

Pablo Braga Gusman

**DISTRIBUIÇÃO REGIONAL DE GÁS E TECIDO NA
SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA
AGUDA: CONSEQUÊNCIAS DO EFEITO DA
PRESSÃO EXPIRATÓRIA FINAL POSITIVA.**

Tese apresentada ao Curso de
Pós-graduação em Anestesiologia
da Faculdade de Medicina de
Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Vane

BOTUCATU

2007

**Gên.: 2,21: “...mandou Deus um sono profundo
a Adão... ...da costela, formou uma mulher.”**

**Agradeço a Deus
a sua primeira anestesia, criando
o homem e a humanidade.**

**Dedico este trabalho
à minha esposa Amaline
e às minhas filhas Camille, Céline e Cecília.
Por me reensinarem a amar a todo instante.**

Ofereço este trabalho

ao meu pai Lúcio José Gusman †.

**“O Jardineiro se foi no plantar das sementes.
Não pôde esperar o botão abrir.
Mas partiu com a certeza de que o beija-flor viria.
E que do fruto se fariam sementes.”**

**Dedico este trabalho
à minha mãe Tânia Maria Braga Gusman.
Por ter ressurgido das cinzas do luto como φοenix*.**

* Em português, Fênix ou Fénix

**Ao Prof. Dr. Luiz Antonio Vane e
ao Prof. Dr. José Reinaldo Cerqueira Braz,
meus agradecimentos pela paciência,
apoio, incentivo e amizade.**

Muito obrigado.

Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível graças à colaboração direta e indireta de muitas pessoas. Manifesto a gratidão a todas elas e de forma particular:

À Professora Dra. Sílvia Regina Rios Vieira e aos colegas, Professor Dr. Louis Puybasset, Dra. Qin Lu, Dr. Jacques Richecouer e Dr. Ivan Goldstein da Unidade de Reanimação Cirúrgica Pierre Viars, Departamento de Anestesia e Reanimação do Grupo Hospitalar Pitié – Salpêtrière, Paris, França, pela acolhida e por acreditarem no meu trabalho;

aos Professores Dr. Pierre Coriat e Dr. Jean-Jacques Rouby, Departamento de Anestesia e Reanimação Professor Pierre Coriat do Grupo Hospitalar Pitié – Salpêtrière, Paris, França, Universidade Paris IV, pelas muitas oportunidades oferecidas em seu departamento;

aos Professores do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, onde comecei meus passos anestésicos e aprendi que anestésias é arte, além de ciência. Em especial à Professora Dra. Yara, que, com seu “rigor”, mostrou-me que não existe progresso sem ordem; e ao Professor Dr. Pedro Thadeu, que nos contamina com seu pensamento juvenil e seu olhar ímpar de fazer ciência;

à Professora Margarida Espósito dos Santos, pela revisão gramatical e aos funcionários da Biblioteca do Campus de Botucatu, pela orientação quanto à ficha catalográfica;

aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, representados pelos amigos Neli, Danilo, Sônia e Joana pela amizade e disposição para ajudar;

à mulher que escolhi para toda minha vida, Amaline e às nossas filhas Camille, Céline e Cecília, por aceitarem minha ausência em muitos momentos e tornarem aqueles que estamos juntos inesquecíveis;

aos meus pais, Professor Lúcio José Gusman e Professora Tânia Maria Braga Gusman dos quais herdei o exemplo, a honestidade, o caráter e a vontade de ensinar;

aos meus irmãos, Christopher, Ludmila e Larissa e aos meus sobrinhos João Lúcio e César, por fazerem parte do jardim de onde saíram estes frutos;

aos meus sogros Marcondes e Mary, pela ajuda constante, presença contínua e “corujice” com seus netos;

aos colegas e colaboradores da Fundação Cristiano Varella (Hospital do Câncer e FAMINAS) pelo que aprendo a cada dia.

**“Liberté,
Egalité,
Fraternité.”**

France, Révolution de 1848.:

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE ABREVIATURAS	16
INTRODUÇÃO E LITERATURA	18
OBJETIVOS	28
PACIENTES E MÉTODOS	30
1 . PACIENTES	31
2 . MÉTODOS	31
2.1 Tomografia computadorizada helicoidal de alta resolução	32
2.1.1 Aquisição da tomografia	32
2.1.2 Classificação de acordo com a morfologia tomográfica pulmonar	34
2.1.3 Medidas dos volumes pulmonares	35
2.1.4 Efeito do contraste na medida dos volumes pulmonares	37
2.2 Medidas dos volumes pulmonares com diferentes graus de aeração	39
2.2.1 Distribuição de gás e tecido ao longo do eixo céfalo-caudal e ântero-posterior	39
2.2.2 Cálculo da complacência respiratória regional	40
2.2.3 Medidas hemodinâmicas e respiratórias	40
2.3 Análise estatística	42
RESULTADOS	44
1 . PACIENTES	45
1.1 Efeitos da PEEP nos parâmetros cárdio-respiratórios	45
1.1.1 Em todos os pacientes	45

1.1.2 Nos 3 grupos de pacientes	45
1.2 Efeito da PEEP no volume pulmonar	49
1.2.1 Em todos os pacientes	49
1.2.2 Nos três grupos de pacientes	52
1.3 Gradientes céfalo-caudal e ântero-posterior de recrutamento e hiperdistensão alveolares induzidos pela PEEP	56
1.3.1 Em todos os pacientes	56
1.3.2 Nos três grupos de pacientes	60
1.4 Complacência respiratória regional dos lobos superiores e inferiores nos três grupos	63
1.5 Efeitos da PEEP em pacientes com SARA primária e secundária	64
DISCUSSÃO	66
1. Medidas de recrutamento alveolar induzido pela PEEP e hiperdistensão pulmonar	67
2. Recrutamento alveolar induzido pela PEEP	69
3. Hiperdistensão induzida pela PEEP	70
4. Efeitos cárdio-respiratórios da PEEP de acordo com diferenças na morfologia pulmonar	71
5. Efeitos cárdio-respiratórios da PEEP em SARA primária e secundária	72
6. Efeito do contraste na medida dos volumes pulmonares	73
CONCLUSÕES	76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
RESUMO	87
ABSTRACT	90

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Curva pressão-volume de pacientes com SARA primária (●) e secundária (○). Há diferença significativa entre as curvas. **47**
- Figura 2 - Porcentagem de variação da PaO_2 (ΔPaO_2), shunt pulmonar ($\Delta Qs/Qt$) e espaço morto alveolar ($\Delta VDA/VT$) induzida pela PEEP 10 cmH_2O em pacientes com hiperdensidades localizadas (barras brancas), combinadas (barras hachurradas) e difusas (barras pretas). O aumento da PaO_2 e queda da Qs/Qt foram significativamente diferentes entre os três grupos (interação significativa). Os dados estão expressos em média \pm EPM. **47**
- Figura 3 - Histogramas de densidade pulmonar dos lobos superiores (gráfico esquerdo) e lobos inferiores (gráfico direito) de pacientes com hiperdensidade localizada (gráfico superior), hiperdensidades difusas (gráfico do meio) e hiperdensidades combinadas (gráfico inferior) em ZEEP (○) e PEEP 10 cmH_2O (●). Cada valor representa o volume de seis compartimentos consecutivos de 5.47 HU. Os dados estão expressos em média \pm EPM. **53**
- Figura 4 - Recrutamento alveolar (gráfico superior) e hiperdistensão (gráfico inferior) induzido pela PEEP 10 cmH_2O em pacientes com hiperdensidades localizadas (barras brancas, HL), hiperdensidades combinadas (barras hachuradas, HC) e hiperdensidades difusas (barras pretas, HD) nos lobos superiores e inferiores analisados separadamente (gráficos direito e esquerdo, respectivamente). Nos lobos superiores e inferiores houve diferença significativa no recrutamento entre os três grupos. Hiperdistensão induzida pela PEEP foi significativamente diferente entre os três grupos nos lobos superiores e ausente nos lobos inferiores. Os dados estão expressos em média \pm EPM. **54**

- Figura 5 - Distribuição céfalo-caudal (gráfico esquerdo) e ântero-posterior (gráfico direito) de tecido (gráfico superior) e gás (gráfico inferior) nos pacientes (●) e voluntários sadios (○) em ZEEP. O eixo X indica à direita a distância do ápice (cm) e à esquerda a distância a partir do esterno. No último caso, cada unidade é um décimo da distância total entre o esterno e a vértebra. **57**
- Figura 6 - Distribuição regional de recrutamento alveolar induzido pela PEEP expresso ambos em valores absolutos (gráficos superiores) e porcentagem de variação (gráficos inferiores) nos eixos céfalo-caudal (gráficos esquerdos) e ântero-posterior (gráficos direitos) a partir de 48 pacientes com SARA. A linha tracejada indica o limiar do derecrutamento alveolar observado nas regiões pulmonares mais caudais. O eixo X indica à direita a distância do ápice (cm) e à esquerda a distância a partir do esterno. No último caso, cada unidade é um décimo da distância total entre o esterno e a vértebra. **58**
- Figura 7 - Distribuição regional da hiperdistensão alveolar induzida pela PEEP nos eixos céfalo-caudal (gráficos esquerdos) e ântero-posterior (gráficos direitos) a partir de 48 pacientes com SARA (gráfico superior, círculos preenchidos, dados expressos em valores absolutos) e proporção de parênquima pulmonar "distendido" caracterizado por *CT numbers* entre -900 e -800 UH (Parênquima pulmonar -900 -800 UH) a partir da capacidade residual funcional de 11 voluntários sadios (gráfico inferior, círculos vazios, dados expressos em porcentagem do volume total). O eixo X indica à direita a distância do ápice (cm) e à esquerda a distância a partir do esterno. No último caso, cada unidade é um décimo da distância total entre o esterno e a vértebra. **59**
- Figura 8 - Distribuição ântero-posterior de tecido (gráficos à esquerda) e gás (gráficos à direita) em pacientes com hiperdensidades **61**

localizadas (gráficos superiores), hiperdensidades difusas (gráficos do meio), hiperdensidades combinadas (gráficos inferiores) em ZEEP. O eixo X indica a distância da parede torácica anterior. Cada unidade é um décimo da distância total entre a parede torácica anterior e as vértebras (unidades arbitrárias). Círculos vazios representam voluntários sadios e círculos preenchidos, os pacientes.

- Figura 9 - Gradiente céfalo-caudal de tecido (gráficos à esquerda) e gás **62**
(gráficos à direita) em três grupos de pacientes em ZEEP: hiperdensidades localizadas (gráficos superiores), hiperdensidades difusas (gráficos do meio), hiperdensidades combinadas (gráficos inferiores). O eixo X indica a distância do ápice em cm. Círculos vazios representam os voluntários sadios e círculos preenchidos, os pacientes.
- Figura 10 - Distribuição regional de recrutamento alveolar induzido pela **63**
PEEP expresso em percentagem de variação ao longo do eixo céfalo-caudal para os três grupos de pacientes: pacientes com hiperdensidades localizadas (\square), hiperdensidades difusas (\square), hiperdensidades combinadas (\square). A linha tracejada indica o limiar da perda do recrutamento alveolar induzida pela PEEP.
- Figura 11 - Complacência respiratória total dos lobos superiores e **64**
inferiores computada como a relação entre a mudança no volume de gás induzida pela PEEP dividida por uma pressão de 10 cmH₂O (valor da PEEP) em pacientes com hiperdensidades localizadas (barras brancas, HL), hiperdensidades combinadas (barras hachuradas, HC) e hiperdensidades difusas (barras pretas, HD). Os dados estão expressos em média \pm EPM.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Parâmetros cardíco-respiratórios em pacientes com SARA primária e secundária (ZEEP, FiO₂ 100%). 46
- Tabela 2 - Parâmetros respiratórios em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O (FiO₂ 100 %) nos três grupos de pacientes 48
- Tabela 3 - Parâmetros hemodinâmicos em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O (FiO₂ 100 %) nos três grupos de pacientes 49
- Tabela 4 - Volumes pulmonares em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O nos três grupos de pacientes 50
- Tabela 5 - Volumes dos lobos superiores em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O nos três grupos de pacientes 55
- Tabela 6 - Volumes dos lobos inferiores em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O nos três grupos de pacientes 56
- Tabela 7 - Efeitos cardíco-respiratórios da PEEP 10 cmH₂O em pacientes com SARA primária e secundária (FiO₂ 100%). 65

LISTA DE ABREVIATURAS

C(a-v)O ₂	Diferença artério-venosa de oxigênio
CEC	Circulação extracorpórea
cmH ₂ O	Centímetro de água
CO ₂	Gás carbônico
CRF	Capacidade residual funcional
CT	Tomografia computadorizada
DP	Desvio padrão
EaO ₂	Taxa de extração de oxigênio
EPM	Erro padrão da média
ETCO ₂	CO ₂ expiratório final
FC	Frequência cardíaca
FIO ₂	Fração inspirada de oxigênio
Hb	Hemoglobina
HL	Hiperdensidade lobar
HD	Hiperdensidade difusa
HC	Hiperdensidade combinada
IC	Índice cardíaco
IDO ₂	Índice de transporte de oxigênio
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
IVO ₂	Índice de consumo de oxigênio
IWSVD	Índice de trabalho sitólico ventricular direito
Kv	Kilovolts
mA	Miliampere
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mm/s	Milímetro por segundo
mmHg	Milímetro de mercúrio

PAD	Pressão de átrio direito
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PaCO ₂	Pressão arterial de gás carbônico
PAM	Pressão arterial média
PAP0	Pressão de artéria pulmonar ocluída
PAPM	Pressão arterial pulmonar média
PEEP	Pressão positiva expiratória final
PetCo ₂	Pressão expiratória final de gás carbônico
PvO ₂	Pressão parcial de oxigênio de sangue venoso misto
Qs/Qt	Shunt pulmonar
VDA	Espaço morto alveolar
VT	Volume corrente
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SvO ₂	Saturação de oxigênio no sangue venoso misto
TC	Tomografia computadorizada
UH	Unidade Hounsfield
ZEEP	Pressão expiratória final igual a zero

INTRODUÇÃO E LITERATURA

Na década de 60, Ashbaugh e cols (1) descreveram 12 pacientes que apresentavam alterações clínicas e radiológicas semelhantes e os distinguiram de outros 272 adultos que receberam suporte ventilatório nas Unidades de Terapia Intensiva de dois hospitais no estado de Colorado, Estados Unidos da América. Esses 12 pacientes apresentaram em comum dispnéia, taquipnéia, hipoxemia grave e refratária ao uso de oxigenoterapia, diminuição da complacência pulmonar e infiltrados alveolares difusos bilaterais em suas radiografias de tórax.

Sete deles evoluíram para óbito e apresentaram ao exame anátomo-patológico: atelectasias, hemorragias, congestão e edema pulmonares e membrana hialina. Manifestações semelhantes aos quadros de insuficiência respiratória em crianças, às condições de atelectasias congestivas e aos quadros pulmonares pós-perfusão.

Alguns anos mais tarde, Petty e Asbaugh (2) apresentaram à comunidade científica um artigo que denominava aquele grupo de achados de Síndrome da Angústia Respiratória de Adultos (SARA), detalhando as características e os primeiros elementos do tratamento desta nova entidade. Desde então, esta síndrome vem sendo considerada de grande importância clínica, merecendo destaque constante em conferências e em milhares de artigos e livros.

As décadas de 70 e 80 viram a afirmação do conceito de SARA como manifestação de processo inflamatório de origem pulmonar, direta e primária ou de origem extrapulmonar, indireta e secundária. Nesta última, a agressão pulmonar resultaria do afluxo de mediadores inflamatórios pela circulação sanguínea e/ou linfática. Esta nova concepção permitiu a compreensão do aparecimento da SARA durante a evolução de outras doenças como sepse, politraumatismo, transfusões sanguíneas maciças, pancreatite aguda, embolia pulmonar, choque, fenômenos de isquemia-reperfusão, queimaduras extensas, além de outras situações como circulação extra-

corpórea, eclâmpsia e intoxicações medicamentosas (3). Permitiu, igualmente, explicar o aparecimento de falências de múltiplos órgãos após agressão pulmonar direta (4).

Os numerosos estudos sobre a natureza, importância e cinética do aparecimento dos mediadores inflamatórios não permitiram a identificação de mediadores específicos para a síndrome. A detecção precoce desses mediadores poderia conduzir à instituição de tratamento específico, rápido e eficaz. No entanto, esses estudos contribuíram para a compreensão dos mecanismos implicados na gênese da SARA, valorizando o papel dos elementos celulares (macrófagos alveolares, leucócitos polimorfonucleares, monócitos, linfócitos, plaquetas e células endoteliais) na síntese de diferentes mediadores e nas relações complexas que existem entre esses elementos (5).

Independente da forma de agressão (direta ou indireta), a SARA aparece atualmente como manifestação localizada de um processo inflamatório complexo, responsável por aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.

Sob os auspícios da Sociedade Americana do Tórax e da Sociedade Européia de Medicina Intensiva, vários encontros foram organizados a partir do início da década de noventa, na tentativa de se uniformizarem as definições, além de estabelecer metas para condução e coordenação de estudos subseqüentes.

Na Conferência de Consenso Euro-americana de 1994, Bernard e cols (6) substituíram o termo “adulto” (Síndrome da Angústia Respiratória de Adultos), definitivamente, por agudo (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda), reconhecendo o fato de que a SARA não se limitaria a adultos, como descrito por Ashbaugh e cols (1) em seu primeiro trabalho, no qual um dos pacientes com diagnóstico inicial de contusão pulmonar apresentava-se com a idade de 11 anos. Seguindo critérios recomendados por este Consenso, a Síndrome pode ser caracterizada por início agudo e persistente (dias a semanas), com queda da oxigenação arterial, apesar do uso de altas frações inspiradas de oxigênio (FIO₂) e aparecimento de infiltrados bilaterais na radiografia de tórax, excluídas

doenças pulmonares crônicas, associados a um ou mais fatores de risco.

Um dos principais critérios recomendados para caracterização de SARA é a existência de uma relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) menor que 200 mmHg, independente dos níveis de pressão expiratória final positiva (PEEP) administrados ao paciente. Outro critério é excluir o diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico neste paciente.

A escolha arbitrária de uma relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ para definir a SARA foi objeto de controvérsias. Em estudo multicêntrico coordenado por Sloane no início da década de 90 (7), 98% dos pacientes identificados como portadores de SARA apresentaram uma relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ menor ou igual a 250 mmHg, satisfazendo os critérios mais graves ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ menor ou igual 150 mmHg) um a sete dias mais tarde. Nesse estudo, a mortalidade se mostrou independente da definição utilizada. Doyle e cols (8), demonstraram que uma relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ menor ou igual a 300 mmHg permitiu a identificação de uma população com as características clínicas e mortalidade de pacientes com SARA. A partir desses estudos, o limite superior de 200 mmHg foi aceito com cautela, na tentativa de diminuir as chances de inclusão de doenças não relacionadas à SARA.

Outra definição é possível utilizando-se o escore de gravidade de lesão pulmonar seguindo critérios propostos por Murray e cols em 1988 (9). Seu grupo propôs uma definição mais uniforme de SARA, reservando o diagnóstico de SARA grave aos pacientes apresentando um escore superior a 2,5. Por ser considerado pouco específico, esse escore é mais adequado para a caracterização da presença e extensão das manifestações da lesão pulmonar aguda e para a avaliação da melhora ou piora do processo do que para o diagnóstico da doença. Esse escore envolve a análise da radiografia de tórax e da relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, dos níveis da PEEP e da complacência pulmonar, obtidos em pacientes intubados sob ventilação mecânica.

As diferentes densidades radiográficas do tórax permitem a avaliação da presença e da gravidade do edema decorrente do aumento da

permeabilidade vascular pulmonar (10), principal conseqüência da lesão aguda do parênquima pulmonar. Anormalidades nas trocas gasosas são marcadores adicionais de gravidade da lesão pulmonar, devido à pequena correlação com a extensão do edema pulmonar, sendo expressos pela relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (11).

Com o intuito de reverter ou minimizar a perda da Capacidade Residual Funcional (CRF), o uso da PEEP se faz presente na grande maioria desse grupo de pacientes, através de um aumento na insuflação pulmonar. A hiperinsuflação pulmonar inclui todas as condições nas quais, ao final da expiração, o volume do sistema respiratório é maior que a capacidade residual funcional. Em outras palavras, maior que o volume de equilíbrio observado quando todos os músculos respiratórios estão relaxados e, tanto a abertura da via aérea, quanto a superfície do tórax estão expostas à pressão atmosférica.

A hiperinsuflação pulmonar estática resulta da mudança das forças estáticas externas aplicadas ao sistema respiratório durante a expiração. O aumento resultante do volume expiratório final é ainda um volume de equilíbrio em repouso, embora maior que a CRF. Nos pacientes com ventilação mecânica, o motivo mais comum da hiperinsuflação pulmonar estática é representado pela aplicação de uma PEEP externa na abertura das vias aéreas pelo ventilador mecânico. O aumento no volume pulmonar expiratório final gerado pela PEEP é estável, qualquer que seja a duração do tempo expiratório e depende de características elásticas do sistema respiratório (12).

No escore de Murray, valor adicional de PEEP leva em consideração o fato de que alguns pacientes já estão sendo ventilados nesta modalidade no período em que a lesão do parênquima pulmonar ocorre. Nesses casos, a PEEP parece exercer efeito benéfico nas trocas gasosas. Nenhum escore é determinado se a PEEP utilizada for menor ou igual a 5 cmH_2O , considerando que esses valores são habitualmente usados em pacientes com pulmões normais, antes de qualquer lesão.

Webb et cols em 1974 já haviam demonstrado o importante papel da PEEP na prevenção / redução da lesão pulmonar. Em ratos ventilados com 10 cmH_2O de PEEP e picos de pressão das vias aéreas de 45 cmH_2O , os

autores não encontraram lesão pulmonar. No entanto, outro grupo de animais com o mesmo pico de pressão sem aplicação de PEEP apresentou edema pulmonar importante em apenas 20 minutos (13). Apesar de vários estudos desde então, o mecanismo pelo qual há proteção e benefício com o uso da PEEP ainda continua sem perfeito esclarecimento. PEEP pode sustentar a estrutura alveolar no final da expiração e, portanto, prevenir colapsos repetitivos, reduzindo as forças de deformação da parede alveolar (14, 15). O papel mais importante da PEEP é preservar a função do surfactante. Dois mecanismos básicos podem explicar a preservação do efeito do surfactante pela PEEP durante a ventilação mecânica. O primeiro é pela alteração da película de surfactante pelas mudanças na área de superfície, já sugeridas em 1972 (16). Wyszogrodski et cols demonstraram que a PEEP poderia prevenir colapso da membrana de superfície alveolar devido ao pequeno volume pulmonar em uma ventilação sem PEEP e, então, evitar alterações no surfactante endógeno, certificado em seu modelo pela medida da tensão de superfície e da complacência pulmonar (17, 18). Posteriormente, foi demonstrado que grandes mudanças na área de superfície resultariam na conversão de surfactante ativo (grandes agregados) para surfactante inativo (pequenos agregados), em decorrência da deteriorização da função do surfactante (19-21). No primeiro modelo descrito por Webb e Tierney, 10 cmH₂O de PEEP preveniram uma significativa conversão de grandes agregados em pequenos agregados comparando-se com grupo controle não ventilado (19, 22).

Um segundo mecanismo que explica como a PEEP preserva a função do surfactante é a prevenção de sua perda nas vias aéreas proximais. Em 1976, um modelo *ex-vivo* foi usado para demonstrar que a ventilação seria capaz de movimentar o surfactante dos alvéolos para as vias aéreas (23, 24). A prevenção do colapso e a manutenção do volume alveolar no final da expiração com altos níveis de PEEP preveniram a perda excessiva de surfactante nas pequenas vias aéreas por um mecanismo de “extração do alvéolo” durante a expiração. Em alguns estudos, o acúmulo de proteínas no pulmão em decorrência do influxo de edema resultaria na inativação do surfactante (25, 26).

A PEEP pôde reduzir este acúmulo de proteínas alveolar e a subsequente inativação do surfactante. Estudando o efeito de dois níveis de PEEP, Hartog et cols submetem ratos a um lavado pulmonar para remoção do surfactante endógeno em todo o pulmão (15). No primeiro grupo, a PEEP foi escolhida para prevenir hipoxemia (PEEP 8 cmH₂O) e, no outro grupo, a PEEP foi selecionada para prevenir colapso alveolar (PEEP 15 cmH₂O) durante o lavado. Embora houvesse uma quantidade similar de surfactante deixada nos pulmões de ambos os grupos, houve um aumento considerável nos níveis de proteína alveolar no grupo de menor PEEP, resultando na inativação do surfactante, assim como na deteriorização da mecânica pulmonar. Portanto, como demonstrado também por Argiras et cols, altos níveis da PEEP levariam a redução do influxo de proteína nos alvéolos, minimizando a deteriorização da mecânica pulmonar e de outros efeitos protetores (26, 27). Modelos animais têm demonstrado que ventilação com PEEP em pequenos volumes correntes resultaria em menor edema quando comparada a ventilação em zero de pressão expiratória final (ZEEP) ou grandes volumes correntes para o mesmo pico de pressão ou pressões médias das vias aéreas (28, 29) e, mais especificamente, a PEEP impede inundações alveolares. (13, 19, 22).

Quando os pacientes são intubados, ventilados mecanicamente e relaxados o suficiente para estudo, os valores de complacência respiratória estática fornecem informações úteis sobre a intensidade e curso das lesões do parênquima pulmonar (30, 31). Entretanto, não se trata de um escore essencial, pois os valores da complacência pulmonar não são facilmente disponíveis, principalmente em pacientes com anormalidades leves a moderadas.

Baseando-se nesses critérios, várias centenas de pacientes com SARA têm sido selecionados para participar de estudos multicêntricos com o objetivo de avaliar novas modalidades terapêuticas. Todos eles apresentaram resultados desiguais (32, 33), com exceção de um, baseado na adequação dos parâmetros ventilatórios com a mecânica respiratória individual (34). Uma hipótese que justifica esses resultados desapontadores poderia estar relacionada com a própria definição e diagnóstico da SARA. Tais critérios são

imprecisos, resultando na inclusão de pacientes com doenças pulmonares heterogêneas, ocultando os efeitos benéficos de algumas terapias que poderiam ser evidentes em subgrupo mais homogêneo. Tal heterogeneidade é sugerida pela observação clínica, já que alguns dos pacientes que preenchem os critérios da Conferência de Consenso Euro-americano apresentam diferenças marcantes observadas na avaliação tomográfica dos pulmões (35).

Desde a primeira descrição da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda por Asbaugh et cols em 1967 (1), a utilização da PEEP é considerada como manobra importante para reversão da hipoxemia refratária resultante da síndrome. Entretanto, seu nível ideal para cada paciente continua sendo objeto de controvérsias. Na SARA, o aumento na PaO_2 induzido pela PEEP é explicado como resultado do recrutamento alveolar, redistribuição da água pulmonar extravascular e redução do fluxo sanguíneo pulmonar nas unidades de shunt. Em meados da década de oitenta, Gattinoni et cols demonstraram que a PEEP atua principalmente como uma força em oposição à pressão exercida pelo edema pulmonar nos bronquíolos dependentes, ou seja, submetidos à região posterior ou inferior, mais dependentes da gravidade (14, 36). Como a distribuição alveolar do edema pulmonar é dependente da gravidade, a PEEP parece ser mais eficiente em recrutar áreas não dependentes em relação a áreas pulmonares dependentes (14, 37). Também por Puybasset e seu grupo de Paris foi demonstrado que o recrutamento alveolar induzido pela PEEP é mais eficiente nas regiões pulmonares céfalicas do que nas caudais, devido ao gradiente céfalo-caudal na pressão transpulmonar (38). No final da década de 90, Gattinoni et cols compararam os efeitos da PEEP em pacientes com diagnóstico de SARA pulmonar ou primária e SARA extrapulmonar ou secundária (37). No primeiro grupo, em que a SARA é desencadeada por patologias presentes no próprio órgão, há predomínio de alterações na complacência pulmonar. Por outro lado, no segundo grupo, em que a doença tem origem a partir de patologias e condições clínicas extrapulmonares, há predomínio de alterações na complacência da parede torácica. Pacientes com SARA secundária tendem a ser mais recrutados pela PEEP do que os com

diagnóstico inicial de SARA primária.

A etiologia pulmonar e extrapulmonar da SARA também seria capaz de levar a um remodelamento pulmonar focado nas alterações das fibras de colágeno e sistemas elásticos na fase exsudativa da SARA. No estudo de Negri et cols, o conteúdo de colágeno foi maior nos pulmões de pacientes com SARA pulmonar (1.23+/-0.27) em relação à extrapulmonar (0.92+/-0.39) na fase aguda da doença ($p = 0.05$), não havendo diferenças quanto ao conteúdo das fibras elásticas. O remodelamento da matriz extracelular ocorre precocemente após o desenvolvimento da lesão pulmonar aguda e parece depender do local do insulto inicial (pulmonar ou extrapulmonar) (39), mostrando haver diferenças histológicas pulmonares frente à sua etiologia.

Nossa hipótese é que os efeitos da PEEP poderiam depender da morfologia pulmonar, comparando-se a resposta da PEEP em três grupos de pacientes descritos de acordo com os aspectos de hiperdensidades observadas nos cortes tomográficos e seguindo as seguintes definições:

- Grupo HL (Hiperdensidades Localizadas): Hiperdensidades radiológicas delimitadas por estrutura anatômica, como a grande cissura;
- Grupo HD (Hiperdensidades Difusas): Hiperdensidades difusas e não delimitadas por estrutura anatômica;
- Grupo HC (Hiperdensidades Combinadas): Hiperdensidades radiológicas difusas coexistindo com hiperdensidades localizadas (40).

As análises dos efeitos da PEEP foram baseadas em tomografias computadorizadas por ser o único método que permite a possibilidade de identificação do recrutamento alveolar induzido pela PEEP dos eventos de distensão e hiperdistensão alveolares (41).

Na metade da década de oitenta, a tomografia computadorizada (TC) de tórax tornou-se disponível aos pacientes críticos. Esse aparato radiológico permitiu o entendimento de alguns dos mecanismos que determinam a distribuição de gás e tecido no parênquima pulmonar de pacientes portadores de SARA (42). Entretanto, a primeira geração de tomógrafos possibilitava um acesso limitado ao parênquima pulmonar devido ao longo tempo necessário

para aquisição de cada secção tomográfica. Um máximo de três secções poderiam ser analisadas e o grupo de Gattinoni, em Milão, Itália, sugeriu que estas seriam representativas de todo o parênquima pulmonar (14, 36, 42-49). Este método ignora o recrutamento alveolar que ocorre nas áreas pobremente aeradas e pode não refletir o recrutamento alveolar de todo o pulmão.

Na década de 90, o desenvolvimento de nova geração de tomógrafos, capazes de aquisição de imagem de maneira rápida e helicoidal, ultrapassou as antigas limitações, trazendo grande desenvolvimento ao armamento diagnóstico radiológico, no que diz respeito à detecção e caracterização de doenças torácicas. Tal técnica possibilitou a visualização de alterações morfológicas, caracterizando o parênquima pulmonar de pacientes com SARA como um todo (50). Sua grande vantagem é conseqüente à natureza da técnica, isto é, a outras áreas corporais examinadas vincula-se a aquisição de dados volumétricos durante uma simples pausa respiratória, através de região anatômica de interesse (51).

OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo levaram em conta a constante preocupação de técnicas que melhorem a condução clínica de pacientes com SARA, identificando, com critérios diagnósticos precisos, situações que levem a hiperdistensão pulmonar com seus riscos e o papel da PEEP sobre todo o pulmão. Tais objetivos foram:

1 – determinar com precisão a distribuição de gás e tecido pulmonares em pacientes com SARA, utilizando-se todo o volume pulmonar, a partir da técnica de aquisição de imagens tomográficas helicoidais, através de *software* específico, Lungview;

2 – identificar o papel da PEEP frente ao recrutamento de áreas pulmonares de acordo com o método de Gattinoni e a distribuição regional de gás e tecido nos eixos céfalo-caudal e ântero-posterior;

3 – quantificar o volume de hiperdistensão pulmonar ocasionado pela aplicação de PEEP de 10 cmH₂O.

4 – verificar se os efeitos da PEEP dependem da morfologia pulmonar, comparando-se sua resposta em três grupos de pacientes descritos de acordo com os aspectos de hiperdensidades observadas nos cortes tomográficos: Hiperdensidades Localizadas, Difusas e Combinadas.

PACIENTES E MÉTODOS

1 PACIENTES

Setenta e um pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda fizeram parte deste estudo. Foram incluídos aqueles com até 10 dias de evolução da doença, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica Prof. Pierre Viars (Departamento de Anestesiologia e Reanimação – Professor Pierre Coriat) do Grupo Hospitalar Pitié-Salpêtrière, Paris, França, entre fevereiro de 1993 e julho de 1997, após consentimento livre e esclarecido obtido de um dos familiares ou responsáveis. O protocolo de estudo de coleta de dados foi validado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina Pierre e Marie Curie - Universidade Paris IV, fazendo parte da rotina de diagnóstico de pacientes hipoxêmicos na Unidade de Reanimação.

Quanto à etiologia da SARA, pacientes foram classificados como portadores de SARA primária (pulmonar) e secundária (extrapulmonar) baseando-se na história, apresentação clínica e resultados microbiológicos pulmonares por um observador independente, sem conhecimento das medidas cárdio-respiratórias. SARA relacionada à broncopneumonia, contusão pulmonar e aspiração foram consideradas de origem primária. SARA decorrentes de choque séptico, sepses intra-abdominal e circulação extracorpórea foram consideradas de origem secundária.

2 MÉTODOS

A Síndrome de Angústia Respiratória Aguda foi definida de acordo com as recomendações da Conferência de Consenso Euro-Americana publicada em 1994 (6), como descrito.

Os critérios de inclusão foram:

- a. $\text{PaO}_2 < 200$ mmHg com FiO_2 igual a 1 e Pressão Expiratória

- Final igual a Zero (ZEEP);
- b. Hiperdensidades bilaterais na radiografia de tórax realizada no leito do paciente e
 - c. Intervalo entre o diagnóstico de SARA e o estudo menor que 10 dias.

Os critérios de exclusão foram:

- a. Pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO) maior que 18 mmHg e/ou
- b. Fração de ejeção ventricular esquerda maior que 50% estimada por ecocardiografia transesofágica.

Durante sua permanência na Unidade de Terapia Intensiva, todos os pacientes foram sedados e curarizados com administração intravenosa contínua de cloridrato de fentanil ($5 \mu\text{g}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), midazolam ($0,1 \text{ mg}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) e vecurônio ($0,05 \text{ mg}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), sendo mantidos em ventilação mecânica controlada utilizando-se o ventilador César (Taema, Antony, França). Para cada indivíduo, volume corrente e frequência respiratória foram ajustados para aquisição de valores de pressão parcial arterial de CO_2 entre 30 e 50 mmHg. Tempo inspiratório de 33% e FiO_2 de 100% foram mantidos por todo o período do estudo. A monitorização utilizada constou de cateter arterial pulmonar com termodiluição por fibra óptica (Baxter Healthcare Company, Califórnia, Estados Unidos da América) e cateter em artéria radial ou femoral para monitorização de pressão arterial sistêmica invasiva. O estudo envolveu parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e a realização de tomografias computadorizadas com pacientes na condição de pressão expiratória final igual a zero (ZEEP) e após a implementação de PEEP de 10 cm H_2O .

2.1 Tomografia computadorizada helicoidal de alta resolução

2.1.1 Aquisição da tomografia

Cada paciente foi transportado até o Departamento de Radiologia (Divisão Torácica) acompanhado por pelo menos um anestesologista. A ventilação mecânica foi oferecida usando-se um ventilador Osiris (Taema, Antony, França) especialmente designado para o transporte de pacientes críticos, fornecendo FIO₂ igual a 100%. Eletrocardiografia, oximetria de pulso e pressão arterial sistêmica invasiva foram continuamente monitorizadas usando-se monitor Propaq 104 EL (Protocol System, Chicago, Estados Unidos da América).

Os pacientes foram desconectados do ventilador por 15 segundos para obtenção dos cortes tomográficos em condição de ZEEP, o que resultou em uma dessaturação transitória e leve na maioria dos pacientes. A menor saturação de oxigênio arterial medida foi de 85%.

Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos a exame tomográfico sem contraste, realizado do ápice torácico ao diafragma, através do aparelho Tomoscan SR 7000 (Philips, Eindhoven, Holanda), utilizando-se técnica descrita por Puybasset et cols (52). Todas as imagens obtidas foram, após visualização, fotografadas em janela de 1600 UH e nível de -700 UH, usando-se intervalos de movimentação da mesa de exame igual a um centímetro. As exposições foram obtidas a 120 kV e 250 mA.

A seguir, novo exame tomográfico foi realizado com administração prévia por via intravenosa de 80 mL de contraste radiológico (Omnipaque, Nycomed, Paris, França), para diferenciar coleção fluida pleural de parênquima pulmonar consolidado.

A avaliação das tomografias incluiu cortes tomográficos finos e espiralados. Os cortes tomográficos finos consistiram de uma série de secções de 1,5 mm de espessura, espaçados de 20 mm de interseção, selecionados por meio de uma radiografia panorâmica digital torácica (*scout view*) durante período de 15 segundos de apnéia. Secções axiais contínuas de 10 mm de espessura foram reconstruídas dos dados volumétricos obtidos durante outros 15 segundos de apnéia.

A aquisição das secções finas e helicoidais foi obtida na final da expiração (volume pulmonar igual à capacidade residual funcional em apnéia) em ZEEP - com desconexão do ventilador - e 15 minutos após, aplicando PEEP de 10 cmH₂O, - por clampeamento do tubo corrugado entre o tubo endotraqueal e a peça em Y no fim da expiração. A pressão das vias aéreas foi monitorizada durante a aquisição de imagens em PEEP para certificação da manutenção de 10 cmH₂O. O exame completo foi gravado em discos ópticos, para análise subsequente.

Uma tomografia computadorizada de tórax consistindo de secções axiais contínuas de 10 mm foi realizada no final da expiração de 11 voluntários sadios em respiração espontânea com a intenção de determinar valores normais de gás e tecido ao longo dos eixos céfalo-caudal e ântero-posterior. O grupo de voluntários sadios assinou termo de consentimento e foi formado pelo autor deste trabalho e os pesquisadores envolvidos com o presente estudo (*CT scan ARDS study group*). Os resultados encontrados no grupo sadio foram parcialmente publicados em dois estudos anteriores (38, 53).

2.1.2 Classificação de acordo com a morfologia tomográfica pulmonar

Cada paciente foi classificado por um radiologista independente sem conhecimento do seu estado clínico, de acordo com as seguintes definições:

- Grupo HL (Hiperdensidades Localizadas): Hiperdensidades radiológicas delimitadas por estrutura anatômica, como a grande cissura ou septos interlobares;
- Grupo HD (Hiperdensidades Difusas): Hiperdensidades difusas e não delimitadas por estruturas anatômicas;
- Grupo HC (Hiperdensidades Combinadas): Hiperdensidades radiológicas difusas coexistindo com hiperdensidades localizadas. (40)

2.1.3 Medidas dos volumes pulmonares

Em cada secção tomográfica, seis regiões de interesse (lobos pulmonares superiores e inferiores direitos e esquerdos, derrames pleurais direito e esquerdo) foram identificadas após contorno dos pulmões direito e esquerdo e identificação da cissura maior e derrames pleurais utilizando-se o cursor do *mouse* do computador. Para manutenção da simetria entre pulmões direito e esquerdo, o lobo médio foi considerado como parte do lobo superior direito. Para cada região de interesse, o volume pulmonar total, os respectivos volumes de gás e tecido e a distribuição da aeração pulmonar foram quantificados usando-se um programa computacional especificamente desenvolvido (Lungview®, Instituto Nacional de Telecomunicações, Evry, France). Por razões técnicas (perda ou não leitura de discos ópticos), esta análise foi realizada em 48 dos 71 pacientes inicialmente incluídos (60% dos pacientes com hiperdensidades localizadas, 82% dos pacientes com hiperdensidades difusas e 66% dos pacientes com hiperdensidades combinadas).

A unidade de superfície utilizada foi o *pixel* e a unidade de volume, o *voxel*. A partir do *software Lungview®*, o volume pulmonar foi calculado como sendo o número total de *voxels* presente em uma dada região de interesse multiplicado pelo volume de *voxels*. Os respectivos volumes de gás e tecido foram mensurados usando-se o método previamente descrito por Gattinoni et cols (37) e Vieira et cols (53, 54), baseado na estreita correlação existente entre a densidade radiológica (expressa em *CT number*) e a densidade física (55). O número de pixels em cada secção foi representado pelo *CT number*. O *CT number* que caracterizou cada *voxel* individual foi expresso em Unidades *Hounsfield* (UH) e representou o coeficiente linear de atenuação dos raios-X em uma dada substância em relação ao coeficiente linear de atenuação da água, cujo coeficiente linear é de zero UH (45). Em outras palavras, o *CT number* é definido como a diferença entre o coeficiente de atenuação dos raios-X em um volume definido de material estudado e o coeficiente de atenuação da água,

dividido pelo coeficiente de atenuação da água (44). Por convenção, o *CT number* da água é zero UH. O *CT number* possui uma escala de fator de 1000 pontos, sendo o *CT number* do gás igual -1000 HU. Uma área pulmonar caracterizada por um *CT number* médio de -500 UH é considerada como sendo composta de 50% de gás e 50% de tecido. Uma área pulmonar caracterizada por um *CT number* médio de -200 UH é considerada como sendo composta de 20% de gás e 80% de tecido. Usando-se esta análise, é possível determinar o volume de gás e tecido presentes no pulmão.

A frequência de distribuição dos *CT numbers* foi computada para 256 compartimentos, de -1200 UH a +200 UH, examinando segmentos de 5,47 UH para cada compartimento por características técnicas do *software* usado na coleta dos dados (Microsoft Excel for Windows, Pacote Microsoft Office, Microsoft Corporation, Estados Unidos da América). A frequência de distribuição dos *CT numbers* de cada região de interesse foi então calculada acrescentando-se o valor absoluto de cada secção.

Em uma primeira etapa, o volume de gás e tecido para cada compartimento de 5,47 UH foi calculado usando-se as seguintes equações:

- (1) Volume do *voxel* = (tamanho do *pixel*)² x espessura da secção;
- (2) Volume total = Número de *voxels* x Volume do *voxel*;
- (3) Volume de *gás* = (- *CT* / 1000) x Volume total;
- (4) Volume de *tecido* = Volume total – Volume de ar;
- (4a) Volume de *tecido* = (1- *CT* / 1000) x Volume total (se o compartimento considerado apresentou *CT number* menor que zero UH), ou
- (4b) Volume de *tecido* = numero de *voxels* x Volume total (se o compartimento considerado apresentou *CT number* maior que zero UH);
- (5) Fração de *gás* = Volume de ar / Volume total

em que *CT* representou o *CT number* médio do compartimento analisado. Os compartimentos com *CT number* posterior a zero não foram considerados na determinação do volume de ar.

A seguir, os volumes de gás e tecido de cada porção pulmonar estudada foram calculados pela soma dos valores de todos os compartimentos

dessas porções. Em uma terceira etapa, os volumes de gás e tecido de todo o pulmão foram calculados adicionando-se os volumes das quatro regiões pulmonares de interesse (lobos direitos superior e inferior + lobos esquerdos superior e inferior). O volume pulmonar calculado ao final da expiração foi definido como Capacidade Residual Funcional (CRF). O volume pulmonar total foi padronizado como sendo a soma da CRF e do volume de tecido.

Malbouisson et cols validaram em seu trabalho a habilidade do *software Lungview* em medir o volume de água pulmonar. Um pulmão humano exsanguinado e cheio de ar foi preenchido com quantidades determinadas de água e albumina e seu volume foi comparado ao volume inicial, antes do preenchimento, ambos aferidos pelo *software*. No estudo, o *software Lungview* mediu de forma acurada o aumento de volume de água e albumina instiladas no pulmão em estudo (56).

2.1.4 Efeito do contraste na medida dos volumes pulmonares

Nos pacientes com lesão pulmonar aguda levados a estudo pulmonar tomográfico, a injeção de contraste é considerada procedimento padrão para diferenciação entre parênquima pulmonar consolidado de derrames pleurais, além de diagnóstico de abscessos pulmonares (57). Nesses pacientes com lesão pulmonar aguda, a quebra da integridade da barreira alvéolo - capilar (alterações nos endotélios pulmonares ou capilares) é responsável por um aumento na permeabilidade pulmonar, acompanhada de acúmulo de proteínas e água no interstício e alvéolo (58).

Tais alterações na barreira alvéolo-capilar podem promover perda de material de contraste para os espaços alveolares e intersticiais, com conseqüente aumento da água pulmonar extravascular. Usando-se uma análise da densidade tomográfica, tal fato pode ser medido como superestimação do tecido pulmonar, devido ao artefato de densidade provocado pelo contraste.

Com a intenção de avaliar os efeitos da injeção intravascular de contraste na medida do volume de gás e tecido em pacientes com lesão pulmonar aguda e testar a hipótese de que essa administração aumentaria o

volume de água extravascular, foram estudados 14 pacientes portadores de lesão pulmonar aguda, hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica Prof. Pierre Viars (Departamento de Anestesiologia e Reanimação – Professor Pierre Coriat) do Grupo Hospitalar Pitié-Salpêtrière, Paris, França (59).

Os pacientes foram divididos em dois grupos. No grupo 1 (n=7), as secções tomográficas foram adquiridas 30 segundos após injeção de contraste radiológico e no grupo 2 (n=7), as secções tomográficas foram obtidas antes e 15 minutos após a injeção do contraste radiológico (iobitridol; Xenetix 350, Guerbet, Roissy, França)

Frente aos efeitos de injeção do material de contraste nos volumes de gás e tecido pulmonares, a concentração de contraste na artéria pulmonar variou entre 0.3% e 2%, 30 segundos após a injeção e entre 0% e 0.07%, 15 minutos após. Os vasos pulmonares se opacificaram por contraste radiológico somente após 30 segundos posterior à injeção, enquanto que o parênquima pulmonar foi opacificado nas secções tomográficas 30 segundos e 15 minutos após administração do contraste.

A injeção de contraste aumentou o volume aparente de tecido pulmonar em 83 ± 57 mL no grupo 1 ($P = 0.02$) e 102 ± 80 mL no grupo 2 ($P = 0.01$), enquanto que o volume aparente de gás diminuiu em 86 ± 102 mL no grupo 1 ($P = 0.03$) e 90 ± 48 mL no grupo 2 ($P = 0.02$). O volume pulmonar total permaneceu inalterado em ambos os grupos. As mudanças nos volumes aparentes dos tecidos pulmonares entre os dois grupos não apresentaram mudanças significativas ($P = 0.06$).

Com esses resultados, o estudo mostrou um aumento do volume de tecido pulmonar nos 30 segundos e 15 minutos após injeção de contraste em pacientes com lesão pulmonar aguda. Este achado provavelmente se deveu a um aumento real na água pulmonar extravascular e a um aumento na densidade pulmonar produzido pelo artefato da difusão intrapulmonar do contraste. Tal efeito, não observado em pulmões saudáveis (53), provavelmente foi dependente na alteração na barreira alvéolo-capilar que permite perda extravascular do material contrastado.

2.2 Medidas dos volumes pulmonares com diferentes graus de aeração

No intuito de diferenciar zonas pulmonares com diferentes graus de ventilação, o pulmão foi dividido em quatro zonas como descrito: zonas pulmonares com densidade entre -1000 e -900 HU foram consideradas como hiperdistendidas (53); zonas pulmonares com densidade entre -900 e -500, como normalmente aeradas (43), ; zonas pulmonares com densidade entre -500 e -100, como pouco aeradas e zonas pulmonares com densidade entre -100 e +100, como não aeradas (43).

O recrutamento alveolar induzido pela PEEP foi caracterizado conforme o estudo de Gattinoni et cols (45, 60) : $\text{recrutamento alveolar (mL)} = \text{volume de áreas pulmonares não aeradas em ZEEP} - \text{volume de áreas pulmonares não aeradas em PEEP}$. Um valor positivo da diferença indica recrutamento alveolar, enquanto que um valor negativo indica perda do recrutamento. A hiperdistensão induzida pela PEEP foi caracterizada como a descrita por Vieira et cols (53): $\text{hiperdistensão (mL)} = \text{volume de áreas pulmonares hiperdistendidas após instalação da PEEP} - \text{volume de áreas hiperdistendidas em ZEEP}$.

2.2.1 Distribuição de gás e tecido ao longo do eixo céfalo-caudal e ântero-posterior

Em ZEEP, a distribuição de gás e tecido ao longo do eixo céfalo-caudal foi determinada no final da expiração nos pacientes e nos voluntários sadios usando-se secções tomográficas de 10 mm entre o ápice e base pulmonares. A distribuição de gás e tecido no eixo ântero-posterior foi determinada analisando-se uma única secção de 10 mm localizada ao nível da carina traqueal. Dez compartimentos contíguos de altura similar entre o esterno e coluna vertebral foram considerados como proposto por Gattinoni et cols (44). Metodologia similar foi usada para acessar a distribuição da hiperdistensão e recrutamento alveolar induzidos pela PEEP nos eixos céfalo-caudal e ântero-posterior.

2.2.2 Cálculo da complacência respiratória regional

O cálculo da complacência regional respiratória dos lobos superiores e inferiores foi atribuído às mudanças na capacidade residual funcional regional (CRF regional em PEEP menos CRF regional em ZEEP) dividido por 10 cmH₂O, valor da PEEP aplicada durante a aquisição tomográfica.

2.2.3 Medidas hemodinâmicas e respiratórias

Parâmetros hemodinâmicos e respiratórios foram medidos no intervalo de 12 horas da tomografia. A aferição foi realizada após um intervalo de uma hora em ZEEP e uma hora após a instalação de PEEP de 10 cmH₂O. Os métodos usados para medida dos parâmetros cardio-respiratórios foram bem definidos e realizados de acordo com protocolos padronizados seguidos em todas as coletas. As pressões arterial e pulmonar foram simultaneamente medidas usando-se cânula intra-arterial e cateter de artéria pulmonar (Baxter Healthcare Co, Irvine, EUA) conectados a dois transdutores de pressão calibrados (91 DPT-308 ; Mallinckrodt) que foram zerados e posicionados na linha axilar média. Em todos os pacientes, pressões arteriais sistêmica e pulmonar, frequência cardíaca (FC), cardiografia, pressão traqueal (Paw) medida na porção proximal do tubo endotraqueal, fluxo de gás e volume corrente (VT) aferido usando-se pneumotacógrafo aquecido e calibrado Hans Rudolph 3700 (Hans Rudolph, Inc, Kansas, Estados Unidos da América) foram simultânea e continuamente gravados em um aparelho Gould ES 1000.

Entre 1993 a 1995, pressões arteriais sistêmica e pulmonar, pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO), pressão atrial direita (PAD), VT, Paw e fluxo de gás foram medidos e gravados em papel com velocidade de 50 mm/s. Pressão arterial média (PAM) foi calculada como $1/3 \text{ PAS} + 2/3 \text{ PAD}$. A pressão arterial pulmonar média (PAPM) foi medida por planimetria como a média de quatro medidas realizadas no fim da expiração. PAPO e PAD também foram medidas no fim da expiração. O débito cardíaco foi medido usando-se

técnica de termodiluição com computador à beira do leito que permitiu a gravação de cada curva de termodiluição (Oximetric 3 SO₂/CO Computer). Quatro injeções seriadas de 10 mL de solução de glicose a 5% a temperatura ambiente realizadas durante o ciclo respiratório foram utilizadas para se evitarem erros relacionados ao uso de líquido termodiluyente frio e compensar as variações do débito cardíaco relacionadas às fases inspiratórias e expiratórias em ventilação com pressão positiva contínua (61).

Durante os anos de 1996 e 1997, os parâmetros foram gravados em modelos de alta frequência de 100 Hz em sistema de aquisição e análise MP100 WS data acquisition system (Biopac Systems Inc, Goleta, Estados Unidos da América) com computador Quadra 610 Macintosh (Apple Computer Inc, Cupertino, Estados Unidos da América) conectado à parte analógica do monitor hemodinâmico MerlinTM (Hewlett-Packard, Palo Alto, Estados Unidos da América). Através do software AcqKnowledgeTM incluído no sistema MP100 WS, FC, PAM, PAPM, PAPO e PAD foram mensuradas. Índice cardíaco foi aferido através de técnica de termodiluição semicontínua (CCO/SvO₂/VIPTMTD catheter, Baxter Healthcare Co, Irvine, Estados Unidos da América).

Em todos os pacientes, amostras de sangue arterial sistêmico e pulmonar foram simultaneamente coletadas durante 1 minuto após a medida do débito cardíaco (após descartar amostra inicial de 10 mL, evitando-se contaminação com heparina). pH arterial, PaO₂, PvO₂ e PaCO₂ foram medidos usando-se analisador de gases IL BGE (Instrumentation Laboratory, Milão, Itália). Concentrações de hemoglobina e meta-hemoglobina e saturações arteriais e venosas mistas de oxigênio (SaO₂ and SvO₂) foram medidas através de hemoxímetro calibrado OSM3 (Radiometer, Copenhague, Dinamarca). Amostras de sangue arterial e sangue venoso misto que apresentaram concentrações de hemoglobina diferindo-se mais que 0.1 g/100 ml foram consideradas diluídas acidentalmente e a maior concentração de hemoglobina foi usada para cálculo do conteúdo de oxigênio. Fórmulas padrões foram usadas para cálculo do índice cardíaco (IC), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), índice de trabalho

ventricular direito (ITVD), shunt pulmonar (Q_s/Q_t), diferença artério-venosa de oxigênio ($C(a-v)O_2$), transporte de oxigênio (DO_2), taxa de extração de oxigênio (EaO_2) e consumo de oxigênio (VO_2).

Em 67 pacientes, CO_2 expirado foi medido usando-se capnômetro infravermelho não aspirativo calibrado 47210A (Hewlett-Packard, Estados Unidos da América) posicionado entre a porção proximal do tubo endotraqueal e a peça em Y do ventilator. Curvas de CO_2 expirado foram continuamente gravadas no aparelho Gould ES 1000 em uma velocidade de 1 mm/s e/ou no sistema de aquisição de dados MP100 WS. Após coleta simultânea de sangue arterial, a relação de espaço morto alveolar (V_{DA}) para V_T foi calculada como sendo: $V_{DA}/V_T = 1 - (P_{ET}CO_2 / PaCO_2)$ em que $P_{ET}CO_2$ foi o valor do CO_2 no final da expiração medido no plateau usando-se o capnômetro. As curvas de CO_2 expirado foram gravadas em papel com velocidade de 50 mm/s e somente os traçados que demonstraram um plateau expiratório final bem definido, representados por um valor de CO_2 constante por mais 0.5 segundo no final da expiração, foram usados para determinação da $P_{ET}CO_2$. Em quatro pacientes, V_{DA}/V_T não foi calculado porque nenhum plateau pôde ser identificado nas curvas de CO_2 expiratório. Devido à associação de falência respiratória aguda com anormalidades na circulação vascular pulmonar (trombo local e vasoconstrição pulmonar), V_{DA}/V_T é melhor índice para diagnóstico de tais lesões pulmonares do que o cálculo do espaço morto fisiológico calculado pela equação de Bohr que leva em consideração os espaços mortos anatômicos e instrumental (62).

2.3 Análise estatística

Comparação entre os grupos foi realizada por análise de variância “two-way” para cada fator do grupo (hiperdensidades localizadas, difusas e combinadas) e medidas repetidas (ZEEP e PEEP). Quando a medida repetida ou a interação foi significativa, o efeito da PEEP foi testado em cada grupo por teste t de Student para dados pareados. Todos os dados no texto e tabelas

foram apresentados como média \pm DP a não ser que estejam especificados. A análise estatística foi realizada usando-se *Statview 4.0.2* e *SuperANOVA statistical software* (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, Estados Unidos da América). O nível de significância foi fixado em 5%.

RESULTADOS

1 PACIENTES

Entre os 71 pacientes incluídos no estudo, 59 eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino (idade = 56 ± 17 anos.; altura = 173 ± 8 cm; peso = 81 ± 14 kg). Quarenta e seis pacientes foram admitidos após serem submetidos a grandes cirurgias, 20 após politraumatismos e 5 portadores de patologias clínicas em fase aguda. A SARA foi considerada primária em 49 pacientes (broncopneumonia = 35 ; contusão pulmonar = 7 ; aspiração = 7), secundária em 20 pacientes (circulação extracorpórea = 4; sepse intra-abdominal = 1; sepse extra-abdominal = 15) e de ambas as origens em dois pacientes. A tabela 1 mostra as características cárdio-respiratórias dos pacientes com SARA primária e secundária. Pacientes com SARA primária eram mais jovens e mais hipoxêmicos do que os com SARA secundária. Como demonstrado na figura 1, a curva pressão-volume de pacientes com SARA primária foi significativamente deslocada para direita quando comparada aos pacientes com SARA secundária (significância estatística).

1.1 Efeitos da PEEP nos parâmetros cardio-respiratórios

1.1.1 Em todos os pacientes:

Como mostrado nas tabelas 2 e 3, a PEEP aumentou significativamente PaO_2 , diferença artério-venosa, pressão atrial direita e pressão de artéria pulmonar ocluída e diminuiu Q_s/Q_t , $PaCO_2$, relação espaço morto alveolar por volume corrente e índice cardíaco.

1.1.2 Nos 3 grupos de pacientes:

A amplitude dos efeitos da PEEP na PaO_2 e Q_s/Q_t foram significativamente diferentes nos três grupos. Como demonstrado na figura 2, os

efeitos da PEEP na PaO₂ e Qs/Qt foram mais pronunciados em pacientes com hiperdensidades difusas do que em pacientes com hiperdensidades localizadas e combinadas. E os de hiperdensidade combinadas mais pronunciados quando comparados aos de hiperdensidades localizadas (interação significativa). Apesar de não significativo, quadro semelhante foi observado na relação VDA/VT. Em pacientes com hiperdensidades localizadas e combinadas, nenhum desses parâmetros foi modificado significativamente pela PEEP (exceto PAPO em pacientes com hiperdensidades localizadas e combinadas).

Tabela 1: Parâmetros cárdio-respiratórios em pacientes com SARA primária e secundária (ZEEP, FiO₂ 100%).

Dados Respiratórios	SARA Primária (n=49)	SARA Secundária (n=20)	Dados Cardiovasculares	SARA Primária (n=49)	SARA Secundária (n=20)
Idade	53 ± 18	62 ± 13*	IC, L·min ⁻¹ ·m ⁻²	4.1 ± 1.7	3.3 ± 1.0
Sobrevida	45%	55%	C(a-v)O ₂ , vol/100 mL	3.1 ± 0.9	3.5 ± 0.8
PaO ₂ , mmHg	85 ± 34	107 ± 48*	PAD, mmHg	8 ± 4	8 ± 4
Qs/Qt, %	48 ± 10	42 ± 11*	PAPM, mmHg	9 ± 4	9 ± 4
PaCO ₂ , mmHg	46 ± 9	44 ± 8	IRVS, dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²	1706 ± 780	1824 ± 591
VDA/VT, %	39 ± 14	36 10	PAM, mmHg	82 ± 16	77 ± 14
CRF (mL)	1483 ± 690	1759 ± 744	PAPM, mmHg	28 ± 9	26 ± 7
Tecido pulmonar (mL)	1650 ± 484	1658 ± 411	IRVP, dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²	439 ± 299	419 ± 169

Os parâmetros derivados da análise do programa Lungview foram obtidos em 16 pacientes com SARA primária e 32 pacientes com SARA secundária. * = P<0.05 versus patients com SARA primária.

Definição de abreviações: C(a-v)O₂ = Diferença artério-venosa de oxigênio; CRF = capacidade residual funcional; IC = índice cardíaco; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = Pressão arterial de gás carbônico; PAD = Pressão de átrio direito; PAM = pressão arterial média; PAPM = pressão arterial pulmonar média; PAPO = Pressão arterial pulmonar ocluída; Qs/Qt = shunt pulmonar; VDA/VT = espaço morto alveolar.

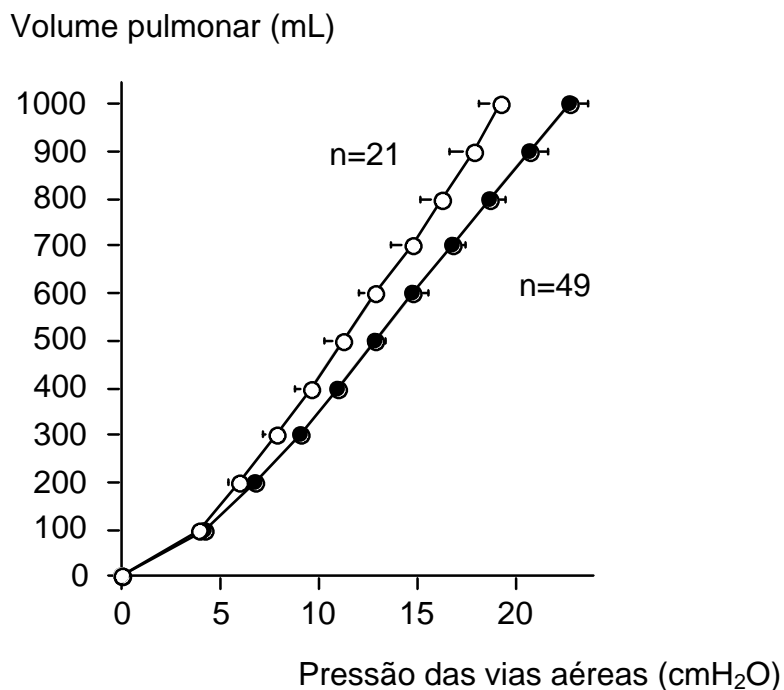


Figura 1: Curva pressão-volume de pacientes com SARA primária (●) e secundária (○). Há diferença significativa entre as curvas.

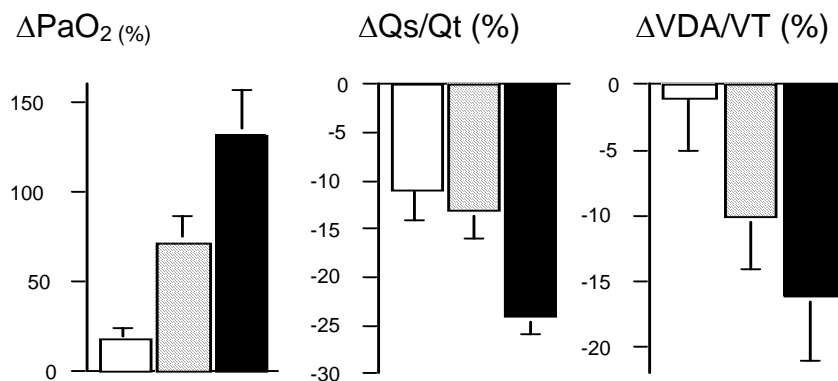


Figura 2: Porcentagem de variação da PaO_2 (ΔPaO_2), shunt pulmonar ($\Delta Qs/Qt$) e espaço morto alveolar ($\Delta VDA/VT$) induzida pela PEEP 10 cmH_2O em pacientes com hiperdensidades localizadas (barras brancas), combinadas (barras hachuradas) e difusas (barras pretas). O aumento da PaO_2 e queda da Qs/Qt foram significativamente diferentes entre os três grupos (interação significativa). Os dados estão expressos em média \pm EPM.

Tabela 2: Parâmetros respiratórios em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O (FiO₂ 100 %) nos três grupos de pacientes

		HL (n=26)	HD (n=16)	HC (n=29)	ANOVA Grp PEEP Int		
PaO ₂ , mmHg	ZEEP	110 ± 39	76 ± 42	82 ± 30			
	PEEP	125 ± 49*	168 ± 88*	137 ± 69*	NS	0.0001	0.0001
Hb, g·dl ⁻¹	ZEEP	10.2 ± 2.0	9.3 ± 1.3	9.3 ± 1.6			
	PEEP	10.2 ± 1.9	9.2 ± 1.4	9.2 ± 1.6	NS	NS	NS
PvO ₂ , mmHg	ZEEP	40.8 ± 8.8	38.2 ± 7.2	38.2 ± 5.2			
	PEEP	38.1 ± 7.4	41.9 ± 10.6	39.6 ± 6.1	NS	NS	0.007
SvO ₂ , %	ZEEP	69.4 ± 10.2	64.7 ± 16.0	67.3 ± 9.0			
	PEEP	68.1 ± 9.7	69.5 ± 9.2	68.9 ± 8.9	NS	NS	NS
Qs/Qt, %	ZEEP	41.7 ± 11.6	51.7 ± 11.0	47.3 ± 8.9			
	PEEP	36.4 ± 7.6*	38.8 ± 7.1*	40.7 ± 8.8*	0.036	0.001	0.003
IDO ₂ , mL·min ⁻¹ ·m ⁻²	ZEEP	423 ± 107	447 ± 179	475 ± 175			
	PEEP	397 ± 99	441 ± 117	452 ± 172	NS	0.03	NS
IVO ₂ , mL·min ⁻¹ ·m ⁻²	ZEEP	111 ± 36	124 ± 49	125 ± 42			
	PEEP	117 ± 31	115 ± 41	119 ± 41	NS	NS	NS
EaO ₂ , %	ZEEP	27.1 ± 8.6	29.9 ± 10.8	27.8 ± 7.9			
	PEEP	30.3 ± 7.8*	26.4 ± 7.4	28.0 ± 8.6	NS	NS	0.001
C(a-v)O ₂ , vol/100ml	ZEEP	3.6 ± 1.2	3.1 ± 0.7	3.1 ± 0.8			
	PEEP	4.0 ± 1.0*	3.2 ± 1.0	3.3 ± 0.9	0.037	0.001	NS
PaCO ₂ , mmHg	ZEEP	42.5 ± 6.3	49.1 ± 11.4	46.5 ± 8.2			
	PEEP	42.2 ± 6.2	46.5 ± 12*	45.2 ± 8.5*	NS	0.003	NS
ETCO ₂ , mmHg	ZEEP	27.6 ± 6.5	25.1 ± 7.8	29.9 ± 6.2			
	PEEP	27.4 ± 5.4	26.4 ± 8.5	30.3 ± 6.8	NS	NS	NS
VDA/VT, %	ZEEP	35.6 ± 12.8	49.6 ± 12	35.5 ± 9.7			
	PEEP	35.1 ± 10.4	44.1 ± 13*	32.7 ± 9.9*	0.001	0.002	NS

ANOVA: análise de variância. O valor de P dado na coluna " ANOVA " indica respectivamente o valor de P do fator grupo (Grp), de medidas repetidas ZEEP-PEEP (PEEP) e da interação entre eles (Int) usando-se ANOVA 2-way. *: diferença significativa de ZEEP (P<0.05). Definição de abreviações: EaO₂ = Taxa de extração de oxigênio; C(a-v)O₂ = diferença artério-venosa de oxigênio; CSvO₂ = saturação venosa mista de oxigênio; Hb = hemoglobina; HL = hiperdensidade localizada; HD = hiperdensidade difusa; HD = hiperdensidade combinada; IDO₂ = índice de transporte de oxigênio; IVO₂ = índice de consumo de oxigênio; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = Pressão arterial de gás carbônico; PvO₂ = Pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto; Qs/Qt = shunt pulmonar; Vda/Vt = relação do espaço morto alveolar pelo volume corrente.

Tabela 3: Parâmetros hemodinâmicos em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O (FiO₂ 100 %) nos três grupos de pacientes

		HL (n=26)	HD (n=16)	HC (n=29)	ANOVA Grp PEEP Int		
PAPM, mmHg	ZEEP	27 ± 10	29 ± 7	29 ± 8			
	PEEP	28 ± 9	29 ± 6	29 ± 7	NS	NS	NS
IRVP, dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²	ZEEP	473 ± 283	408 ± 176	446 ± 333			
	PEEP	493 ± 258	425 ± 145	460 ± 275	NS	NS	NS
PAD, mmHg	ZEEP	8.2 ± 4.3	8.5 ± 4.7	7.5 ± 4.2			
	PEEP	9.3 ± 3.4*	9.1 ± 4.7	8.4 ± 3.6	NS	0.003	NS
IWSVD, g·m ⁻²	ZEEP	9.7 ± 5.1	11.1 ± 4.3	11.9 ± 5.5			
	PEEP	9.4 ± 5.0	10.5 ± 4.7	11.4 ± 5.6	NS	NS	NS
PAM, mmHg	ZEEP	82 ± 15	82 ± 16	79 ± 14			
	PEEP	80 ± 14	85 ± 13	77 ± 12	NS	NS	NS
IRVS, dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²	ZEEP	1955 ± 681	1635 ± 671	1570 ± 734			
	PEEP	2036 ± 592	1859 ± 748	1668 ± 749*	NS	0.047	NS
PAPO, mmHg	ZEEP	9.3 ± 4.5	10.2 ± 4.4	8.9 ± 4.1			
	PEEP	11.1 ± 3.8*	10.6 ± 3.5	9.7 ± 4.2*	NS	0.001	0.011
FC, min ⁻¹	ZEEP	87 ± 20	101 ± 18	99 ± 18			
	PEEP	89 ± 21	99 ± 18	94 ± 18	NS	NS	NS
IC, L·min ⁻¹ ·m ⁻²	ZEEP	3.2 ± 1.1	4.1 ± 1.7	4.2 ± 1.7			
	PEEP	3.0 ± 1.0*	3.6 ± 1.1*	3.8 ± 1.6*	NS	0.001	NS

ANOVA: análise de variância. O valor de P dado na coluna "ANOVA" indica respectivamente o valor de P do fator grupo (Grp), de medidas repetidas ZEEP-PEEP (PEEP) e da interação entre eles (Int) usando-se ANOVA 2-way. *: diferença significativa de ZEEP (P<0.05).

Definição de abreviações: IC = índice cardíaco; FC = frequência cardíaca; HL = hiperdensidade localizada; HD = hiperdensidade difusa; HD = hiperdensidade combinada; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; IWSVD = índice de trabalho sistólico ventricular direito; PAD = pressão de átrio direito; PAM = pressão arterial média; PAPM = pressão arterial pulmonar média; PAPO = pressão arterial pulmonar ocluída;

1.2 Efeito da PEEP no volume pulmonar

1.2.1 Em todos os pacientes:

Como demonstrado na tabela 4, uma PEEP de 10 cmH₂O aumentou CRF em 652 ± 298 mL. Este aumento foi mais pronunciado nos lobos

superiores do que nos inferiores (491 ± 255 mL versus 161 ± 154 mL, $P < 0.001$).

Tabela 4: Volumes pulmonares em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O nos três grupos de pacientes

		HL (n=15)	HD (n=14)	HC (n=19)	ANOVA Grp PEEP Int		
Volume total, mL	ZEEP	2860 ± 626	2362 ± 604	2373 ± 686			
	PEEP	3534 ± 776*	2872 ± 718*	3038 ± 918*	NS	0.0001	NS
Derrame pleural, mL	ZEEP	293 ± 271	250 ± 229	319 ± 406			
	PEEP	311 ± 278	296 ± 230	330 ± 410	NS	0.01	NS
Volume de gás, mL	ZEEP	1314 ± 394	553 ± 237	773 ± 326			
	PEEP	2010 ± 584*	1060 ± 426*	1406 ± 508*	0.0001	0.0001	NS
Volume de tecido, mL	ZEEP	1546 ± 368	1809 ± 477	1600 ± 450			
	PEEP	1524 ± 346	1812 ± 498	1632 ± 500	NS	NS	NS
Áreas de hiperdistensão pulmonar, mL	ZEEP	3 ± 5	1 ± 3	4 ± 9			
	PEEP	50 ± 102*	3 ± 4	21 ± 28*	NS	0.008	0.048
Áreas normalmente aeradas, mL	ZEEP	1590 ± 498	367 ± 262	806 ± 435			
	PEEP	2410 ± 699*	968 ± 616*	1621 ± 613*	0.0001	0.0001	NS
Áreas pobrememente aeradas, mL	ZEEP	555 ± 170	1025 ± 345	703 ± 240			
	PEEP	444 ± 93	1315 ± 274	697 ± 297	0.0001	NS	0.0001
Áreas não-aeradas, mL	ZEEP	712 ± 300	968 ± 373	860 ± 340			
	PEEP	630 ± 261*	585 ± 368*	699 ± 310*	NS	0.0001	0.0001

ANOVA: análise de variância. O valor de P dado na coluna "ANOVA" indica respectivamente o valor de P do fator grupo (Grp), de medidas repetidas ZEEP-PEEP (PEEP) e da interação entre eles (Int) usando-se ANOVA 2-way. *: diferença significativa de ZEEP ($P < 0.05$).

Definição de abreviações: HL = hiperdensidade localizada; HD = hiperdensidade difusa; HD = hiperdensidade combinada

A complacência respiratória total dos lobos superiores foi maior do que a dos lobos inferiores (49 ± 25 mL versus 16 ± 15 mL. cmH₂O⁻¹, $P < 0.001$). Levando-se em consideração todos os pacientes, o volume de tecido não sofreu alteração significativa após implementação da PEEP. Considerando-se dados individuais, o volume de tecido diminuiu em 42% nos pacientes (alteração média = -118 ± 30 mL) e aumentou nos 58% restantes (alteração média = $+ 95 \pm 12$

mL). A pressão capilar pulmonar e a pressão de átrio direito foram maiores no grupo de pacientes no qual o volume de tecido diminuiu com PEEP, comparando-se com o grupo de pacientes no qual o volume de tecido aumentou com a PEEP (11 ± 4 mmHg versus 8 ± 3 mmHg e 9 ± 4 mmHg versus 7 ± 3 mmHg, $P=0.01$). Por outro lado, os dois grupos foram semelhantes para todos os outros parâmetros medidos em ZEEP.

A PEEP diminuiu o volume de áreas pulmonares não-aeradas em 185 ± 179 mL. Em média, o volume de áreas pobremente aeradas não mudou significativamente após a instalação da PEEP. O recrutamento induzido pela PEEP foi similar nos lobos superiores e inferiores (104 ± 112 mL versus 81 ± 108 mL, NS). O recrutamento alveolar induzido pela PEEP nos lobos inferiores foi significativamente correlacionado com seu volume pulmonar residual de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Recrutamento Alveolar (mL)} = 0.16 \times \text{volume pulmonar residual (mL)} - 24 \text{ mL}$$
$$r = 0.46; P = 0.0001$$

Esta correlação não foi observada nos lobos superiores. Trinta e um (44%) dos 96 lobos inferiores isolados que foram analisados apresentaram “atelectasias mecânicas”, caracterizadas por uma redução importante na CRF sem qualquer excesso de tecido (CRF = 28 ± 27 mL e volume de tecido = 229 ± 40 mL em pacientes versus CRF = 455 ± 153 mL e volume de tecido = 241 ± 47 mL em voluntários sadios). Os restantes 65 lobos inferiores (56%) demonstraram “atelectasias inflamatórias”, caracterizadas por uma importante redução na CRF com concomitante excesso de tecido (CRF = 93 ± 74 mL e volume de tecido = 434 ± 136 mL). O recrutamento alveolar induzido pela PEEP foi mais pronunciado nos lobos inferiores com “atelectasias inflamatórias” do que nos lobos inferiores com “atelectasias mecânicas” (61 ± 67 mL versus 10 ± 53 mL, $P < 0.0001$).

Em 26 pacientes (54%), o recrutamento alveolar induzido pela PEEP foi associado com hiperdistensão alveolar. A hiperdistensão foi observada exclusivamente nos lobos superiores (37 ± 100 mL em lobos superiores versus 1

± 5 mL em lobos inferiores, $P < 0.05$). A hiperdistensão foi significativamente correlacionada com o volume de parênquima pulmonar caracterizado por uma densidade tomográfica variando entre -900 UH e -800 UH (parênquima_{-900;-800 UH}) em ZEEP de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Volume de hiperdistensão (mL)} = 0,42 \times \text{parênquima}_{-900;-800 \text{ HU}} \text{ (mL)} - 18 \text{ mL}$$
$$r = 0,9; P < 0.0001$$

Esta equação indica que cerca de 40% do pulmão caracterizado por uma densidade radiológica entre -900 UH e -800 UH em ZEEP tende a sofrer hiperdistensão após a instalação da PEEP de $10 \text{ cmH}_2\text{O}^{-1}$.

1.2.2 Nos três grupos de pacientes:

A figura 3 demonstra os histogramas de densidade caracterizando lobos superiores e inferiores de pacientes com hiperdensidades localizadas, combinadas e difusas nas condições de ZEEP e PEEP. As tabelas 4, 5 e 6 mostram os correspondentes volumes pulmonares. Em ZEEP, os histogramas de densidade dos lobos superiores apresentaram diferenças marcantes entre os três grupos: unimodal com pico localizado em -750 UH em pacientes com hiperdensidades localizadas, unimodal com pico localizado em 0 UH em pacientes com hiperdensidades difusas e bimodal em pacientes com hiperdensidades combinadas. Em contraste, os histogramas de densidade dos lobos inferiores apresentaram aspecto similar nos três grupos de pacientes.

A única diferença foi que o volume de áreas pulmonares pobremente aeradas é maior em pacientes com hiperdensidades difusas do que em pacientes com hiperdensidades localizadas e com hiperdensidades combinadas. Como mostrado na figura 4, em ambos os lobos superior e inferior, o recrutamento alveolar induzido pela PEEP foi maior em pacientes com hiperdensidades difusas, menor em pacientes com hiperdensidades localizadas

e intermediária em pacientes com hiperdensidades combinadas. Por outro lado, hiperdistensão alveolar induzida pela PEEP, observada exclusivamente nos

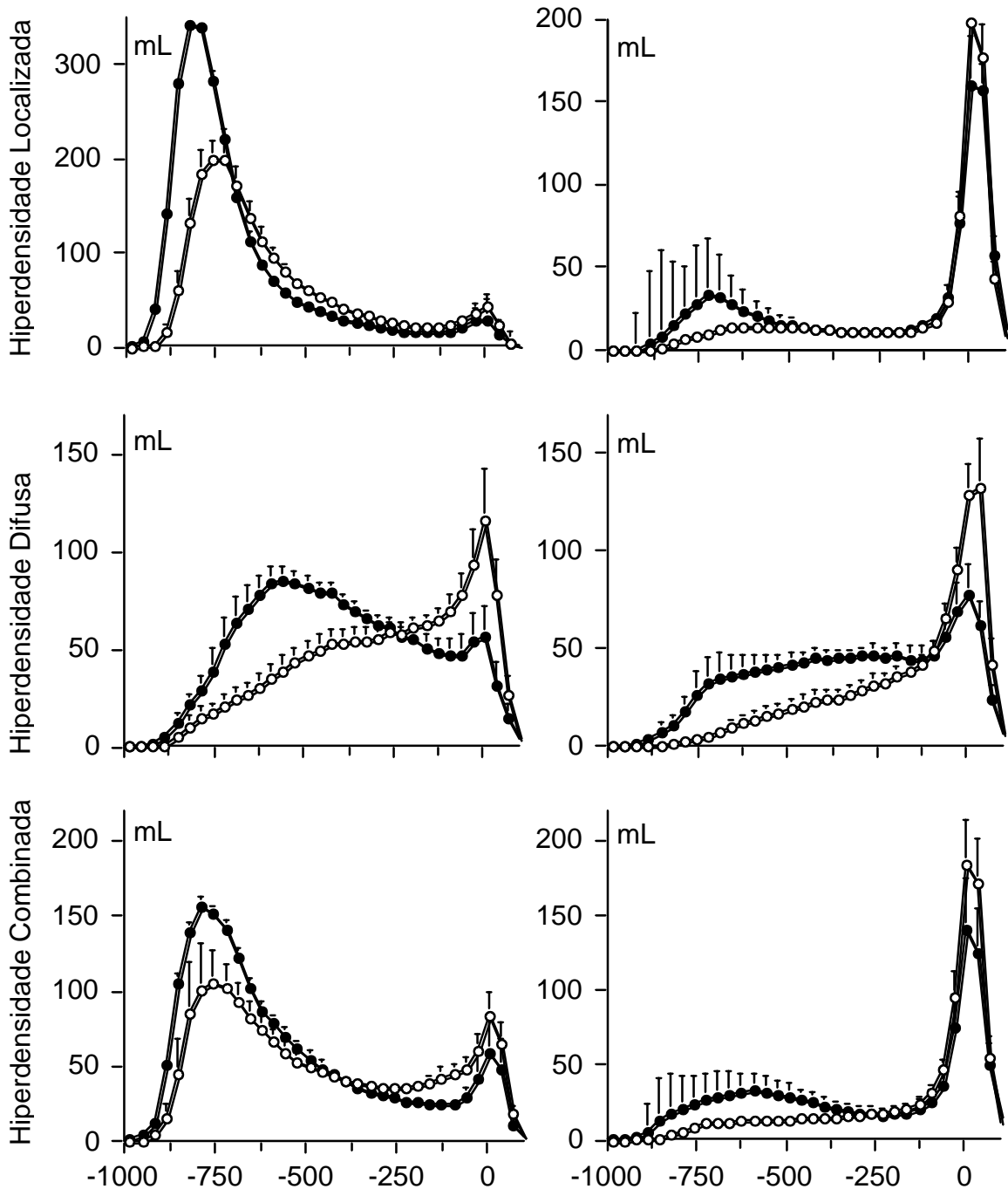


Figura 3: Histogramas de densidade pulmonar dos lobos superiores (gráfico esquerdo) e lobos inferiores (gráfico direito) de pacientes com hiperdensidade localizada (gráfico superior), hiperdensidades difusas (gráfico do meio) e hiperdensidades combinadas (gráfico inferior) em ZEEP (○) e PEEP 10 cmH₂O (●). Cada valor representa o volume de seis compartimentos consecutivos de 5.47 HU. Os dados estão expressos em média ± EPM.

lobos superiores, foi maior em pacientes com hiperdensidades localizadas, intermediária em pacientes com hiperdensidades combinadas e ausente em pacientes com hiperdensidades difusas. Em pacientes com hiperdensidades localizadas e com hiperdensidades combinadas, hiperdistensão predominou nas regiões pulmonares cefálicas e não-depedentes.

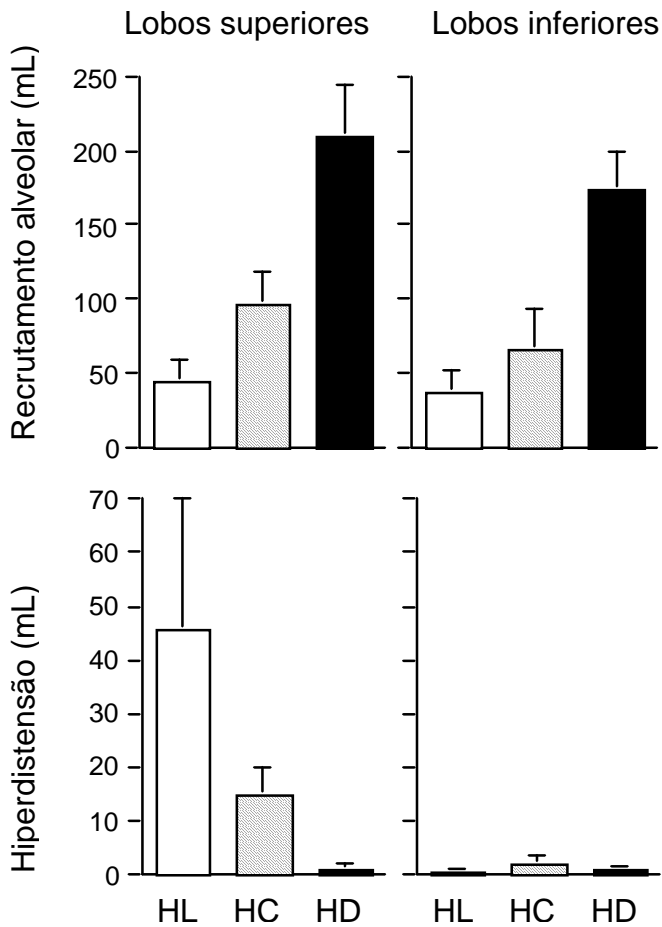


Figura 4: Recrutamento alveolar (gráfico superior) e hiperdistensão (gráfico inferior) induzido pela PEEP 10 cmH₂O em pacientes com hiperdensidades localizadas (barras brancas, HL), hiperdensidades combinadas (barras hachuradas, HC) e hiperdensidades difusas (barras pretas, HD) nos lobos superiores e inferiores analisados separadamente (gráficos direito e esquerdo, respectivamente). Nos lobos superiores e inferiores houve diferença significativa no recrutamento entre os três grupos. Hiperdistensão induzida pela PEEP foi significativamente diferente entre os três grupos nos lobos superiores e ausente nos lobos inferiores. Os dados estão expressos em média ± EPM.

Tabela 5: Volumes dos lobos superiores em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O nos três grupos de paciente

		HL (n=15)	HD (n=14)	HC (n=19)	ANOVA Grp PEP Int		
Volume Total, mL	ZEEP	2037 ± 562	1413 ± 369	1501 ± 435			
	PEEP	2610 ± 583*	1671 ± 495*	1967 ± 584*	0.0001	0.0001	0.003
Volume de gás, mL	ZEEP	1184 ± 376	389 ± 169	635 ± 287			
	PEEP	1781 ± 496*	673 ± 279*	1099 ± 401*	0.0001	0.0001	0.0006
Volume de tecido, mL	ZEEP	853 ± 244	1024 ± 296	866 ± 220			
	PEEP	829 ± 172	998 ± 295	868 ± 239	NS	NS	NS
Áreas de hiperdistensão pulmonar, mL	ZEEP	3 ± 5	1 ± 2	3 ± 9			
	PEEP	49 ± 99*	2 ± 4	19 ± 28*	NS	0.001	0.047
Áreas normalmente aeradas, mL	ZEEP	1468 ± 481	275 ± 188	698 ± 387			
	PEEP	2154 ± 573*	639 ± 364*	1301 ± 490*	0.0001	0.0001	0.004
Áreas pobremente aeradas, mL	ZEEP	406 ± 162	676 ± 245	489 ± 164			
	PEEP	292 ± 52*	779 ± 210*	433 ± 178	0.0001	NS	0.0006
Áreas não-aeradas, mL	ZEEP	160 ± 140	460 ± 255	310 ± 173			
	PEEP	115 ± 139*	250 ± 202*	214 ± 153*	0.005	0.0001	0.0001

ANOVA: análise de variância. O valor de P dado na coluna "ANOVA" indica respectivamente o valor de P do fator grupo (Grp), de medidas repetidas ZEEP-PEEP (PEEP) e da interação entre eles (Int) usando-se ANOVA 2-way. *: diferença significativa de ZEEP (P<0.05).

Definição de abreviações: HL = hiperdensidade localizada; HD = hiperdensidade difusa; HD = hiperdensidade combinada

Tabela 6: Volumes dos lobos inferiores em ZEEP e PEEP 10 cmH₂O nos três grupos pacientes

		HL (n=15)	HD (n=14)	HC (n=19)	ANOVA Grp PEEP Int		
Volume Total, mL	ZEEP	823 ± 286	949 ± 295	872 ± 353			
	PEEP	924 ± 430*	1201 ± 377*	1071 ± 486*	NS	0.0001	NS
Volume de gás, mL	ZEEP	131 ± 103	164 ± 111	138 ± 87			
	PEEP	229 ± 212*	387 ± 236*	307 ± 212*	NS	0.0001	NS
Volume de tecido, mL	ZEEP	693 ± 238	785 ± 227	734 ± 282			
	PEEP	695 ± 245	814 ± 272	764 ± 304	NS	NS	NS
Áreas de hiperdistensão pulmonar, mL	ZEEP	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 1			
	PEEP	1 ± 2	1 ± 2	2 ± 8	NS	NS	NS
Áreas normalmente aeradas, mL	ZEEP	122 ± 117	92 ± 104	108 ± 88			
	PEEP	256 ± 269*	329 ± 335*	320 ± 238*	NS	0.0001	NS
Áreas pobremente aeradas, mL	ZEEP	149 ± 105	349 ± 201	214 ± 139			
	PEEP	152 ± 92	536 ± 190*	264 ± 172	0.0001	0.0002	0.001
Áreas não-aeradas, mL	ZEEP	552 ± 200	508 ± 184	550 ± 218			
	PEEP	515 ± 162	334 ± 201*	485 ± 199	NS	0.0001	0.001

ANOVA: análise de variância. O valor de P dado na coluna " ANOVA " indica respectivamente o valor de P do fator grupo (Grp), de medidas repetidas ZEEP-PEEP (PEEP) e da interação entre eles (Int) usando-se ANOVA 2-way. *: diferença significativa de ZEEP (P<0.05).

Definição de abreviações: HL = hiperdensidade localizada; HD = hiperdensidade difusa; HD = hiperdensidade combinada

1.3 Gradientes céfalo-caudal e ântero-posterior de recrutamento e hiperdistensão alveolares induzidos pela PEEP

1.3.1 Em todos os pacientes:

A figura 5 mostra a distribuição ântero-posterior e céfalo-caudal de gás e tecido medido em ZEEP para pacientes em voluntários sadios. Gás e tecido tiveram distribuição seguindo forma anatômica do tórax. O acentuado

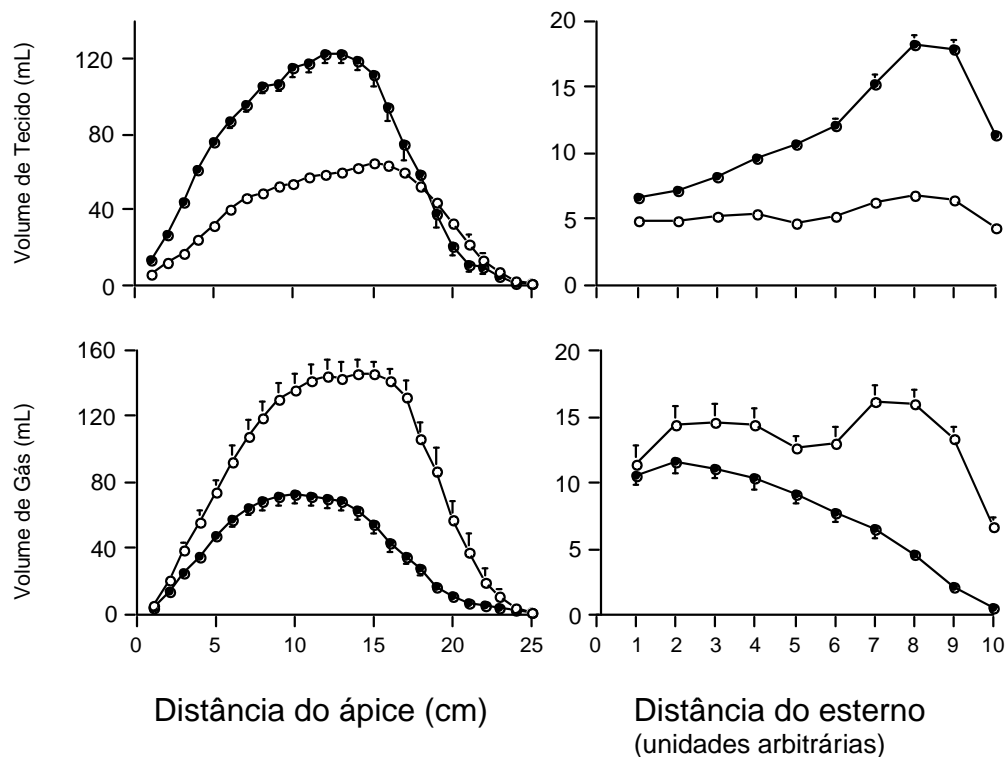


Figura 5: Distribuição céfalo-caudal (gráfico esquerdo) e ântero-posterior (gráfico direito) de tecido (gráfico superior) e gás (gráfico inferior) nos pacientes (●) e voluntários sadios (○) em ZEEP. O eixo X indica à direita a distância do ápice (cm) e à esquerda a distância a partir do esterno. No último caso, cada unidade é um décimo da distância total entre o esterno e a vértebra.

declínio de gás e tecido após o 18^o cm se deveu à presença da cúpula diafragmática. Em voluntários sadios, o tecido e gás foram homogeneamente distribuídos nos pulmões ao longo do eixo ântero-posterior. Nos pacientes, o excesso de tecido – fornecido para um dado nível pulmonar como a diferença entre o volume de tecido aferido em pacientes menos o valor normal de tecido mensurado em voluntários sadios – aumentou ao longo do eixo ântero-posterior. A perda de gás – fornecido para um dado nível pulmonar como a diferença entre o volume de gás aferido em voluntários sadios menos o volume de gás mensurado em pacientes – aumentou ao longo do eixo ântero-posterior. Devido à forma anatômica do tórax e à redução do diâmetro pulmonar céfalo-caudal observado na SARA (57), a distribuição de tecido em excesso e a perda da aeração ao longo do eixo céfalo-caudal foi mais difícil de se evidenciar. O excesso de tecido foi evidenciado após o 13^o cm e, então, diminuiu nas regiões

caudais. A perda de gás foi observada em todos os níveis do eixo céfalo-caudal.

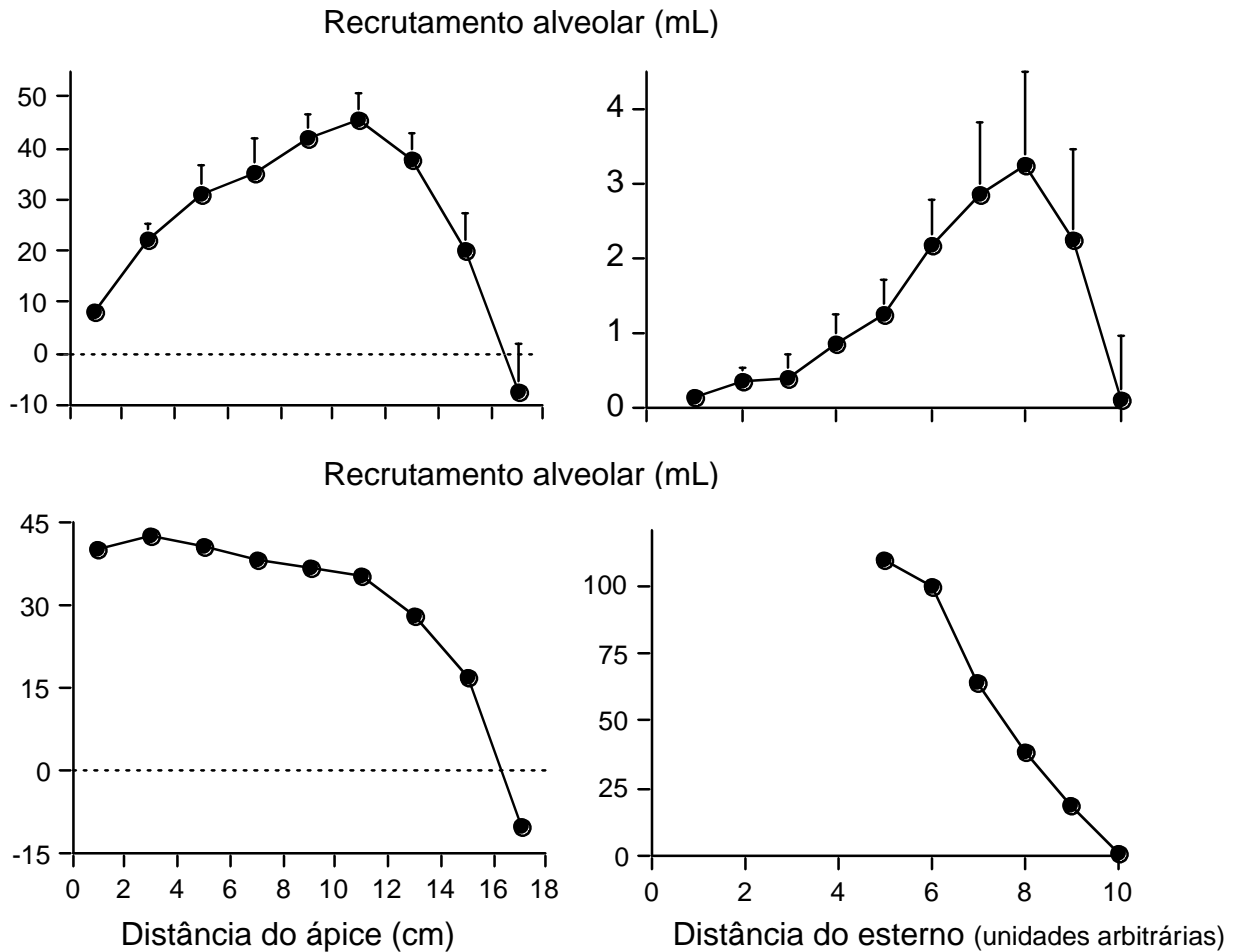


Figura 6: Distribuição regional de recrutamento alveolar induzido pela PEEP expresso ambos em valores absolutos (gráficos superiores) e porcentagem de variação (gráficos inferiores) nos eixos céfalo-caudal (gráficos esquerdos) e ântero-posterior (gráficos direitos) a partir de 48 pacientes com SARA. A linha tracejada indica o limiar do derecruzamento alveolar observado nas regiões pulmonares mais caudais. O eixo X indica à direita a distância do ápice (cm) e à esquerda a distância a partir do esterno. No último caso, cada unidade é um décimo da distância total entre o esterno e a vértebra.

Como demonstrado na figura 6, quantitativamente, o recrutamento alveolar induzido pela PEEP foi mais pronunciado nas regiões pulmonares caudais e dependentes do que nas cefálicas e não-dependentes. Entretanto, qualitativamente, o recrutamento foi mais pronunciado nas áreas pulmonares cefálicas e não-dependentes do que nas caudais e dependentes.

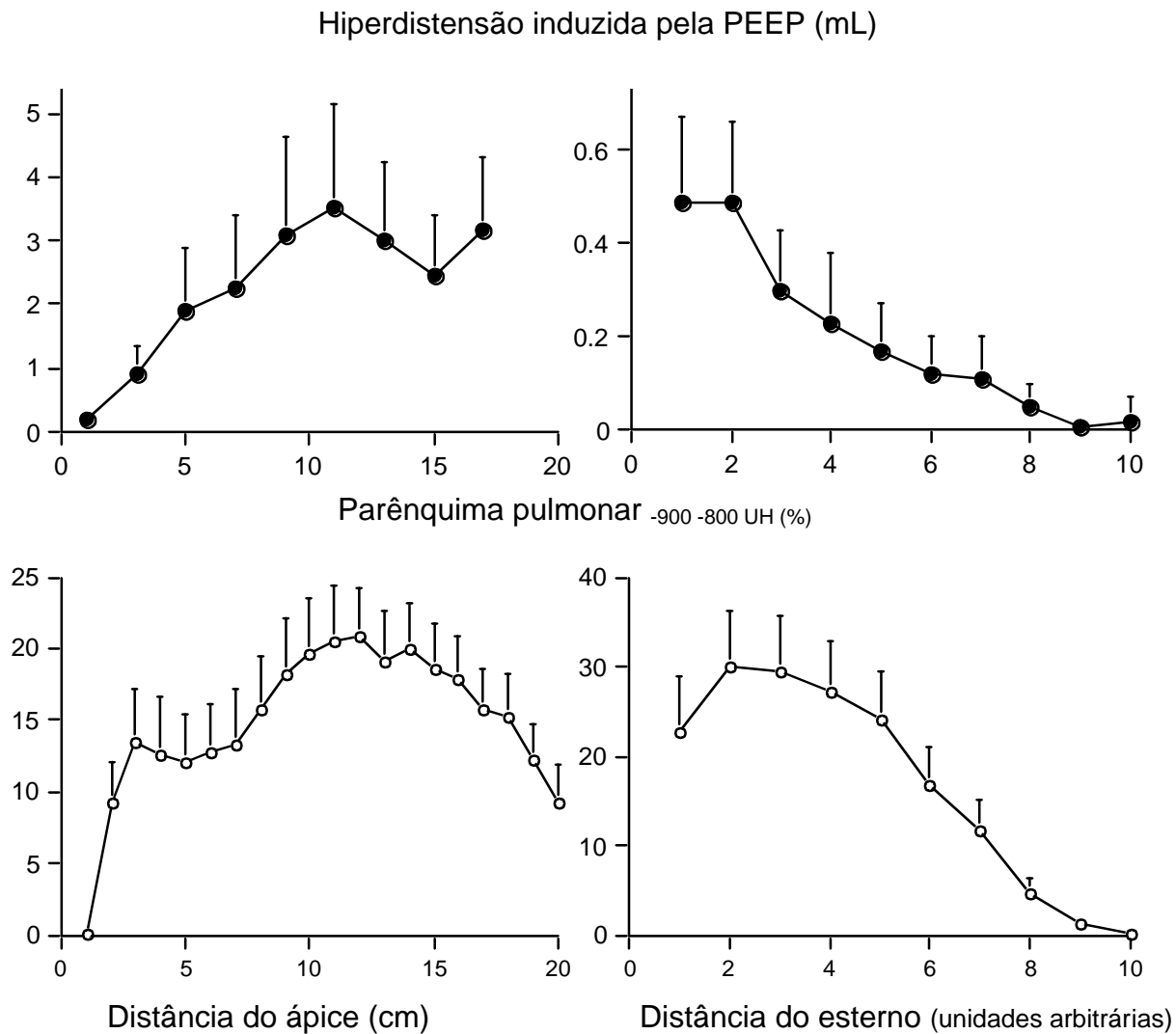


Figura 7: Distribuição regional da hiperdistensão alveolar induzida pela PEEP nos eixos céfalo-caudal (gráficos esquerdos) e ântero-posterior (gráficos direitos) a partir de 48 pacientes com SARA (gráfico superior, círculos preenchidos, dados expressos em valores absolutos) e proporção de parênquima pulmonar "distendido" caracterizado por *CT numbers* entre -900 e -800 UH (Parênquima pulmonar ^{-900 -800 UH}) a partir da capacidade residual funcional de 11 voluntários sadios (gráfico inferior, círculos vazios, dados expressos em porcentagem do volume total). O eixo X indica à direita a distância do ápice (cm) e à esquerda a distância a partir do esterno. No último caso, cada unidade é um décimo da distância total entre o esterno e a vértebra.

Como mostrado na figura 7, a hiperdistensão induzida pela PEEP predominou nas áreas pulmonares caudais e não-dependentes. Esta distribuição foi similar àquela do parênquima de voluntários sadios caracterizados por uma densidade radiológica entre -900 e -800 HU no final da expiração.

1.3.2 Nos três grupos de pacientes:

A figura 8 mostra a distribuição ântero-posterior de gás e tecido em ZEEP para os três grupos de pacientes, comparando-se com voluntários sadios. O excesso de tecido – fornecido para um dado nível pulmonar como a diferença entre o volume de tecido aferido em pacientes menos o valor normal de tecido mensurado em voluntários sadios – aumentou ao longo do eixo ântero-posterior nos três grupos de pacientes. Nenhum excesso de tecido foi observado nas áreas não-dependentes de pacientes com hiperdensidades localizadas. A figure 9 mostra a distribuição céfalo-caudal de gás e tecido em ZEEP para os três grupos de pacientes e para os voluntários sadios. Nos três grupos, o excesso de tecido aumentou ao longo da eixo céfalo-caudal até os 13^o-15^o cm e então rapidamente declinou.

A perda da aeração - fornecida para um dado nível pulmonar como a diferença entre o volume de gás aferido em voluntários sadios menos o volume de gás mensurado em pacientes – aumentou ao longo dos eixos ântero-posterior e céfalo-caudal em todos os grupos (figuras 8 e 9). Nenhuma perda de gás foi observada nas regiões mais anteriores e cefálicas nos pacientes com hiperdensidades localizadas, em contraste com os pacientes com hiperdensidades difusas nos quais a perda de aeração foi uniformemente distribuída.

Como demonstrado na figura 10, a porcentagem de recrutamento diminuiu ao longo do eixo céfalo-caudal (entre o primeiro e o 15^o cm) em pacientes com hiperdensidades localizadas e hiperdensidades combinadas, permanecendo constante em pacientes com hiperdensidades difusas. Em pacientes com hiperdensidades localizadas e hiperdensidades difusas, uma perda do recrutamento alveolar induzido pela PEEP foi observada nas regiões pulmonares mais caudais. Os três grupos de pacientes comportaram-se de forma semelhante observando-se a distribuição do recrutamento alveolar induzido pela PEEP ao longo do eixo ântero-posterior.

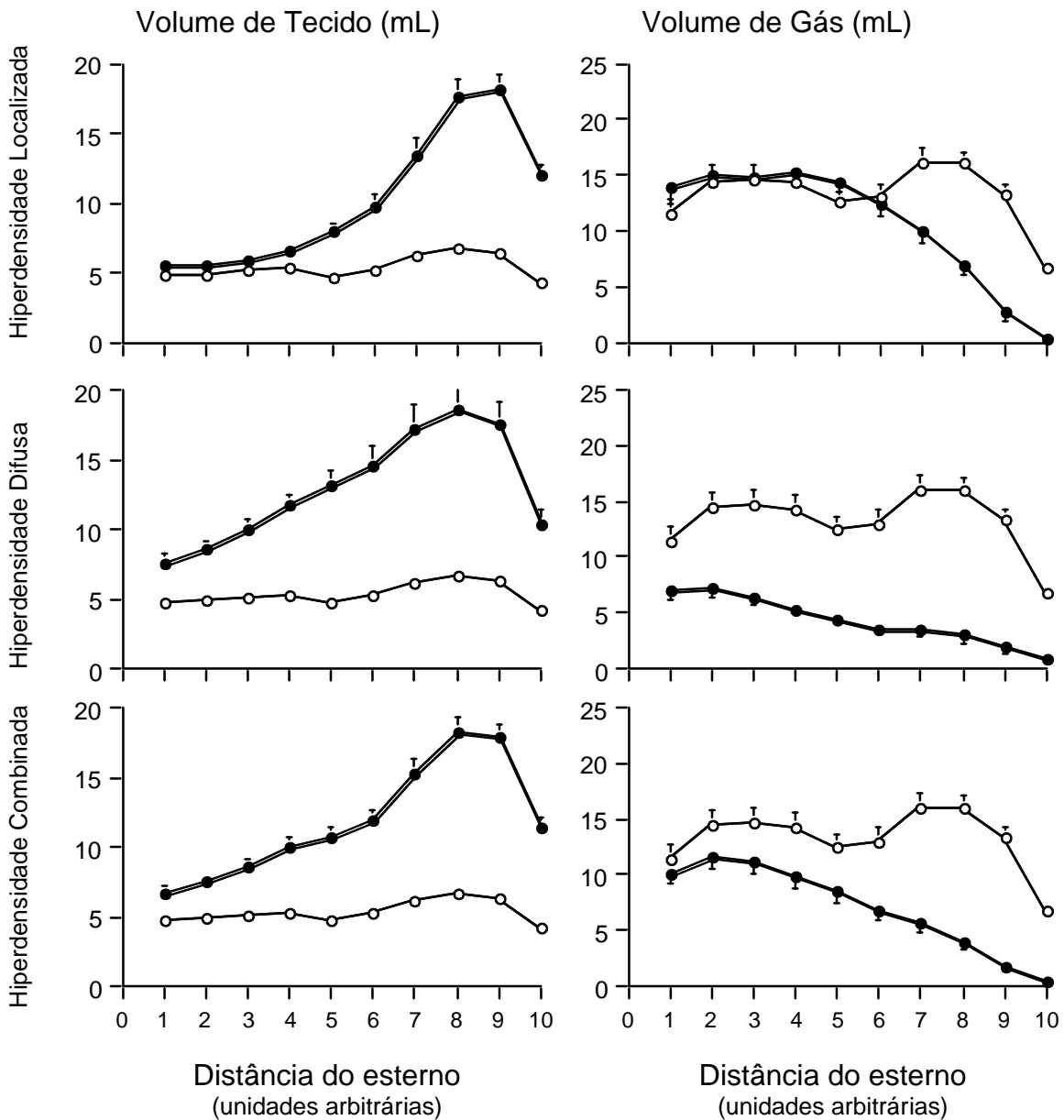


Figura 8: Distribuição ântero-posterior de tecido (gráficos à esquerda) e gás (gráficos à direita) em pacientes com hiperdensidades localizadas (gráficos superiores), hiperdensidades difusas (gráficos do meio), hiperdensidades combinadas (gráficos inferiores) em ZEEP. O eixo X indica a distância da parede torácica anterior. Cada unidade é um décimo da distância total entre a parede torácica anterior e as vértebras (unidades arbitrárias). Círculos vazios representam voluntários sadios e círculos preenchidos, os pacientes.

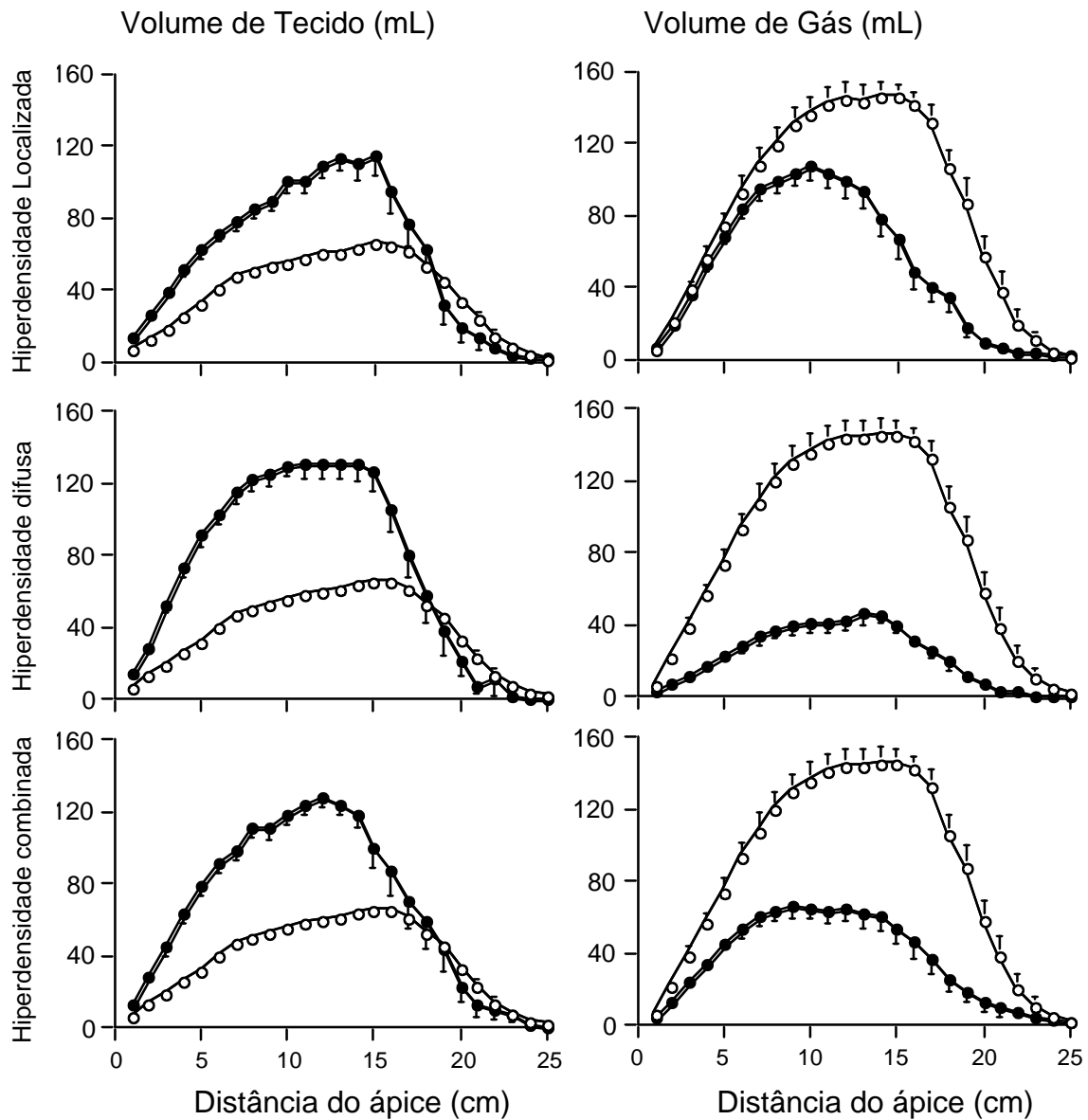


Figura 9: Gradiente céfalo-caudal de tecido (gráficos à esquerda) e gás (gráficos à direita) em três grupos de pacientes em ZEEP: hiperdensidades localizadas (gráficos superiores), hiperdensidades difusas (gráficos do meio), hiperdensidades combinadas (gráficos inferiores). O eixo X indica a distância do ápice em cm. Círculos vazios representam os voluntários sadios e círculos preenchidos, os pacientes.

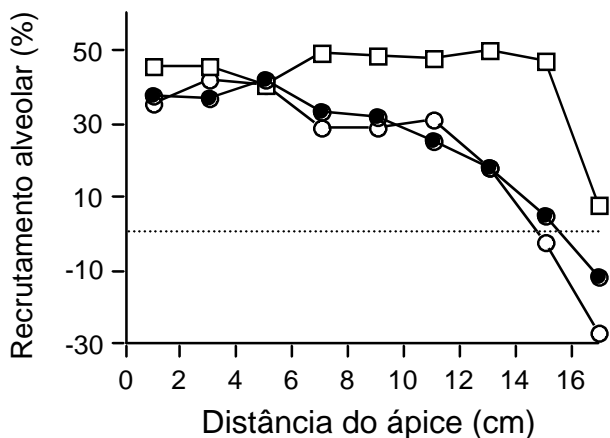


Figura 10: Distribuição regional de recrutamento alveolar induzido pela PEEP expresso em porcentagem de variação ao longo do eixo céfalo-caudal para os três grupos de pacientes: pacientes com hiperdensidades localizadas (●) hiperdensidades difusas (□), hiperdensidades combinadas (○). A linha tracejada indica o limiar da perda do recrutamento alveolar induzida pela PEEP.

1.4 Complacência respiratória regional dos lobos superiores e inferiores nos três grupos

A figura 11 mostra a complacência respiratória regional dos lobos superiores e inferiores para os três grupos de pacientes. A complacência respiratória dos lobos inferiores não foi significativamente diferente nos três grupos. Por outro lado, a complacência respiratória dos lobos superiores foi maior nos pacientes com hiperdensidades localizadas, intermediária em pacientes com hiperdensidades combinadas e menor nos pacientes com hiperdensidades difusas. A complacência respiratória dos lobos superiores e inferiores de pacientes com hiperdensidades difusas não mostraram diferença significativa. Nos pacientes com hiperdensidades localizadas e naqueles com hiperdensidades combinadas, a complacência respiratória dos lobos superiores foi significativamente maior em relação à complacência respiratória dos lobos inferiores.

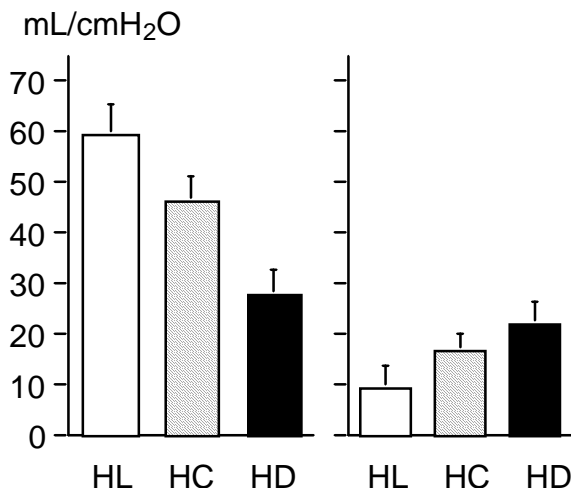


Figura 11: Complacência respiratória total dos lobos superiores e inferiores computada como a relação entre a mudança no volume de gás induzida pela PEEP dividida por uma pressão de 10 cmH₂O (valor da PEEP) em pacientes com hiperdensidades localizadas (barras brancas, HL), hiperdensidades combinadas (barras hachuradas, HC) e hiperdensidades difusas (barras pretas, HD). Os dados estão expressos em média ± EPM.

1.5 Efeitos da PEEP em pacientes com SARA primária e secundária

Como mostra a Tabela 7, os efeitos cárdio-respiratórios da PEEP foram semelhantes em pacientes com SARA primária e secundária.

Tabela 7: Efeitos cárdio-respiratórios da PEEP 10 cmH₂O em pacientes com SARA primária e secundária (FiO₂ 100%).

Efeitos Respiratórios	SARA primária (n=49)	SARA secundária (n=20)	Efeitos Cárdio-vasculares	SARA primária (n=49)	SARA secundária (n=20)
Δ PaO ₂ , mmHg	54 ± 64	35 ± 58	Δ IC, L·min ⁻¹ ·m ⁻²	-0.4 ± 0.8	-0.3 ± 0.4
Δ Qs/Qt, %	-8 ± 8	-6 ± 6	Δ C(a-v)O ₂ , vol/100 mL	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.4
Δ PaCO ₂ , mmHg	-1.7 ± 3.4	-0.3 ± 4.7	Δ PAD, mmHg	1 ± 3	1 ± 2
Δ VDA/VT, %	-2.1 ± 10.3	-1.4 ± 5.3	Δ PAPO, mmHg	1 ± 2	1 ± 2
Recrutamento alveolar (mL)	148 ± 165	225 ± 180	Δ IRVS, dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²	43 ± 385	254 ± 525
Hiperdistensão pulmonar (mL)	42 ± 91	39 ± 113	Δ PAM, mmHg	-2 ± 12	3 ± 14
Δ CRF (mL)	717 ± 312	600 ± 291	Δ PAPM, mmHg	1 ± 3	0 ± 4
Δ tecido pulmonar (mL)	32 ± 105	-9 ± 157	Δ IRVP, dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²	17 ± 91	17 ± 99

Os parâmetros derivados da análise do programa *Lungview* foram obtidos de 16 pacientes com SARA primária e 32 pacientes com SARA secundária.

Definição de abreviações: Δ Qs/Qt = variação no shunt pulmonar; Δ VDA/VT = variação no espaço morto alveolar; Δ PAPM = variação na pressão da artéria pulmonar média; Δ IRVP = variação no índice de resistência vascular pulmonar; Δ PAD = variação na pressão de átrio direito; Δ PAM = variação na pressão arterial média; Δ IRVS = variação no índice de resistência vascular sistêmica; Δ PAPO = variação na pressão arterial pulmonar ocluída; Δ IC = variação no índice cárdio; Δ CRF = variação na capacidade residual funcional.

DISCUSSÃO

Este estudo demonstra que a distribuição regional de gás e tecido influencia de forma importante os efeitos da PEEP: um recrutamento alveolar máximo sem evidência de hiperdistensão é observado em pacientes com hiperdensidades difusas. Em contraste, a administração da PEEP a pacientes com hiperdensidades localizadas associa-se com pequeno recrutamento alveolar, em que algumas partes de regiões pulmonares previamente aeradas são simultaneamente hiperdistendidas. Este resultado se relaciona a um fenômeno de “interdependência lobar”: em pacientes com hiperdensidades localizadas, o aumento da pressão intratorácica preferencialmente distende lobos superiores complacentes sem recrutar lobos inferiores atelectasiados; em pacientes com hiperdensidades difusa, o aumento da pressão intratorácica é igualmente distribuído pelos pulmões, permitindo recrutamento alveolar homogêneo de lobos superiores e inferiores de baixa complacência.

1 Medidas de recrutamento alveolar induzido pela PEEP e hiperdistensão pulmonar

A densidade usada para determinação da hiperdistensão alveolar foi baseada em um trabalho prévio realizado com voluntários sadios, comparando-se a distribuição das densidades tomográficas em capacidade residual funcional e capacidade pulmonar total durante a manobra de Valsalva (53). A densidade tomográfica que caracterizou a hiperdistensão pulmonar foi determinada a partir de -900 HU uma vez que mais de 99% do parênquima pulmonar de voluntários sadios foram caracterizados por *CT numbers* maiores que -900 UH em capacidade residual funcional, em que 30% do parênquima pulmonar foi caracterizado por *CT numbers* variando de -1000 e -900 UH na capacidade pulmonar total. Este princípio está de acordo com estudos prévios realizados em pacientes com enfisema pulmonar que mostraram que o volume pulmonar caracterizado por *CT numbers* menores que -900 UH se correlaciona

bem com alterações de testes da função pulmonar e graus de distensão histológica (63, 64, 65, 66). Entretanto, pelo menos teoricamente, tal metodologia pode subestimar a hiperdistensão. De fato, a resolução especial da tomografia é muito baixa uma vez que um *voxel* contém entre 2000 e 3000 alvéolos normais. Entretanto não se pode excluir o fato de que um *voxel*, tendo densidade tomográfica de cerca de -900 UH com uso da PEEP, possa conter alvéolos hiperdistendidos em uma proporção que poderia ser insuficiente para reduzir suas densidades radiológicas para valores menores que -900 UH. Por outro lado, no presente estudo, densidades tomográficas menores que -900 UH foram observadas em pacientes com hiperdensidades localizadas ao se usar um valor de PEEP tão baixo quanto 10 cmH₂O, sugerindo que este limiar é mais sensível para se detectar hiperdistensão na prática clínica.

Na década de 80, Gattinoni definiu recrutamento alveolar induzido pela PEEP como uma diminuição no volume pulmonar de áreas não-aeradas caracterizadas por densidade tomográfica em torno de -100 UH a partir de apenas 3 cortes tomográficos (45, 60). A grande vantagem desta definição é sua simplicidade e facilidade de uso uma vez que o cálculo do recrutamento alveolar não necessitaria de qualquer análise regional, ou seja, lobos superiores e inferiores. Entretanto este método tem a desvantagem de ignorar a reaeração de áreas pulmonares antes pobremente aeradas, caracterizadas por densidades tomográficas variando entre -500 UH e -100 UH. No presente estudo, esse fato pode ter limitado a detecção de conseqüências no acesso do recrutamento alveolar induzido pela PEEP uma vez que, em média, o volume de áreas pulmonares pobremente aeradas não se alterou significativamente com a PEEP.

Apesar das limitações discutidas acima, os efeitos da PEEP foram comparados entre os três grupos usando-se o mesmo método. Qualquer viés potencial relacionado com a análise da hiperdistensão e recrutamento alveolar poderia ser equilibrado dentro dos três grupos.

2 Recrutamento alveolar induzido pela PEEP

Há um consenso de que a definição do recrutamento alveolar induzido pela PEEP seja uma reabertura de bronquíolos previamente colapsados. Como consequência, há redução no volume pulmonar não aerado e aumento na capacidade residual funcional. Por outro lado, permanece a controvérsia se o recrutamento alveolar está associado ou não com uma redução da água pulmonar extravascular. Alguns dados experimentais sugerem que a PEEP diminui a quantidade de edema alveolar (13) enquanto outros não demonstram alteração ou, até mesmo, um aumento na água extravascular (67, 68). No presente estudo, a utilização da PEEP aumentou o volume de tecido em 58% dos pacientes e diminuiu o volume de tecido nos 42% remanescentes. A existência de pressão arterial pulmonar ocluída maior nos remanescentes sugere que o principal determinante dos efeitos da PEEP na água pulmonar extravascular seja a pressão microvascular, podendo explicar os resultados opostos encontrados nos modelos diferentes de lesão pulmonar aguda.

Nos lobos inferiores, o recrutamento alveolar induzido pela PEEP apresentou-se inversamente relacionado ao volume pulmonar expiratório final nas condições em ZEEP. Este resultado está em concordância com os dados obtidos em uma série mais limitada de pacientes (38). Quando a perda da aeração não foi associada com aumento no tecido pulmonar, o volume pulmonar residual expiratório final dos lobos inferiores foi dramaticamente reduzido e uma PEEP de 10 cmH₂O foi incapaz de induzir recrutamento alveolar. Este modelo é altamente sugestivo de uma pura “atelectasia mecânica”, cuja pressão de abertura pulmonar gira em torno de 30 cmH₂O (68). Por outro ângulo, quando a perda de aeração foi associada com excesso de tecido pulmonar, o volume pulmonar residual expiratório final foi relativamente preservado e moderados níveis de PEEP foram capazes de recrutar os pulmões colapsados. Este modelo é altamente sugestivo de “atelectasia inflamatória”, cujo colapso de bronquíolos em regiões dependentes da gravidade é essencialmente dependente da pressão do gradiente ventro-dorsal relacionado com o aumento do peso pulmonar. Como

o diâmetro ântero-posterior do tórax é menor que 15 cm na maioria dos pacientes, níveis de PEEP moderados são efetivos para a reabertura dos bronquíolos dependentes, revertendo este gradiente de pressão gravitacional (36). Na maioria das vezes, ambos os mecanismos, atelectasias mecânica e inflamatória, estão presentes de forma conjunta em pacientes com SARA. Apesar de sempre observado em regiões pulmonares cefálica e não-dependentes, o recrutamento alveolar induzido pela PEEP é variável de um paciente a outro de acordo com a proporção respectiva de cada mecanismo.

3 Hiperdistensão induzida pela PEEP

Outro importante resultado no presente estudo foi que, em 54% dos pacientes com SARA, o recrutamento alveolar induzido pela PEEP ocorreu de forma conjunta com hiperdistensão de regiões pulmonares bem aeradas. Resultado similar foi relatado em uma série mais limitada de pacientes (54). O volume de hiperdistensão foi linearmente correlacionado com o volume pulmonar com densidade tomográfica variando entre -900 e -800 UH em ZEEP. Tais áreas pulmonares, que podem ser consideradas como já “distendidas” na ausência de PEEP, estão normalmente presentes nas regiões pulmonares não-dependentes e caudais e representam 17% de todo o parênquima pulmonar de voluntários sadios (figura 7). Devido à dramática perda de aeração caracterizando os lobos inferiores em ZEEP, regiões pulmonares caracterizadas por *CT number* entre -900 e -800 UH estão ausentes nas partes dependentes e caudais dos pulmões de pacientes com SARA. Entretanto, em um pequeno número de pacientes, estas áreas podem ser encontradas em partes não-dependentes dos lobos superiores nas condições de ZEEP. Esta é a razão pela qual a hiperdistensão induzida pela PEEP pode ser observada somente nestes pacientes, envolvendo quase exclusivamente porções cefálicas de seus pulmões. A priori, um paciente livre de um parênquima pulmonar caracterizado por densidade tomográfica variando entre -900 e -800 UH em ZEEP encontra-se em baixo risco de

apresentar hiperdistensão alveolar induzida pela PEEP durante ventilação mecânica.

4 Efeitos cárdio-respiratórios da PEEP de acordo com diferenças na morfologia pulmonar

Para um nível de PEEP igual a 10 cmH₂O, o recrutamento alveolar foi menor nos pacientes com hiperdensidades localizadas do que em pacientes com hiperdensidades difusas cuja reaeração dos pulmões foi mais homogênea, envolvendo ambos os lobos superior e inferior. Em pacientes com hiperdensidades localizadas, o primeiro efeito da PEEP foi aumentar a quantidade de gás presente nos lobos superiores que já se mantinham aeradas em ZEEP, resultando em uma hiperdistensão pulmonar regional. Os pulmões desses pacientes podem ser considerados como um modelo bicompartimental composto de diferentes complacências e um compartimento rígido (lobos superior e inferior). Estes compartimentos interagem entre si em resposta às alterações de pressão da PEEP de uma forma que a distensão do primeiro não impede o recrutamento do segundo. De maneira oposta, em pacientes com hiperdensidades difusas, o efeito primário da PEEP foi aumentar a quantidade de gás em ambos os lobos superior e inferior, caracterizados por uma considerável perda de aeração. O pulmão de um paciente com hiperdensidades difusas pode ser comparado a um modelo monocompartimental uma vez que os lobos superior e inferior são caracterizados por alterações semelhantes na mecânica pulmonar. Como consequência, qualquer aumento na pressão expiratória final é homogeneamente distribuído ao pulmão, resultando em uma reabertura homogênea dos bronquíolos distais colapsados. A hiperdistensão induzida pela PEEP não será observada porque, nas condições de ZEEP, nenhuma região pulmonar foi caracterizada pela densidade tomográfica entre -900 e -800 UH. Em outras palavras, pulmões homogêneos, em termo de aeração, como observados em pacientes com hiperdensidades difusas, são mais passíveis de serem recrutados por PEEP enquanto que pulmão não-

homogêneos, como observado em pacientes com hiperdensidades localizadas, são passíveis de sofrerem hiperdistensão pela PEEP. Apesar de não testado no presente estudo para se evitar o uso excessivo de radiação, é provável que este fenômeno de “interdependência lobar” seja mais acentuado no final da inspiração para determinado nível de PEEP.

Teoricamente, efeitos hemodinâmicos da PEEP podem ser influenciados pela ausência ou presença da hiperdistensão induzida pela PEEP. A compressão mecânica dos vasos pulmonares e extrapulmonares podem resultar no aumento da resistência vascular pulmonar e diminuição no índice cardíaco. O fato é que a PEEP aumenta a diferença artério-venosa de oxigênio, a taxa de extração de oxigênio e as pressões de enchimento pulmonar somente em pacientes com hiperdensidades localizadas, nos quais algum grau de hiperdistensão induzida pela PEEP pode ser observada. Parece então que alterações hemodinâmicas mais pronunciadas podem ser observadas em pacientes com hiperdensidades localizadas se altos níveis de PEEP forem administrados.

5 Efeitos cardíaco-respiratórios da PEEP em SARA primária e secundária

Gattinoni et cols (37) estudaram os efeitos da PEEP em 12 pacientes com SARA primária e nove pacientes com SARA secundária. Pacientes com SARA primária foram caracterizados por uma menor complacência pulmonar e maior complacência de parede torácica em relação a pacientes com SARA secundária. Neste estudo, a PEEP foi associada com recrutamento alveolar clinicamente relevante somente em pacientes com SARA secundária. Os autores discutiram hipóteses de que a consolidação pulmonar foi predominante em pacientes com SARA primária, dificultando qualquer possibilidade de recrutamento alveolar, enquanto edema intersticial foi predominante em pacientes com SARA secundária, permitindo a reabertura de bronquíolos colapsados. Os dados do presente estudo não suportam esta visão. Nenhuma diferença foi encontrada quanto aos efeitos cardio-respiratórios da

PEEP entre pacientes com SARA primária e secundária. Recrutamento alveolar induzido pela PEEP e hiperdistensão não foram influenciados pela etiologia da SARA. As discrepâncias entre os dois estudos podem ser explicadas pela diferença nos métodos usados para acesso do recrutamento alveolar induzido pela PEEP. Uma avaliação tomodensitométrica direta foi usada no presente estudo enquanto que uma avaliação indireta foi usada por Gattinoni et cols Estes autores estimaram o recrutamento alveolar induzido pela PEEP por um método derivado da análise da curva pressão-volume em ZEEP e PEEP como proposto por Ranieri et cols (69). O recrutamento alveolar é considerado como a diferença entre o volume pulmonar expiratório final diretamente medido pela ação da PEEP menos o volume pulmonar correspondendo à mesma pressão das vias aéreas indiretamente medida pela curva pressão volume realizada em ZEEP. Entretanto, no estudo de Gattinoni, as curvas pressão volume foram medidas derivadas da elastância respiratória obtida dividindo-se o volume corrente pela pressão de plateau inspiratória. Como consequência, Gattinoni et cols não levaram em consideração um possível ponto de inflexão inferior em seu cálculo de volume pulmonar correspondendo ao nível de PEEP. Seu método de cálculo de recrutamento alveolar tende a subestimar o recrutamento alveolar induzido pela PEEP quando um ponto de inflexão inferior está presente. De acordo com nossos resultados (figura 1), este viés diz respeito predominantemente a pacientes com SARA primária. A falta da medida da curva pressão volume em ZEEP resultou em uma subestimação do recrutamento alveolar induzido pela PEEP em pacientes com SARA primária, levando os autores à conclusão de que pacientes com SARA primária são menos propensos a serem recrutados pela PEEP do que pacientes com SARA secundária.

6 Efeito do contraste na medida dos volumes pulmonares

Pulmões lesados se caracterizam por uma quantidade maior de água pulmonar extravascular, que se acumula nos compartimentos alveolar e intersticial e pela infiltração de estruturas pulmonares por células inflamatórias.

Edema excessivo e inflamação pulmonar são medidos como tecido em excesso pela análise tomográfica (40). Nos pacientes em ventilação mecânica portadores de lesão pulmonar aguda, variações nos volumes de tecido pulmonar e aeração têm sido observadas seguindo mudanças na posição ou administração de PEEP (57).

Bouhemad et cols demonstraram que a injeção de contraste altera a distribuição volumétrica da atenuação tomográfica em direção a maiores volumes, sugerindo um aumento na água pulmonar extravascular. Um grupo de elementos suporta que haja um verdadeiro aumento no volume de água extravascular, excluindo um simples artefato de densidade resultante da presença de material de contraste no espaço vascular. Primeiramente, o aumento no volume de tecido pulmonar, observado 30 segundos após a injeção de contraste e que persistiu 15 minutos, apesar da concentração de contraste ter diminuído a menos de 0,1%, criou um artefato de densidade desprezível, incapaz de responder por um aumento persistente do tecido pulmonar. Segundo, o aumento médio do volume de tecido pulmonar foi 10 vezes maior do que o aumento esperado no volume sanguíneo pulmonar, resultante da injeção de 80 mL de material de contraste. Terceiro, a maioria dos pacientes apresentaram uma lesão pulmonar aguda, caracterizada por um modelo de atenuação tomográfica lobar, com larga predominância de tecido pulmonar não-aerado. Conseqüentemente, o aumento no tecido pulmonar foi computado em boa parte como números de *voxels* adicionais com atenuação tomográfica maior que zero. Portanto, o aumento da atenuação resultante da difusão intraparenquimatosa de contraste poderia não ser a causa de um grande aumento de artefato no tecido pulmonar em regiões pulmonares não-aeradas. De fato, considera-se que um *voxel* com atenuação tomográfica igual a zero ou + 500 UH tem o mesmo significado de uma área pulmonar com atenuação tomográfica média próximo de zero. A amplitude do aumento do tecido pulmonar foi variável de um paciente ao outro, dependendo da importância relativa do aumento do artefato na densidade pulmonar e do aumento real da água pulmonar extravascular. Os achados de Bouhemad et cols alteram parcialmente um estudo anterior do mesmo grupo

(53) que mostrava que a injeção de contraste não influenciaria a distribuição dos *CT numbers* na doença pulmonar aguda. Esta afirmação é verdadeira nos voluntários sadios, mas não se aplica a pacientes com lesão pulmonar aguda. Embora não se tenha demonstrado relevância clínica no aumento do tecido pulmonar medido, parece prudente restringir as indicações de tomografias torácicas com contraste para diagnósticos específicos como embolia pulmonar, baseando-se no princípio de que a administração de contraste pode piorar as condições respiratórias de pacientes com lesão pulmonar aguda.

CONCLUSÕES

Em estudos anteriores (70), evidenciou-se que os diferentes aspectos tomográficos correspondem a diferentes volumes pulmonares, radiografias de tórax, etiologias, mortalidade e mecânica pulmonar.

Pacientes com hiperdensidade difusa (20% da população estudada) apresentaram uma distribuição unimodal dos histogramas de densidade, marcantes alterações na mecânica pulmonar, radiografias de tórax mostrando pulmões tipicamente brancos, uma elevada taxa de mortalidade e mais frequentemente uma origem primária para sua SARA.

Pacientes com hiperdensidades localizadas (40% da população estudada) apresentaram uma distribuição bimodal dos histogramas de densidade, radiografias de tórax aparentando pulmões relativamente bem aerados, uma taxa de mortalidade diminuída e mais frequentemente uma origem secundária para sua SARA.

Pacientes com hiperdensidades combinadas (40% da população estudada) compartilharam de características dos dois grupos anteriores.

Como demonstrado no presente estudo, os efeitos cárdio-respiratórios da PEEP são mais influenciados pela morfologia pulmonar – distribuição de gás e tecido no parênquima pulmonar – do que pela etiologia da SARA. A PEEP é pouco eficaz em pacientes com hiperdensidades localizadas e frequentemente associada com hiperdistensão de áreas pulmonares previamente aeradas, particularmente quando uma maior redução no volume pulmonar residual dos lobos inferiores está presente ("atelectasia mecânica"). Neste grupo de pacientes, estratégias alternativas como posição prona e proclive poderiam ser atrativas. Por outro lado, pacientes com hiperdensidades difusas demonstram um recrutamento alveolar marcante com uso da PEEP sem qualquer evidência de hiperdistensão. Como conseqüência, a medida racional para escolha de parâmetros ventilatórios é aumentar a pressão média das vias aéreas, levando a um recrutamento alveolar pela PEEP, respeitando valores de segurança estabelecidos para pressão máxima de vias aéreas e pressão de

plateau (71). Se tal estratégia é escolhida, para se prevenirem barotraumas pulmonares induzidos pela ventilação mecânica, um grande cuidado deve ser tomado para a manutenção da pressão de plateau das vias aéreas abaixo dos níveis de pressão de distensão superior medidos na curva pressão-volume, reduzindo-se o volume corrente (72, 73). A hipercapnia resultante pode ser facilmente limitada pelo aumento da frequência respiratória, pela redução do espaço morto instrumental e pela lavagem expiratória do CO₂ (74, 75).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2(7511):319-23.
2. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60:233-239.
3. Chiche JD, Deby-Dupont G, Lamy M. Syndrome de détresse respiratoire aiguë. In: *Encycl Méd Chir*. Paris: Elsevier; 1997.
4. Mizer LA, Weisbrode SE, Dorinsky PM. Neutrophil accumulation and structural changes in nonpulmonary organs after acute lung injury induced by phorbol myristate acetate. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1017-1026.
5. Rouby JJ, Lherm T, Martin de Lassale E, Poète P, Bodin L, Finet JF, et al. Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1993;20:187-192.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):818-24.
7. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, Albertine KH, Peters SP, Burns JR, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):419-26.
8. Doyle LR, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-kronish PJ, Matthay MA. Identification of patient with acute lung injury. Predictor of mortality. *Am j respir crit care med*. 1995;152:1818-1824.
9. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:720-723.
10. Sibbald WJ, Warshawski FJ, Short AK, Harris J, Lefcoe MS, Hollida RL. Clinical studies of measuring extravascular water by the thermal dye technique in critically ill patients. *Chest* 1983;83:725-31.
11. Brigham KL, Kariman K, Harris TR, Snapper JR, Bernard GR, Young SL. Correlation of oxygenation with vascular permeability-surface area but not with lung water in humans with acute respiratory failure and pulmonary edema. *J Clin Invest* 1983;72(1):339-49.
12. Iotti GA, Braschi A. Measurements of respiratory mechanics during

mechanical ventilation. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.

13. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end- expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(5):556-65.
14. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:1807-1814.
15. Hartog A, Vazquez de Anda GF, Gommers D, Kaisers U, Lachmann B. At surfactant deficiency, application of "the open lung concept" prevents protein leakage and attenuates changes in lung mechanics. *Crit Care Med* 2000;28(5):1450-4.
16. Wauer R, Lachmann B. Ventilette--an emergency respirator for newborn infants and infants--report on a trial. *Pediatr Grenzgeb* 1972;11(5):411-22.
17. Wyszogrodski I, Kyei-Aboagye K, Taeusch HW, Jr., Avery ME. Surfactant inactivation by hyperventilation: conservation by end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1975;38(3):461-6.
18. Wyszogrodski I, Taeusch HW, Jr., Kyei-Aboagye K, Avery ME. Mechanical regulation of alveolar surfactant in adult cats: the effects of hyperventilation and end-expiratory pressure in vivo. *Chest* 1975;67(2 Suppl):15S-16S.
19. Verbrugge SJ, Bohm SH, Gommers D, Zimmerman LJ, Lachmann B. Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Br J Anaesth* 1998;80(3):360-4.
20. Veldhuizen RA, Yao LJ, Hearn SA, Possmayer F, Lewis JF. Surfactant-associated protein A is important for maintaining surfactant large-aggregate forms during surface-area cycling. *Biochem J* 1996;313 (Pt 3):835-40.
21. Veldhuizen RA, Marcou J, Yao LJ, McCaig L, Ito Y, Lewis JF. Alveolar surfactant aggregate conversion in ventilated normal and injured rabbits. *Am J Physiol* 1996;270(1 Pt 1):L152-8.
22. Haitsma JJ, Lachmann B. Lung protective ventilation in ARDS: the open lung maneuver. *Minerva Anesthesiol* 2006;72(3):117-32.
23. Faridy EE. Effect of ventilation on movement of surfactant in airways. *Respir Physiol* 1976;27(3):323-34.

24. Faridy EE. Effect of distension on release of surfactant in excised dogs' lungs. *Respir Physiol* 1976;27(1):99-114.
25. Lachmann B, Eijking EP, So KL, Gommers D. In vivo evaluation of the inhibitory capacity of human plasma on exogenous surfactant function. *Intensive Care Med* 1994;20(1):6-11.
26. Argiras EP, Blakeley CR, Dunnill MS, Otremski S, Sykes MK. High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth* 1987;59(10):1278-85.
27. Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, Dunnill MS, Sykes MK. Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1988;14(5):538-46.
28. Corbridge TC, Wood LD, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):311-5.
29. Bshouty Z, Ali J, Younes M. Effect of tidal volume and PEEP on rate of edema formation in in situ perfused canine lobes. *J Appl Physiol* 1988;64(5):1900-7.
30. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984;86:58-66.
31. Lu Q, Vieira S, Richecoeur J, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, et al. A simple automated method for measuring pressure-volume curve during mechanical ventilation. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159:257-282.
32. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998;26(1):15-23.
33. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group (75). *N Engl J Med* 1998;338(6):355-61.
34. Amato MBP, Barbas CSV, Mediros DM, Magaldi RB, Schettino GPB, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-

- 54.
35. Owens CM, Evans TW, Keogh BF, Hansell DM. Computed tomography in established adult respiratory distress syndrome. Correlation with lung injury score. *Chest* 1994;106(6):1815-21.
 36. Gattinoni L, D'andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993;269:2122-2127.
 37. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:3-11.
 38. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky A, Coriat P, Rouby JJ, et al. A computed tomography assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1644-1655.
 39. Negri EM, Hoelz C, Barbas CS, Montes GS, Saldiva PH, Capelozzi VL. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen-elastic system fibers. *Pathol Res Pract* 2002;198(5):355-61.
 40. Gusman P. Pulmonary distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2000.
 41. Rouby J-J, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Coriat P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome - part 2 : Physiological correlations and definition of an ARDS severity score. *Intensive Care Med.* 2000 Aug;26(8):1046-56.
 42. Gattinoni L, Pesenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imag* 1986;1:25-30.
 43. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:730-736.
 44. Gattinoni L, Mascheroni D, Basilico E, Foti G, Pesenti A, Avalli L. Volume/pressure curve of total respiratory system in paralysed patients: artefacts and correction factors. *Intensive Care Med* 1987;13:19-25.
 45. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi G, et al. Relationships between lung computer tomographic density, gaz exchange,

- and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;69:824-832.
46. Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Vitale G, Rivolta M, Pelosi P. Inflammatory pulmonary edema and positive end-expiratory pressure : correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imag* 1988;3:59-64.
 47. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74:15-23.
 48. Gattinoni L, Pelosi P, Pesenti A, Bazzi L, Vitale G, Moretto A, et al. CT scan in ARDS; clinical and physiopathological insights. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35 Suppl 95:87-96.
 49. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74(1):15-23.
 50. Touloupoulos P, Costello P. Helical (spiral) CT of the thorax. *Radiol Clin North Am* 1995;33:843-61.
 51. Vock P. Lung: spiral volumetric CT with single-breath-hold technique. *Radiology* 1990;176:864-7.
 52. Puybasset L, Cluzel P, Chaw N, Stewart T, Lu Q, Kalfon P, et al. Distribution régionale des lésions pulmonaires lors du SDRA. *Ann Fr Anesth* 1995;14: supplement 3:R 95 (Abstract).
 53. Vieira S, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman P, et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1571-1577.
 54. Vieira S, Puybasset L, Lu Q, Richecoeur J, Cluzel P, Coriat P, et al. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury : signification of the lower inflection point detected on lung pressure-volume. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159:1612-1623.
 55. Mull RT. Mass estimates by computed tomography: Physical density from CT numbers. *AJR* 1984;143:1101-1104.
 56. Malbouisson LM, Preteux F, Puybasset L, Grenier P, Coriat P, Rouby JJ. Validation of a software designed for computed tomographic (CT) measurement of lung water. *Intensive Care Med* 2001;27(3):602-8.

57. Puybasset L, Gusman P, Muller J-C, Cluzel P, Coriat P, Rouby J-J, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome - part 3: consequences on the effects of positive end expiratory pressure. *Intensive Care Med.* 2000 Sep;26(9):1215-27.
58. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-1349.
59. Bouhemad B, Richecoeur J, Lu QM, L.M., Cluzel P, Rouby JJ, Group ACSS. Effects of contrast material on computed tomographic measurements of lung volumes in patients with acute lung injury. *Critical Care* 2003;7(1):63-71.
60. Chioléro R, Mavrocordatos P, Bracco D, Schutz Y, Cayeux C, Revelly JP. O₂ consumption by the fick method: methodologic factors. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:1118-1122.
61. Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of dead space with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br J Anaesth* 1981;53:77-88.
62. Gevenois PA, Vuyst P, Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:187-92.
63. Gould GA, Macnee W, Mclean A, Warren PM, Redpath A, Best JJK, et al. CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement - An essential defining feature of human emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:380-392.
64. Hayhurst MD, Flenley DC, McLean A, Wightman AJA, MacNee W, Wright D, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerized tomography. *The Lancet* 1984;2:320-22.
65. Kinsella M, Müller NL, Abboud RT, Morreison NJ, DyBuncio A. Quantitation of emphysema by computed tomography using a density mask program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990;97:315-321.
66. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 1986;12:137-142.
67. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal

- volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Resp Dis* 1988;137:1159-1164.
68. Demling RH, Staub NC, Edmunds LH, Jr. Effect of end-expiratory airway pressure on accumulation of extravascular lung water. *J Appl Physiol* 1975;38(5):907-12.
 69. Ranieri VM, Giuliani R, Flore T, Dambrosio M, Milic-Emili J. Volume-Pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: "Occlusion" versus "Constant flow" technique. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:19-27.
 70. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby J-J, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome - part 1: Consequences on lung morphology. *Intensive Care Medicine* 2000; 26:857-869.
 71. Puybasset L, Gusman P, Muller J-C, Cluzel P, Coriat P, Rouby J-J, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome - part 3: Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Medicine* 2000; 26:1215-1227.
 72. Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Jama* 2005;294(22):2889-96.
 73. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, Mentec H, El Atrous S, Beydon L, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:121-128.
 74. Kalfon P, Umamaheswara R, Gallart L, Puybasset L, Coriat P, Rouby JJ. Permissive hypercapnia with and without expiratory wash out in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;87(1):6-17.
 75. Richecoeur J, Lu Q, Vieira S, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, et al. Expiratory washout vs optimization of mechanical ventilation during permissive hypercapnia in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:77-85.

Gusman, P. B. **Distribuição Regional De Gás E Tecido Na Síndrome Da Angústia Respiratória Aguda: Consequências Do Efeito Da Pressão Expiratória Final Positiva.** Botucatu, 2007. 92p. Tese de Doutorado – Faculdade De Medicina De Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP.

Resumo

Desde sua primeira descrição, muito se investiu no melhor conhecimento da SARA, na identificação de sua etiologia, seus fatores de risco, seus mecanismos e mediadores, escolhendo-se métodos críticos de avaliação clínica que também pudessem definir o prognóstico. Com o objetivo de verificar se os efeitos da PEEP dependem da morfologia pulmonar, comparando sua resposta em três grupos de pacientes, descritos de acordo com os aspectos de hiperdensidades observadas nos cortes tomográficos, foram estudados 71 pacientes portadores de SARA, comparando-os a 11 voluntários sadios. Cada paciente foi submetido a exame tomográfico helicoidal de tórax em ZEEP e após implemento de PEEP de 10 cmH₂O. Parâmetros hemodinâmicos e respiratórios foram mensurados nas mesmas condições. Hiperdistensão induzida pela PEEP e recrutamento alveolar foram quantificados por um *software* específico, *Lungview*®. Hiperdistensão ocorreu somente nos lobos superiores e se correlacionou significativamente com volume pulmonar caracterizado por uma densidade tomográfica de parênquima pulmonar variando entre -900 UH e -800 UH em ZEEP. Efeitos cárdio-respiratórios em PEEP foram semelhantes nos pacientes com SARA primária e secundária. O recrutamento alveolar induzido pela PEEP nos lobos inferiores se correlacionou de forma significativa com seu volume pulmonar residual. Recrutamento alveolar induzido pela PEEP foi maior nos lobos inferiores com “atelectasias inflamatórias” do que nos lobos inferiores com “atelectasias mecânicas”. A morfologia pulmonar acessada pelo exame tomográfico influenciou de forma significativa os efeitos da PEEP. Em pacientes com hiperdensidades difusas, a PEEP induziu recrutamento alveolar importante sem hiperdistensão, enquanto que nos pacientes com hiperdensidades localizadas, a PEEP induziu pequeno recrutamento alveolar associado com

hiperdistensão de áreas pulmonares previamente aeradas. Estes resultados podem ser explicados pela distribuição desigual da complacência regional, caracterizando pacientes com hiperdensidades localizadas (melhor complacência nos lobos superiores e pior nos lobos inferiores) em contraste com distribuição regional homogênea observada em pacientes com hiperdensidades difusas. Em pacientes com SARA, os efeitos cárdio-respiratórios da PEEP são influenciados pela morfologia pulmonar mais que pela etiologia da lesão pulmonar (SARA primária versus SARA secundária). A distribuição regional da perda de aeração e o tipo de atelectasia - "mecânica", com perda maciça de volume pulmonar ou "inflamatória", com preservação do volume pulmonar – são os principais determinantes dos efeitos cárdio-respiratórios da PEEP.

Palavras chave: Síndrome da angústia respiratória aguda; Pressão expiratória final positiva; Tomografia computadorizada; Recrutamento alveolar; Hiperdistensão

GUSMAN, P. B. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome: consequences on the effects of positive end-expiratory pressure. Botucatu, 2007. 92p. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Abstract

There has been some decades, a lot has been invested in the attempt of better knowledge of ARDS, characterizing in a more trustworthy way your aetiology, risk factors, its mechanisms and mediators, choosing critical methods of clinical evaluation that could also foresee the prognostic. To determine whether differences in lung morphology assessed on the CT scan influence the response to PEEP we study by a prospective study during a 53-month period in a fourteen-bed surgical Intensive Care Unit of a university hospital, seventy-one consecutive patients with early ARDS. In each patient, a fast spiral thoracic CT scan was performed in ZEEP and after implementation of PEEP 10 cmH₂O. Hemodynamic and respiratory parameters were also measured in the same conditions. PEEP-induced overdistension and alveolar recruitment were quantified by a specifically designed software, Lungview®. Overdistension occurred only in the upper lobes and was significantly correlated with the volume of lung characterized by a scanographic density ranging between -900 HU and -800 HU parenchyma in ZEEP conditions. Cardiorespiratory effects of PEEP were similar in patients with primary and secondary ARDS. PEEP-induced alveolar recruitment of lower lobes was significantly correlated with their resting lung volume. PEEP-induced alveolar recruitment was greater in the lower lobes with “inflammatory atelectasis” than in the lower lobes with “mechanical atelectasis”. Lung morphology assessed on the CT scan markedly influenced the effects of PEEP: in patients with diffuse hyperdensities, PEEP induced a marked alveolar recruitment without overdistension whereas, in patients with lobar hyperdensities, PEEP induced a mild alveolar recruitment associated with overdistension of previously aerated lung areas. These results can be explained by the uneven distribution of regional compliance characterizing patients with lobar hyperdensities (compliant upper

lobes and stiff lower lobes) contrasting with a more even distribution of regional compliances observed in patients with diffuse hyperdensities. In patients with ARDS, the cardiorespiratory effects of PEEP are influenced by lung morphology rather than by the etiology of lung injury (primary versus secondary ARDS). The regional distribution of the loss of aeration and the type of atelectasis - "mechanical", with a massive loss of lung volume, or "inflammatory" with a preservation of lung volume - are the main determinants of the cardiorespiratory effects of PEEP.

Key words:

Acute respiratory distress syndrome; Positive end-expiratory pressure; Computed Tomography; Alveolar recruitment; Overdistension