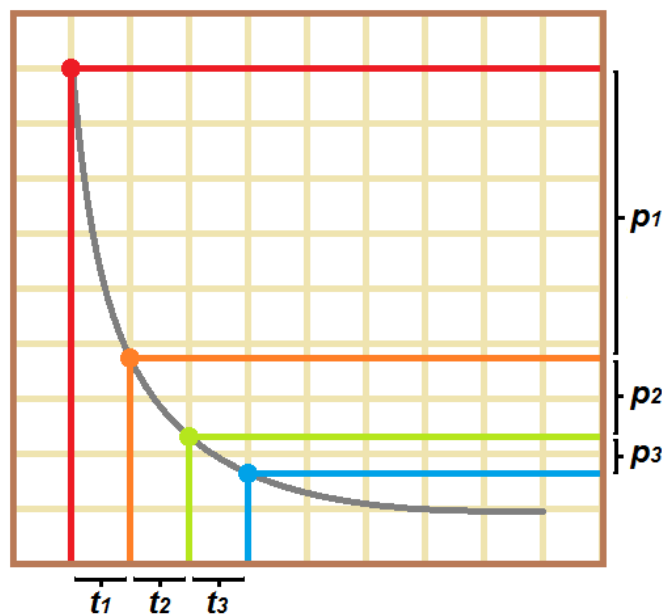


Figura 5.1 – Relação entre queda de pressão de vias aéreas e tempo expiratório. Dado o caráter exponencial da expiração, variações de tempo iguais (t_1 , t_2 e t_3) promovem quedas de pressão de magnitude diferentes (p_1 , p_2 e p_3), dependentes do instante inicial.

Tendo em vista que transições entre degraus de PEEP de maior diferença requerem um também maior número de ciclos para se completarem efetivamente (Figura 3.21 e 3.22), é importante considerar que o número de ciclos ventilatório escolhido para cada degrau determina a quantidade de transições bem sucedidas de PEEP, quando mudanças de grande amplitude são desejadas (Figura 3.23). Apesar de não ser suficiente para alcançar estabilidade em todas as mudanças desejadas de PEEP, a magnitude do erro na ventilação com 5 ciclos por degrau foi suficiente para gerar uma distribuição de frequências de PEEP similar à desejada, como na simulação computacional. Mesmo não passando no teste de normalidade e possuir leve

assimetria a menores valores, a distribuição manteve a forma de sino, com os valores dos quatro primeiros momentos estatísticos se mantendo próximos aos da distribuição Gaussiana de referência. Estes resultados sugerem que outras distribuições de frequências poderiam também ser alcançadas desde que fossem empregados degraus com número suficiente de ciclos.

Considerando os parâmetros simulados com modelo físico, 99% do gás inspirado poderia ser exalado em 0,47 s (constante de tempo igual a 0,093 s), significando tempo suficiente para uma transição descendente de PEEP ocorrer durante a fase expiratória de um único ciclo (0,57 s, calculado com FR de 70 ipm e I:E de 1:2); além disso, transições ascendentes de grande magnitude poderiam ser completadas com 3 ciclos na faixa testada, já que o aumento na pressão elástica para cada inspiração é de 5,44 cmH₂O. Isso indica potencial para melhoria deste sistema gerador de PEEP.

A estratégia adotada para o controle da PEEP gera menor tempo expiratório em virtude do aumento da pressão motriz expiratória, como relatado por PINO e GIANNELLA-NETO (1996). Esse atributo, associado ao fechamento abrupto da válvula de PEEP, pode repercutir na resposta fisiológica da ventilação com PEEP variável, quando comparada a outros métodos.

É importante mencionar que os resultados da simulação foram limitados pela linearidade, passividade e invariabilidade das características mecânicas do modelo físico de sistema respiratório empregado. Ao contrário do modelo, o sistema respiratório de indivíduos vivos pode apresentar significativa elastância não linear (LAI e HILDEBRANT, 1978) e mudanças abruptas na resistência de vias aéreas pela presença de muco ou obstrução brônquica, por exemplo (TAJIRI *et al.*, 2006); no entanto, o desempenho *in vivo* do controlador foi igualmente satisfatório. Deve-se salientar que a condição de relativa passividade do sistema ao que o controlador foi exposto não permitiu que se avaliasse a interação entre o controlador e músculos ventilatórios ativos, limitando a interpretação dos resultados a um cenário de paralisia muscular.

Em virtude do que foi apresentado, acredita-se que a estratégia adotada de controle do tempo expiratório se mostrou viável para a geração de PEEP variável, considerando seu compromisso entre a desejada mudança de PEEP e o número de ciclos.

5.2 Repercussões fisiológicas da PEEP variável

Os principais resultados *in vivo* foram: a ausência de diferença estatisticamente significativa nas variáveis mecânicas da ventilação, gasométricas, hemodinâmicas, histológicas e bioquímicas entre os grupos; com exceção ao título de IL-1 β pulmonar, significativamente diferente entre o grupo controle e os demais.

Parte destes resultados vai contra a maioria dos relatos observados na literatura sobre a ventilação variável, que apontam a menor elastância do SR e maior PaO₂ em relação à ventilação convencional (CAMILO *et al.*, 2014; AROLD *et al.*, 2002; BERRY *et al.*, 2012; FUNK *et al.*, 2004; GRAHAM *et al.*, 2005; GULDNER *et al.*, 2012; McMULLEN *et al.*, 2006; MUTCH *et al.*, 2000a; SPIETH *et al.*, 2009;). As principais hipóteses para este desacordo são: 1) sobreposição dos efeitos da manobra de recrutamento sobre a VV e VM convencional; 2) diferenças fundamentais entre os modos de VV (PEEP versus Vt e FR); 3) inadequação da distribuição de frequências de PEEP empregada; 4) especificidade do modelo animal utilizado e 5) tempo de ventilação insuficiente.

A hipótese de que os eventos realizados antes da ventilação com PEEP variável sobrepuseram àqueles que diferenciariam a VV da VM convencional encontra suporte nos resultados de SPIETH *et al.* (2007) que, também fazendo uso da estratégia *Open-Lung*, com manobra de recrutamento alveolar, não observou diferença nas trocas gasosas e P_{boca} média entre porcos com lesão pulmonar aguda ventilados com ou sem variabilidade. Contudo, no mesmo trabalho, observou-se menor elastância nos grupo VV. Em outro trabalho, SPIETH *et al.* (2009) observaram superioridade da ventilação *Open-Lung* com VV sobre a invariável. BELLARDINE *et al.* (2006) observaram que o tempo até o derecruzamento é dependente da PEEP, sendo postergado pela VV. Entretanto, esse tempo foi de aproximadamente 280 segundos; muito inferior aos 120 minutos de ventilação após o recrutamento, no presente trabalho, o que enfraqueceria a hipótese.

Por outro lado, diferenças na dinâmica alveolar das ventilações com PEEP variável e com FR e Vt variáveis seriam explicadas ao se levar em conta os alvéolos com pressões de fechamento inferiores à PEEP empregada. Na VV com PEEP constante, estes alvéolos permaneceriam abertos constantemente enquanto aqueles com pressões de fechamento maiores seriam abertos conforme suas pressões de abertura fossem alcançadas com o Vt correspondente. Na VV com PEEP variável, isso ocorreria apenas com os alvéolos com pressões de fechamento inferiores à PEEP mínima.

Outra explicação para a ausência de diferença entre VV e VM convencional seria a inadequação da distribuição de frequências da PEEP escolhida. É possível que

a escolha de valores médios de PEEP maiores que a de mínima elastância ou o uso de uma distribuição assimétrica, resultasse em melhores valores para mecânica e oxigenação. A simetria em torno de $PEEP_{Emin}$, utilizada, pode ter feito com que o colapso por ciclos de PEEP de menor valor compensassem parte do recrutamento resultante daqueles de maior valor. Considerando a heterogeneidade mecânica pulmonar, a ventilação com PEEP de variabilidade correspondente a essas diferenças, promovendo, proporcionalmente, um cenário de ventilação ideal a cada estado presente, poderia obter resultados melhores que a ventilação com uma distribuição de frequências padrão. THAMMANOMAI *et al.* (2008) relataram que a otimização da distribuição de frequências do volume corrente alcançou melhores resultados que a utilização de uma distribuição uniforme, maximizando o recrutamento.

O tempo total de ventilação variável (120 minutos) também poderia explicar a diferença nos resultados com os da literatura. BELLARDINI *et al.* (2006) e FUNK *et al.* (2004) observaram diferenças significativas na PaO_2 , entre VV e VM convencional, somente após 150 minutos (ovelhas com lesão pulmonar por lavagem com solução salina) e 120 minutos (porcos com lesão pulmonar aguda), respectivamente. Experimentos com ventilação por períodos maiores de tempo poderiam revelar desfechos diferentes para as duas estratégias ventilatórias. GRAHAM *et al.* (2011), contudo, não observou diferenças gasométricas entre grupos de ventilação convencional e variável, mesmo com 4 horas de experimento em porcos com lesão pulmonar por ácido oleico.

A ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos se estende às condições anteriores à ventilação variável, o que torna os dados da comparação ainda mais confiáveis: com exceção dos valores de pH e HCO_3 , diferentes entre os grupos Controle e G5c, no instante I1, nenhuma outra diferença intergrupos foi observada nesta fase. A homogeneidade dos animais, a aleatoriedade de sua escolha para cada grupo e o seu número reduzido levantam suspeitas de que essa diferença em I1, observada antes de qualquer intervenção, seja fruto do acaso.

Observou-se a elevação constante da elastância calculada com modelo linear, ao longo de $PEEP_x$, com coeficiente de inclinação positivo para a reta de regressão de todos os animais (Figuras 4.14 e 4.15). Um trabalho anterior deste grupo (CAMILO *et al.*, 2014) também obteve coeficientes de inclinação positivos para duas horas de ventilação em ratos saudáveis, embora fossem diferentes entre os grupos VV (FR e V_t variáveis) e VM convencional (Figura 5.2). Contudo, os autores obtiveram coeficientes de inclinação médios duas a três vezes maiores e intercepto com o dobro do valor médio encontrado neste trabalho, seja com ventilação variável ou convencional. Esse dado reforça a hipótese de que a influência da estratégia de recrutamento empregada

inicialmente, com pressões máximas de 15 cmH₂O neste trabalho e 8 cmH₂O no trabalho de Camilo *et al.* (2014), permaneceu ao longo da ventilação.

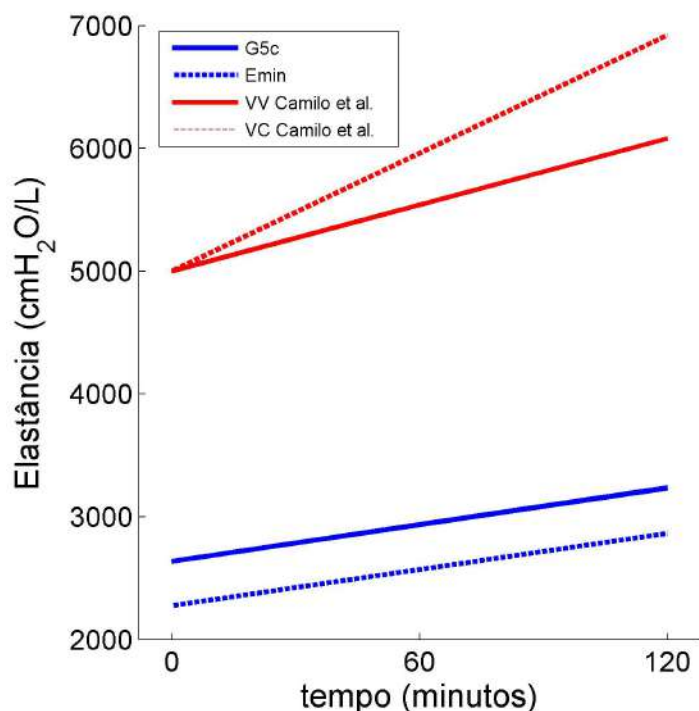


Figura 5.2 – Comparação da evolução temporal das elastâncias, por duas horas, obtidas neste trabalho, com PEEP variável (em azul), e por Camilo *et al.* (2014), com volume corrente variável; ambos de ratos saudáveis. As linhas contínuas representam dados de ventilação variável e as pontilhadas, de ventilação convencional, invariável. Observa-se a significativa relevância da estratégia de recrutamento inicial, com pressões de 15 cmH₂O neste trabalho e 8 cmH₂O em Camilo *et al.* (2014), na comparação das curvas provenientes de ventilação convencional, ambos com volume corrente de 6 mL/kg e PEEP invariável igual à de mínima elastância.

Quanto à acidose respiratória observada em todos os grupos e períodos do experimento, acredita-se que seja decorrente da associação da depressão ventilatória promovida pelo anestésico durante a fase de preparação do animal (o que explicaria o achado no grupo Controle, não ventilado) com uma possível FR menor que a ideal e/ou reinalação de gás carbônico.

Em relação à expressão de marcadores inflamatórios, a diferença observada apenas para o IL-1 β pulmonar entre o grupo Controle (com menor título) e o restante, sem diferença entre os demais, corrobora a ocorrência de lesão associada à VM. A ausência de diferença nos títulos plasmáticos, por outro lado, sugere que a ventilação não teve intensidade ou duração suficiente para que ocorressem manifestações

inflamatórias sistêmicas. CAMILO *et al.* (2014) relataram menores títulos de IL-1 β pulmonar obtidos com a VV em comparação à VM convencional, ambas ventilando com PEEP de mínima elastância. SPIETH *et al.* (2009) também não observaram diferença na expressão de IL-6 plasmática e pulmonar entre grupos com ventilação variável e invariável, com seis horas de ventilação em porcos.

Assim como SPIETH *et al.* (2009), este trabalho não encontrou diferença estatisticamente significativa entre as PAM dos grupos de ventilação convencional e variável, para todas as fases analisadas. Embora não se tenha observado evidências de significância biológica dos efeitos acumulados da variação de pressão de vias aéreas sobre a pressão arterial, seus efeitos de curto prazo foram evidentes. Como apontado na literatura (LUECKE e PELOSI, 2005; LUECKE *et al.*, 2004; MAESTRONI *et al.*, 2009; e KYHL *et al.*, 2013), a PEEP promove aumento da pressão intratorácica e, conseqüentemente, redução do volume de enchimento do ventrículo esquerdo e do débito cardíaco. Neste trabalho, observou-se não apenas a correlação inversa entre a pressão de vias aéreas e a pressão arterial, mas também seu caráter linear; mesmo nos animais em que a PEEP variou a cada ciclo ventilatório (Figuras 4.21 e 4.22). Esses resultados sugerem que a ventilação com PEEP variável poderia ser empregada como no controle indireto da pressão arterial, ainda que como geradora de variabilidade, ou como ferramenta de avaliação da fisiologia cardiovascular e sua resposta a manobras ventilatórias de alta pressão, por exemplo.

Devem ser consideradas as limitações deste trabalho. A realização da ventilação em animais paralisados impede a avaliação direta do comportamento do controlador quando associado a músculos ventilatórios ativos, como já mencionado, bem como não permite a avaliação dos efeitos dessa ação conjunta sobre o sistema respiratório, especialmente no cenário de ventilação variável. Outra limitação deste estudo foi o número reduzido de distribuições de frequências das PEEP utilizadas; suficiente para demonstrar a viabilidade da ventilação com PEEP variável *in vivo*, mas não para esgotar as possibilidades desta estratégia. Não se descarta o potencial de que novas distribuições de frequências de PEEP possam impactar o sistema respiratório de maneira diferente à observada neste trabalho. Além disso, é possível que outros achados se manifestassem com o aumento do número de animais por grupo, em situações de anormalidade fisiológica ou com a experimentação em outras espécies de animais.

6 Conclusão

A geração de PEEP por controle do tempo expiratório se mostrou uma estratégia viável para a ventilação com PEEP variável *in vivo*. A não instantaneidade da transição entre valores desejados de PEEP requer o compromisso entre o número de ciclos por degrau e o erro máximo aceitável. Sua utilização em ratos saudáveis não reproduziu os resultados positivos de trabalhos com volume corrente e frequência respiratória variáveis em ratos saudáveis e doentes, tampouco resultou em prejuízo fisiológico, quando comparada à ventilação convencional, invariável, na mecânica ventilatória, hemodinâmica, gasometria, morfologia tecidual e inflamação.

Referências bibliográficas

THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK. "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome". **The New England Journal of Medicine**. v. 342, pp. 1301-1308, 2000.

AROLD, S. P., MORA, R., LUTCHEN, K. R., *et al.* "Variable tidal volume ventilation improves lung mechanics and gas exchange in a rodent model of acute lung injury". **American Journal of Critical Care Medicine**. v. 165, pp. 366-371, 2002.

AROLD, S. P., SUKI, B., ALENCAR, A. M., *et al.* "Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs". **American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology**. v. 285, pp. 370-375, 2003.

AMATO, M. B. P., BARBAS, C. S. V., MEDEIROS, D. M., *et al.* "Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome". **New England Journal of Medicine**. v. 338, pp. 347-358, 1998.

BELARDINI, C.L., HOFFMAN, A.M., TSAI, L. "Comparison of variable and conventional ventilation in a sheep saline lavage lung injury model". **Critical Care Medicine**. v. 34, pp. 439-445, 2006.

BANNER, M. J., LAMPOTANG, M. E., BOYSEN, P. G., *et al.* "Flow resistance of expiratory positive-pressure valve systems". **Chest**. v. 90, pp. 212-217, 1986.

BERRY, C. A., SUKI, B., POLGLASE, G. R., *et al.* "Variable ventilation enhances ventilation without exacerbating injury in preterm lambs with respiratory distress syndrome.". **Pediatric Research**., v. 72, pp. 384-392, 2012.

BERSTEN, A. D. "Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury". **European Respiratory Journal**. v. 12, pp. 526-592, 1998.

BERSTEN, A. D., SONI, N. "Ventilators". In: **Oh's Intensive Care Manual**. Oxford: Butterworth-Heinenmann, 2009. Cap. n° 23.

BOKER, A., GRAHAM, M.R., WALLEY, K.R. "Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome". **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**. v. 165, pp. 456-462, 2002.

CAMILO, L. M., AVILA, M. B., CRUZ, L. F. S., *et al.* "Positive end-expiratory pressure and variable ventilation in lung healthy rats under general anesthesia". **Plos One**. v. 9, pp. e110817, 2014.

CARAMEZ, M. P., KACMAREK, R. M., HELMY, M., *et al.* "A comparison of methods to identify open-lung PEEP". **Intensive Care Medicine**. v. 35, pp. 740-747, 2009.

CHRISTENSEN, E. F., JENSEN, R. H., SCHØNEMANN, N. K., *et al.* "Flow-dependent properties of positive expiratory pressure devices". **Monaldi Archives for Chest Disease**. v. 50, pp. 150-153, 1995.

DELLACA, R. L., ALIVERTI, A., MAURO, L., *et al.* "Correlated variability in the breathing pattern and end-expiratory lung volumes in conscious humans". **PLoS ONE**. v. 10, 2015.

EAST, T. D., BÖHM, S. H., WALLACE, C.J. *et al.* "A successful computerized protocol for clinical management of pressure control inverse ratio ventilation in ARDS patients". **Chest**. v. 101, pp. 697-710, 1992.

FROEHLICH, K. F., GRAHAM, M. R., BUCHMAN, T. G., *et al.* „Physiological noise versus white noise to drive a variable ventilator in a porcine model of lung injury.“ **Canadian Journal of Anesthesiology**. v. 55, pp. 577-586, 2008.

FUNK, D. J., GRAHAM, M. R., GIRLING, L. G., *et al.* "A comparison of biologically variable ventilation to recruitment maneuvers in a porcine model of acute lung injury.“ **Respiratory Reserch**. v. 5, pp. , 2004.

GAMA DE ABREU, M., SPIETH, P. M., PELOSI, P., *et al.* "Noisy pressure support ventilation: A pilot study on a new assisted ventilation mode in experimental lung injury." **Critical Care Medicine.** v. 36, pp. 818-827, 2008.

GAMA DE ABREU, M., SPIETH, P. M., PELOSI, P. "Variable mechanical ventilation: Breaking the monotony." In: **Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.** v. 2009, pp. 359-371, 2009.

GIANNELLA-NETO, A., RIBEIRO, G. C. M., SANTOS, E. L., *et al.* "Control of positive end-expiratory pressure (PEEP) for small animal ventilators". **Biomedical Engineering OnLine.** v. 9, Jul. 2010. Disponível em: <http://www.biomedical-engineeringonline.com/content/9/1/36>. Acesso em: 15 out. 2010.

GOLDBERGER, A. L. "Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside." **Lancet.** v. 347, pp. 1312-1314, 1996.

GRAHAM, M.R., HABERMAN, C.J., BREWSTER, J.F., *et al.* "Mathematical modeling to centre low tidal volumes following acute lung injury: A study with biologically variable ventilation". **Respiratory Research.** v. 6, pp. 1-11, 2005.

GRAHAM, M. R., GOERTZEN, A. L., GIRLING, L. G., *et al.* "Quantitative computed tomography in porcine lung injury with variable versus conventional ventilation: Recruitment and surfactant replacement." **Critical Care Medicine.** v. 39, pp. 1721-1730, 2011.

GULDNER A., BEDA, A. KISS, T. *et al.* "Effect of random and pseudo-random variable ventilation on lung function in experimental lung injury." **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.** v. 185, pp. A5442, 2012.

HALBERTSMA, F. J. J., VANEKER, M. SCHEFFER, G. J., *et al.* "Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature". **The Netherlands Journal of Medicine.** v. 63, pp. 382-392, 2005.

HOLT, T. B. "Introduction to ventilators". In:CAIRO, J. M.. **MOSBY'S Respiratory Care Equipment.** Maryland Heights: Mosby, 2013. Cap. 12, pp. 363-420.

HUHLE, R., PELOSI, P., GAMA de ABREU, M. "Variable ventilation from bench to bedside". **Critical Care**. v. 20, pp. 1-10, 2016.

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

KYHL, K., AHTAROVSKI, K.A., IVERSEN, K. *et al.* "The decrease of cardiac chamber volumes and output during positive-pressure ventilation". **The American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**. v. 305, pp. H1004-h1009, 2013.

JANDRE, F. C., MODESTO, F. C., CARVALHO, A. R. S. *et al.* "The endotracheal tube biases the estimates of pulmonary recruitment and overdistension. **Medical & Biological Engineering & Computing**. v. 46, pp. 69-73, 2008.

JARDIM-NETO, A. C., 2011. **PEEP-válvula versus PEEP selo d'água: mecânica ventilatória de ratos saudáveis**. Dissertação de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

LACHMANN, B. "Open up the lung and keep the lung open". **Intensive Care Medicine**. v. 18, pp. 319-321, 1992.

LAI, Y. L., HILDEBRANT, J. "Respiratory mechanics in the anesthetized rat." **Journal of Applied Physiology**. v. 45, pp. 255-260, 1978.

LEFEVRE, G. R., KOWALSKI, S. E., GIRLING, L. G., *et al.* "Improved arterial oxygenation after oleic acid lung injury in the pig using a computer-controlled mechanical ventilator." **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 154, pp. 1567-1572, 1996.

LILLIEFORS, H.W. "On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown". **Journal of the American Statistical Association**. v. 62, pp. 399-402, 1967.

LUECKE, T., PELOSI, P. "Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output". **Critical Care**. v. 9, pp. 607-621, 2005.

MAESTRONI, A., MILANI, G., PIFFER, F. "Acute effects of positive end-expiratory pressure on left ventricle diastolic function in healthy subjects". **Internal and Emergency Medicine**. v. 4, pp. 249-254, 2009.

MAKSYM, G. N., BATES, J. H., "A distributed nonlinear model of lung tissue elasticity". **Journal of Applied Physiology**. v. 82, pp. 32-41, 1997.

McMULLEN, M. C., GIRLING, L. G., GRAHAM, M. R. *et al.* "Biologically variable ventilation improves oxygenation and respiratory mechanics during one-lung ventilation." **Anesthesiology**. v. 105, pp. 91-97, 2006.

MEIER, T., LANGE, A., PAPENBERT, H., *et al.* "Pulmonary cytokine responses during mechanical ventilation of noninjured lungs with and without end-expiratory pressure." **Anesthesia & Analgesia**. v. 107, pp. 1265-1275, 2008.

MOREIRA, L.F.P., AIRES, S.T., GOBBI, C.F. *et al.* "Respiratory system, lung and chest wall mechanics after longitudinal laparotomy in rats". **European Respiratory Journal**. v. 8, pp. 105-108, 1995.

MUTCH, W. A. C., GRAHAM, M. R., GIRLING, L. G. *et al.* "Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia." **Respiratory Research**. v. 6, pp., 2005.

MUTCH, W. A., BUCHMAN, T. G., GIRLING, L. G., *et al.* "Biologically variable ventilation improves gas exchange and respiratory mechanics in a model of severe bronchospasm." **Critical Care Medicine**. v. 35, pp. 1749-1755, 2007.

MUTCH, W. A., HARMS, S., GRAHAM, M. R., *et al.* "Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung." **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 162, pp. 319-323, 2000.

MUTCH, W. A., ESCHUN, G. M., KOWALSKI, S. E., *et al.* "Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia." **British Journal of Anaesthesia**. v. 84, pp. 197-203, 2000.

NIEMAN, G. F., SATALIN, J., ANDREWS, P. *et al.* "Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI)". **Intensive Care Medicine Experimental**. v. 5, 2017.

OTIS, A. B., WALLACE, O. F. HERMANN, RAHN. "Mechanics of breathing in man." **Journal of Applied Physiology**. v. 2, pp. 592-607, 1950.

PINO, A.V., GIANNELLA-NETO, A. "A new method to obtain positive end-expiratory pressure". In: **18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**. Amsterdam, Holanda, pp. 1689-1690, 1996.

PINO, A. V., COSTA, J. C. G. D., JANDRE, F. C. *et al.*, "Mecânica – Um programa para análise do sistema respiratório." **XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**. CD-ROM. São José dos Campos, São Paulo, Brasil, 2002.

PINO, A. V., KAGAMI, L. T., JANDRE, F. C., *et al.* "DAS – Um programa de aquisição e processamento de sinais para engenharia pulmonar." In: **III Congresso Latinoamericano de Engenharia Biomédica**. pp. 765-768, 2004.

RICARD, J-D., DREYFUSS, D., SAUMON, G., "Ventilator-induced lung injury." **European Respiratory Journal**. v. 22, pp. 2-9, 2003.

SLUTSKY, A. S., "Lung injury caused by mechanical ventilation." **Chest**. v. 116, pp. 9s-15s, 1999.

SPIETH, P. M., MEISSNER, S. C., KASPER, M., *et al.* "Chaotic variation of tidal volumes adds further benefit to the open lung approach in experimental acute lung injury." **European Journal of Anaesthesiology**. v. 24, p. 146, 2007.

SPIETH, P. M., CARVALHO, A. R., PELOSI, P, *et al.* "Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury." **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 179, pp. 684-693, 2009.

SUKI, B., ALENCAR, A. M., SUJEER, M. K., *et al.* "Life-support system benefits from noise." **Nature**. v. 393, pp. 127-128, 1998.

SUTER, P. M., FAIRLEY, H. B., ISENBERG, M. D. "Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure". **New England Journal of Medicine**. v. 292, pp. 284-289, 1975.

TAJIRI, S., KONDO, T., YAMABAYASHI, H. "Functional residual capacity and airway resistance of the rat measured with a heat- and temperature-adjusted body plethysmograph". **The Journal of Physiological Sciences**. v. 56, pp. 449-454, 2006.

THAMMANOMAI, A., HAMAKAWA, H., BARTOLÁK-SUKI, E. *et al.* "Combined effects of ventilation mode and positive end-expiratory pressure on mechanics, gas exchange and the epithelium in mice with acute lung injury." **Plos One**. v. 8, pp. e53934, 2013.

THAMMANOMAI, A., HUESER, L. E., MAJUMDAR, A., *et al.* "Design of a new variable-ventilation method optimized for lung recruitment in mice." **Journal of Applied Physiology**. v. 104, pp. 1329-1340, 2008.

TOBIN, M. J., LODATO, R. F., "PEEP, auto-PEEP and waterfalls". **Chest**. v. 96, pp. 449-451, 1989.

TUSMAN, G., BÖHM, S.H., VAZQUEZ de ANDA, G.F. *et al.* "Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation during general anaesthesia". **British Journal of Anaesthesia**. v. 82, pp. 8-13, 1999.

WEIBEL, E.R. **Stereological Methods. Vol 1: Practical Methods for Biological Morphometry**. London, Academic Press, 1979.

WOODS, R., ROGERS, R. M., SUGERMAN, H. J. *et al.* "An inexpensive continuous positive end-expiratory pressure (PEEP) adaptor for positive pressure respirators". **Chest**. v. 61, pp. 376-378, 1972.

WOLFF, G., EBERHARD, L., GUTTMANN, J., *et al.*, "Polymorphous ventilation: A new ventilation concept for distributed time constants". In: RUGHEIMER, E., MANG, H., TCHAIKOWSKY, K. (eds) **New aspects on respiratory failure**. Springer-Verlag, Berlin, pp. 235-252, 1992.

Anexos

Anexo 1 – Medidas de mecânica ventilatória (medianas, primeiros e terceiros quartis)

		I1	I2	IM	X0	X30	X60	X90	X120	I3
Pboca média (cmH ₂ O)	Emin	5,56 [5,16 6,20]	5,36 [5,15 5,56]	5,98 [5,78 6,14]	6,04 [5,89 6,15]	6,20 [6,10 6,67]	6,21 [6,11 6,27]	6,29 [6,22 6,30]	6,32 [6,25 6,48]	5,54 [5,35 5,69]
	G1c	5,88 [5,81 5,91]	5,34 [5,29 5,53]	5,88 [5,69 6,29]	5,67 [5,45 6,09]	5,73 [5,51 6,15]	5,86 [5,51 6,19]	5,86 [5,54 6,11]	5,89 [5,61 6,19]	5,35 [5,30 5,69]
	G5c	5,42 [5,30 5,67]	5,20 [5,09 5,34]	6,00 [5,92 6,32]	5,85 [5,67 6,24]	6,11 [5,79 6,56]	6,14 [5,87 6,36]	6,24 [6,03 6,41]	6,25 [6,00 6,63]	5,34 [5,18 5,47]
dP (cmH ₂ O)	Emin	9,75 [8,42 11,60]	9,08 [8,42 9,62]	8,31 [8,07 8,64]	8,49 [8,28 9,32]	9,05 [5,56 9,45]	8,96 [8,78 9,60]	9,31 [8,92 9,60]	9,51 [9,05 9,88]	9,32 [8,50 9,79]
	G1c	10,45 [10,03 10,57]	9,00 [8,50 9,40]	8,30 [7,64 8,82]	8,52 [7,87 9,15]	8,73 [8,13 9,32]	8,86 [8,28 9,65]	9,04 [8,41 9,68]	9,26 [8,45 9,85]	8,86 [8,27 9,47]
	G5c	9,11 [8,77 10,02]	8,67 [7,94 8,88]	8,00 [7,69 8,32]	8,06 [7,93 8,43]	8,14 [7,70 8,79]	8,58 [7,99 9,22]	8,71 [8,10 9,41]	8,88 [8,22 8,81]	8,72 [8,23 9,13]
PEEP (cmH ₂ O)	Emin	3,09 [3,07 3,10]	3,10 [3,09 3,11]	4,08 [4,07 4,12]	4,09 [4,07 4,13]	4,10 [4,09 4,24]	4,08 [4,05 4,10]	4,07 [4,05 4,10]	4,07 [4,03 4,07]	3,06 [3,03 3,09]
	G1c	3,10 [3,08 3,17]	3,14 [3,07 3,15]	4,12 [4,06 4,20]	3,78 [3,63 3,91]	3,75 [3,66 3,84]	3,77 [3,69 3,84]	3,66 [3,58 3,75]	3,71 [3,68 3,74]	3,10 [3,06 3,16]
	G5c	3,06 [3,06 3,07]	3,07 [3,05 3,08]	4,09 [4,05 5,03]	3,88 [3,79 4,69]	4,23 [3,86 4,96]	4,07 [3,91 4,87]	4,10 [4,04 4,86]	3,99 [3,90 4,74]	3,07 [3,05 3,09]
Resistência (cmH ₂ O·s/L)	Emin	505 [435 606]	505 [427 558]	474 [425 521]	495 [458 555]	454 [409 534]	482 [399 525]	451 [408 505]	450 [406 505]	434 [370 470]
	G1c	476 [454 518]	482 [430 502]	455 [381 480]	448 [395 482]	444 [405 482]	448 [397 467]	442 [394 461]	441 [387 478]	420 [365 464]
	G5c	462 [418 506]	464 [409 550]	462 [417 498]	456 [437 501]	456 [434 493]	467 [438 503]	480 [443 507]	480 [442 505]	422 [408 481]
Elastância (cmH ₂ O/L)	Emin	3178 [2271 4664]	2590 [2275 3056]	2322 [2080 2688]	2368 [2297 2912]	2757 [2528 3016]	2781 [2624 3178]	3051 [2764 3249]	3112 [2910 3475]	3057 [2863 3481]
	G1c	3861 [3527 4513]	3057 [2594 3444]	2692 [2248 3353]	2852 [2365 3362]	3066 [2513 3528]	3241 [2583 3928]	3382 [2663 4065]	3593 [2676 3995]	3393 [2727 3899]
	G5c	3434 [3269 3570]	2847 [2702 3015]	2599 [2447 2739]	2754 [2616 2878]	2922 [2418 3029]	3075 [2946 3297]	3185 [3055 3463]	3392 [3179 3516]	3241 [2986 3485]
%E ₂	Emin	-6,77 [-19,86 -3,85]	-9,80 [-16,78 -7,49]	-9,94 [-12,92 -7,54]	-6,70 [-10,25 -3,84]	-4,02 [-6,57 0,49]	-4,54 [-5,47 -1,89]	-2,62 [-4,21 2,02]	0,31 [-2,09 1,72]	-0,85 [-3,71 1,88]
	G1c	-11,43 [-13,98 -4,86]	-9,58 [-12,36 -6,65]	-6,61 [-12,53 -4,16]	-5,57 [-7,92 -4,92]	-4,62 [-5,89 -3,31]	-4,13 [-6,28 -1,10]	-4,34 [-5,13 -1,14]	-4,18 [-5,55 -1,84]	-4,81 [-5,97 -0,79]
	G5c	-9,30 [-12,00 -7,65]	-8,53 [-11,18 -6,85]	-9,53 [-9,79 -8,09]	-4,17 [-4,23 -3,48]	-5,07 [-6,79 -3,50]	-3,93 [-4,37 -3,40]	-3,31 [-5,64 -1,92]	-5,20 [-5,52 -3,92]	-3,95 [-4,97 -2,65]

