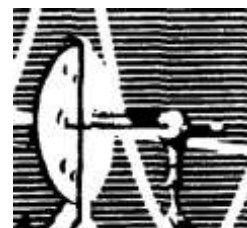




Universidade Federal do Rio de Janeiro



LUCIANA MOISÉS CAMILO

TESE DE DOUTORADO

**VENTILAÇÃO VARIÁVEL ASSOCIADA A DIFERENTES NÍVEIS
DE PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (PEEP)
SOBRE A ESTRUTURA E FUNÇÃO PULMONAR**

Orientadores: Alysson Roncally S. Carvalho

Leonardo Travassos

Rio de Janeiro

2014

LUCIANA MOISÉS CAMILO

**VENTILAÇÃO VARIÁVEL ASSOCIADA A DIFERENTES NÍVEIS
DE PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (PEEP)
SOBRE A ESTRUTURA E FUNÇÃO PULMONAR**

Tese submetida à Pós-graduação do
Instituto de Biofísica Carlos Chagas
Filho da Universidade Federal do Rio
de Janeiro visando à obtenção do
grau de Doutor em Ciências
Biológicas (Fisiologia).

Orientadores: Alysson Roncally Carvalho e Leonardo Holanda Travassos

Rio de Janeiro

2014

**VENTILAÇÃO VARIÁVEL ASSOCIADA A DIFERENTES NÍVEIS DE PRESSÃO
POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (PEEP) SOBRE A ESTRUTURA E FUNÇÃO
PULMONAR**

LUCIANA MOISÉS CAMILO

ORIENTADORES: ALYSSON R. CARVALHO E LEONARDO H. TRAVASSOS

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Fisiologia), do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

APROVADA POR:

Prof. Jorge Ibrain Figueira Salluh
Docente do Programa de Pós-graduação do INCA

Prof. Pedro Leme Silva
Prof. Adjunto

Profa. Débora Souza Faffe
Profa. Adjunta

Profa. Adriana Bastos Carvalho
Profa. Adjunta
Revisora

Prof. José Hamilton Matheus Nascimento
Prof. Adjunto
Suplente interno

Prof. Christianne Bandeira de Melo
Prof. Adjunta
Suplente externo

Rio de Janeiro
Março, 2014

Ficha catalográfica

Camilo, Luciana Moisés

Ventilação Variável Associada a Diferentes Níveis de Pressão Positiva ao Final da Expiração (PEEP) sobre a Estrutura e Função Pulmonar

Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, 2014.

Orientador: Alysson Roncally Carvalho

Tese (doutorado) – UFRJ/Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Fisiologia), 2014.

Referências bibliográficas: f. 101–116.

1. Ventilação variável 2. Anestesia 3. Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. 4. Mecânica respiratória. 5. Fisiologia. 6. Ventilação mecânica protetora.

I. Carvalho, Alysson Roncally. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, IBCCF, Programa de Pós-graduação Ciências Biológicas (Fisiologia). III. Ventilação Variável Associada a Diferentes Níveis de Pressão Positiva ao Final da Expiração (PEEP) sobre a Estrutura e Função Pulmonar.

Agências de financiamento

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Fisiologia da Respiração do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro na vigência de auxílios concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Conselho de Ensino para Graduados e Pesquisa da UFRJ (CEPG-UFRJ), Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX), e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Dedicatória

Agradecimentos

Resumo

Durante a anestesia e paralisia muscular ocorre uma progressiva deterioração da função pulmonar. Diferentes estratégias ventilatórias vêm sendo utilizadas para minimizar tais efeitos. O uso de manobras de recrutamento (MR) e elevados níveis de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) vem sendo mais frequentemente adotados durante a anestesia. Contudo, as repercussões hemodinâmicas associadas a tais procedimentos podem inviabilizar seu uso. Uma alternativa consiste no uso da ventilação variável (VV), onde o volume corrente muda ciclo a ciclo podendo otimizar as trocas gasosas e minimizar o colapso alveolar. Neste trabalho pretendemos avaliar os impactos na estrutura e função pulmonar da VV associada a diferentes níveis de PEEP.

49 ratos machos Wistar (200 a 270 g) foram sedados, anestesiados, paralisados e ventilados mecanicamente em modo volume controlado, com volume corrente de 6 mL/kg, PEEP de zero, frequência respiratória de 90 bpm, relação I: E de 1:2 e fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de 0,5. A PEEP de mínima elastância ($PEEP_{minErs}$) foi obtida após uma MR alveolar seguido de redução da PEEP de 8 até 0 cmH₂O em passos de 1 cmH₂O, 30 s. Após a titulação da PEEP, os animais foram ventilados por 2 horas em modo volume controlado (VCV) ou VV com a PEEP ajustada em 2 cmH₂O abaixo da $PEEP_{minErs}$ (VCV_E-2 ou VV_E-2, n=6 em cada modo); ao nível da $PEEP_{minErs}$ (VCV_E ou VV_E, n=6) ou 2 cmH₂O acima da $PEEP_{minErs}$ (VCV_E+2 ou VV_E+2, n=6). A VV foi realizada ciclo a ciclo por uma sequência de volumes correntes oriundos de uma distribuição Gaussiana com coeficiente de variação de 10% em relação ao V_T médio de 6 mL/kg. O volume foi calculado pela integração numérica do sinal de fluxo. A elastância do sistema respiratório (Ers) foi estimada a partir do método dos mínimos quadrados, considerando o modelo linear. A fração da elastância dependente do volume (%E2) foi calculada a fim de avaliar a presença de recrutamento/derecrutamento cíclico (%E2<0) e hiperdistensão (%E2>10%). O pulmão esquerdo foi removido para análise histológica em secções transversais do ápice e da base.

A Ers aumentou progressivamente ao longo do tempo, independente do modo ventilatório ou da PEEP; a taxa de aumento da Ers assim como o conteúdo de IL1- β foram significativamente menores quando VV foi combinada

com PEEP ajustada na mínima Ers; altos níveis de PEEP foram sempre necessárias para atingir a mesma taxa de aumento da Ers observadas durante a VV associada a PEEP de mínima Ers; mesmo com uma estratégia de baixos volumes correntes, todos os animais ventilados apresentaram aumentos dos níveis de citocinas pró-inflamatórias no tecido pulmonar independentemente do modo ventilatório e do nível de PEEP.

Em pulmões normais, a ventilação mecânica por si só leva a deterioração progressiva, porém níveis mais altos de PEEP parecem ser necessários no sentido de minimizar o colapso progressivo. O uso da VV associado a um nível de PEEP moderado resultou em maior estabilidade pulmonar durante as 2 horas de ventilação.

Palavras chave: ventilação mecânica, ventilação variável, mecânica respiratória, ventilação protetora, lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.

Abstract

A progressive deterioration of lung function occurs during anesthesia and muscle paralysis. Different ventilation strategies have been used to minimize these effects. The use of recruitment maneuvers (RM) and high levels of positive end-expiratory pressure (PEEP) pressure has been most frequently adopted during anesthesia. However, the hemodynamic effects associated with such procedures may hinder its use. An alternative is the use of the variable ventilation (VV), where the tidal volume cycle to cycle changes may optimize gas exchange and alveolar collapse minimize. In this work we intend to evaluate impacts on lung structure and function of VV associated with different levels of PEEP.

49 male Wistar rats (200-270 g) were sedated, anesthetized, paralyzed and mechanically ventilated in volume control mode with a tidal volume of 6 mL/kg, zero PEEP, respiratory rate of 90 bpm, I: E ratio of 1 : 2 and fraction of inspired oxygen (FiO_2) of 0.5. PEEP of minimum elastance ($\text{PEEP}_{\text{minErs}}$) was obtained after an alveolar RM followed by decremental levels of the PEEP from 8 cmH₂O to 0 cmH₂O in steps of 1, 30 s per step. After PEEP titration, animals were ventilated for 2 hours in volume control mode (VCV) or VV with PEEP set at 2 cmH₂O below the $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$ (VV_E-2 or VCV_E-2, n = 6 per group); $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$ level (VCV_E or VV_E, n = 6) or 2 cmH₂O above of $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$ (VCV_E+2 or VV_E+2, n = 6). VV was performed cycle by cycle with a tidal volume sequence derived from a Gaussian probability distribution falling between $\pm 10\%$ of the mean VT of 6 mL/kg. The volume was calculated by numerical integration of flow. The respiratory system elastance (Ers) was estimated using the least squares method, considering the linear model. The fraction of the volume-dependent elastance (%E2) was calculated to assess the presence of cyclic recruitment/derrecruitment (%E2 < 0) and overdistention (%E2 > 10 %). Left lung was removed for histological analysis in cross sections of the apex and base.

A progressive increase in Ers, independent on ventilatory mode or PEEP, was observed; the rate of increase of Ers as well as lung tissue IL-1 β concentration were significantly lower when VV was combined with the PEEP adjusted at the level of minimum Ers; higher levels of PEEP where always required to achieve the same rate of increase of Ers observed during VV and

PEEP of minimum Ers; even with a protective low-VT strategy, all ventilated animals presented increased levels of pro-inflammatory cytokines in lung tissue samples independent on ventilatory mode and PEEP level.

In healthy lungs, mechanical ventilation leads to progressive deterioration, but higher levels of PEEP seem to be necessary to minimize progressive collapse. The use of VV associated with a moderate level of PEEP resulted in greater stability during lung ventilation 2 hours.

Key words: mechanical ventilation, variable ventilation, respiratory mechanics, protective ventilation, ventilation induced lung injury.

Sumário

Ficha catalográfica	iv
Agências de financiamento	v
Dedicatória.....	vi
Agradecimentos	vii
Resumo	viii
Abstract	x
Lista de figuras.....	xiv
Lista de Tabelas	xvi
Lista de siglas e abreviaturas	xvii
1. Introdução	1
1.1 Conceito de Ventilação Variável	1
1.2 Efeitos da anestesia e paralisação muscular sobre a função pulmonar	10
1.2.1 Alterações na relação ventilação-perfusão	10
1.2.2 Alterações no volume pulmonar.....	11
1.2.3 Formação de Atelectasia.....	11
1.2.4 Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI)	14
1.3 Ajuste da PEEP	20
1.4 Estratégias ventilatórias em pulmões saudáveis	26
2. Objetivos.....	29
2.1 Objetivo geral	29
2.2 Objetivos Específicos	29
3. Materiais e métodos	30
3.1 Protocolos experimental	30
3.2 Ventilação Variável	33
3.3 Aquisições de Dados e Processamento dos sinais.....	34
3.4 Aquisição de imagem histológica digital e processamento	36
3.5 Escore de dano alveolar difuso (Escore DAD).....	37
3.6 Ensaios de Proteína	38
3.7 A análise estatística.....	38
4. Resultados	39
5. Discussão	55
6. Conclusão	64

Referências	65
-------------------	----

Lista de figuras

Figura 1. Esquema de auto-similaridade espacial (à esquerda) e auto-similaridade na dinâmica temporal (à direita).	3
Figura 2. Determinação da PEEP de mínima elastância do sistema respiratório.	31
Figura 3. Esquema dos grupos experimentais.	32
Figura 4. Sequencia cronológica do protocolo experimental..	33
Figura 5. Histograma dos valores de volume corrente enviados ao ventilador mecânico para execução da ventilação variável.	34
Figura 6. Análise histológica e processamento de imagem.	37
Figura 7. Elastância do sistema respiratório versus PEEP.	41
Figura 8. Dinâmica da elastância do sistema respiratório.	43
Figura 9. Intercepto da elastância do sistema respiratório..	44
Figura 10. Coeficiente angular da elastância do sistema respiratório..	45
Figura 11. Histogramas do percentual de E2.	47
Figura 12. Fração de ciclos classificados em valores de percentual de E2.. ...	48
Figura 13. Fração de ar obtida por imagens histológicas.	49
Figura 14. Escore de dano alveolar difuso.	50
Figura 15. Concentração de proteínas totais no tecido pulmonar.	51

Figura 16. Concentração de citocinas no tecido pulmonar 53

Figura 17. Concentração de citocinas plasmáticas.. 54

Figura 18. Imagens representativas de secção transversa do pulmão esquerdo de um animal que não foi submetido à ventilação mecânica (à esquerda) e de um animal que foi submetido ao protocolo de ventilação mecânica (à direita). 63

Lista de Tabelas

Tabela 1. Variáveis ventilatórias e hemodinâmicas

Tabela 2. Trocas gasosas e equilíbrio ácido-base

Lista de siglas e abreviaturas

%E2 – índice de hiperdistensão

ADRSnet – *Acute Distress Respiratory Syndrome network*

CINC-1 - citocina induzida por quimioatraente de neutrófilos-1 - *Cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1*

CRF – capacidade residual funcional

CVVT – coeficiente de variação do volume corrente

DAD – dano alveolar difuso

E1 – porção da elastância do sistema respiratório não dependente do volume

E2 – porção da elastância do sistema respiratório dependente do volume

EEP – pressão expiratória final

Ers – elastância do sistema respiratório

F – fluxo

FC – frequência cardíaca

FiO₂ – fração inspiratória de oxigênio

FR – frequência respiratória

IL-1 β – interleucina-1beta

IL-6 – interleucina-6

IL-8 – interleucina-8

LPA – lesão pulmonar aguda

MMQ – método dos mínimos quadrados

OLA – Open Lung Approach

PaCO₂ – pressão arterial de dióxido de carbono

PAM – pressão arterial média

PaO₂ – pressão arterial de oxigênio

Paw – pressão de vias aéreas

PEEP – pressão positiva ao final da expiração

$PEEP_{minErs}$ – pressão positiva ao final da expiração de mínima elastancia do sistema respiratório

P_{flex} – ponto de inflexão

$P_{média}$ – pressão média das vias aéreas

P_{motriz} – pressão motriz

P_{pico} – pressão de pico das vias aéreas

Rrs – resistência do sistema respiratório

SaO_2 – saturação arterial de oxigênio

SARA – síndrome da angústia respiratória aguda

SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo

$TNF-\alpha$ – fator de necrose tumoral alfa – *tumoral necrosis fator alfa*

VALI – lesão pulmonar associada à ventilação mecânica

VCV – ventilação por volume controlado

VILI – lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica

VM – ventilação mecânica

V_T – volume corrente

VV – ventilação variável

ZEEP – pressão zero ao final da expiração

1. Introdução

1.1 Conceito de Ventilação Variável

A maioria dos fenômenos que observamos na natureza e no comportamento humano tem, de um lado, características de ordem e estabilidade, e, de outro, de desordem e irregularidade. Ao contrário do que se pensava no passado, sistemas simples nem sempre produzem comportamentos igualmente simples. Fruto desta nova realidade científica, a Teoria do Caos estende suas ramificações nos mais diversos campos do conhecimento científico.

A Teoria do Caos estuda o comportamento de sistemas que apresentam características de previsibilidade e ordem, apesar de serem aparentemente aleatórios. Tais sistemas são chamados de sistemas dinâmicos não lineares.

Um sistema dinâmico não linear é um sistema não pré-determinista, onde as implicações dos seus integrantes individualmente são aleatórias e não previsíveis. Estes sistemas evoluem no domínio do tempo com um comportamento desequilibrado e aperiódico, ou seja, caótico.

A geometria fractal está intimamente ligada à Teoria do Caos, pois ela busca padrões organizados de comportamento dentro de um sistema aparentemente aleatório. A geometria fractal é o ramo da matemática que estuda as propriedades e o comportamento de situações que não podem ser explicadas facilmente pela geometria clássica, e foram aplicadas em ciência, tecnologia e arte gerada por computador. As raízes conceituais dos fractais remontam as tentativas de medir o tamanho de objetos para os quais as definições tradicionais baseadas na geometria euclidiana falham. A ciência dos fractais apresenta estruturas geométricas de grande complexidade e beleza infinita, ligadas às formas da natureza, ao desenvolvimento da vida e à própria compreensão do universo. Pode ainda ser caracterizada como sendo a linguagem do caos, buscando padrões organizados de comportamento dentro de um sistema aparentemente aleatório.

Uma definição simples é: "Fractais são objetos gerados pela repetição de um mesmo processo recursivo, apresentando auto-semelhança e complexidade infinita".

Os fractais podem apresentar uma infinidade de formas diferentes, não existindo uma aparência consensual. Contudo, existem duas características muito freqüentes nesse conceito geométrico:

a) Auto-similaridade: Um fractal costuma apresentar cópias aproximadas de si mesmo em seu interior. Um pequeno pedaço é similar ao todo. Visto em diferentes escalas a imagem de um fractal parece similar.

b) Complexidade Infinita: É uma propriedade dos fractais que significa que nunca conseguiremos representá-los completamente, pois a quantidade de detalhes é infinita. Sempre existirão reentrâncias e saliências cada vez menores.

Os sistemas biológicos sejam células, organismos ou populações apresentam a característica comum de serem compostos de muitas partes em interação, ou seja, são sistemas complexos. É fundamental que essas partes trabalhem conjuntamente, de modo a produzirem comportamentos coerentes. Isso sinaliza que o organismo humano, sendo um sistema, tenha comportamento não linear, assim como a quase totalidade dos sistemas existentes (GOLDBERGER, 1996).

O termo fractal é um conceito geométrico relacionado, mas não sinônimo de caos. São exemplos de anatomia fractal as árvores arterial e venosa, a ramificação de certos grupos de fibras musculares cardíacas, a ramificação da árvore traqueobrônquica e a rede His-Purkinje. Mecanicamente, essas estruturas auto-similares têm uma função fisiológica comum: transporte rápido e eficiente ao longo de um sistema complexo espacialmente distribuído. Vários outros sistemas orgânicos contêm estruturas fractais que desempenham funções relacionadas com a distribuição de informação (sistema nervoso), a absorção de nutrientes (intestino grosso), bem como a coleta e transporte (sistema de ductos biliares, cálices renais) (GOLDBERGER, 1996).

O conceito de fractal pode ser aplicado não só à geometria irregular ou formas anatômicas com característica ao longo de escala de comprimento, mas também à processos complexos dinâmicos no domínio do tempo. Por exemplo, na figura 1 à direita, a série temporal da freqüência cardíaca de um indivíduo saudável é plotada em três diferentes escalas. Todos os três gráficos têm uma aparência irregular e possuem a propriedade de auto similaridade.

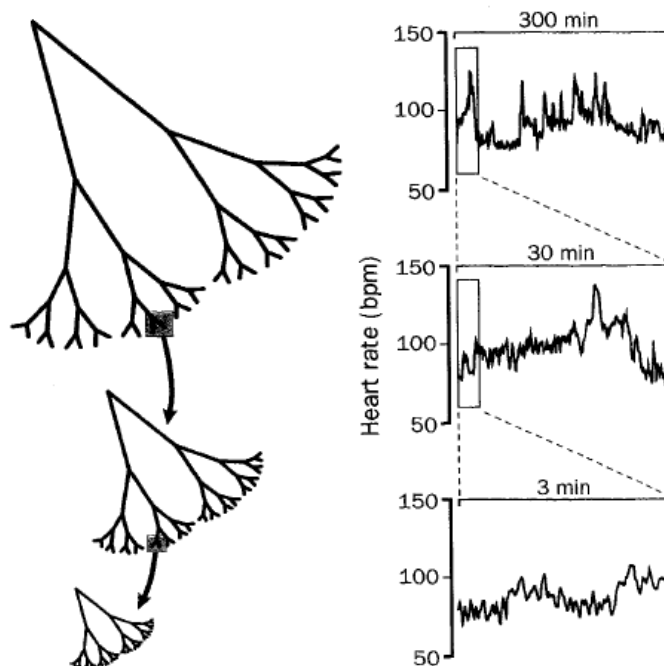


Figura 1. Esquema de auto-similaridade espacial (à esquerda) e auto-similaridade na dinâmica temporal (à direita). De: *Goldberger AI, Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside, The Lancet; 347: 1312-14, 1996.*

É evidenciada a importância da variabilidade da frequência cardíaca e, conseqüentemente, da variabilidade do intervalo RR no traçado eletrocardiográfico como um marcador de normalidade. Tem sido comprovado que essa variabilidade da frequência cardíaca, que é modulada pelo sistema nervoso autônomo, exibe um comportamento não linear. Quando há perda do comportamento caótico em favor do comportamento cíclico ou da ausência de variabilidade, há correspondência com passagem de estado de normalidade ou de saúde para estado de anormalidade ou de maior risco de morte (GOLDBERGER, 2001).

As propriedades dos fractais não têm sido descritas apenas para variabilidade da frequência cardíaca, mas também nas variações da respiração (SZETO *et al.*, 1992), da pressão arterial sistêmica (MARSH *et al.*, 1990), da marcha humana (HAUSDORFF *et al.*, 1995), da contagem de células brancas do sangue (GOLDBERGER *et al.*, 1986), bem como da cinética de alguns canais de iônicos (BASSINGTHWAIGHTE *et al.*, 1994).

A respiração em indivíduos saudáveis e acordados é caracterizada por considerável variabilidade na frequência, duração e amplitude (ECKBERG *et al.*, 1985; TOBIN *et al.*, 1988; BROWN *et al.*, 1993; HAN *et al.*, 1997; PENG *et al.*, 2002) e esse padrão variável é fractal (FADEL *et al.*, 2004).

Neste contexto, a consideração de teorias alternativas ao conhecimento tradicional, no que diz respeito ao melhor entendimento dos sistemas dinâmicos complexos, como é o caso do respiratório, levou pesquisadores a aplicar o padrão ventilatório biológico variável durante a ventilação mecânica controlada, uma vez que as estratégias ventilatórias usualmente empregadas no manejo de pacientes críticos apresentam um padrão ventilatório monótono (volume corrente e frequência respiratória constantes). Tal padrão é bastante distinto do observado em indivíduos saudáveis ventilando espontaneamente, como visto anteriormente. Além do mais, o uso de drogas sedativas, comumente usadas durante a ventilação mecânica (VM), pode abolir a variação natural do padrão respiratório (GALLETLY & LARSEN, 1999).

Diferentemente de outros órgãos, a variabilidade dos parâmetros respiratórios pode ser facilmente modulada. O padrão respiratório durante a ventilação mecânica controlada ou assistida pode ser completamente ou parcialmente determinado pelo ventilador, o qual pode ser programado para realizar flutuações da frequência e/ou do volume corrente (V_T), assemelhando-se a variabilidade da respiração espontânea. A essa estratégia, baseada nos conceitos anteriores, foi dado o nome de ventilação fractal, noisy ventilation, ventilação biologicamente variável (VBV) ou ventilação variável (VV).

O conceito de VV foi primeiramente proposto por WOLFF *et al.*, 1992. De acordo com os autores, a variação ciclo a ciclo da relação entre os tempos inspiratório/expiratório assim como do nível de pressão positiva ao final da expiração (PEEP), resultou em um contínuo recrutamento pulmonar melhorando a complacência do sistema respiratório, bem como às trocas gasosas, quando comparado à ventilação convencional.

O primeiro modo de ventilação controlada que utilizou variação da frequência respiratória e do volume corrente, reproduzindo assim a variabilidade intrínseca da respiração espontânea, foi desenvolvido por LEFREVE *et al.*, em 1996.

Do final da década de 90 em diante, o número de pesquisas relacionadas à VV aumentou, havendo grandes contribuições acerca dos mecanismos pelos quais esse modo ventilatório melhora a função pulmonar.

MUTCH *et al.*, (2000) mostraram que a VV variando a frequência respiratória foi capaz de prevenir a deterioração da troca gasosa após período prolongado de anestesia em suínos evidenciando melhor oxigenação arterial, melhor *clearance* de gás carbônico e melhor complacência, resultando num *shunt* arterial menor comparado ao grupo ventilado no modo controlado. Esses mesmos pesquisadores no mesmo ano estudaram em modelo animal com lesão pulmonar aguda e verificaram que além dos benefícios profiláticos na troca gasosa, mostrado no estudo anterior, havia melhor recrutamento de atelectasias durante a VV (MUTCH *et al.*, 2000).

Diversos autores têm reportado que a adição de uma variabilidade (ruído) ao padrão ventilatório durante a ventilação mecânica controlada parece contribuir para a melhora da função pulmonar em modelos experimentais de Lesão Pulmonar Aguda/Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (LPA/SARA) (SUKI *et al.*, 1998; BOKER *et al.*, 2002). Destaca-se como um aspecto em comum da VV, a melhora sustentada das trocas gasosas com redução do estresse mecânico pulmonar. Em alguns outros estudos observa-se, ainda, uma redução das concentrações de mediadores pró-inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral – *tumoral necrosis fator alfa* (TNF-alfa), medidos tanto no sangue quanto no lavado broncoalveolar ou no próprio tecido pulmonar (LEFREVE *et al.*, 1996; MUTCH *et al.*, 2000). Além disso, a maior movimentação dos alvéolos com a variabilidade parece estar associada ao aumento de produção de surfactante (AROLD *et al.*, 2003), haja visto que o estiramento é um gatilho importante para a liberação de surfactante a partir de células alveolares tipo II (WIRTZ *et al.*, 1990).

Um dos problemas mais comuns observados nos pulmões sob ventilação mecânica é o fechamento de vias aéreas periféricas durante a expiração (HUGHES *et al.*, 1970). O fracasso da reabertura dessas vias aéreas durante a inspiração pode levar à atelectasia com consequente deterioração das trocas gasosas e mecânica respiratória. Por outro lado, a abertura e fechamento cíclico podem aumentar o estresse de cisalhamento e

desencadear a resposta inflamatória, piorando ou levando a lesão pulmonar (dos SANTOS & SLUTSKY, 2000). SUKI *et al.* (1994) mostraram que uma vez que a pressão crítica de abertura das vias aéreas for alcançada, todos os outros alvéolos de gerações menores com menores pressões críticas de abertura são abertos em uma avalanche. Uma vez que os valores das pressões críticas de vias aéreas fechadas, bem como o tempo para atingir estes valores podem diferir entre as regiões pulmonares, padrões de ventilação mecânicos que produzem pressões das vias aéreas e tempos inspiratórios diferentes podem ser vantajosos para maximizar o recrutamento pulmonar e a estabilização, em comparação com os padrões ventilatórios monótonos.

Como maiores volumes correntes são gerados de forma intermitente durante a ventilação variável, as pressões críticas de abertura de diferentes vias aéreas e alvéolos são atingidas e regiões pulmonares profundas abrem nessas avalanches (SUKI *et al.*, 1994). Assim, o recrutamento do pulmão pode desempenhar um papel importante para a melhora da troca gasosa durante a VV. Esta hipótese é sustentada não só pelos modelos teóricos (SUKI *et al.*, 1998), mas também por estudos experimentais. BELLARDINE *et al.* (2006) mostraram que o recrutamento seguido de altos volumes correntes permanece mais tempo com a VV do que comparado à ventilação monótona em pulmões excisados de ovelhas. Além disso, THAMMANOMAI *et al.* (2008) mostraram que o recrutamento é otimizado durante a VV tanto em pulmões normais quanto em pulmões lesados de camundongos. Evidências indiretas para o recrutamento do pulmão como um mecanismo de melhora da função respiratória pode ser inferida a partir de estudos que comparem a VV com base em estratégias de recrutamento pulmonar e estabilização dos pulmões.

A correlação entre a variabilidade da respiração e a melhora das trocas gasosas também pode ser explicada pela interação entre respiração e frequência cardíaca instantânea que é interpretada como uma relação entre osciladores neurais casados, onde a interdependência mútua ocorre em decorrência do comando central das influências reflexas (UNBEHAUN *et al.*, 1996). Esse tipo de interação é denominado arritmia sinusal respiratória, onde há um aumento da frequência cardíaca com a inspiração e a diminuição com a expiração. Isso significa uma complexa interação entre 3 variáveis não-lineares: o oscilatório da respiração, a interface com o controle do tronco

cerebral e a oscilação da frequência cardíaca (MUTCH *et al*, 2005). Sugere-se que a VV pode aumentar o acoplamento entre as variáveis respiratória, cardíaca e do tronco cerebral. De acordo com um estudo de MUTCH *et al*. (2005) em cães, o qual aplicou 1 hora de VV comparando com 1 hora de ventilação em volume controlado (VCV) antes e depois de lesão pulmonar induzida por ácido oleico, foi mostrado que a arritmia sinusal respiratória aumentou com a adição da variabilidade.

A perda da arritmia sinusal respiratória que ocorre na doença é uma consequência do desacoplamento de variáveis biológicas importantes. Dessa forma, medidas que restaurem ou aumentem o acoplamento são vantajosas (GODIN *et al*, 1996). Um aumento na arritmia sinusal respiratória está relacionado à diminuição do shunt e menor espaço morto (HAYANO *et al*, 1996).

AMARAL *et al* (2004) sugeriram que a VV simulou a flutuação que se assemelhou aos sinais fisiológicos. O controle do ventilador mecânico gera sequência de tempo variáveis tanto para frequência respiratória quanto para a frequência cardíaca através de 2 características: variabilidade do volume pulmonar e da frequência respiratória e circuito neural representado pela aferência vagal com estiramento do pulmão e eferência para o nodo sinusal do coração através do tronco cerebral onde os neurônios cardiorrespiratórios estão interconectados.

Outro mecanismo capaz de explicar a melhora da função pulmonar por interação da relação ventilação/perfusão é através da redistribuição de perfusão regional. SPIETH *et al.*, (2009), analisando o fluxo sanguíneo pulmonar através da técnica de microesferas, mostraram que a aplicação da VV redistribuiu o fluxo sanguíneo pulmonar de zonas superiores para zonas caudais e de zonas centrais para zonas periféricas em suínos com LPA. Nesse sentido, a VV, reduzindo a pressão média de vias aéreas em áreas ventiladas, bem como recrutando outras áreas previamente colapsadas, pode reduzir sua impedância vascular e diminuir a vasoconstrição hipóxica e, conseqüentemente, contribuir para melhorar a adequação de ventilação e perfusão.

Outro enfoque estudado com relação à VV é o fato de ser um modo ventilatório potencialmente capaz de prevenir lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI).

Há evidências experimentais e clínicas consideráveis que, proporcionalmente, maior volume corrente e pressão inspiratória podem piorar a lesão pulmonar, um fenômeno que normalmente é conhecido como lesão pulmonar associada à ventilação mecânica (VALI). Alguns autores ainda afirmaram que a ventilação mecânica com maior volume corrente pode iniciar a lesão pulmonar em pulmões previamente saudáveis (DREYFUSS & SAUMON, 1988). Assim, a ventilação mecânica com volumes variáveis excedendo 12 mL/kg poderia, pelo menos teoricamente, provocar, ou agravar a resposta inflamatória do pulmão. No entanto, este não é o que tem sido observado em estudos experimentais em VV.

BOKER *et al.* (2002) afirmaram que a VV pode ser mais protetora do que o protocolo ARDS Network. Em um modelo de LPA induzida por ácido oleico, eles encontraram que a concentração de IL-8 no aspirado traqueal é menor com a VV do que durante a ventilação mecânica convencional protetora, em graus comparáveis de edema pulmonar. FUNK *et al.* (2004), mostraram que a função pulmonar melhora com VV em relação a uma estratégia de baixo volume corrente combinada às manobras de recrutamento e moderados níveis de PEEP. Além disso, a histologia pulmonar, a contagem de células inflamatórias, bem como os níveis de citocinas no lavado bronco-alveolar, não diferiram significativamente entre os modos ventilatórios. AROLD *et al.* (2003) concluiu que a VV em cobaias normais reduziu IL-6 e TNF-alfa no lavado broncoalveolar, em comparação com a ventilação controlada mecânica convencional. Além disso, eles observaram que a VV levou a uma quantidade de fosfolípidos no lavado broncoalveolar (BAL) similar aos pulmões não ventilados, enquanto na ventilação convencional esse índice diminuiu significativamente, sugerindo um papel potencial para proteção contra a lesão pulmonar induzida pela ventilação – *ventilation induced lung injury* (VILI).

Mais recentemente, um trabalho de SPIETH *et al* (2009) mostrou que a estratégia ventilatória *Acute Respiratory Distress Syndrom network protocol* (ARDSnet) caracterizada por utilizar baixos $V_{T,s}$, bem como a estratégia *Open Lung Approach* (OLA), a qual utiliza baixos $V_{T,s}$ com moderados a altos níveis de

PEEP ambas associadas a VV reduziram o edema intersticial, hemorragia e destruição do epitélio, principalmente nas zonas dependentes. Em contraste, quando a ventilação variável foi utilizada em combinação com a estratégia OLA resultou em hiperdistensão reduzida, principalmente nas regiões não dependentes. Esta conclusão é particularmente interessante, uma vez que o potencial de hiperdistensão durante a OLA impede seu uso generalizado em muitas situações. Portanto, a VV com um máximo de volumes correntes tão elevados quanto 16 mL/kg e com uma média de 6 mL/Kg não parece provocar resposta inflamatória do pulmão mais do que a estratégia protetora convencional de ventilação mecânica.

As estratégias ventilatórias protetoras buscam a estabilidade alveolar, uma vez que a redução de atelectasias minimiza a VILI, e neste sentido, a VV com seu potencial de recrutamento pulmonar pode ser eleita uma estratégia vantajosa tanto para pulmões lesados quanto para pulmões saudáveis. Porém, a VILI pode se exacerbar caso uma PEEP insuficiente seja ajustada na tentativa de evitar o colapso alveolar ao final da expiração (HALTER *et al.*, 2007). Assim, o ajuste criterioso da PEEP em combinação com a redução e variabilidade do V_T pode levar a uma maior estabilidade alveolar e menor estresse mecânico, como mostrou THAMMANOMAI *et al* (2013) em modelo de LPA em camundongos.

Não existem estudos que contemplem estratégias protetoras de ventilação com a adição de variabilidade em pulmões saudáveis durante anestesia. O único estudo de aplicação da VV no cenário da anestesia foi publicado por BOKER *et al*, em 2004, no qual a VV melhorou substancialmente as trocas gasosas e a complacência do sistema respiratório durante o período intraoperatório de seres humanos submetidos à aneurismectomia de Aorta eletiva. No entanto, os parâmetros ventilatórios utilizados nesse estudo não eram supostamente protetivos quanto ao volume corrente (10mL/kg) nem quanto à PEEP (zero).

1.2 Efeitos da anestesia e paralisação muscular sobre a função pulmonar

A anestesia geral caracteriza-se por promover inconsciência, analgesia, relaxamento muscular e ausência ou atenuação das respostas orgânicas a diferentes estímulos dolorosos. No sistema respiratório, a expressão clínica dessas alterações é apresentada pela interrupção do controle da ventilação e tendência à hipoxemia. As principais alterações ocorrem na distribuição dos gases e nos volumes pulmonares, nas propriedades mecânicas do sistema respiratório e no controle da ventilação. A anestesia geral propicia o aparecimento de atelectasias, ocasionando alteração na relação ventilação-perfusão, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e do shunt pulmonar, com consequente hipoxemia (BRISMAR *et al.*, 1985; MAGNUSSON *et al.*, 1997).

1.2.1 Alterações na relação ventilação-perfusão

As alterações na caixa torácica e no diafragma resultam em mudanças na distribuição do gás inspirado sem correspondente ajuste no fluxo sanguíneo pulmonar. Criam-se unidades pulmonares com baixa relação ventilação-perfusão, com resultante aumento do gradiente alvéolo arterial de oxigênio, do *shunt* pulmonar e tendência ao aparecimento de hipoxemia (LAVENDER *et al.*, 1984).

A vasoconstrição pulmonar hipóxica determina o ajuste da resistência vascular pulmonar necessária para manter a relação ventilação-perfusão adequada. Durante a anestesia, esse equilíbrio pode ser influenciado por agentes inalatórios ou vasodilatadores, especialmente o nitroprussiato de sódio, que diminuem a vasoconstrição pulmonar hipóxica, podendo causar diminuição na oxigenação sanguínea (REHDER *et al.*, 1975; PREWITT *et al.*, 1982), contribuindo para o aumento adicional do gradiente alvéolo arterial de oxigênio, principalmente na presença de alterações moderadas ou importantes da relação ventilação-perfusão, no período perioperatório. Os efeitos deletérios dos anestésicos inalatórios sobre a vasoconstrição pulmonar hipóxica causam alterações mínimas nas trocas gasosas na vigência de função pulmonar normal (CATLEY *et al.*, 1985). Os opiáceos intravenosos, utilizados na indução e manutenção da anestesia geral, diminuem a frequência respiratória e podem

contribuir para hipóxia e hipercapnia pós-operatória e seus efeitos residuais podem retardar a retirada da assistência ventilatória mecânica (CATLEY *et al.*, 1985).

1.2.2 Alterações no volume pulmonar

A capacidade residual funcional (CRF) diminui aproximadamente 0,8 a 1,0 L com a mudança de posição ereta para supina e diminui mais 0,4 a 0,5 L após a indução anestésica no homem (HEDENSTIERNA *et al.*, 1985). Desta forma, o volume expiratório final pulmonar diminui muito chegando próximo ao volume residual (WAHBA, 1991). A diminuição da CRF durante a anestesia parece estar relacionada à perda do tônus muscular com consequente desequilíbrio entre as forças externas (musculatura respiratória) e internas (reco elástico pulmonar). Indivíduos anestesiados com cetamina mantêm o tônus muscular e não apresentam redução da CRF (TOKICS *et al.*, 1987). Os mecanismos envolvidos na queda da CRF são o deslocamento cranial do diafragma e a diminuição da área transversal do tórax, que pode ser um pouco maior quando se utiliza bloqueadores neuromusculares (REBER *et al.*, 1998; ROTHEN *et al.*, 1998). A redução da CRF para valores inferiores ao volume de fechamento pode gerar o fenômeno de aprisionamento de ar.

Durante a anestesia geral, podem ocorrer atelectasias pela perda das forças que normalmente sustentam o pulmão, denominando-se atelectasias de compressão.

1.2.3 Formação de Atelectasia

A presença de atelectasia está associada ao aumento da elastância do sistema respiratório (Ers), deficiência de oxigenação, aumento da resistência vascular pulmonar e o desenvolvimento de lesão pulmonar (DUGGAN & KAVANAGH, 2005). O aumento da Ers seguido da deficiência de oxigenação, em modelos animais e em humanos, tem levado alguns autores a concluir que a atelectasia é a principal causa da redução da pressão arterial de oxigênio (PaO₂) (BENDIXEN *et al.*, 1963; HEDENSTIERNA *et al.*, 1989). De fato, a formação de atelectasia, principalmente nas regiões dependentes dos pulmões, foi identificada pela tomografia computadorizada e aparece em aproximadamente 90% dos pacientes anestesiados (BRISMAR *et al.*, 1985;

HEDENSTIERNA & EDMARK, 2005) e ocorre em ventilação espontânea e após bloqueio neuromuscular durante anestesia intravenosa ou inalatória (STRANDBERG *et al.*, 1986; CARVALHO *et al.*, 2006). A atelectasia pode corresponder a até 20% do volume pulmonar em anestésias sem intercorrências mesmo antes do procedimento cirúrgico ter início. Cirurgias abdominais contribuem minimamente para a formação de atelectasia, porém, ela pode perdurar por alguns dias no período pós-operatório (LINDBERG *et al.*, 1992). Por outro lado, cirurgias torácicas aumentam muito as áreas de atelectasia, de forma que até 50% dos pulmões podem ficar colapsados por algumas horas após cirurgias cardíacas (TENLING *et al.*, 1998). Além disso, a formação de atelectasia como causadora de deficiência de oxigenação pode ser confirmada pela sua boa correlação com a quantidade de *shunt* pulmonar (TOKICS *et al.*, 1996).

Os mecanismos envolvidos na formação da atelectasia e na diminuição da CRF durante o período intraoperatório são muitos, podendo ser classificados em três grupos: compressão mecânica do parênquima pulmonar, absorção do conteúdo gasoso alveolar e disfunção do sistema surfactante. Do ponto de vista mecânico, o grau de insuflação pulmonar depende da pressão transpulmonar, ou seja, pressão alveolar menos a pressão pleural. Fisiologicamente, há aumento da pressão pleural nas regiões dependentes do pulmão, próxima ao diafragma, sendo observados gradientes anteroposterior e cefalocaudal de pressão transpulmonar. Após a indução da anestesia, a pressão pleural torna-se positiva, em decorrência do relaxamento da musculatura e deslocamento cranial do diafragma relaxado, pelo peso do coração repousado sobre o parênquima pulmonar, e à compressão das regiões dependentes do pulmão imposta pelo peso do próprio parênquima pulmonar (AGOSTONI *et al.*, 1970).

Outro fator que pode contribuir para a diminuição da pressão transpulmonar nas regiões dependentes e caudais do pulmão é a compressão direta dos lobos inferiores induzida pelo coração e estruturas do mediastino (HOFFMAN, 1985; MALBOUISSON *et al.*, 2000). Em posição supina, o coração e as estruturas do mediastino repousam sobre as partes mediais dos lobos inferiores exercendo pressão em torno de $5 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{cm}^{-2}$ em pacientes adultos sem doença cardíaca, e em torno de 7 a $8 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{cm}^{-2}$ nos pacientes

com lesão pulmonar aguda (MALBOUISSON et al., 2000). Nos pacientes submetidos à anestesia e ventilação mecânica, é provável que a compressão mecânica das regiões pulmonares dependentes e caudais seja o fator mais importante para o colapso pulmonar observado no intraoperatório (STRANDBERG et al., 1986).

A absorção do gás alveolar está também implicada na formação de atelectasia intraoperatória mesmo na ausência de obstrução das vias aéreas. O uso de altas frações inspiradas de oxigênio também tem sido descrito como fator para o colapso pulmonar. JOYCE & WILLIAMS (1999) postularam que após a indução anestésica as vias aéreas das regiões pulmonares dependentes se fecham e essas áreas se comportam como uma cavidade fechada passível de colapso. Utilizando um modelo matemático, esses autores propuseram que a oxigenação prévia e o uso de altas frações inspiradas de oxigênio aumentam a captação de gás das áreas pouco ventiladas do pulmão e são os principais responsáveis pela formação de atelectasias (JOYCE & WILLIAM, 1999). ROTHEN *et al.*, (1995). Descreveram em pacientes cirúrgicos com pulmões previamente normais submetidos à anestesia geral que o shunt pulmonar aumentou de 0,3% para 2,1% e uma pequena quantidade de atelectasia foi detectada em tomografias de tórax obtidas após a indução da anestesia quando os pacientes foram ventilados com uma fração inspiratória de oxigênio (FiO_2) de 0,3. Quando FiO_2 de 1 foi utilizada em vez de 0,3, o shunt pulmonar aumentou para 6,5% e uma proporção maior de parênquima pulmonar se tornou colapsado (ROTHEN *et al.*, 1996). Relatos entre a associação de concentrações elevadas de oxigênio inspirado e colapso pulmonar têm sido descritos há pelo menos 50 anos.

Um terceiro fator também relacionado com o desenvolvimento de atelectasias intraoperatórias é a disfunção do sistema surfactante. O surfactante tem um papel importante na prevenção do colapso alveolar, diminuindo a tensão superficial alveolar e estabilizando a estrutura do alvéolo. Evidências obtidas a partir de estudos experimentais por meio da análise das curvas de pressão-volume de pulmão isolado de cachorro mostraram uma redução no volume pulmonar máximo proporcional ao aumento do anestésico inalatório (WOO *et al.*, 1969).

Independentemente da técnica anestésica utilizada, o ajuste dos parâmetros respiratórios após a intubação traqueal desempenha papel importante na prevenção das atelectasias, sobretudo quando são utilizadas estratégias ventilatórias visando proteção, com volumes correntes baixos sem a instituição de PEEP em níveis adequados, principalmente em pacientes submetidos à manipulação cirúrgica em abdome superior. Certamente, a utilização de volumes correntes elevados (> 10 mL/kg) não promove proteção contra colapso pulmonar e pode exacerbar lesão pulmonar associada à ventilação mecânica, não devendo ser empregados na prática clínica (DREYFUSS & SAUMON, 1993; NEUMANN *et al.*, 1999). A não utilização de PEEP durante a ventilação mecânica, em pacientes submetidos à anestesia geral com frações elevadas de oxigênio mesmo em associação a volumes correntes altos é fator importante na formação de colapso pulmonar (NEUMANN *et al.*, 1999).

1.2.4 Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI)

A ventilação mecânica é amplamente utilizada em anestesia geral. Ela pode, no entanto, provocar lesão em pulmões saudáveis ou mesmo exacerbar danos em pulmões previamente acometidos. Isso tem sido denominado lesão pulmonar induzida pela ventilação (GAJIC *et al.*, 2004).

A VILI é caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios (citocinas, especialmente), infiltração de leucócitos, edema alveolar e intersticial, deposição de proteína alveolar, necrose celular e ruptura do tecido pulmonar (DREYFUSS & SAUMON, 1998; TREMBLAY & SLUTSKY, 1998).

O aumento da permeabilidade capilar e edema pulmonar produzido pela hiperdistensão alveolar são acompanhados de acúmulo de macrófagos nos alvéolos e de leucócitos no leito vascular pulmonar (WOO & HEDLEY-WHYTE, 1972). Além disso, o recrutamento e ativação de neutrófilos e macrófagos é uma etapa compulsória na evolução da resposta inflamatória pulmonar (KAWANO *et al.*, 1987; MARKOS *et al.*, 1993; IMANAKA *et al.*, 2001), caracterizada pela produção e liberação local de mediadores inflamatórios (WILSON *et al.*, 2005; VILLAR *et al.*, 2009), que dependendo das características da lesão, podem extravasar para a circulação sistêmica (VANEKER *et al.*, 2007; VILLAR *et al.*, 2009).

A proliferação fibrótica pulmonar é outro componente que altera a biologia pulmonar e parece acontecer em consequência da ativação inflamatória inicial causada pela VM na tentativa de reparar a lesão tecidual (MEDURI, 1995; CARUSO *et al.*, 2003). Durante esse processo, a produção de pró-colágeno tipo III predomina na fase intermediária enquanto que o tipo I prevalece na fase tardia (MEDURI, 1995). A evidência de fibroproliferação tem sido associada a um prognóstico pior em pacientes com LPA/SDRA (MARTIN *et al.*, 1995).

Atualmente é comumente aceito que o aumento da produção de citocinas, como interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8) e TNF- α , desempenham papel em iniciar ou perpetuar a lesão pulmonar (CHIUMELLO *et al.*, 1999; HAITSMA *et al.*, 2000; BUENO *et al.*, 2002; WILSON *et al.*, 2003; HAITSMA *et al.*, 2003; GURKAN *et al.*, 2003; WILSON *et al.*, 2005).

Recentemente, tem sido reconhecido que estímulos determinados como sinais de perigo (cristais, uratos, cálcio, restos celulares, etc) podem induzir a inflamação através de uma via comum. Estas respostas inflamatórias estéreis requerem o receptor de IL-1 e suas moléculas adaptadoras de sinalização (SHITO *et al.*, 1997). Além disso, o bloqueio de IL-1 inibe essas respostas (CHEN *et al.*, 2007; SO *et al.*, 2007). Portanto, a citocina IL-1 desempenha um papel crucial para as respostas inflamatórias estéreis. Existem duas formas distintas de IL-1, a IL-1 α e a IL-1 β , e ambas essas citocinas trabalham através do mesmo receptor, IL-1R1 (DINARELLO, 2009).

A produção de IL- β se dá pela estimulação de macrófagos, mas também parece que esta interleucina é inicialmente transcrita e traduzida numa proforma que é biologicamente inativa dentro das células (DINARELLO, 2009). A geração da forma madura e ativa de IL-1 β requer a remoção proteolítica de uma sequência de pró-péptido a partir do precursor de citocina. Este processamento proteolítico de pró IL-1 β em células é controlada por um complexo macromolecular, chamado inflamassoma (MARTINON *et al.*, 2002; OGURA *et al.*, 2006; FRANCHI *et al.*, 2009; MARTINON, 2009; SCHRODER & TSCHOPP, 2010). O inflamassoma é um complexo multiproteico intracelular que atua na ativação de enzimas da família cisteína-aspartato proteases (CASPASES) como uma estrutura essencial para a regulação da imunidade em condições fisiológicas e no reconhecimento de sinais de perigo a diferentes

componentes. Quando o inflamassoma é estimulado pelos sinais de perigo (podendo ser originados pelo estresse mecânico alveolar), a pro-caspase é clivada para a sua forma ativa, e esta, por sua vez cliva o pró-IL-1 β para amadurecer IL-1 β . A citocina madura é então liberada a partir das células através de uma via de secreção não clássica, e este processo pode também ser controlado pelo inflamassoma (DAVIS *et al.*, 2011).

Essa recente visão biomolecular da VILI/VALI possui importante relevância clínica porque esse estado pró-inflamatório pode tornar o paciente mais vulnerável a um segundo insulto, como por exemplo, o ato cirúrgico (MEDURI, 1995; MEDURI *et al.*, 1995; MEDURI *et al.*, 1995; BREGEON *et al.*, 2002; VANEKER *et al.*, 2007), além disso, a VM, por si só, pode ser considerada um segundo insulto em pacientes críticos com outras doenças concomitantes (MEDURI *et al.*, 1995; STUBER *et al.*, 2002). O conhecimento das alterações inflamatórias primárias e secundárias faz com que o tratamento para prevenir a VILI/VALI e sua ação em órgãos a distância não seja baseado somente em mudanças na estratégia ventilatória, mas também na modulação da resposta inflamatória (MEDURI & KANANGAT, 1998; MEDURI *et al.*, 1998; DOS SANTOS E SLUTSKY, 2000).

Dois mecanismos são responsáveis pela liberação de citocinas induzida pela VM. O primeiro é o trauma direto celular com o rompimento das membranas, resultando em translocação de citocinas no espaço alveolar e na circulação sistêmica (HAITSMA *et al.*, 2000; PLOTZ *et al.*, 2003; SLUTSKY & IMAI, 2003). O segundo foi denominado mecanotransdução. Estudos *in vitro* mostraram que a maioria das células pulmonares, tais como os macrófagos alveolares, células epiteliais, e células endoteliais pode produzir citocinas em resposta ao estresse cíclico (VLAHAKIS *et al.*, 1999; PUGIN *et al.*, 1998; GREMBOWICZ *et al.*, 1999). No entanto, o mecanismo sensorial dessas forças físicas e a tradução em sinais intracelulares são em grande parte desconhecidos (HAN *et al.*, 2005).

Os mecanismos fisiopatológicos da VILI têm sido cada vez mais estudados no sentido de se buscar medidas para prevenir ou minimizar e identificar a agressão pulmonar promovida pela VM. Neles, estão inclusos o alto volume pulmonar associado à hiperdistensão alveolar e elevada pressão transpulmonar (volutrauma), além de baixo volume expiratório final, com

abertura e fechamento cíclico de unidades pulmonares (atelectrauma) tem sido os principais fatores responsáveis pela VILI (DOS SANTOS & SLUTSKY, 2000; PUTENSEN & WRIGGE, 2000). A VILI foi por muito tempo sinônimo de barotrauma, ou seja, o vazamento de ar devido ao rompimento da parede alveolar (DREYFUSS & SAUMON, 1998). Entretanto, o fato que alterações fisiológicas e histológicas mais sutis acontecem durante a ventilação mecânica e podem promover lesão pulmonar foi reconhecido recentemente, e tem sido alvo de grande preocupação durante o suporte ventilatório. Alguns autores definem a VILI como a lesão pulmonar induzida direta e exclusivamente pela ventilação mecânica, enquanto que a lesão pulmonar associada à ventilação mecânica é aquela que se assemelha à LPA/SDRA e que ocorre em indivíduos submetidos à ventilação mecânica, podendo estar relacionada à lesão pulmonar prévia (PUTENSEN & WRIGGE, 2000).

O reconhecimento dos principais fatores responsáveis pela VILI/VALI como a hiperdistensão alveolar e não o aumento da pressão na via aérea proximal, além do atelectrauma devido à reabertura alveolar cíclica, tem importante impacto na elaboração de estratégias ventilatórias consideradas protetoras. Essas estratégias têm como objetivo primário reduzir a hiperdistensão alveolar e o recrutamento alveolar cíclico. A VM com baixo V_T associada a níveis moderados a altos de PEEP tem demonstrado diminuição da mortalidade em pacientes com LPA/SDRA quando comparada com a VM convencional em que se utiliza V_T s mais altos acompanhados de baixos níveis de PEEP (AMATO *et al.*, 1998; ARDSNET, 2000). Enquanto que a utilização de V_T baixo é uma unanimidade na VM desses pacientes, os critérios para escolha da PEEP que tenha menor impacto na VILI/VALI são divergentes.

Os ajustes ventilatórios comumente utilizados em indivíduos sem lesão pulmonar prévia se baseiam em moderado V_T sem a utilização de PEEP (BREGEON *et al.*, 2002; HEDENSTIERNA & EDMARK, 2005). A VM com V_T alto e sem PEEP, em modelos animais sem lesão pulmonar, promove lesão pulmonar aguda com desenvolvimento de alterações na barreira endotélio capilar e consequente edema pulmonar (WEBB & TIERNEY, 1974; DREYFUSS E SAUMON, 1991; 1993) com liberação de mediadores inflamatórios (HAITSMA *et al.*, 2003; WILSON *et al.*, 2003; DE PROST *et al.*, 2007; VILLAR *et al.*, 2009). Por outro lado, a VM com V_T baixo e sem PEEP

pode causar lesão pulmonar, pois nesse caso, o baixo V_T agrava ainda mais a tendência de atelectasia das regiões dependentes dos pulmões e favorece o atelectrauma com lesão nas vias aéreas periféricas e ruptura do endotélio microvascular (D'ANGELO *et al.*, 2002; DUGGAN *et al.*, 2003).

A associação de PEEP de 10 cmH₂O a V_T de 20 mL/kg em ratos agravou a lesão pulmonar com maior expressão de mediadores inflamatórios sistêmicos e pulmonares (VILLAR *et al.*, 2009). Entretanto, a PEEP de 10 cmH₂O preveniu a formação de edema em animais ventilados com até 45 cmH₂O (WEBB & TIERNEY, 1974). Apesar do efeito protetor da PEEP ter sido reportado por outros autores (WEBB & TIERNEY, 1974; DREYFUSS *et al.*, 1988), se a mesma for utilizada sem redução do V_T o excessivo aumento da pressão alveolar pode propiciar a VILI.

WRIGGE e colaboradores (2000) demonstraram que pacientes cirúrgicos ventilados por uma hora com V_T de 15 mL/kg e ZEEP não promoveu aumento na expressão de citocinas sistêmicas. Da mesma forma, pacientes submetido a cirurgias torácicas e abdominais não apresentaram diferença na expressão de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- α quando ventilados com V_T de 12 a 15 mL/kg sem PEEP ou V_T de 6 mL/kg com 10 cmH₂O de PEEP (WRIGGE *et al.*, 2004). Entretanto, esses resultados não foram confirmados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com “bypass” nem esofagectomia nos quais a ventilação protetora com baixo V_T e PEEP promoveram menor liberação tanto de mediadores inflamatórios pulmonares como sistêmicos. A estratégia ventilatória protetora em pacientes submetidos à esofagectomia e com um único pulmão ventilado com V_T de 5mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O acarretou menor expressão de IL-1 β , IL-6 e IL-8 que naqueles ventilados sem PEEP e com V_T de 9 mL/kg. Além disso, a oxigenação foi melhor durante a estratégia protetora (MICHELET *et al.*, 2006). Nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca ventilados com 10 a 12 mL/kg de V_T e PEEP de 2 a 3 cmH₂O a concentração de mediadores inflamatórios no sangue e no pulmão foi atenuada pela redução do V_T para 8 mL/kg e PEEP de 10 cmH₂O (ZUPANCICH *et al.*, 2005).

Apesar de ser bastante utilizado em pacientes com LPA/SDRA, e em teoria ser atraente do ponto de vista de minimizar a atelectasia e o estresse mecânica pulmonar, além de maximizar a oxigenação, o conceito da ventilação

“open lung” foi pouco estudado em pacientes anestesiados sem lesão pulmonar prévia. Os benefícios dessa abordagem demonstraram melhorar a oxigenação e a mecânica pulmonar em pacientes idosos submetidos à laparotomia sem diferença na liberação sistêmica de mediadores inflamatórios quando comparado com a ventilação convencional (WEINGARTEN *et al.*, 2010).

De qualquer forma, a VM é uma condição não fisiológica e sempre vai estar associada a algum grau de alteração na função pulmonar normal. Estudos recentes sugerem que a VM mesmo quando associada a pouco estresse mecânico promove modificação na estrutura da matriz extracelular expondo o parênquima pulmonar à VILI/VALI (MORIONDO *et al.*, 2007) e que mesmo na presença de integridade alveolar, a VM pode promover a liberação sistêmica e pulmonar de mediadores inflamatórios ainda que de maneira reversível (VANEKER *et al.*, 2007).

1.3 Ajuste da PEEP

Embora existam evidências de que a ventilação protetora com o uso de baixos V_T e moderados níveis de PEEP seja benéfica (Wolthuis *et al.*, 2008), é importante notar que não existe um critério objetivo para o ajuste da PEEP durante a VM.

A primeira concepção de uma estratégia ventilatória protetora para os pacientes com ALI/SARA foi sugerida por LACHMANN (1992) no editorial “Open up the lung and Keep the lung open”, no qual, propõe a MR para abertura dos alvéolos previamente colapsados com elevadas pressões inspiratórias por curtos períodos de tempo, seguido por uma PEEP capaz de prevenir o colapso da via aérea inferior e/ou unidade alveolar.

Em 1998, AMATO *et al.* (1998) demonstraram um benefício em termos da função pulmonar e da mortalidade nos pacientes com ALI/ARDS com o uso de uma estratégia ventilatória baseada na avaliação da mecânica pulmonar e no uso de MR juntamente com baixos volumes correntes. Neste protocolo, após o MR, a PEEP era ajustada ao nível da $P_{flex} + 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ (P_{flex} definida como o ponto de curvatura máxima do ramo inspiratório da curva PV do SR) e o V_T em 6 mL/kg, comparado com uma estratégia com alto V_T (12 mL/kg) e ajuste de PEEP e FIO_2 baseado na necessidade de oxigenação. RANIERI *et al.* (1999), utilizando um protocolo similar ao utilizado por AMATO *et al.* (1998) demonstraram que os níveis de mediadores inflamatórios pulmonares e sistêmicos encontravam-se reduzidos após 36 a 48 horas no grupo com baixo V_T e PEEP na $P_{flex} + 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ em relação ao grupo controle.

Diferentes estratégias têm sido sugeridas para o ajuste do nível mais adequado de PEEP. Elas sugerem que o ajuste da PEEP seja baseado em algum racional fisiológico, tal como a busca da maior complacência do sistema respiratório (CARVALHO *et al.*, 2006; CARAVALHO *et al.*, 2007; SUARES-SIPMANN *et al.*, 2007, CAMEZ *et al.*, 2009), do ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume inspiratória (TREMBLAY *et al.*, 1997; AMATO *et al.*, 1998; TAKEUCHI *et al.*, 2002; VILLAR, 2006) ou, ainda, em função da pressão elástica do sistema respiratório (MERCAT *et al.*, 2008; MEADE *et al.*, 2008) ou do pulmão (TALMOR *et al.*, 2008). Outras estratégias sugerem simplesmente o uso de tabelas nas quais a PEEP é ajustada em função da PaO_2 e da SpO_2 para uma dada FiO_2 (ARDSNetwork, 2000).

Quanto à titulação da PEEP baseada na PaO_2 , sabe-se que se trata de uma medida pouco fidedigna, pois tal parâmetro é influenciado por alterações hemodinâmicas e hiperaeração/ hiperdistensão de unidades normalmente aeradas, não representando necessariamente recrutamento de unidades alveolares. Os métodos de imagens são de grande valia nesse contexto, ajudando inclusive no processo de entendimento da fisiopatologia pulmonar, porém nem sempre se tornam viáveis pelo seu alto custo e também pela logística de alcance ao paciente.

O ajuste da PEEP baseado na avaliação da mecânica respiratória tem como fundamentação teórica a determinação de uma PEEP que minimize a hiperdistensão e o recrutamento cíclico de unidades alveolares garantindo uma maior estabilidade dos alvéolos como um todo. Espera-se que com isso, ocorra uma diminuição do estresse mecânico sobre o parênquima pulmonar, teoricamente expresso pela redução da liberação de mediadores inflamatórios (TAKEUCHI *et al.*, 2002; CAMEZ *et al.*, 2009). Existem algumas manobras ventilatórias das quais podem ser extraídas informações sobre a mecânica pulmonar e auxiliam na obtenção do valor “ideal” da PEEP, dentre as quais, a manobra de titulação decrescente da PEEP, a qual foi realizada nos experimentos deste trabalho.

A primeira proposta neste sentido foi a de SUTER *et al.*, (1975), na qual realizaram uma titulação crescente da PEEP e observaram que o ponto de maior complacência coincidia ao ponto de melhor transporte de oxigênio.

Mas assim como o ramo inspiratório da curva pressão-volume, a titulação crescente da PEEP não prediz qual a pressão crítica de abertura dos alvéolos, uma vez que durante toda sua execução pode haver recrutamento alveolar (HICKLING, 1998; VENEGAS *et al.*, 1998; SCHILLER *et al.*, 2003; BORGES *et al.*, 2007). A escolha da PEEP se baseia no princípio de que ela deva prevenir o colapso de unidades alveolares e vias aéreas e este fenômeno acontece no ramo expiratório da curva PV (HOLZAPFEL *et al.*, 1983; HICKLING, 2001) ou mesmo durante redução progressiva da PEEP após manobra de recrutamento alveolar (CARVALHO *et al.*, 2006; SUAREZ-SIPMANN *et al.*, 2007).

Os trabalhos que mostraram correspondência entre imagens de tomografia computadorizada de tórax e mecânica respiratória apontam

fortemente que a PEEP onde o valor de elastância é mínimo coincide com aquela onde a imagem de TC mostra um mínimo de colapso de unidades alveolares, e a partir daí, valores de PEEP menores estão associados ao colapso alveolar progressivo. Dessa forma, parece que a obtenção da PEEP “ideal” baseada na mínima elastância representa um bom compromisso entre hiperdistensão e derrecrutamento alveolar tanto em pulmões lesados (CARVALHO et al., 2006; SUAREZ-SIPMANN et al., 2007) quanto em pulmões saudáveis (CARVALHO et al., 2007).

Na perspectiva de uma estratégia ventilatória protetora baseada no OLA, a manobra de recrutamento alveolar seguida da titulação decrescente da PEEP exerce um papel substancial, e vários estudos tem demonstrado seus benefícios em pacientes com SDRA, bem como em modelos experimentais de SDRA. Especula-se que essa efetividade na ventilação com baixo V_T associada a altos níveis de PEEP resulta na redução de um ou mais mecanismos responsáveis pela VILI: volutrauma, atelectrauma e biotrauma.

HALTER *et al.*, (2007) demonstraram em suínos normais e com lesão pulmonar aguda, através de uma técnica microscópica *in vivo* pela qual pode se observar e medir alvéolos subpleurais diretamente em tempo real, que V_T e PEEP agem sinergicamente na estabilização alveolar e que, altos níveis de PEEP são mais efetivos do que baixos V_T e, dessa forma, estabilizando os alvéolos e prevenindo atelectasias é possível reduzir a VILI.

Embora a aplicação de PEEP seja amplamente usada na prática clínica, o ajuste da PEEP durante anestesia geral é ainda discutido, sendo incerta a forma de como dosar o nível de PEEP adequado para cada indivíduo e para cada tipo de cirurgia.

A instabilidade do pulmão durante a anestesia geral pode exigir várias manobras de recrutamento, resultando em episódios de derrecrutamento e recrutamentos frequentes. Dado que a pressão necessária para manter uma via aérea ou um alvéolo aberto é menor do que a necessária para recrutar um alvéolo anteriormente colapsado, a administração de uma PEEP pode impedir de forma mais eficaz a atelectasia. A realização de titulação decrescente da PEEP tem efeitos similares em pulmões saudáveis, pois pressões mais baixas podem ser necessárias para abrir unidades ventilatórias comparadas a pulmões doentes (CARVALHO *et al.*, 2006).

De fato, o aumento da PEEP impede mais derrecrutamento nas áreas dependentes, mas pode levar à hiperdistensão nas áreas não dependentes também (ROUBY *et al.*, 2002). Encontrar um equilíbrio entre esses dois aspectos é um objetivo do ajuste da PEEP durante a anestesia. Concentrando-se nas propriedades mecânicas do sistema respiratório, a melhor PEEP pode ser reconhecida como a pressão em que a Ers seja mínima durante uma manobra de titulação da PEEP.

No entanto, a utilização de altos níveis de PEEP com o objetivo de alcançar estabilidade alveolar e minimizar VILI gera efeitos hemodinâmicos adversos, que em alguns casos contraindicam tal estratégia. A maior parcela dos efeitos cardiovasculares relacionados à ventilação mecânica parecem ser puramente mecânicos e ativam consequentemente a resposta simpática autonômica que busca compensar tais efeitos. A aplicação de altos níveis de PEEP é capaz de aumentar a pressão intratorácica a ponto de reduzir o retorno venoso para ambos os átrios (LUTCH & MURRAY, 1972; NEIDHART & SUTTER, 1988), aumentar a resistência vascular pulmonar (JARDIN *et al.*, 1981), reduzir a complacência das câmaras cardíacas (JARDIN *et al.*, 1981; WALLIS *et al.*, 1983) e alterar a pós-carga dos ventrículos, o que acarreta em diminuição do débito cardíaco, bem como da perfusão periférica (SUTER *et al.*, 1975; JARDIN *et al.*, 1981).

Adicionalmente, altos níveis de PEEP podem ocasionar hiperdistensão alveolar com aumento da ventilação de espaço morto, bem como ruptura do parênquima pulmonar (SUGERMAN *et al.*, 1972; KUMAR *et al.*, 1973).

Parece contraditório o fato de que a PEEP de mínima elastância do sistema respiratório ($PEEP_{minErs}$) assume o melhor compromisso entre hiperdistensão e derrecrutamento alveolar, se evidências mostram que a mesma não pode evitar hiperdistensão e ruptura de alvéolos. Uma explicação plausível, segundo CARVALHO *et al.*, (2013) é que a Ers depende especialmente do V_T , de maneira que quando se utiliza altos V_T s a $PEEP_{minErs}$ tende a ser menor. Uma solução proposta pelos autores é o uso de um modelo não linear, capaz de destacar a Ers em 2 componentes: E1 (elastância independente do volume) e E2 (elastância dependente do volume). Segundo o modelo, E1 não se influencia pelo V_T durante a titulação da PEEP, bem como a

PEEP de mínima E1 estimou o ponto de inflexão da curva PV melhor do que a mínima Ers.

Os estudos e modelos propostos para o ajuste da PEEP “ideal” avaliam efeitos momentâneos e não levam em consideração os efeitos transientes em longo prazo de alteração de volume pulmonar, com gradual aumento da Ers. Mead & Collier (1969) demonstrou na década de 60 uma deterioração progressiva da função pulmonar com queda da complacência ao longo do tempo de ventilação mecânica em pulmões saudáveis. No caso de pulmões previamente saudáveis, especula-se que o mecanismo de derrecrutamento que acontece com o tempo durante ventilação mecânica em modo controlado se deva a atelectasias de reabsorção, onde a captação regional de gás excede seu fornecimento, dependendo da FiO_2 , da relação ventilação-perfusão regional, mas principalmente da PEEP (PELOSI *et al.*, 1999). Hoje sabemos que esse derrecrutamento não acontece puramente sozinho, mas sim acompanhado de aumento da permeabilidade vascular e liberação de mediadores pró-inflamatórios causados por stress mecânico (DREYFUSS & SAUMON, 1998; WOLTHUIS *et al.*, 2009). Diante disso, alguns trabalhos investigaram a possibilidade de interromper esse processo de deterioração progressiva com intervenções intermitentes capazes de recrutar os alvéolos, como o suspiro (PELOSI *et al.*, 1999; PATRONITI *et al.*, 2002; ANTONIAGLIA *et al.*, 2006), porém essa técnica atinge benefícios na mecânica e oxigenação em curto prazo, ou seja, abordam uma visão estática de uma situação que é dinâmica, na qual a quantidade de alvéolos recrutados em cada ponto no tempo é unicamente determinada pela pressão/ volume corrente, não levando-se em consideração a dependência do tempo nesse processo.

O recrutamento e o derrecrutamento pulmonar são condições altamente dinâmicas (BATES & IRVIN, 2002), sendo fortemente determinadas pela história de volume pulmonar. Nesse sentido, por conta dessa dinâmica, a VV pode exercer um efeito direto sobre o recrutamento alveolar, bem como na manutenção do pulmão aberto por um período mais longo. Em simulação computacional e em modelo de LPA em camundongos, MA *et al.*, (2011), mostraram a eficácia da VV quanto à dinâmica de recrutamento e derrecrutamento alveolar comparado a ventilação convencional em termos de estabilidade da Ers.

O aspecto temporal da dinâmica de derrecrutamento em pulmões lesados aparece bastante pronunciado, mas pouco se sabe sobre isso em pulmões sadios. De fato, ocorre perda de função progressiva durante ventilação mecânica visível em poucos minutos no cenário da anestesia e, com base nos estudos prévios, faz-se pertinente à investigação dos efeitos da VV neste contexto, bem como de sua associação ao ajuste da PEEP.

1.4 Estratégias ventilatórias em pulmões saudáveis

Com o conhecimento dos benefícios de se ventilar com baixo V_T os pacientes com LPA/SARA, bem como manter o pulmão mais estável com altos níveis de PEEP, fica no ar a questão se essas estratégias devam também ser aplicadas em pulmões sadios. Um primeiro argumento está no fato de que pacientes sob anestesia e ventilados mecanicamente podem desenvolver lesão pulmonar aguda durante cirurgia.

Em estudos retrospectivos e observacionais, altas pressões e altos V_T s durante cirurgia foram considerados fatores de risco significantes para o desenvolvimento de LPA (VAN DER WERFF *et al.*, 1997; LICKER *et al.*, 2003; ESTEBAN *et al.*, 2002; GAJIC *et al.*, 2004; GAJIC *et al.*, 2005). Vários estudos prospectivos foram executados testando a hipótese que a ventilação mecânica não protetora (alto V_T e/ou alta pressão inspiratória) poderia induzir lesão pulmonar em pulmões previamente sadios. Muitos desses estudos tinham como objetivo final observar a presença de marcadores pro-inflamatórios, sem levar em consideração o desfecho desses pacientes (LEE *et al.*, 1990; WRIGGE *et al.*, 2000., WRIGGE *et al.*, 2005; ZUPANCICH *et al.*, 2005; CHOI *et al.*, 2006).

Diante dos trabalhos anteriormente mencionados, não há um racional para o uso de ventilação protetora em pacientes livres de afecções pulmonares, entretanto, atelectasias também são observadas em pulmões normais durante ventilação mecânica. MEAD *et al.* (1970) demonstraram estresse mecânico nas áreas de transição entre as áreas de atelectasias e áreas normalmente ventiladas, o que podem ocasionar ruptura epitelial e perda da função da barreira alvéolo-capilar. Essa ruptura epitelial leva ao aumento da permeabilidade facilitando edema alveolar, o que dilui e/ou inativa o surfactante por componentes plasmáticos (SEEGER *et al.*, 1993) e esta inativação do surfactante agrava ainda mais a atelectasia, gerando um ciclo de lesões.

Para evitar atelectasias, a estratégia OLA parece ser de grande valia mesmo em pacientes com pulmões normais. Trabalhos recentes mostraram que ventilação mecânica pulmonar protetora intra-operatória (baixo V_T e moderados níveis de PEEP), em comparação com a ventilação não protetora (alto V_T e PEEP de zero (ZEEP)), levou a melhora sustentada das trocas gasosas (SEVERGNINI *et al.*, 2013), menor processo inflamatório (REIS

MIRANDA *et al.*, 2005), aumento da capacidade residual funcional após a extubação (REIS MIRANDA *et al.*, 2005), menor incidência de sinais sugestivos de infecção pulmonar (SEVERGNINI *et al.*, 2013), melhores resultados clínicos e redução da utilização de cuidados intensivos e complicações após a cirurgia abdominal (FUTIER *et al.*, 2013).

KREBS *et al.*, (2011) demonstraram em ratos com pulmões saudáveis que a estratégia OLA com PEEP de 5 cmH₂O foi capaz de manter a elastancia estática do sistema respiratório, bem como as trocas gasosas preservadas, porém histologicamente observaram hiperdistensão alveolar significativa.

Apesar das evidências mostrarem que são necessárias estratégias ventilatórias protetoras em pulmões saudáveis, existem menos trabalhos na literatura que tratam sobre tais estratégias, bem como trabalhos que elucidam a escolha da PEEP “ideal” nesse contexto.

Na prática clínica em anestesiologia, o panorama de condutas com relação à ventilação mecânica da maioria dos centros cirúrgicos no mundo atualmente permanece ainda bastante conservador, no sentido de utilizar parâmetros ventilatórios sabidamente lesivos, ou seja, V_Ts altos e PEEPs baixas ou nulas (JABER *et al.*, 2012).

Baseado em evidências e seguindo o racional de que a ventilação mecânica pode agravar ou mesmo iniciar uma lesão pulmonar, um estudo multicêntrico tratou da ventilação protetora durante anestesia geral em cirurgia abdominal, denominado PROVHILO (Protective ventilation with high or low positive end-expiratory pressure – Ventilação protetora com alta ou baixa PEEP) no ano de 2011, mostrando que os pacientes ventilados de forma protetora tiveram melhores prognósticos no pós-operatório com relação a complicações pulmonares (HEMMES *et al.*, 2011). Outros 2 importantes estudos que seguiram a mesma linha de ventilação protetora durante anestesia também mostraram benefícios em desfechos como incidências de complicações pulmonares e tempo de cuidados intensivos (SEVERGNINI *et al.*, 2013; FUTIER *et al.*, 2013).

No entanto, os níveis de PEEP que garantem proteção pulmonar podem ser ameaçadores para a condição hemodinâmica, bem como gerar um aumento do pulmão no intraoperatório que impeça o cirurgião de visualizar e acessar com conforto o campo cirúrgico.

Considerando esses aspectos, que muitas vezes impedem a utilização de uma ventilação protetora, especula-se que a combinação de VV com uma PEEP moderada, possa resultar em uma melhor estabilidade alveolar, bem como uma melhor função pulmonar e resposta inflamatória relacionada à ventilação mecânica em ratos com pulmão saudável. Hipotetizamos que níveis menores de PEEP associados à VV possam impedir o comprometimento da função pulmonar associado à anestesia, e consequentemente com menos efeitos secundários relacionados à PEEP.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos da ventilação mecânica em modo volume controlado em diferentes níveis de PEEP associados à VV sobre as propriedades mecânicas do sistema respiratório, oxigenação, repercussões hemodinâmicas e inflamação em ratos ventilados mecanicamente.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a estabilidade alveolar a partir da elastância do sistema respiratório em todo o período de ventilação mecânica.
- Avaliar os efeitos da adição da variabilidade do padrão ventilatório sobre as trocas gasosas, propriedades mecânicas do sistema respiratório e hemodinâmica de ratos sob ventilação mecânica em diferentes níveis de PEEP.
- Avaliar os efeitos da adição da variabilidade do padrão ventilatório sobre os mediadores inflamatórios pulmonares e sistêmicos em relação às estratégias convencionais de ventilação sob diferentes níveis de PEEP.

3. Materiais e métodos

Quarenta e dois ratos Wistar machos (200-270 g) foram utilizados neste estudo. Todos os animais receberam cuidados de acordo com os "Princípios de Laboratório e Cuidado Animal" formulados pela Sociedade Nacional de Pesquisa Médica e os "Princípios Orientadores do Cuidado e Uso de Animais", aprovado pelo Conselho da American Physiological Society, nos EUA. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (número de aprovação: IBCCF 103).

Todos os animais foram sedados (midazolam 5 mg, ip), anestesiados (cetamina, 60 mg/kg, ip) e traqueotomizados com uma cânula firmemente encaixada (1,5 mm de diâmetro). Em seguida, foram colocados em decúbito dorsal sobre uma mesa cirúrgica e um cateter (18 Ga x 8 cm, Arrow International, EUA) foi inserido na artéria carótida direita para o monitoramento da pressão arterial contínua e para obtenção de amostras de sangue. No final da instrumentação cirúrgica, os animais foram paralisados (brometo de pancurônio, 0,07 mg/kg, iv) e ventilados mecanicamente (Inspira ASV, Harvard Apparatus, Holliston, MA, EUA) em modo volume controlado (VCV), com um volume corrente (V_T) de 6 mL/kg, frequência respiratória (FR) de 90 ciclos/min, relação inspiração expiração (I:E) de 1:2, pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de 0 cmH₂O e fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de 0,5 (configurações iniciais).

3.1 Protocolos experimental

Após um período de estabilização de 5 minutos nas configurações iniciais, os pulmões foram recrutados através do aumento da PEEP de 0 a 3, 6, 7 e 8 cmH₂O, 30 segundos por passo. Em seguida, a PEEP foi reduzida progressivamente de 8 a 0 cmH₂O, em passos de 1 cmH₂O, 30 s por passo, sendo a PEEP de mínima elastancia do sistema respiratório (PEEP_{minErs}) determinada (Figura 2).

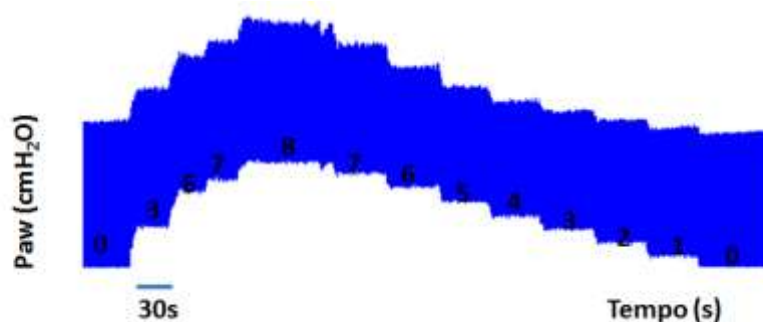


Figura 2. Determinação da PEEP de mínima elastância do sistema respiratório. Sinal de pressão de vias aéreas ilustra a manobra de recrutamento alveolar (MR), a qual foi realizada elevando-se a PEEP progressivamente a cada 30 segundo de zero para 3, 6, 7 e finalizando com 8 cmH₂O. A titulação decrescente da PEEP a cada 1 cmH₂O, de 8 a 0 com degraus de 30 segundos foi realizada tendo em tempo real os valores de Ers a cada degrau de PEEP. As duas horas de ventilação mecânica seguiram em 3 diferentes níveis de PEEP de forma randomizada (E: PEEP de mínima elastância do sistema respiratório; E-2: PEEP de mínima elastância do sistema respiratório menos 2 cmH₂O ou E+2: PEEP de mínima elastância do sistema respiratório mais 2 cmH₂O).

Para investigar os efeitos fisiológicos de cada estratégia de ventilação (VCV ou VV) combinados com três níveis diferentes de PEEP a ventilação durou 2 horas com os seguintes parâmetros:

- 1) VCV ou VV com VT médio de 6 mL/kg e PEEP ajustada na $PEEP_{minErs}$ (VCV_E ou VV_E , n = 6 por grupo);
- 2) VCV ou VV com PEEP ajustada na $PEEP_{minErs}$ mais 2 cmH₂O (VCV_E+2 ou VV_E+2, n = 6 por grupo), e
- 3) VCV ou VV com PEEP ajustada na $PEEP_{minErs}$ menos 2 cm H₂O (VCV_E-2 ou VV_E-2 , n = 6 por grupo).

O esquema da composição dos grupos experimentais baseados nos ajustes ventilatórios, bem como do grupo de animais que foram instrumentados cirurgicamente e sacrificados posteriormente sendo utilizados como controle não ventilado para os ensaios de proteína e histologia encontra-se na figura 3.

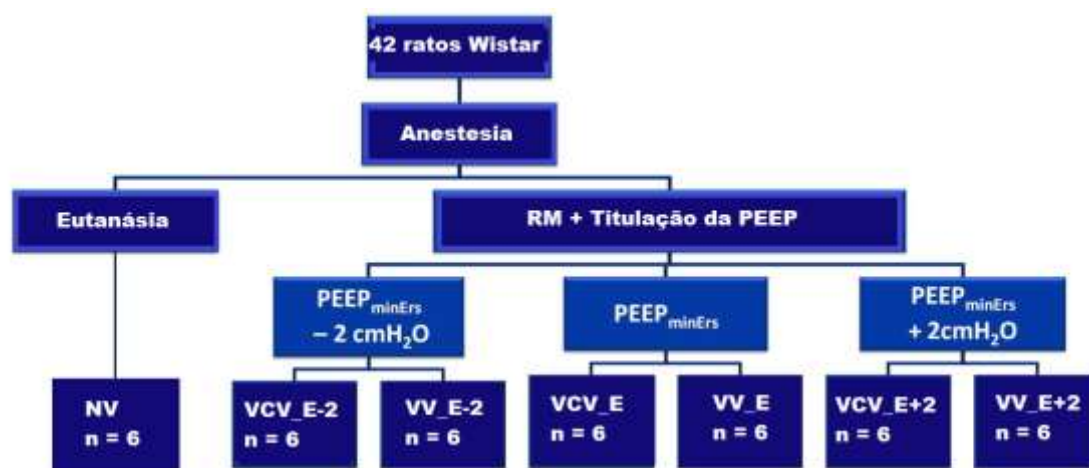


Figura 3. Esquema dos grupos experimentais. Definição das abreviaturas: RM = manobra de recrutamento alveolar; NV = não ventilado; VCV_E = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs}; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e PEEP_{minErs}; VV_E+2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O.

Durante as 2 horas de ventilação, em cada uma das estratégias definidas, foram retiradas 2 amostras de sangue arterial, aos 5 e aos 120 minutos, onde foram determinados o pH, a pressão arterial de oxigênio (PaO₂) e a pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) por um gasômetro portátil (i-STAT, Abbott Laboratories, Illinois, USA). Depois do protocolo finalizado em 120 minutos, a ventilação mecânica foi ajustada de acordo com as configurações iniciais, seguida pela exsanguinação através do acesso arterial. A traqueia foi clampeada ao final da expiração com fio de algodão 2-0, a fim de se manter o volume pulmonar em sua capacidade residual funcional. Uma laparotomia transversal foi realizada na região hipogástrica e 1 mL de heparina (1000 UI) injetado na veia cava caudal para evitar a formação de coágulos de sangue nos pulmões e, após 1 minuto, feita a secção cirúrgica direta da aorta e veia cava caudal em suas porções abdominais. A parede torácica ventral foi removida e a porção abdominal do esôfago identificada e isolada, sendo ancorada por uma pinça hemostática. As estruturas do pescoço foram dissecadas, a fim de permitir a liberação das vias aéreas. A pinça de ancoramento do esôfago foi levemente tracionada para cima, para possibilitar a separação do bloco coração-pulmão das demais estruturas aderidas à parede torácica dorsal. Com todas as estruturas individualizadas, a traquéia foi

seccionada acima do local ocluído pelo fio de algodão e, posteriormente, o esôfago e o coração foram separados dos pulmões e das vias aéreas por leve tração. Os brônquios primários direito e esquerdo foram ocluídos por um fio de algodão e, após uma secção acima do fio, os pulmões direito e esquerdo foram separados, sendo os mesmos mantidos no volume expiratório final. A figura 4 ilustra os eventos em ordem cronológica do protocolo experimental completo.

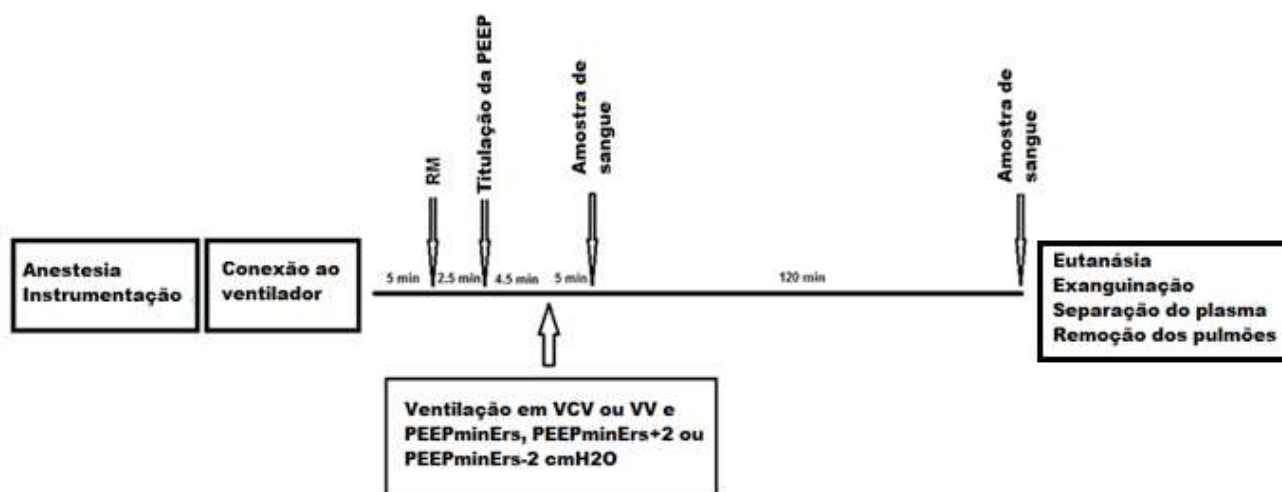


Figura 4. Sequencia cronológica do protocolo experimental. Definição das abreviaturas: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs}; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e PEEP_{minErs}; VV_E+2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O.

3.2 Ventilação Variável

Modo VV foi projetado para fornecer uma faixa de valores de V_T ajustados para atingir um nível de variabilidade sobre um V_T médio desejado. A largura da distribuição do V_T foi definida por atribuição de uma sequência aleatória de valores tomados a partir de uma distribuição de probabilidade Gaussiana entre $\pm 10\%$ da média de V_T (6 mL/kg) (Figura 5). Uma sequência de 5400 valores de V_T foi aplicada durante a primeira hora sendo repetida na segunda hora do protocolo. Assim, os valores possíveis de V_T mínimo e máximo variaram entre 3,7 e 7,8 mL/kg, respectivamente. A frequência respiratória foi mantida constante durante todo o protocolo.

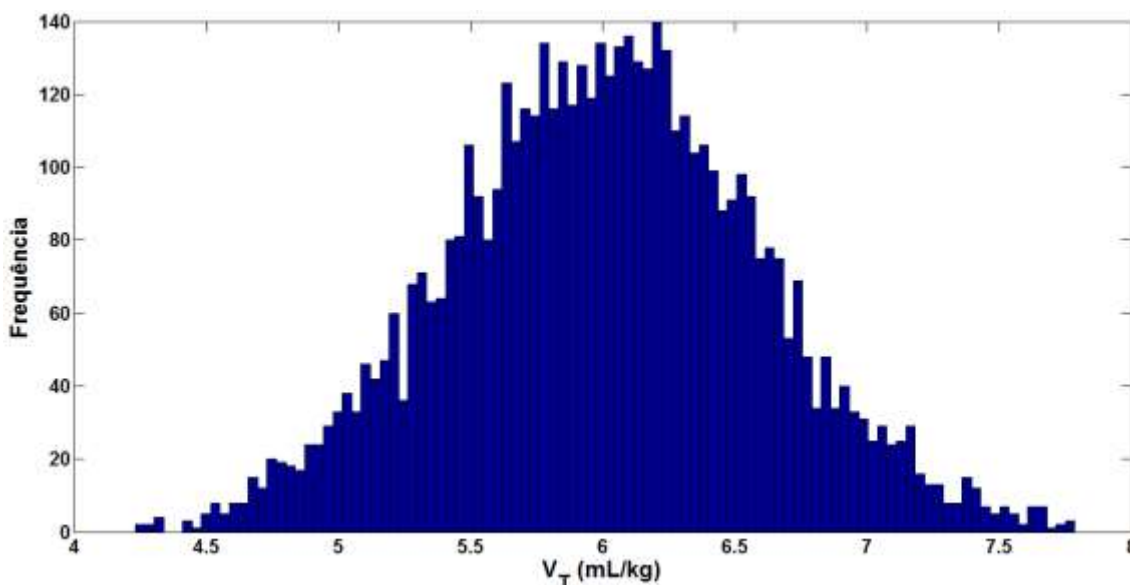


Figura 5. Histograma dos valores de volume corrente enviados ao ventilador mecânico para execução da ventilação variável. A sequência pré-determinada era idêntica para cada animal e os valores absolutos de volume corrente variaram de acordo com o peso do animal. V_T : volume corrente.

3.3 Aquisições de Dados e Processamento dos sinais

A pressão das vias aéreas (P_{aw}) e o fluxo (F) foram medidos continuamente com um pneumotacógrafo aquecido (Hans Rudolph modelo 8430B, KS, EUA) na extremidade distal do tubo endotraqueal. O pneumotacógrafo foi conectado a um transdutor diferencial de pressão para medições da P_{aw} (105.124-9, SCIREQ, Montreal, QC, Canadá) e do fluxo (105.159-6, SCIREQ, Montreal, QC, Canadá). A pressão arterial foi continuamente adquirida com um monitor fisiológico Multi-parâmetro (LifeWindow™ LW6000 Digicare Biomedical Technology, EUA). Sinais de P_{aw} e fluxo foram filtrados em 30 Hz por um filtro passa-baixa e todos os sinais foram então amostrados em 1000 Hz por um conversor AD de 16 bits (NI - 6009, National Instruments, Austin, TX, EUA) e gravado pelo Sistema de Aquisição de Dados (DAS) escrito em LabVIEW® (National Instruments, Austin, TX, EUA). O volume foi calculado por integração numérica do fluxo. Todos os transdutores foram calibrados antes dos experimentos. A calibração da P_{aw} foi realizada com uma sub-rotina do sistema de aquisição de dados (Data Acquisition System) a qual calcula o coeficiente do polinômio de primeira ordem pelo método dos mínimos quadrados (MMQ) em relação ao sinal referência

dado por uma coluna de água calibrada na faixa entre -10 e 30 cmH₂O em degraus de 2 cmH₂O. A calibração do sinal de vazão foi feita imediatamente antes do experimento de cada animal como descrito a seguir. Os animais foram ventilados com o protocolo selecionado e o sinal da vazão foi colhido durante um minuto com alterações da relação I:E de 33 para 40 e 50%, afim de se obter fluxos distintos, seguidos de uma pausa expiratória de 10s ao final. O sinal de vazão foi imediatamente processado *offline* por uma sub-rotina escrita em Matlab® (MathWorks Inc.; Natick, MA) que calcula pelo MMQ, os coeficientes do polinômio de terceira ordem que melhor se encaixa ao sinal do fluxo cuja integração numérica é o volume corrente fornecido pelo ventilador.

Durante todo o protocolo, a Ers foi estimada em tempo real através do método dos mínimos quadrados recursivos (5 s de tempo de esquecimento), considerando o modelo de compartimento único linear (Equação 1) em uma sub-rotina do software DAS.

$$Paw(t) = Rrs.F(t) + Ers.V(t) + EEP \quad (1)$$

Onde Rrs e Ers representam a resistência e elastância do sistema respiratório, respectivamente, e EEP é a pressão expiratória final total em volume (V) e fluxo (F) nulos.

Um modelo não linear unicompartmental com elastância e resistência dependentes do volume e do fluxo, respectivamente, descrito pela equação 2 foi utilizado para estimativa da pressão motriz (P_{motriz}) e posterior determinação do %E₂ como descrito na Equação 3. Valores de %E₂ maiores que 30% foram indicativos de hiperdistensão alveolar e valores negativos foram considerados recrutamento alveolar (KANO *et al.*, 1994; BERSTEN, 1998).

$$P_{motriz} = (E_1 + E_2.V).V + R.\dot{V} + PEEP \quad (2)$$

$$\%E_2 = (100.E_2.V)/(E_1 + E_2.V) \quad (3)$$

onde %E₂ é o índice de hiperdistensão; E₁ é o termo de elastância independente do volume e; E₂.V é o termo da elastância dependente do volume.

Após os experimentos, todos os parâmetros mecânicos também foram estimados *offline*, em base ciclo-a-ciclo, com o método dos mínimos quadrados, considerando-se a Equação 1, em uma rotina (Mecânica) escrita em MATLAB® (The Mathworks Inc., Natick, EUA) para o conjunto de 120 minutos de ventilação. A média da Ers foi calculada para cada período de 1 minuto, e a dinâmica da Ers foi avaliada pela inclinação (a), de uma função linear descrita por $Ers(t) = a + b$, onde t é o tempo em minutos e b é a Ers no início do protocolo de ventilação.

A pressão arterial média (PAM) foi também calculada *offline* como o valor médio da pressão arterial batimento a batimento durante os protocolos experimentais.

3.4 Aquisição de imagem histológica digital e processamento

Ao final dos 120 minutos de ventilação mecânica, a traqueia foi clampeada ao final da expiração e os pulmões foram extraídos em bloco, separado em pulmões direito e esquerdo, sendo o esquerdo fixado em formol tamponado Millonig e posteriormente incluído em parafina. Cortes de 4 μ m do tecido pulmonar obtidos por microtomia em micrótomo Leica (Leica RM2155 Microsystems GmbH, Wetzlar, Alemanha) realizados de maneira a obter cortes do ápice para a base do pulmão esquerdo e corados com hematoxilina e eosina (Figura 6-A).

Os cortes histológicos do pulmão foram então digitalizado (3DHistech Panorâmica digitalização, Budapest, Hungria) e as imagens foram processadas utilizando uma rotina escrita em MATLAB® (MathWorks, Inc., Massachusetts, EUA), a fim de quantificar a fração de ar em cada espécime. As imagens de espécimes foram convertidas em imagens binárias, a área total da amostra foi calculada e a proporção relativa entre a quantidade de parênquima, o edema ou a infiltração (apresentada na cor branca) e ar (apresentada em preto) foram determinados em cada amostra (Figura 6-B).

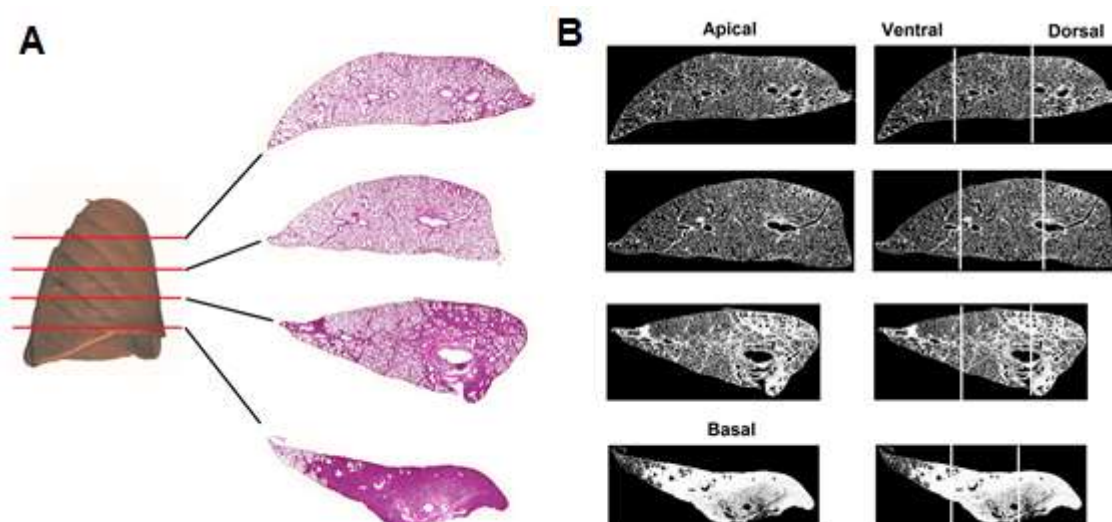


Figura 6. Análise histológica e processamento de imagem. Pulmão esquerdo foi fixado em formol tamponado Millonig e posteriormente incluídos em parafina. Cortes de 4 µm do tecido pulmonar obtidos por microtomia realizados de maneira a obter cortes na porção do ápice para a base do pulmão foram cortados e corados com hematoxilina e eosina (A). As laminae foram digitalizadas e convertidas em imagens binárias, a área total da amostra foi calculada e a proporção relativa entre a quantidade de parênquima, o edema ou a infiltração (apresentada na cor branca) e ar (apresentada em preto) foram determinados em cada amostra (B).

3.5 Escore de dano alveolar difuso (Escore DAD)

As características da lesão alveolar (edema alveolar, edema intersticial, hemorragia, inflamação e atelectasia) foram estimadas nas imagens digitalizadas dos cortes transversos, descritos na seção 3.4, com ampliações de 2X, 5X, 10X e 20X utilizando software específico (Pannoramic Viewer 1.15.1 3DHISTECH, Budapest, Hungria). Em cada espécime foram analisados quatro campos não sobrepostos separados de vista.

Os valores de 0 a 3 representam a gravidade da característica, como se segue: 0 aparência normal; 1 efeito ligeiro; 2 efeito intermediário e 3 efeito grave. A extensão dos danos em cada sector é descrito como se segue: 0 nenhum dano, 1 até 33%, 2 de 33-66%; 3 de 66 a quase completa. Para cada característica avaliada, a gravidade foi multiplicada pela extensão, conduzindo a valores na gama de 0 a 9. Os valores para todos os setores por pulmão foram expressos em média. A soma correspondeu ao escore DAD acumulado.

6.6 Ensaios de Proteína

Os pulmões direitos congelados foram homogeneizados com solução PBS + inibidor de protease, numa solução final de 1,5 mL, utilizando o homogeneizador tissuemixer (Tissuemiser, Fisher Scientific) e centrifugados a 7000 x g, durante dez minutos, a 4°C (Centrifuge 541 R, Germany). Em seguida, o homogenato foi estocado a -80°C para posteriores análises.

Os níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e citocina induzida por quimioatraente de neutrófilos-1 - Cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 (CINC-1) foram mensurados através do ensaio de imunoabsorbância ligada à enzima (enzyme immunoabsorbent assay – ELISA), utilizando o kit R&D Systems Inc. (Minneapolis, MN, EUA). A curva padrão e todos os reagentes foram preparados previamente de acordo com as instruções do manual do fabricante e a densidade óptica foi determinada em espectrofotômetro a 490 nm.

A dosagem de proteínas totais de cada amostra foi realizada pelo método de Bradford (BRADFORD et al., 1976).

Os resultados foram expressos em pg de citocina por mL de amostra.

3.7 A análise estatística

A análise estatística foi realizada com SigmaStat (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). A normalidade dos dados (teste de Kolmogorov-Smirnov, com correção de Lilliefors) e a homogeneidade de variância (teste de Levene mediana) foram testados. Em seguida, foi utilizada ANOVA de duas vias (modo e PEEP e suas interações como fatores independentes). Para análises post hoc, utilizamos o teste de Tukey. Para comparar os grupos não ventilados e ventilados, foi realizado o teste t seguido pela correção de Bonferroni para múltiplas comparações. Um modelo linear generalizado para medidas repetidas foi utilizado para avaliar a influência do tempo de deterioração da Ers ao longo de cada protocolo de ventilação. Todos os testes consideraram um p crítico <0,05.

4. Resultados

Os dados ventilatórios e hemodinâmicos estão apresentados na Tabela 1. Volume corrente, frequência respiratória, pressão arterial média e frequência cardíaca não diferiram entre os grupos. A $PEEP_{minErs}$ variou entre 3 e 5 cmH₂O semelhantemente em todos os grupos que foram submetidos à titulação decrescente da PEEP. A figura 7 ilustra a relação entre a média dos valores de Ers em cada degrau de PEEP, caracterizando uma curva em “J”. O coeficiente de variação do volume corrente foi significativamente mais alto como esperado, nos grupos VV comparado aos grupos ventilados em VCV ($8,5 \pm 0,5\%$ vs $1,6 \pm 0,6\%$, respectivamente; $p < 0,001$). A pressão média de vias aéreas ($P_{média}$), a pressão de pico das vias aéreas (P_{pico}) e a pressão positiva expiratória final (PEEP) foram significativamente maiores quanto maiores os ajustes dos níveis de PEEP ($p < 0,0001$).

Tabela 1. Variáveis ventilatórias e hemodinâmicas.

Grupo	VCV_E-2	VV_E-2	VCV_E	VV_E	VCV_E+2	VV_E+2	Modo	PEEP	Interação
Ppico (cmH₂O)	11 ± 1,6	12 ± 1,3	14 ± 0,5	13 ± 1,3	15 ± 0,8	14 ± 1,3	ns	**	ns
Pmédia (cmH₂O)	5 ± 0,8	5 ± 0,7	6 ± 0,6	6 ± 0,7	9 ± 0,6	8 ± 0,7	ns	**	ns
PEEP (cmH₂O)	[1 – 2]	[1 – 2]	[3 – 4]	[3 – 4]	[5 – 7]	[5 – 6]	ns	**	ns
V_T médio (mL/kg)	5,8 ± 0,2	6,1 ± 0,7	5,5 ± 0,3	5,7 ± 0,2	5,6 ± 0,4	6,0 ± 1,1	ns	ns	ns
FR (bpm)	84 ± 0,6	84 ± 0,6	84 ± 1,4	84 ± 0,2	84 ± 0,4	84 ± 0,2	ns	ns	ns
CVV_T (%)	1 ± 0,2	8 ± 1,0	2 ± 0,5	8 ± 0,4	1 ± 0,3	10 ± 3,3	**	ns	ns
PAM (mmHg)	110 ± 15	120 ± 21	101 ± 28	97 ± 23	118 ± 24	115 ± 19	ns	ns	ns
FC (bpm)	410 ± 65	389 ± 38	383 ± 68	406 ± 32	402 ± 70	393 ± 57	ns	ns	ns

Os valores estão expressos como média e desvio padrão dos 5 minutos iniciais de ventilação. Os valores de PEEP estão representados como variação (valores mínimo e máximo). Definição das abreviaturas: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs}; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e PEEP_{minErs}; VV_E+2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O; Ppico = pressão de pico das vias aéreas; Pmédia = pressão média das vias aéreas; PEEP = pressão positiva ao final da expiração; VT = volume corrente; FR = frequência respiratória; CVV_T = coeficiente de variação do volume corrente; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias. Significância estatística foi aceita com P<0,05. ** P<0,0001, ns: não sigificante.

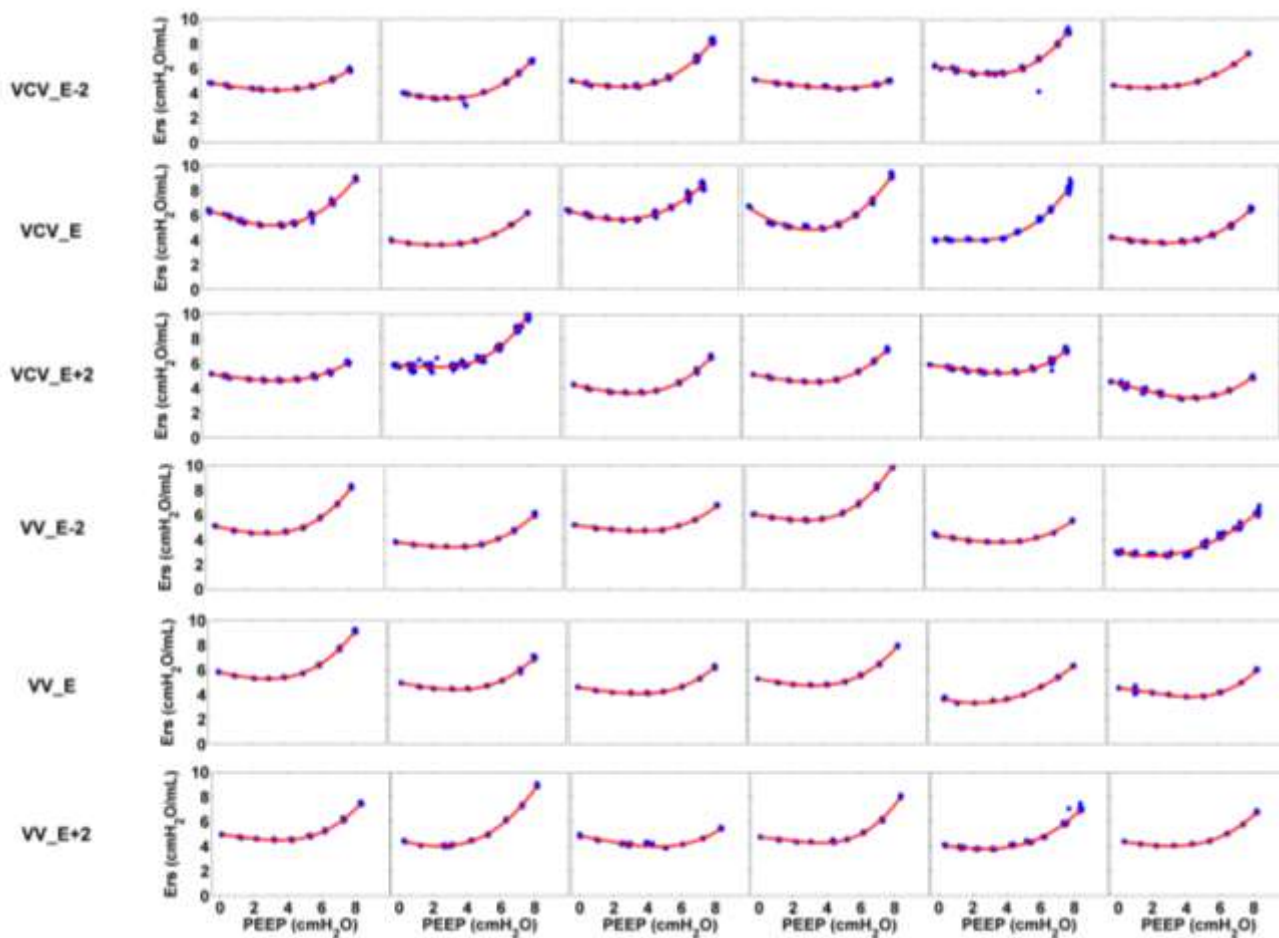


Figura 7. Elastância do sistema respiratório versus PEEP. Elastância do sistema respiratório (Ers) versus PEEP obtida pela titulação decrescente da PEEP de cada animal. Os pontos azuis simbolizam a media dos valores da Ers em cada degrau de PEEP. A linha vermelha representa a extrapolação do formato da curva dos respectivos gráficos. Definição das abreviaturas: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{\min Ers}$; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{\min Ers}$ mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{\min Ers}$ menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e $PEEP_{\min Ers}$; VV_E+2 = ventilação variável e $PEEP_{\min Ers}$ mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e $PEEP_{\min Ers}$ menos 2 cmH₂O.

Os dados de oxigenação e do equilíbrio ácido-base estão representados na Tabela 2. PaO_2 , PaCO_2 and pH não diferiram entre os grupos e também não sofreram influências com a PEEP, com o modo ventilatório e nem com o tempo de ventilação. Apesar de não haver significância estatística, o valor de PaO_2 do grupo VV_E teve uma melhora substancial ao final das 2 horas de ventilação (159 ± 26 mmHg vs 184 ± 33 mmHg), ao passo que o grupo VCV usando o mesmo nível de PEEP teve sua PaO_2 praticamente inalterada.

Tabela 2. Trocas gasosas e equilíbrio ácido-base.

Grupo	Tempo	pH	PaO_2 (mmHg)	PaCO_2 (mmHg)
VCV_E-2	5 min	7.27 ± 0.05	172 ± 58	58 ± 12
	120 min	7.25 ± 0.06	197 ± 71	56 ± 7
VV_E-2	5 min	7.34 ± 0.03	148 ± 22	47 ± 6
	120 min	7.30 ± 0.05	183 ± 26	54 ± 10
VCV_E	5 min	7.32 ± 0.03	135 ± 60	49 ± 10
	120 min	7.24 ± 0.04	137 ± 63	55 ± 8
VV_E	5 min	7.30 ± 0.02	159 ± 26	56 ± 5
	120 min	7.23 ± 0.06	184 ± 33	58 ± 10
VCV_E+2	5 min	7.26 ± 0.04	173 ± 63	60 ± 6
	120 min	7.20 ± 0.06	209 ± 59	58 ± 8
VV_E+2	5 min	7.30 ± 0.04	141 ± 31	54 ± 8
	120 min	7.23 ± 0.07	146 ± 63	52 ± 20

Os valores estão expressos por média \pm desvio padrão. Definição das abreviaturas: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$ mais 2 cmH_2O ; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$ menos 2 cmH_2O ; VV_E = ventilação variável e $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$; VV_E+2 = ventilação variável e $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$ mais 2 cmH_2O ; VV_E-2 = ventilação variável e $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$ menos 2 cmH_2O . Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias. Significância estatística foi aceita com $P < 0,05$.

A dinâmica da Ers em cada animal de cada estratégia de ventilação está representada na figura 8. Em todos os grupos, a Ers teve uma dependência no tempo ($p < 0,0001$) aumentando durante o período de ventilação independente do modo ventilatório ou da PEEP. O coeficiente angular da Ers claramente reduziu com PEEPs mais altas em ambos os modos (VCV ou VV, $p < 0,001$). Entretanto, o coeficiente angular da Ers no modo VV associado à $\text{PEEP}_{\text{minErs}}$ foi significativamente menor do que o grupo VCV ($0,21 \pm 0,04$ versus $0,41 \pm 0,12$

cmH₂O/L/min, respectivamente; $p < 0,001$), sugerindo uma melhor estabilidade da Ers (Figura 10).

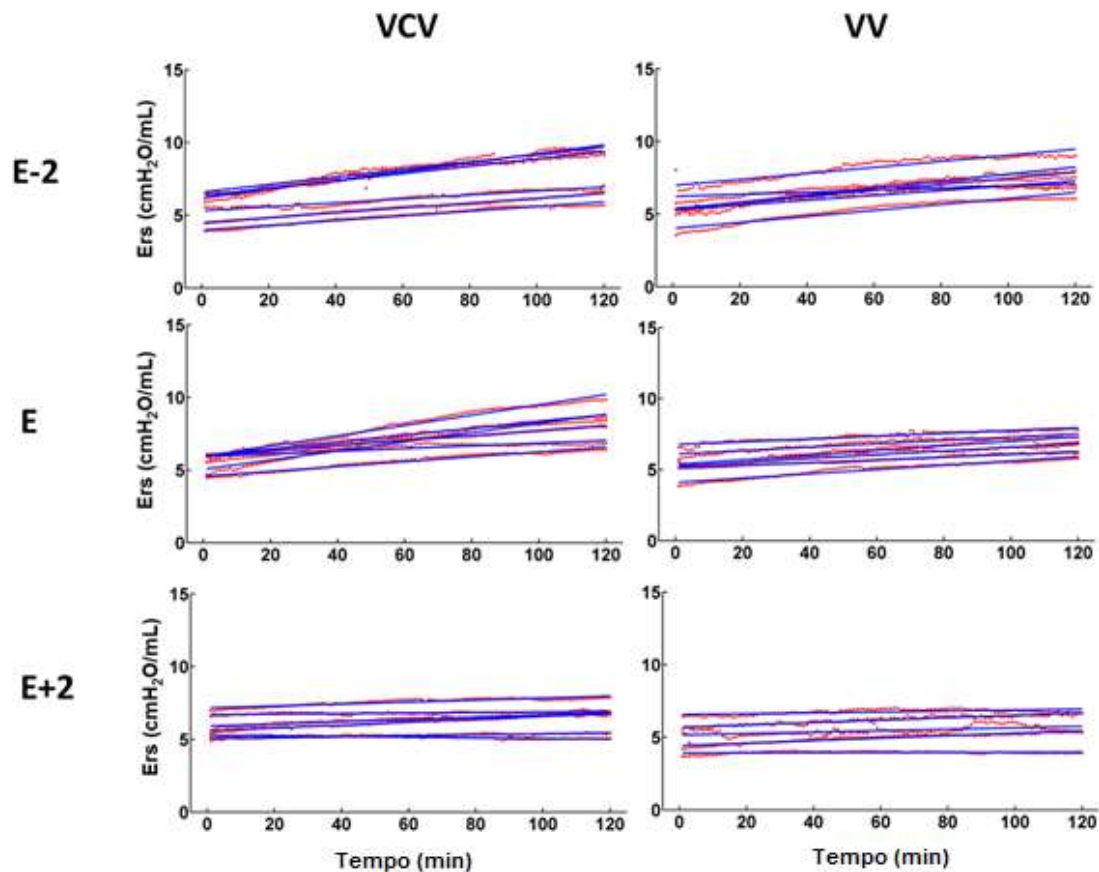


Figura 8. Dinâmica da elastância do sistema respiratório. Elastância do sistema respiratório (Ers) de cada animal nos respectivos protocolos de ventilação mecânica. Os pontos vermelhos simbolizam a média dos valores da Ers a cada minuto e a linha azul representa a reta ajustada aos 120 pontos, da qual se originou o coeficiente angular da Ers para cada animal. Definição das abreviações: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{\min Ers}$; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{\min Ers}$ mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{\min Ers}$ menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e $PEEP_{\min Ers}$; VV_E+2 = ventilação variável e $PEEP_{\min Ers}$ mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e $PEEP_{\min Ers}$ menos 2 cmH₂O. O efeito do tempo foi testado pelo modelo linear generalizado. Significância estatística foi aceita com $P < 0,05$.

É importante frisar que todos os animais iniciaram a ventilação mecânica com valores equiparáveis de Ers, como mostram os valores do intercepto (Figura 9), o qual representa o elemento b da equação da reta ajustada à dinâmica da Ers ($Ers(t) = a + b$, onde t é o tempo em minutos e b é a Ers no início do protocolo de ventilação).

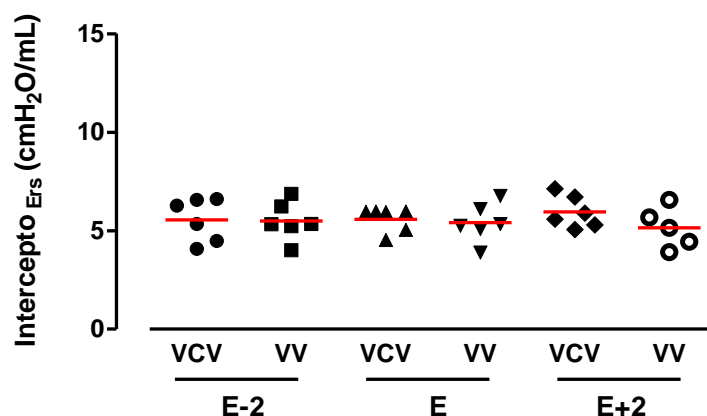


Figura 9. Intercepto da elastância do sistema respiratório. Intercepto da reta ajustada à dinâmica da elastância do sistema respiratório (Ers) de cada animal nos respectivos grupos experimentais. Definição das abreviaturas: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$ mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$ menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$; VV_E+2 = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$ mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$ menos 2 cmH₂O. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias seguidas do pos hoc de Tukey. Significância estatística foi aceita com $P < 0,05$.

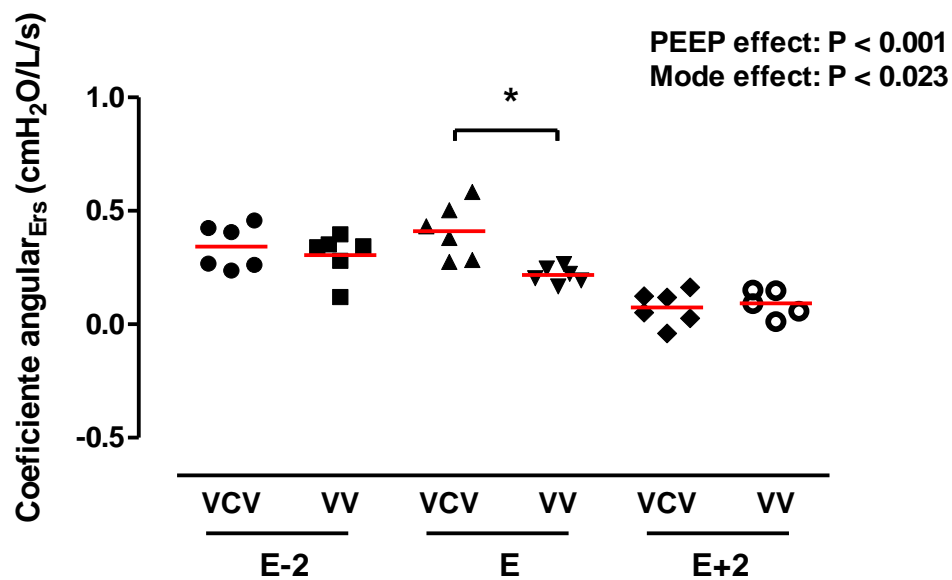


Figura 10. Coeficiente angular da elastância do sistema respiratório. Coeficiente angular da Ers de cada animal nos respectivos grupos experimentais. Definição das abreviaturas: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs}; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e PEEP_{minErs}; VV_E+2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias seguidas do pos hoc de Tukey. Significância estatística foi aceita com P<0,05. *P<0,0001.

Com relação ao índice de hiperdistensão (%E2), observamos um comportamento bastante distinto entre os níveis de PEEP. A frequência de ciclos com %E2 negativos foi maior nos grupos ventilados com PEEPs baixas (VCV_E-2 e VV_E-2), assim como a ocorrência de ciclos com %E2 acima de 30 foi maior naqueles grupos que utilizaram altos níveis de PEEP (VCV_E+2 e VV_E+2). Os grupos que ventilaram com PEEP ao nível da mínima Ers tiveram a frequência de ciclos considerados mais protetivos (%E2 entre 0 e 30) predominantes, independente do modo ventilatório (Figura 11).

Entretanto, quando a VV foi associada à $PEEP_{minErs} + 2 \text{ cmH}_2\text{O}$, foi gerada uma menor fração de ciclos com %E2 acima de 30 ($p < 0,05$) ao longo das 2 horas de ventilação, bem como uma maior fração de ciclos considerados protetivos ($p < 0,05$) em relação ao grupo VCV_E+2 (Figura 12).

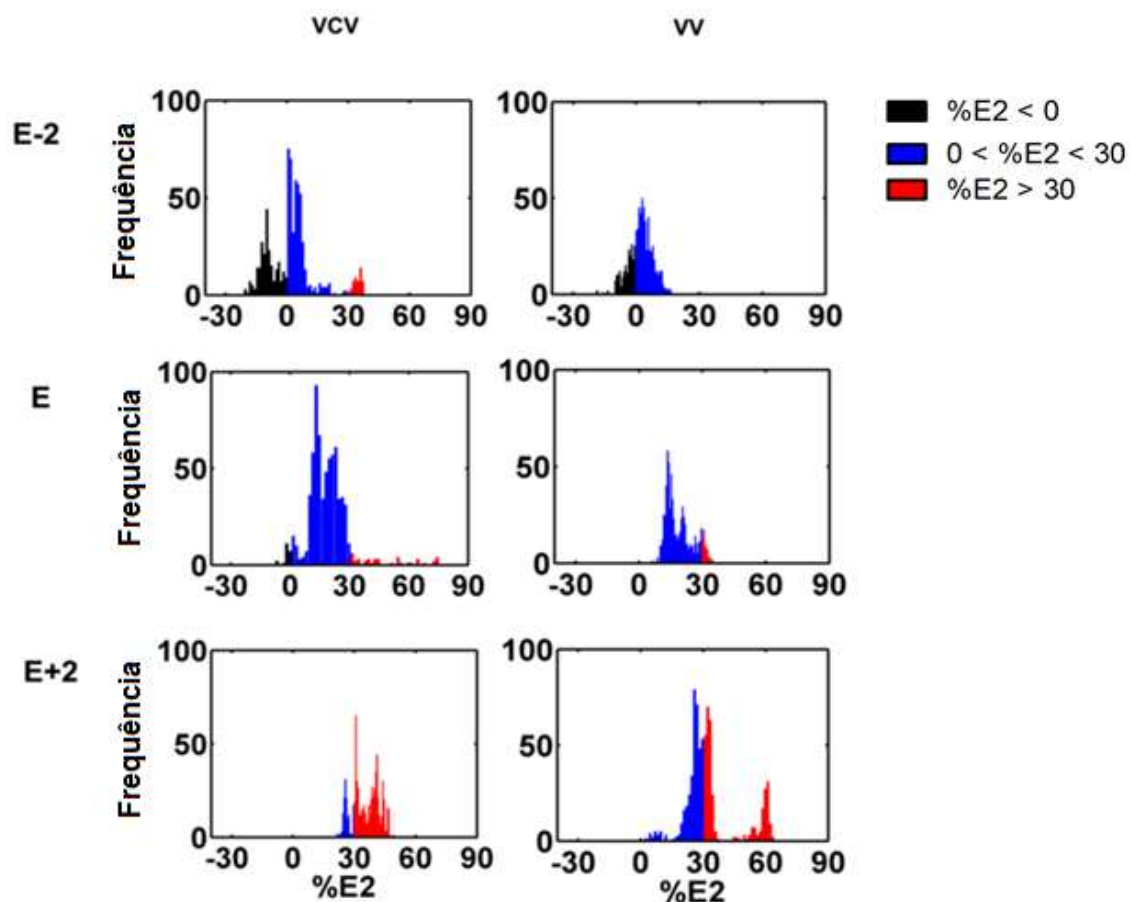


Figura 11. Histogramas do percentual de E2. Histogramas de frequência de valores %E2 de todos os ciclos respiratórios de cada animal nos respectivos grupos experimentais. Em preto estão representados ciclos respiratórios com valores negativos; em azul estão representados ciclos com valores de %E2 entre 0 e 30 e em vermelho ciclos com valores de %E2 acima de 30. Definição das abreviaturas: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$ mais 2 cmH_2O ; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$ menos 2 cmH_2O ; VV_E = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$; VV_E+2 = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$ mais 2 cmH_2O ; VV_E-2 = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$ menos 2 cmH_2O . Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias seguidas do pos hoc de Tukey. Significância estatística foi aceita com $P < 0,05$.

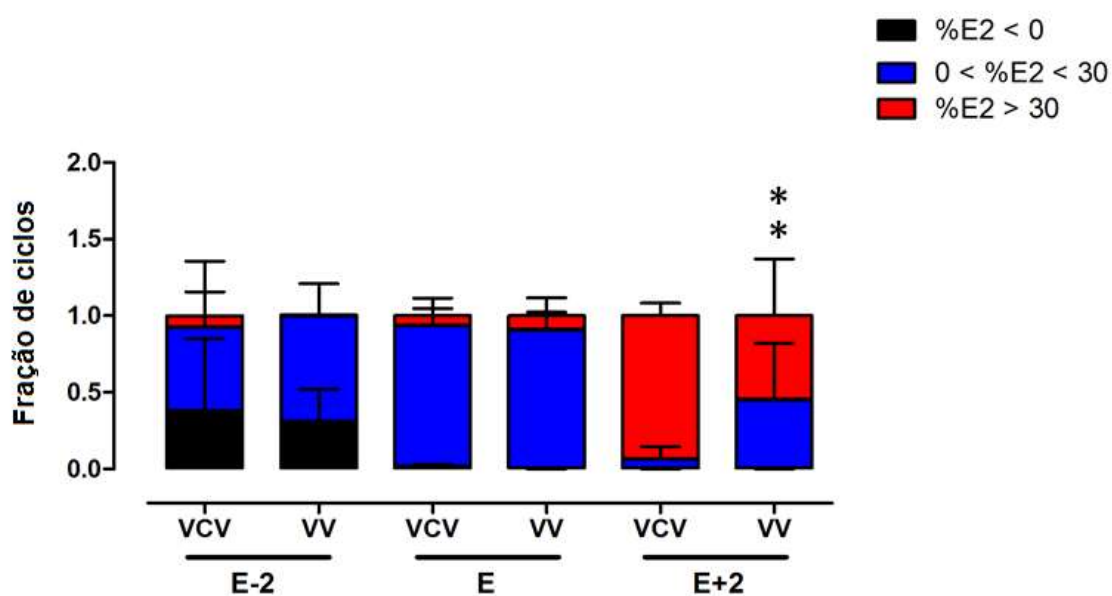


Figura 12. Fração de ciclos classificados em valores de percentual de E2. Em preto estão representados a fração de ciclos respiratórios com valores de %E2 negativos; em azul estão representados a fração de ciclos respiratórios com valores de %E2 entre 0 e 30 e em vermelho fração de ciclos com valores de %E2 acima de 30. Definição das abreviaturas: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs}; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e PEEP_{minErs}; VV_E+2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias seguidas do pos hoc de Tukey. Significância estatística foi aceita com P<0,05. *Diferença entre modos ventilatórios na PEEP de mínima Ers mais 2 cmH₂O.

Todos os animais ventilados mecanicamente apresentaram uma redução na porcentagem de aeração nas regiões dorsais e basais, significando colapso, edema ou consolidação alveolar que se concentraram nessas áreas, independente do modo ventilatório ou nível de PEEP (Figura 13). Adicionalmente, não foram observadas diferenças no escore de dano alveolar difuso com relação ao edema alveolar e intersticial, hemorragia, hiperdistensão e atelectasia, bem como no valor acumulado dessas análises (Figura 14).

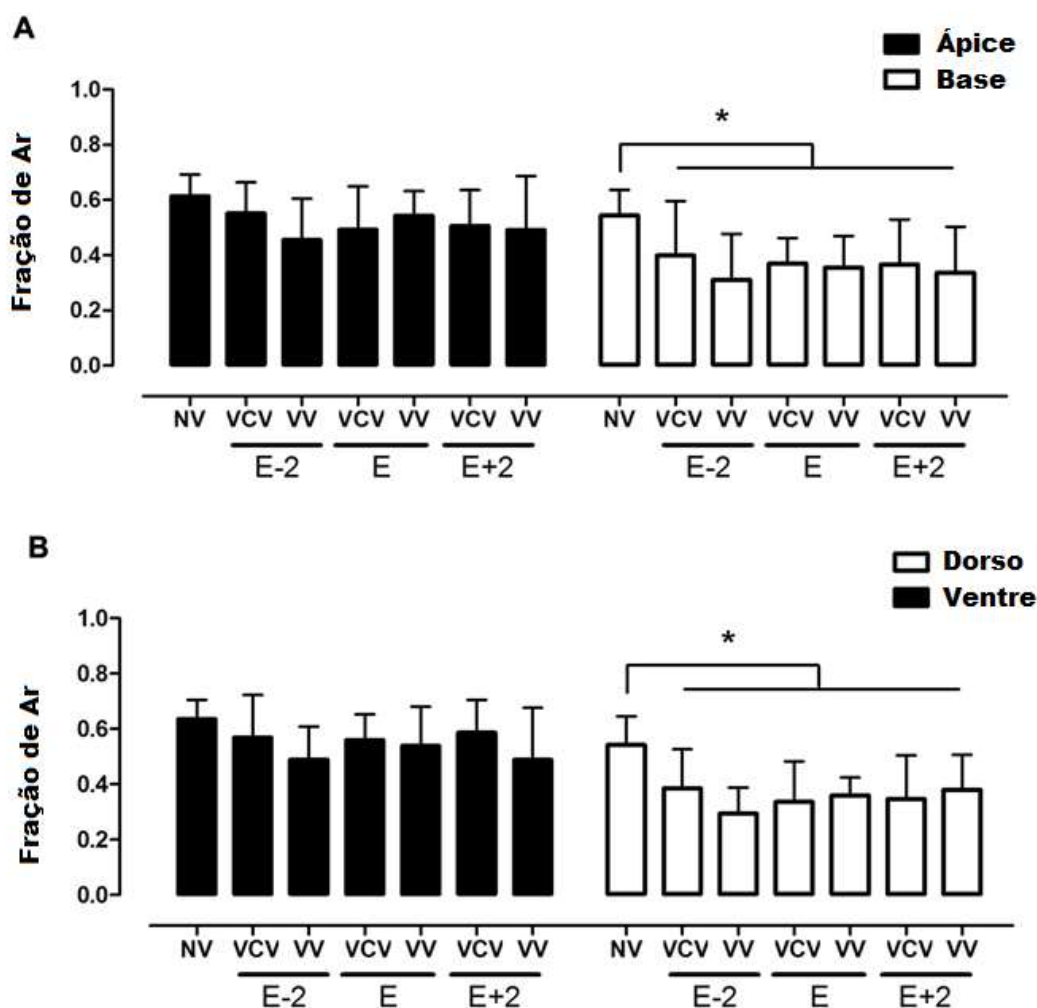


Figura 13. Fração de ar obtida por imagens histológicas. Análise da fração de ar das regiões apical e basal (A) e regiões ventral e dorsal (B) nos grupos: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs}; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e PEEP_{minErs}; VV_E+2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias seguidas do pos hoc de Tukey. Test t foi usado para detectar diferenças entre grupos ventilados e não-ventilados e então submetidos a correção por múltiplas comparações. Significância estatística foi aceita com P<0,05.

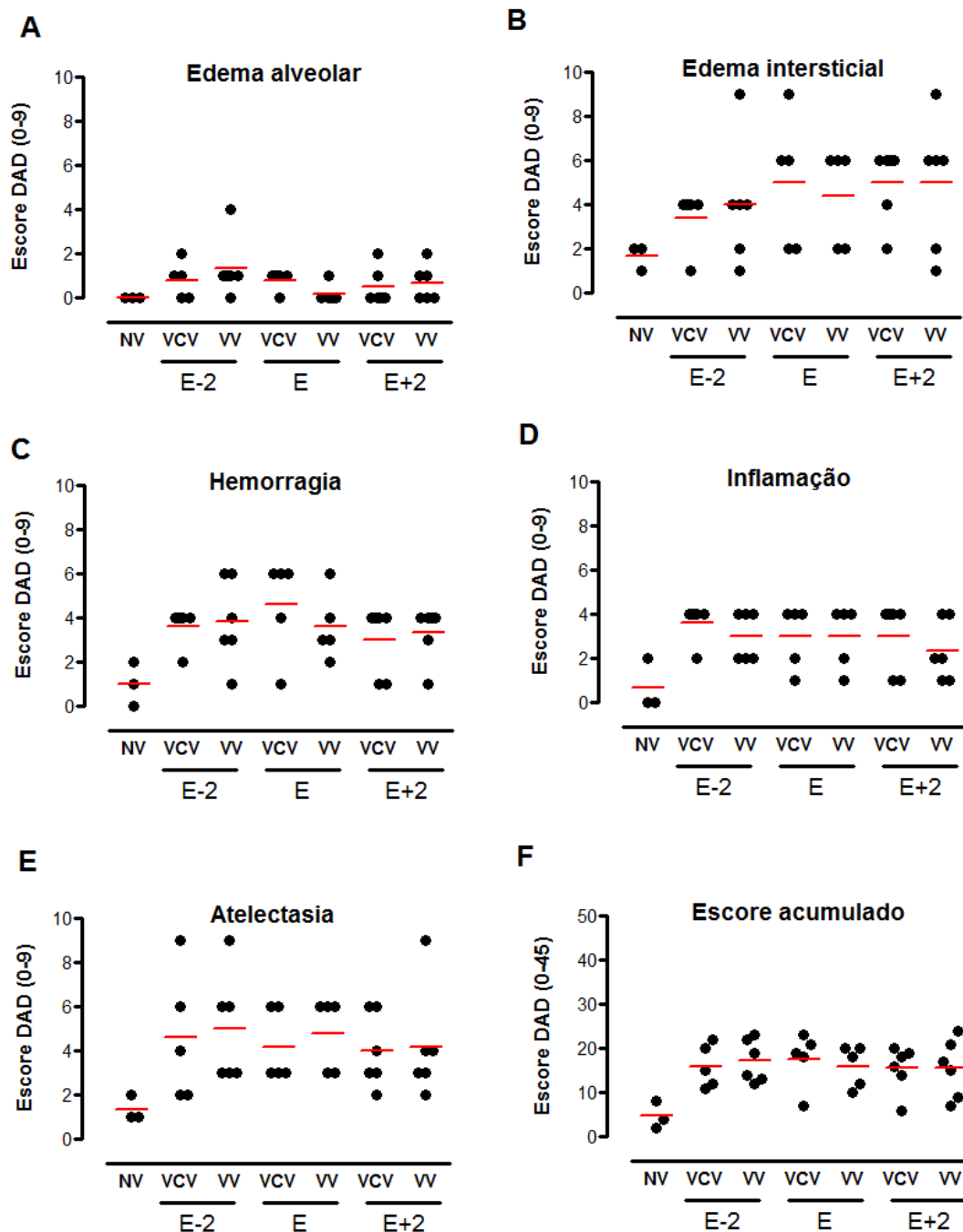


Figura 14. Escore de dano alveolar difuso. Escore com pontuação de 0-9 para edema alveolar (A), edema intersticial (B), hemorragia (C), inflamação (D), atelectasia (E) e o escore total acumulado (F) nos grupos: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$ mais 2 cmH_2O ; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$ menos 2 cmH_2O ; VV_E = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$; VV_E+2 = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$ mais 2 cmH_2O ; VV_E-2 = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$ menos 2 cmH_2O . Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias seguidas do pos hoc de Tukey. Test t foi usado para detectar diferenças entre grupos ventilados e não-ventilados e então submetidos a correção por múltiplas comparações. Significância estatística foi aceita com $P < 0,05$.

A figura 15 mostra a concentração de proteínas totais presentes nas amostras do homogenato de pulmão. Não foram observadas diferenças entre modo ventilatório nem entre os níveis de PEEP. Além disso, os valores foram semelhantes aos dos animais do grupo não ventilado.

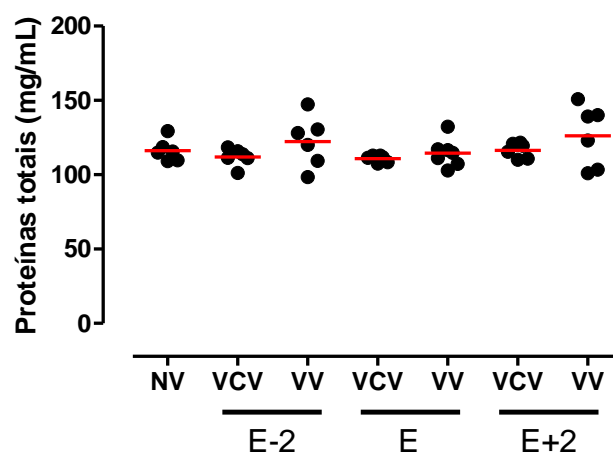


Figura 15. Concentração de proteínas totais no tecido pulmonar. Concentração de proteínas totais no homogenato do pulmão nos grupos: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$ mais 2 cmH_2O ; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e $PEEP_{minErs}$ menos 2 cmH_2O ; VV_E = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$; VV_E+2 = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$ mais 2 cmH_2O ; VV_E-2 = ventilação variável e $PEEP_{minErs}$ menos 2 cmH_2O . Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias seguidas do pos hoc de Tukey. Test t foi usado para detectar diferenças entre grupos ventilados e não ventilados e então submetidos à correção por múltiplas comparações. Significância estatística foi aceita com $P < 0,05$.

As concentrações de citocinas pró-inflamatórias no tecido pulmonar foram maiores nos grupos submetidos à ventilação mecânica comparadas ao grupo controle não ventilado (Figura 16). Ao nível da PEEP_{minErs}, a VV teve uma concentração de IL-1 β significativamente menor do que em VCV (20,1 \pm 10,2 vs 41,5 \pm 16,3 ng/mL, respectivamente; $p < 0,001$) como mostra a figura 16-D.

Os níveis de citocinas plasmáticas estão apresentados na figura 17. As concentrações de TNF- α e IL-6 foram similares entre os grupos (Figuras 17- A e B). Nós observamos que os níveis de CINC-1 foram uniformemente altos nos grupos ventilados mecanicamente comparados ao grupo controle não ventilado (Figura 17-C). Além disso, a concentração de IL-6 foi menor em VV do que em VCV nas PEEPs E-2 e E+2.

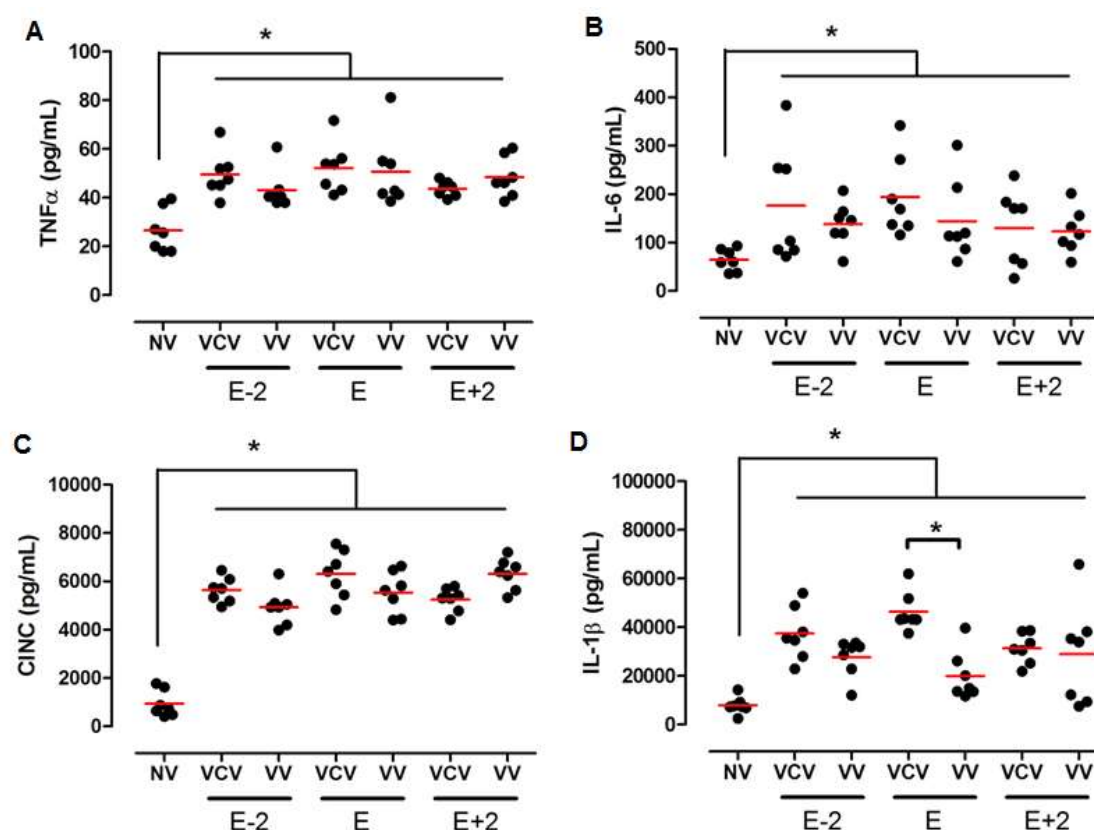


Figura 16. Concentração de citocinas no tecido pulmonar. Concentração de TNF- α (A), IL-6 (B), CINC-1(C) and IL-1 β (D) no homogenato do pulmão nos grupos: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs}; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e PEEP_{minErs} ; VV_E+2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias seguidas do pos hoc de Tukey. Test t foi usado para detectar diferenças entre grupos ventilados e não ventilados e então submetidos à correção por múltiplas comparações. Significância estatística foi aceita com P<0,05.

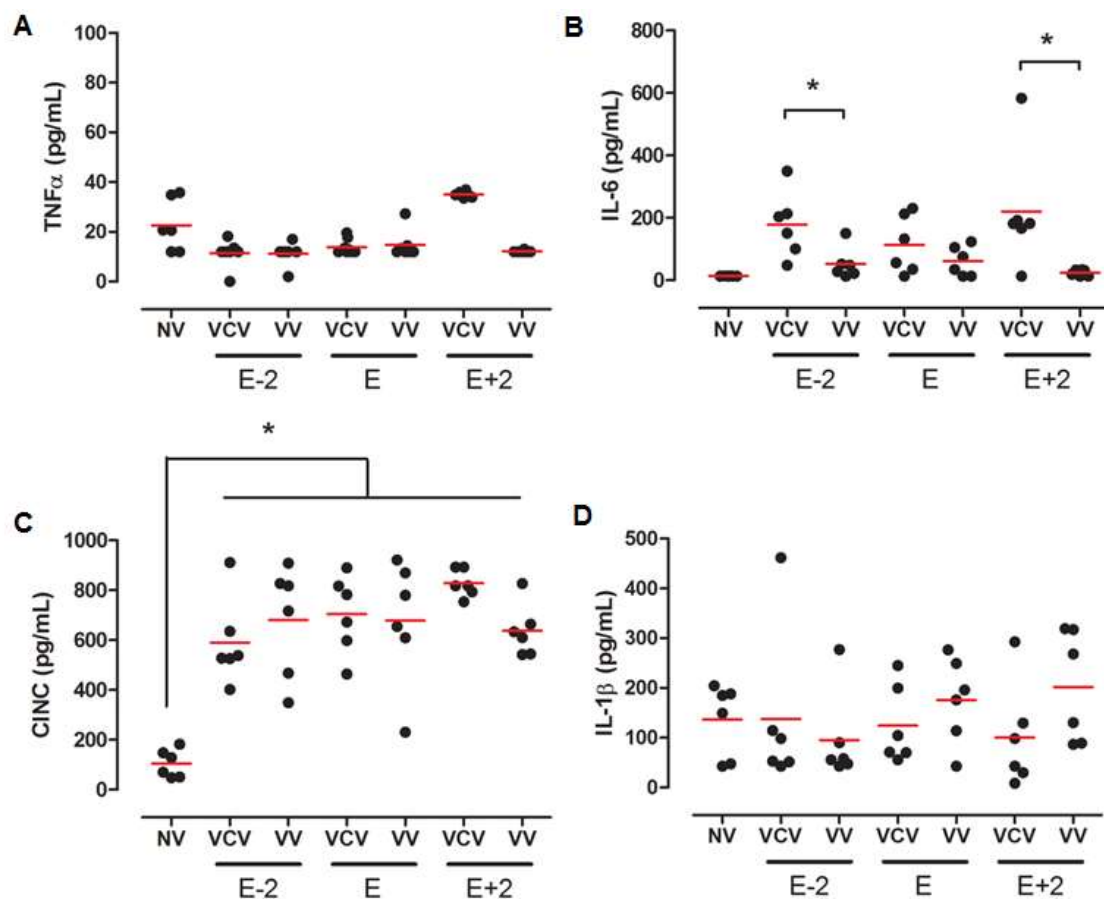


Figura 17. Concentração de citocinas plasmáticas. Concentração de TNF- α (A), IL-6 (B), CINC-1(C) and IL-1 β (D) no plasma sanguíneo pulmão nos grupos: VCV_E = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs}; VCV_E+2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VCV_E-2 = modo ventilação por volume controlado e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O; VV_E = ventilação variável e PEEP_{minErs}; VV_E+2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} mais 2 cmH₂O; VV_E-2 = ventilação variável e PEEP_{minErs} menos 2 cmH₂O. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA de duas vias seguidas do pos hoc de Tukey. Test t foi usado para detectar diferenças entre grupos ventilados e não ventilados e então submetidos à correção por múltiplas comparações. Significância estatística foi aceita com P<0,05.

5. Discussão

No presente estudo, nós hipotetizamos que, como uma alternativa para o uso de estratégias ventilatórias com altos níveis de PEEP, a combinação de um nível de PEEP mais protetor (ROUBY *et al.*, 2007) e VV pode ser útil no cenário de anestesia geral.

Os principais achados deste trabalho foram:

- 1) Aumento progressivo na Ers, independente do modo ventilatório ou da PEEP em pulmões saudáveis de ratos durante anestesia geral em paralisia muscular;
- 2) A taxa de aumento da Ers assim como o conteúdo de IL1- β foram significativamente menores quando VV foi combinada com PEEP ajustada na mínima Ers;
- 3) Altos níveis de PEEP foram sempre necessários para atingir a mesma taxa de aumento da Ers observadas durante a VV associada à PEEP de mínima Ers;
- 4) Altos níveis de PEEP associados à VV conferiram um perfil mais protetor, do ponto de vista de hiperdistensão, visto uma menor frequência de ciclos com $\%E2$ acima de 30 ao longo das 2 horas de ventilação;
- 5) Mesmo com uma estratégia de baixos volumes correntes, todos os animais ventilados apresentaram aumentos dos níveis de citocinas pró-inflamatórias no tecido pulmonar independentemente do modo ventilatório e do nível de PEEP.

Um aumento substancial na Ers, apesar de nenhuma diferença significativa nos valores foi observado em todos os animais, sugerindo um de-recrutamento alveolar progressivo induzido pela anestesia (figuras 8 e 9). Altos níveis de PEEP variando entre 5 e 7 cmH₂O foram necessários para minimizar a taxa de aumento da Ers (Tabela 1). Se considerarmos que a pressão transpulmonar média ao nível da capacidade residual funcional num pulmão de rato é de cerca de 3 cmH₂O (SANTOS *et al.*, 1992), uma PEEP de 7 cmH₂O é pelo menos 2 vezes mais alta que isso. Se a pressão transpulmonar média em humanos na capacidade residual funcional é cerca de 5 cmH₂O, a PEEP aplicada neste estudo em ratos de 5 a 7 cmH₂O deve corresponder de 15 a 21 cmH₂O em pulmões saudáveis de pacientes ventilados mecanicamente, o que

parece muito maior do que os padrões de PEEP utilizados na prática clínica em anestesia (SEVERGNINI *et al.*, 2013).

Interessantemente, a taxa de aumento da Ers foi reduzida quando a VV foi combinada com a PEEP de mínima Ers (variando de 3 a 4 cmH₂O, tabela 1), obtida após manobra de recrutamento alveolar e titulação decrescente da PEEP. Se o mesmo raciocínio for aplicado, esta PEEP corresponde a valores de 6 a 8 cmH₂O em pacientes com pulmões saudáveis, os quais tem sido aplicados como estratégia ventilatória protetora em pacientes submetidos a cirurgia abdominal (SEVERGNINI *et al.*, 2013).

Vários estudos que conduziram a VV em modelos experimentais de lesão pulmonar aguda mostraram que a VV é superior a ventilação convencional em termos de mecânica respiratória, de marcadores pró-inflamatórios (THAMMANOMAI *et al.*, 2013) e trocas gasosas (BELLARDINE *et al.*, 2006). Assim, a VV parece ser um modo ventilatório promissor para LPA/SDRA.

MA, SUKI E BATES (2010) propuseram um modelo computacional para comparar a eficácia da ventilação convencional e da VV na mecânica pulmonar em modelos de LPA mostrando que a dinâmica de recrutamento e derrecrutamento no pulmão pode ser uma importante determinante na eficácia da VV sobre a ventilação convencional em termos de manutenção do pulmão aberto, minimizando o aumento da Ers e evitando o stress mecânico.

A VV também foi testada num estudo clínico em 41 pacientes submetidos à anestesia prolongada e mostrou sua eficácia revelando melhora sustentada das trocas gasosas (BOKER *et al.*, 2004).

Este presente trabalho mostrou que duas horas de ventilação em pulmões sadios de ratos foi o suficiente para levar a um progressivo aumento na Ers, como mostra a figura 8. A taxa de aumento da Ers teve uma dependência em relação ao tempo, mostrando efeitos dinâmicos de recrutamento e derrecrutamento em todos os grupos podendo ser minimizada com o incremento da PEEP. Mas a associação da VV e a PEEP_{minErs} foi capaz de manter o pulmão mais estável do que a estratégia em VCV no mesmo nível de PEEP. Um mecanismo que motivou o uso da VV (LEFREVE *et al.*, 1996; MUTCH *et al.*, 2000; MUTCH *et al.*, 2000; MUTCH *et al.*, 2001) foi que este modo ventilatório poderia mudar o stress de reabertura alveolar a cada ciclo, ao

invés de concentrar a energia de abertura sempre no mesmo alvéolo. Segundo esta teoria, a VV atenderia alvéolos com diferentes constantes de tempo e isto, por si, reduziria o stress mecânico sobre o tecido pulmonar.

Estes dados sugerem que a ventilação mecânica variável não é prejudicial e pode até ser mais protetora e benéfica do que as estratégias convencionais. Mas como podemos explicar este achado baseado na evidência atual sobre a lesão pulmonar induzida por estresse mecânico? Existem diferentes explicações possíveis. Em primeiro lugar, a ventilação mecânica variável pode levar a um estiramento pulmonar proporcionalmente maior, porém 50% dos volumes correntes são menores do que o volume corrente alvo médio de 6 mL/kg quando são utilizadas séries temporais baseadas em distribuições gaussianas. Em segundo lugar, os resultados de recrutamento alveolar em distribuição mais homogênea da ventilação e melhores propriedades mecânicas durante a ventilação mecânica variável. Em terceiro lugar, durante a VV, as pressões médias e de pico das vias aéreas podem ser diminuídas como resultado de uma menor elastância do sistema respiratório e das pressões de pico das vias aéreas em volume corrente médio comparável. Em quarto lugar, é possível que o estresse e o estiramento pulmonar monótono e variável e tenham diferentes impactos sobre a membrana plasmática, mas esta questão é altamente especulativa (GAMA ABREU; SPIETH; PELOSI, 2009).

SPIETH *et al.* (2009) investigaram marcadores de estresse mecânico (anfirregulina e tenascina C) no tecido pulmonar após 6 horas de ventilação mecânica em suínos com LPA e não encontraram diferenças significativas da expressão gênica desses marcadores entre a estratégia convencional e a ventilação variável. Entretanto, segundo IMSIROVIC *et al* (2013), a adição de variabilidade pode levar as células a alterarem a sua produção de RNAm para moléculas-chave, quando comparado com o estiramento cíclico normal. Além disso, padrões específicos de variabilidade parecem diferir entre diferentes moléculas.

Recentemente, tem havido interesse nos efeitos da variação irregular de estímulos mecânicos sobre a função das células. Em particular, demonstrou-se nas células epiteliais alveolares tipo II de cultura que a adição de variabilidade ao estímulo de alongamento pode resultar num aumento da secreção de

surfactante (AROLD *et al.*, 2009). O padrão de estiramento aplicado às células epiteliais variou aleatoriamente ciclo a ciclo, em frequência e amplitude, mas tinham a mesma média de frequência e de amplitude de um padrão sinusoidal constante. Diferentes níveis de variabilidade, definido como o intervalo em torno da média pelos quais as amplitudes foram escolhidas ao acaso, mostrou níveis distintos de secreção de surfactante (AROLD *et al.*, 2009).

Uma vez que o conteúdo do surfactante alveolar é modificado por fatores mecânicos (DUGGAN & KAVANAGH, 2005). A ausência de respirações profundas intermitentes, como ocorre geralmente na ventilação mecânica convencional, pode resultar na redução de conteúdos ativos de surfactante alveolar (OTIS *et al.*, 1993), que tem como consequência uma redução da estabilidade alveolar, podendo contribuir para o acúmulo de líquido no lúmen das vias aéreas, e assim causar obstrução das mesmas (OYARZUN *et al.*, 1991). A anestesia também induz a atelectasia (DUGGAN & KAVANAGH, 2005) e pode ser desenvolvida em anestésias gerais inalatórias ou intravenosas, quando o paciente está respirando espontaneamente ou está sendo ventilado mecanicamente (STRANDBERG *et al.*, 1986). O único anestésico testado que não produz atelectasia é a cetamina (TOKICS *et al.*, 1987). Entretanto, quando esse fármaco é administrado em associação a um bloqueador neuromuscular e o paciente for submetido à ventilação mecânica, o colapso pode surgir.

A VV como ventilação protetora poderia minimizar o stress mecânico tecidual, bem como a atelectasia. Nossos achados acerca da quantidade de consolidação pulmonar expresso pela fração de ar obtida pela análise histológica (figura 13) não revelou diferenças entre as estratégias VV e VCV, nem mesmo entre os diferentes níveis de PEEP. Isso pode ser atribuído ao fato de que todos os pulmões foram removidos em ZEEP, uma vez que não podemos garantir sua acurácia com relação à pressão no interior do pulmão enquanto a traqueia é clampeada, bem como enquanto o tecido é fixado no formol. Entretanto, por conta dessa padronização da técnica, o fato dos pulmões terem permanecido por alguns minutos em ZEEP, é possível que atelectasias tenham se formado nesse processo final do protocolo. HEDENSTIERNA *et al.*, (1994) observaram que, durante VM de pulmões

saudáveis em anestesia geral, a interrupção da aplicação de PEEP levava ao retorno da atelectasia após decorridos apenas um minuto.

A titulação descendente da PEEP foi proposta no presente estudo como método para se eleger o degrau de PEEP com menor Ers como critério de PEEP ótima para ventilação mecânica em indivíduos anestesiados, pois tanto em indivíduos sem história de doença pulmonar como na presença de LPA/SDRA, a PEEP escolhida por esse critério apresentou o melhor compromisso entre o estresse mecânico e a aeração pulmonar (JANDRE *et al.*, 2004; CARVALHO *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2007; SUAREZ-SIPMANN *et al.*, 2007).

A análise da curva de pressão de vias aéreas tem permitido a identificação de recrutamento alveolar cíclico ou hiperdistensão durante a ventilação mecânica (KANO *et al.*, 1994; CARVALHO *et al.*, 2008). CARVALHO *et al.* (2008) estudaram o %E2 em associação à imagens de tomografia computadorizada durante protocolo de titulação da PEEP em suínos e demonstraram que o %E2 é capaz de identificar hiperdistensão e recrutamento cíclico em pulmões sadios. O método de quantificação da participação do componente não linear da Ers (%E₂) proposto por KANO e colaboradores (1994) foi utilizado no presente estudo e identificou uma alta fração de ciclos com %E2 negativo (em média de 33% dos ciclos) em todos os animais que ventilaram com PEEP de E-2, o que evidencia recrutamento cíclico nessas condições, sendo a VV incapaz de reverter esse efeito (Figura 12). Ao passo que quando a PEEP foi aumentada para o nível da mínima Ers, a fração de ciclos com %E2 negativos reduziu drasticamente (11% no grupo VCV_E e zero no grupo VV_E), sendo os ciclos predominantes aqueles com %E2 entre 0 e 30 (aproximadamente 90% dos ciclos respiratórios), não havendo diferenças significantes entre VV e VCV (figura 12). Apesar de ambos os modos ventilatórios ao nível da mínima Ers apresentar um predomínio de ciclos com valores de %E2 considerados protetores, somente o modo VV alcançou estabilidade alveolar semelhante àquela apresentada pelos grupos que ventilaram com altos níveis de PEEP, sem, no entanto, gerar hiperdistensão e prejuízos hemodinâmicos.

Além disso, os resultados do presente trabalho apresentaram hiperdistensão alveolar nos animais ventilados com PEEP de 2 cmH₂O acima

da $PEEP_{minErs}$, a qual se reduziu significativamente com a adição de variabilidade (Figura 12). A minimização da hiperdistensão alveolar associada à VV corrobora com os dados de SPIETH *et al* (2009), porém os autores demonstraram esse efeito através da análise histopatológica com o escore de dano alveolar difuso. De acordo com os autores, a associação da VV a uma estratégia com V_T baixo e alto nível de PEEP gerou menos hiperdistensão nas zonas não dependentes do pulmão de suínos com LPA.

Os animais ventilados com a PEEP de mínima Ers apresentaram as menores frações de ciclos respiratórios com critério de hiperdistensão e de recrutamento alveolar cíclico durante 2 horas de ventilação, o que teoricamente poderia resultar em menor resposta inflamatória pulmonar e sistêmica quando comparado com os outros níveis de PEEP estudados, entretanto, a adição de variabilidade ao nível da mínima Ers apresentou uma menor concentração de IL1- β em relação ao VCV sob o mesmo nível de PEEP (Figura 16-D).

O conhecimento a cerca dos benefícios da ventilação com baixos VTs em pacientes com LPA/SDRA, assim como a manutenção dos pulmões mais estáveis com altos níveis de PEEP é mais enfatizado e estudado, porém não está claro se estas estratégias devem ser aplicadas em pulmões normais. Um primeiro argumento está no fato de que pacientes sob anestesia e ventilação mecânica desenvolvem uma deterioração progressiva da função pulmonar e talvez também lesão pulmonar durante a cirurgia (HEDENSTIERNA & EDMARK, 2005). MEAD *et al* (1970) demonstrou stress mecânico em áreas de transição entre zonas de atelectasia e zonas normalmente aeradas, o qual pode causar ruptura epitelial e perda de função da barreira alvéolo capilar. Esta ruptura leva ao aumento da permeabilidade epitelial e facilita o edema alveolar, o qual dilui e/ou inativa o surfactante pelos componentes do plasma (SEEGER *et al.*, 1993) e isto pode agravar ainda mais a quantidade de atelectasia gerando um ciclo de lesão.

Trabalhos recentes mostraram que mesmo ajustes ventilatórios denominados protetores podem induzir lesão pulmonar em pulmões previamente sadios (WOLTHUIS *et al.*, 2009; NG *et al.*, 2009). Ventilação com o mínimo volume corrente possível ainda sim induz alterações bioquímicas e histológicas consistentes em modelos de lesão pulmonar por VILI em murinos (WOLTHUIS *et al.*, 2009) e é capaz de revelar uma expressão gênica

significante (incluindo genes envolvidos na imunidade e inflamação como IL-1 β e IL-6) após apenas 90 minutos de ventilação protetora na ausência de um insulto primário em roedores (NG *et al.*, 2009).

Todos os grupos deste trabalho ventilaram com estratégias protetoras no que diz respeito ao VT e apresentaram concentrações de TNF- α , IL-6, IL-1 β e CINC-1 no homogenato do pulmão maiores do que nos animais não ventilados, mas especificamente, a concentração de IL-1 β mostrou-se reduzida na estratégia de VV (figura 16-D). O papel dos mediadores pró-inflamatórios em modelos de VILI são controversos, como vários estudos *in vitro* e *in vivo* tem mostrado inconsistências na resposta das citocinas (HALBERTSMA *et al.*, 2005). A maioria dos estudos que focam a liberação das citocinas durante a VILI foram feitos em pulmões previamente lesados, os quais um adição ao stress mecânico, os animais eram expostos a depleção de surfactante (IMAI *et al.*, 1999), hiperóxia (NARIMANBEKOV & ROZYCKI, 1995) ou endotoxemia (SCHREIBER *et al.*, 2006).

A chave para a liberação de IL-1 β em pulmões previamente saudáveis sujeitos a apenas um stress mecânico em curto prazo é a ativação do inflamassoma que, *a priori*, não está relacionado à resposta imune adaptativa (DAVIS, 2011). Indutores de inflamação estéril, como ácido hialurônico, um componente essencial da matriz extracelular ou ATP de células lesadas podem ser percebidos por macrófagos residentes como padrões associados ao dano molecular (DAMP's) durante a lesão tecidual. A morte celular pode ser sentida por várias vias (ROCK & KONO, 2008), entretanto, mecanismos moleculares precisos pelos quais permitem esta sensibilidade não são claramente definidos. Assim, a ativação do inflamassoma leva a subsequente maturação, produção e liberação de IL-1 β e IL-18. É possível que a estratégia de VV, a qual revelou uma menor concentração de IL-1 β , causou menores estímulos celulares à liberação desta citocina, o que leva a crer que causou um menor stress mecânico.

Entretanto, ainda que as células apresentem em seu interior estoques da forma não madura de IL-1 β e que sua liberação aconteça frente a diversos estímulos citados acima, o processo de regulação genômica deste e de outros mediadores também está presente.

Há vários estudos que investigaram a expressão gênica durante a VILI, sendo que a maioria deles utilizou a expressão de RNA mensageiro no tecido pulmonar. COPLAND e colaboradores (2004), usando análise de microarranjo, mostraram que 30 minutos de ventilação com altos V_{Ts} em ratos foi capaz de gerar *upregulation* de 10 genes, entre eles fatores de transcrição, proteínas de estresse mecânico (heat shock protein-70) e mediadores inflamatórios (IL-1 β).

Outro grupo também mostrou uma precoce expressão gênica e elevação da concentração de mediadores pró-inflamatório (IL-1 β , IL-6, TNF- α e CINC-1) após ventilação mecânica com altas pressões em pulmões perfundidos e isolados de camundongos. A vantagem desse modelo é que permite a investigação dos efeitos da VM unicamente sobre os pulmões sem que os resultados possam ser atribuídos a infiltrados de células sanguíneas ou respostas neurais (SIEGL & UHLIG, 2012).

Trabalhos mais recentes demonstraram que não somente parâmetros ventilatórios sabidamente lesivos levam a efeitos genômicos, mas também estratégias de ventilação protetoras. Além disso, mostraram diferenças regionais na expressão gênica durante a VM (SIMON *et al.*, 2006). Em camundongos ventilados com VTs baixos, um padrão global de expressão gênica foi induzido distintamente daquele observado durante ventilação espontânea. Com isso, 710 genes foram expressos diferencialmente, incluindo genes da resposta imune, da atividade de proteínas de choque térmico, de vias de transdução de sinais e de processos apoptóticos (GHARIB *et al.*, 2009).

Apesar da concentração de citocinas pró-inflamatórias no tecido pulmonar ter sido elevada em todos os grupos ventilados, independente do modo e da PEEP, os achados histopatológicos, realizados pelo escore DAD, não foram conclusivos e nem diferiram do grupo não ventilado (Figura 14). O escore DAD tem uma aplicabilidade na avaliação de lesão em modelos de LPA (SPIETH *et al.*, 2007; SPIETH *et al.*, 2009), sendo feita neste estudo uma adaptação da técnica para um modelo de pulmões previamente saudáveis sob anestesia e paralisação muscular, o que pode ter acarretado numa baixa sensibilidade do escore. Entretanto, visivelmente, alterações estruturais importantes foram encontradas em apenas 2 horas de ventilação (Figura 18).

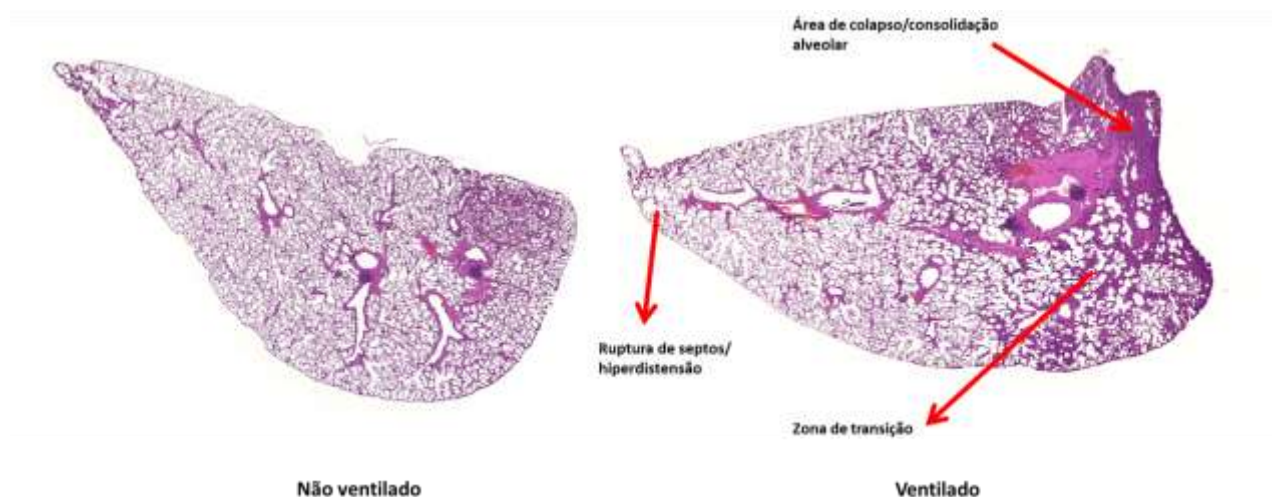


Figura 18. Imagens representativas de secção transversa do pulmão esquerdo de um animal que não foi submetido à ventilação mecânica (à esquerda) e de um animal que foi submetido ao protocolo de ventilação mecânica (à direita). Observem no pulmão ventilado áreas consolidadas, uma área intermediária, a qual sofre alto estresse mecânico e zonas das regiões não dependentes apresentando rupturas de septos alveolares, mostradas pelas setas.

As concentrações plasmáticas de IL-1 β em todos os grupos foram compatíveis com o grupo não ventilado. A quantidade desta proteína nos pulmões foi cerca de quatrocentas vezes maior que no sangue, mostrando que com duas horas de ventilação o processo inflamatório foi principalmente concentrado nos pulmões. Além disso, IL-1 β induz neutrófilos e monócitos a liberarem o conteúdos de seus grânulos específicos e a sintetizar IL-6 (LEMAY *et al.*, 1990). O presente estudo mostrou que os níveis plasmáticos de IL-6 foram significativamente mais altos nas estratégias VCV (VCV_E-2 e VCV_E+2). Se os níveis plasmáticos de IL-6 estão relacionados à liberação local de IL-1 β , isto pode justificar novamente que a VV gerou menos lesão.

Resumindo, pulmões saudáveis sob anestesia e ventilados mecanicamente podem se beneficiar da VV associada a moderados níveis de PEEP, uma vez que é mais protetiva em termos de estabilidade alveolar e consequentemente minimiza VILI.

6. Conclusão

Do ponto de vista de ventilação protetora, a VV associada à PEEP de mínima Ers foi capaz de melhorar a estabilidade alveolar ao longo de duas horas de ventilação mecânica em ratos previamente saudáveis sob anestesia. Além disso, o efeito de estabilidade da Ers com a VV foi acompanhado de uma menor concentração de IL-1 β no tecido pulmonar.

A VV pode ser benéfica no cenário da anestesia, uma vez que com níveis mais baixos de PEEP promove menor estress mecânico, bem como minimiza a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.

Referencias

AGOSTONI, E.; D'ANGELO, E.; BONANNI, M. V. The effect of the abdomen on the vertical gradient of pleural surface pressure. **Respiration physiology**, v. 8, n. 3, p. 332–346, mar. 1970.

AMARAL, L. A. N. et al. Emergence of complex dynamics in a simple model of signaling networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 44, p. 15551–15555, 2 nov. 2004.

AMATO, M. B. et al. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 152, n. 6 Pt 1, p. 1835–1846, dez. 1995.

AMATO, M. B. et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 338, n. 6, p. 347–354, 5 fev. 1998.

ANTONAGLIA, V. et al. Effects of a sigh on the respiratory mechanical properties in ali patients. **Journal of clinical monitoring and computing**, v. 20, n. 4, p. 243–249, ago. 2006.

AROLD, S. P. et al. Variable tidal volume ventilation improves lung mechanics and gas exchange in a rodent model of acute lung injury. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 165, n. 3, p. 366–371, 1 fev. 2002.

AROLD, S. P. et al. Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 285, n. 2, p. L370–375, ago. 2003.

AROLD, S. P.; BARTOLÁK-SUKI, E.; SUKI, B. Variable stretch pattern enhances surfactant secretion in alveolar type II cells in culture. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 296, n. 4, p. L574–581, abr. 2009.

BASSINGTHWAIGHTE, J. B. **Fractal physiology**. New York: Published for the American Physiological Society by Oxford University Press, 1994.

BATES, J. H. T.; IRVIN, C. G. Time dependence of recruitment and derecruitment in the lung: a theoretical model. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 93, n. 2, p. 705–713, ago. 2002.

BELLARDINE, C. L. et al. Comparison of variable and conventional ventilation in a sheep saline lavage lung injury model. **Critical care medicine**, v. 34, n. 2, p. 439–445, fev. 2006.

BENDIXEN, H. H.; HEDLEY-WHYTE, J.; LAVER, M. B. IMPAIRED OXYGENATION IN SURGICAL PATIENTS DURING GENERAL ANESTHESIA WITH CONTROLLED VENTILATION. A CONCEPT OF ATELECTASIS. **The New England journal of medicine**, v. 269, p. 991–996, 7 nov. 1963.

BERRY, C. A. et al. Variable ventilation enhances ventilation without exacerbating injury in preterm lambs with respiratory distress syndrome. **Pediatric research**, v. 72, n. 4, p. 384–392, out. 2012.

BERSTEN, A. D. Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury. **The European respiratory journal**, v. 12, n. 3, p. 526–532, set. 1998a.

BERSTEN, A. D. Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury. **The European respiratory journal**, v. 12, n. 3, p. 526–532, set. 1998b.

BOKER, A. et al. Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 165, n. 4, p. 456–462, 15 fev. 2002.

BOKER, A. et al. Variable ventilation improves perioperative lung function in patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy. **Anesthesiology**, v. 100, n. 3, p. 608–616, mar. 2004.

BORGES, J. B.; VICTORINO, J. A.; DE CARVALHO, C. R. R. Underestimation of lung collapse and under optimization of a PEEP trial. **Intensive care medicine**, v. 34, n. 3, p. 584; author reply 585–586, mar. 2008.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical biochemistry**, v. 72, p. 248–254, 7 maio 1976.

BRÉGEON, F. et al. Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 132, n. 2, p. 191–203, 30 ago. 2002.

BRISMAR, B. et al. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. **Anesthesiology**, v. 62, n. 4, p. 422–428, abr. 1985a.

BRISMAR, B. et al. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. **Anesthesiology**, v. 62, n. 4, p. 422–428, abr. 1985b.

BROWN, T. E. et al. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 75, n. 5, p. 2310–2317, nov. 1993.

BUENO, P. C. S. et al. Ventilation with high tidal volume induces inflammatory lung injury. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]**, v. 35, n. 2, p. 191–198, fev. 2002.

CARAMEZ, M. P. et al. A comparison of methods to identify open-lung PEEP. **Intensive care medicine**, v. 35, n. 4, p. 740–747, abr. 2009.

CARUSO, P. et al. Low tidal volume ventilation induces proinflammatory and profibrogenic response in lungs of rats. **Intensive care medicine**, v. 29, n. 10, p. 1808–1811, out. 2003.

CARVALHO, A. R. et al. Ability of dynamic airway pressure curve profile and elastance for positive end-expiratory pressure titration. **Intensive care medicine**, v. 34, n. 12, p. 2291–2299, dez. 2008.

CARVALHO, A. R. et al. Volume-independent elastance: a useful parameter for open-lung positive end-expiratory pressure adjustment. **Anesthesia and analgesia**, v. 116, n. 3, p. 627–633, mar. 2013.

CARVALHO, A. R. S. et al. Effects of descending positive end-expiratory pressure on lung mechanics and aeration in healthy anaesthetized piglets. **Critical care (London, England)**, v. 10, n. 4, p. R122, 2006.

CARVALHO, A. R. S. et al. Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury. **Critical care (London, England)**, v. 11, n. 4, p. R86, 2007.

CATLEY, D. M. et al. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. **Anesthesiology**, v. 63, n. 1, p. 20–28, jul. 1985.

CHEN, C.-J. et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. **Nature medicine**, v. 13, n. 7, p. 851–856, jul. 2007.

CHIUMELLO, D.; PRISTINE, G.; SLUTSKY, A. S. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 160, n. 1, p. 109–116, jul. 1999.

CHOI, G. et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. **Anesthesiology**, v. 105, n. 4, p. 689–695, out. 2006.

COPLAND, I. B. et al. High tidal volume ventilation causes different inflammatory responses in newborn versus adult lung. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 169, n. 6, p. 739–748, 15 mar. 2004.

D'ANGELO, E. et al. Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 92, n. 3, p. 949–956, mar. 2002.

DAVIS, B. K.; WEN, H.; TING, J. P.-Y. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. **Annual review of immunology**, v. 29, p. 707–735, 2011.

DE PROST, N. et al. Alveolar edema dispersion and alveolar protein permeability during high volume ventilation: effect of positive end-expiratory pressure. **Intensive care medicine**, v. 33, n. 4, p. 711–717, abr. 2007.

DINARELLO, C. A. Interleukin-1 in disease. **The Keio journal of medicine**, v. 43, n. 3, p. 131–136, set. 1994.

DINARELLO, C. A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. **Annual review of immunology**, v. 27, p. 519–550, 2009.

DOS SANTOS, C. C.; SLUTSKY, A. S. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 89, n. 4, p. 1645–1655, out. 2000.

DREYFUSS, D. et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. **The American review of respiratory disease**, v. 137, n. 5, p. 1159–1164, maio 1988.

DREYFUSS, D.; SAUMON, G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. **The American review of respiratory disease**, v. 148, n. 5, p. 1194–1203, nov. 1993.

DREYFUSS, D.; SAUMON, G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 157, n. 1, p. 294–323, jan. 1998.

DUGGAN, M. et al. Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 167, n. 12, p. 1633–1640, 15 jun. 2003.

DUGGAN, M.; KAVANAGH, B. P. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. **Anesthesiology**, v. 102, n. 4, p. 838–854, abr. 2005.

ECKBERG, D. L.; NERHED, C.; WALLIN, B. G. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. **The Journal of physiology**, v. 365, p. 181–196, ago. 1985.

ESTEBAN, A. et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 287, n. 3, p. 345–355, 16 jan. 2002.

FRANCHI, L. et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. **Nature immunology**, v. 10, n. 3, p. 241–247, mar. 2009.

FUNK, D. J. et al. A comparison of biologically variable ventilation to recruitment manoeuvres in a porcine model of acute lung injury. **Respiratory research**, v. 5, p. 22, 2004.

FUTIER, E. et al. A Trial of Intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation in Abdominal Surgery. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 5, p. 428–437, ago. 2013.

GAJIC, O. et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. **Critical care medicine**, v. 32, n. 9, p. 1817–1824, set. 2004.

GAJIC, O. et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. **Intensive care medicine**, v. 31, n. 7, p. 922–926, jul. 2005.

GALLETLY, D.; LARSEN, P. Ventilatory frequency variability in spontaneously breathing anaesthetized subjects. **British journal of anaesthesia**, v. 83, n. 4, p. 552–563, out. 1999.

GAMA ABREU, M.; SPIETH, P. M.; PELOSI, P. Variable Mechanical Ventilation: Breaking the Monotony. In: VINCENT, J.-L. (Ed.). **Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009. p. 359–371.

GHARIB, S. A. et al. Noninjurious mechanical ventilation activates a proinflammatory transcriptional program in the lung. **Physiological genomics**, v. 37, n. 3, p. 239–248, 13 maio 2009.

GODIN, P. J.; BUCHMAN, T. G. Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. **Critical care medicine**, v. 24, n. 7, p. 1107–1116, jul. 1996.

GOLDBERGER, A. L. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. **Lancet**, v. 347, n. 9011, p. 1312–1314, 11 maio 1996.

GOLDBERGER, A. L. Heartbeats, hormones, and health: is variability the spice of life? **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 163, n. 6, p. 1289–1290, maio 2001.

GOLDBERGER, A. L.; KOBALTER, K.; BHARGAVA, V. 1/f-like scaling in normal neutrophil dynamics: implications for hematologic monitoring. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 33, n. 9, p. 874–876, set. 1986.

GREMBOWICZ, K. P.; SPRAGUE, D.; MCNEIL, P. L. Temporary disruption of the plasma membrane is required for c-fos expression in response to mechanical stress. **Molecular biology of the cell**, v. 10, n. 4, p. 1247–1257, abr. 1999.

GURKAN, O. U. et al. Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 285, n. 3, p. L710–718, set. 2003.

HAITSMA, J. J. et al. Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor- α . **Intensive care medicine**, v. 26, n. 10, p. 1515–1522, out. 2000.

HAITSMA, J. J. et al. Injurious ventilation strategies cause systemic release of IL-6 and MIP-2 in rats in vivo. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 23, n. 6, p. 349–353, nov. 2003.

HALBERTSMA, F. J. J. et al. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. **The Netherlands journal of medicine**, v. 63, n. 10, p. 382–392, nov. 2005.

HALTER, J. M. et al. Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. **Critical Care**, v. 11, n. 1, p. R20, 2007.

HAN, B.; LODYGA, M.; LIU, M. Ventilator-induced lung injury: role of protein-protein interaction in mechanosensation. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 2, n. 3, p. 181–187, 2005.

HAN, J. N. et al. Influence of awareness of the recording of breathing on respiratory pattern in healthy humans. **The European respiratory journal**, v. 10, n. 1, p. 161–166, jan. 1997.

HAUSDORFF, J. M. et al. Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 78, n. 1, p. 349–358, jan. 1995.

HAYANO, J. et al. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. **Circulation**, v. 94, n. 4, p. 842–847, 15 ago. 1996.

HAYES, J. L. Choosing an understudy. **Modern healthcare. [Short-term care ed.]**, v. 4, n. 6, p. 60, dez. 1975.

HEDENSTIERNA, G. et al. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. **Anesthesiology**, v. 62, n. 3, p. 247–254, mar. 1985.

HEDENSTIERNA, G. et al. Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. **The European respiratory journal**, v. 2, n. 6, p. 528–535, jun. 1989.

HEDENSTIERNA, G.; EDMARK, L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. **Intensive care medicine**, v. 31, n. 10, p. 1327–1335, out. 2005.

HEMMES, S. N. et al. Rationale and study design of PROVHILO - a worldwide multicenter randomized controlled trial on protective ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery. **Trials**, v. 12, n. 1, p. 111, 2011.

HICKLING, K. G. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 163, n. 1, p. 69–78, jan. 2001.

HOFFMAN, E. A. Effect of body orientation on regional lung expansion: a computed tomographic approach. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 59, n. 2, p. 468–480, ago. 1985.

HOLZAPFEL, L. et al. Static pressure-volume curves and effect of positive end-expiratory pressure on gas exchange in adult respiratory distress syndrome. **Critical care medicine**, v. 11, n. 8, p. 591–597, ago. 1983.

HUGHES, J. M.; ROSENZWEIG, D. Y.; KIVITZ, P. B. Site of airway closure in excised dog lungs: histologic demonstration. **Journal of applied physiology**, v. 29, n. 3, p. 340–344, set. 1970.

IMAI, Y. et al. Intratracheal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 87, n. 2, p. 510–515, ago. 1999.

IMANAKA, H. et al. Ventilator-induced lung injury is associated with neutrophil infiltration, macrophage activation, and TGF-beta 1 mRNA upregulation in rat lungs. **Anesthesia and analgesia**, v. 92, n. 2, p. 428–436, fev. 2001.

IMSIROVIC, J. et al. A novel device to stretch multiple tissue samples with variable patterns: Application for mRNA regulation in tissue-engineered constructs. **Biomatter**, v. 3, n. 3, 1 abr. 2013.

JABER, S. et al. A multicentre observational study of intra-operative ventilatory management during general anaesthesia: tidal volumes and relation to body weight. **Anaesthesia**, v. 67, n. 9, p. 999–1008, set. 2012.

JANDRE, F. C. et al. A closed-loop mechanical ventilation controller with explicit objective functions. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 51, n. 5, p. 823–831, maio 2004.

JARDIN, F. et al. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. **The New England journal of medicine**, v. 304, n. 7, p. 387–392, 12 fev. 1981.

JOYCE, C. J.; WILLIAMS, A. B. Kinetics of absorption atelectasis during anesthesia: a mathematical model. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 86, n. 4, p. 1116–1125, abr. 1999.

KANO, S. et al. Influence of nonlinearities on estimates of respiratory mechanics using multilinear regression analysis. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 77, n. 3, p. 1185–1197, set. 1994.

KAWANO, T. et al. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 62, n. 1, p. 27–33, jan. 1987.

KILPATRICK, B.; SLINGER, P. Lung protective strategies in anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 105, n. Supplement 1, p. i108–i116, 10 dez. 2010.

KOWALSKI, S. et al. Biologically variable ventilation in patients with acute lung injury: a pilot study. **Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie**, v. 60, n. 5, p. 502–503, maio 2013.

KREBS, J. et al. Time course of lung inflammatory and fibrogenic responses during protective mechanical ventilation in healthy rats. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 178, n. 2, p. 323–328, 15 set. 2011.

KUMAR, A. et al. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. **Critical care medicine**, v. 1, n. 4, p. 181–186, ago. 1973.

LACHMANN, B. Open up the lung and keep the lung open. **Intensive care medicine**, v. 18, n. 6, p. 319–321, 1992.

LAPINSKY, S. E.; MEHTA, S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. **Critical care (London, England)**, v. 9, n. 1, p. 60–65, fev. 2005.

LAVENDER, J. P.; AL-NAHHAS, A. M.; MYERS, M. J. Ventilation perfusion ratios of the normal supine lung using emission tomography. **The British journal of radiology**, v. 57, n. 674, p. 141–146, fev. 1984.

LEE, P. C. et al. Are low tidal volumes safe? **Chest**, v. 97, n. 2, p. 430–434, fev. 1990.

LEFEVRE, G. R. et al. Improved arterial oxygenation after oleic acid lung injury in the pig using a computer-controlled mechanical ventilator. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 154, n. 5, p. 1567–1572, nov. 1996.

LEMAY, L. G. et al. In vivo evidence that the rise in plasma IL 6 following injection of a fever-inducing dose of LPS is mediated by IL 1 beta. **Cytokine**, v. 2, n. 3, p. 199–204, maio 1990.

LICKER, M. et al. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. **European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery**, v. 15, n. 3, p. 314–319, mar. 1999.

LINDBERG, P. et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 36, n. 6, p. 546–553, ago. 1992.

LUTCH, J. S.; MURRAY, J. F. Continuous positive-pressure ventilation: effects on systemic oxygen transport and tissue oxygenation. **Annals of internal medicine**, v. 76, n. 2, p. 193–202, fev. 1972.

MA, B.; SUKI, B.; BATES, J. H. T. Effects of recruitment/derecruitment dynamics on the efficacy of variable ventilation. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 110, n. 5, p. 1319–1326, maio 2011a.

MA, B.; SUKI, B.; BATES, J. H. T. Effects of recruitment/derecruitment dynamics on the efficacy of variable ventilation. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 110, n. 5, p. 1319–1326, maio 2011b.

MAGNUSSON, L. et al. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. **Anesthesiology**, v. 87, n. 5, p. 1153–1163, nov. 1997.

MALBOUISSON, L. M. et al. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 161, n. 6, p. 2005–2012, jun. 2000.

MARKOS, J. et al. Effect of positive end-expiratory pressure on leukocyte transit in rabbit lungs. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 74, n. 6, p. 2627–2633, jun. 1993.

MARSH, D. J.; OSBORN, J. L.; COWLEY, A. W., Jr. 1/f fluctuations in arterial pressure and regulation of renal blood flow in dogs. **The American journal of physiology**, v. 258, n. 5 Pt 2, p. F1394–1400, maio 1990.

MARTIN, C. et al. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. **Chest**, v. 107, n. 1, p. 196–200, jan. 1995.

MARTINON, F.; BURNS, K.; TSCHOPP, J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. **Molecular cell**, v. 10, n. 2, p. 417–426, ago. 2002.

MARTINON, F.; MAYOR, A.; TSCHOPP, J. The inflammasomes: guardians of the body. **Annual review of immunology**, v. 27, p. 229–265, 2009.

MEAD, J; COLLIER, C. Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anesthetized dogs. **Journal of applied physiology**, v. 14, n. 5, p. 669–678, maio 1969.

MEAD, J.; TAKISHIMA, T.; LEITH, D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. **Journal of applied physiology**, v. 28, n. 5, p. 596–608, maio 1970.

MEDURI, G. U. Pulmonary fibroproliferation and death in patients with late ARDS. **Chest**, v. 107, n. 1, p. 5–6, jan. 1995.

MEADE, M. O. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 299, n. 6, p. 637–645, 13 fev. 2008.

MEDURI, G. U. et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. **Chest**, v. 107, n. 4, p. 1062–1073, abr. 1995a.

MEDURI, G. U. et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. **Chest**, v. 108, n. 5, p. 1303–1314, nov. 1995b.

MEDURI, G. U.; KANANGAT, S. Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: time for a critical reappraisal. **Critical care medicine**, v. 26, n. 4, p. 630–633, abr. 1998.

MELO, M. F. V.; EIKERMANN, M. Protect the Lungs during Abdominal Surgery: It May Change the Postoperative Outcome. **Anesthesiology**, v. 118, n. 6, p. 1254–1257, jun. 2013.

MERCAT, A. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 299, n. 6, p. 646–655, 13 fev. 2008.

MICHELET, P. et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. **Anesthesiology**, v. 105, n. 5, p. 911–919, nov. 2006.

MISHRA, A. New insights of P2X7 receptor signaling pathway in alveolar functions. **Journal of Biomedical Science**, v. 20, n. 1, p. 26, 2013.

MORIONDO, A. et al. Proteoglycan fragmentation and respiratory mechanics in mechanically ventilated healthy rats. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 103, n. 3, p. 747–756, set. 2007.

MOROI, K.; SATO, T. Comparison between procaine and isocarboxazid metabolism in vitro by a liver microsomal amidase-esterase. **Biochemical pharmacology**, v. 24, n. 16, p. 1517–1521, 15 ago. 1975.

MUTCH, W. A. et al. Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia. **British journal of anaesthesia**, v. 84, n. 2, p. 197–203, fev. 2000a.

MUTCH, W. A. et al. Biologically variable ventilation increases arterial oxygenation over that seen with positive end-expiratory pressure alone in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. **Critical care medicine**, v. 28, n. 7, p. 2457–2464, jul. 2000b.

MUTCH, W. A. C. et al. Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia. **Respiratory research**, v. 6, p. 41, 2005.

MUTCH, W. A.; LEFEVRE, G. R.; CHEANG, M. S. Biologic variability in mechanical ventilation in a canine oleic acid lung injury model. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 163, n. 7, p. 1756–1757, jun. 2001.

NARIMANBEKOV, I. O.; ROZYCKI, H. J. Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. **Experimental lung research**, v. 21, n. 2, p. 239–254, abr. 1995.

NEIDHART, P. P.; SUTER, P. M. Changes of right ventricular function with positive end-expiratory pressure (PEEP) in man. **Intensive care medicine**, v. 14 Suppl 2, p. 471–473, 1988.

NEUMANN, P. et al. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 43, n. 3, p. 295–301, mar. 1999.

NG, C. S. et al. Gene expression changes with a “non-injurious” ventilation strategy. **Critical Care**, v. 13, n. 2, p. 403, 2009.

OGURA, Y.; SUTTERWALA, F. S.; FLAVELL, R. A. The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. **Cell**, v. 126, n. 4, p. 659–662, 25 ago. 2006.

OTIS, D. R., Jr et al. Role of pulmonary surfactant in airway closure: a computational study. **Journal of applied physiology** (Bethesda, Md.: 1985), v. 75, n. 3, p. 1323–1333, set. 1993.

OYARZUN, M. J. et al. Factors affecting distribution of alveolar surfactant during resting ventilation. **The American journal of physiology**, v. 261, n. 2 Pt 1, p. L210–217, ago. 1991.

PATRONITI, N. et al. Sigh improves gas exchange and lung volume in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing pressure support ventilation. **Anesthesiology**, v. 96, n. 4, p. 788–794, abr. 2002.

PELOSI, P. et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 159, n. 3, p. 872–880, mar. 1999a.

PELOSI, P. et al. [The sigh in ARDS (acute respiratory distress syndrome)]. **Minerva anestesiologica**, v. 65, n. 5, p. 313–317, maio 1999b.

PELOSI, P. et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. **Anesthesiology**, v. 91, n. 5, p. 1221–1231, nov. 1999c.

PENG, C. K. et al. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects. **Annals of biomedical engineering**, v. 30, n. 5, p. 683–692, maio 2002.

PLÖTZ, F. B. et al. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. **Intensive care medicine**, v. 30, n. 10, p. 1865–1872, out. 2004.

PREWITT, R. M.; MCCARTHY, J.; WOOD, L. D. Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs: relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside, and positive end-expiratory pressure. **The Journal of clinical investigation**, v. 67, n. 2, p. 409–418, fev. 1981.

PUGIN, J. et al. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. **The American journal of physiology**, v. 275, n. 6 Pt 1, p. L1040–1050, dez. 1998.

PUTENSEN, C.; WRIGGE, H. Ventilator-associated systemic inflammation in acute lung injury. **Intensive care medicine**, v. 26, n. 10, p. 1411–1413, out. 2000.

REBER, A.; NYLUND, U.; HEDENSTIERNA, G. Position and shape of the diaphragm: implications for atelectasis formation. **Anaesthesia**, v. 53, n. 11, p. 1054–1061, nov. 1998.

REHDER, K.; SESSLER, A. D.; MARSH, H. M. General anesthesia and the lung. **The American review of respiratory disease**, v. 112, n. 4, p. 541–563, out. 1975.

REIS MIRANDA, D. et al. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. **European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery**, v. 28, n. 6, p. 889–895, dez. 2005.

ROCK, K. L.; KONO, H. The Inflammatory Response to Cell Death. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 3, n. 1, p. 99–126, fev. 2008.

ROTHEN, H. U. et al. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. **British journal of anaesthesia**, v. 71, n. 6, p. 788–795, dez. 1993.

ROTHEN, H. U. et al. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 39, n. 1, p. 118–125, jan. 1995.

ROTHEN, H. U. et al. Atelectasis and pulmonary shunting during induction of general anaesthesia--can they be avoided? **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 40, n. 5, p. 524–529, maio 1996.

ROUBY, J. J.; LU, Q.; GOLDSTEIN, I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 165, n. 8, p. 1182–1186, 15 abr. 2002.

ROUBY, J.-J. et al. Positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: should the “open lung strategy” be replaced by a “protective lung strategy”? **Critical care (London, England)**, v. 11, n. 6, p. 180, 2007.

SANTOS, R. L. et al. Effects of longitudinal laparotomy on respiratory system, lung, and chest wall mechanics. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 72, n. 5, p. 1985–1990, maio 1992.

SCHILLER, H. J. et al. Alveolar inflation during generation of a quasi-static pressure/volume curve in the acutely injured lung. **Critical care medicine**, v. 31, n. 4, p. 1126–1133, abr. 2003.

SCHREIBER, T. et al. Increased susceptibility to ventilator-associated lung injury persists after clinical recovery from experimental endotoxemia. **Anesthesiology**, v. 104, n. 1, p. 133–141, jan. 2006.

SCHRODER, K.; TSCHOPP, J. The inflammasomes. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 821–832, 19 mar. 2010.

SEEGER, W. et al. Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations. **The European respiratory journal**, v. 6, n. 7, p. 971–977, jul. 1993.

SEVERGNINI, P. et al. Protective Mechanical Ventilation during General Anesthesia for Open Abdominal Surgery Improves Postoperative Pulmonary Function: **Anesthesiology**, v. 118, n. 6, p. 1307–1321, jun. 2013.

SHITO, M. et al. Interleukin 1 receptor blockade reduces tumor necrosis factor production, tissue injury, and mortality after hepatic ischemia-reperfusion in the rat. **Transplantation**, v. 63, n. 1, p. 143–148, 15 jan. 1997.

SIEGL, S.; UHLIG, S. Using the one-lung method to link p38 to pro-inflammatory gene expression during overventilation in C57BL/6 and BALB/c mice. **PloS one**, v. 7, n. 7, p. e41464, 2012.

SIMON, B. A. et al. Microarray analysis of regional cellular responses to local mechanical stress in acute lung injury. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 291, n. 5, p. L851–861, nov. 2006.

SLUTSKY, A. S.; IMAI, Y. Ventilator-induced lung injury, cytokines, PEEP, and mortality: implications for practice and for clinical trials. **Intensive care medicine**, v. 29, n. 8, p. 1218–1221, ago. 2003.

SO, A. et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. **Arthritis research & therapy**, v. 9, n. 2, p. R28, 2007.

SPIETH, P. M. et al. Effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation on regional distribution of alveolar damage in experimental lung injury. **Intensive care medicine**, v. 33, n. 2, p. 308–314, fev. 2007.

SPIETH, P. M. et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 179, n. 8, p. 684–693, 15 abr. 2009.

STRANDBERG, A. et al. Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 30, n. 2, p. 154–158, fev. 1986.

STÜBER, F. et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. **Intensive care medicine**, v. 28, n. 7, p. 834–841, jul. 2002.

SUAREZ-SIPMANN, F. et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. **Critical care medicine**, v. 35, n. 1, p. 214–221, jan. 2007.

SUGERMAN, H. J.; ROGERS, R. M.; MILLER, L. D. Positive end-expiratory pressure (PEEP); indications and physiologic considerations. **Chest**, v. 62, n. 5, p. Suppl:86S–94S, nov. 1972.

SUKI, B. et al. Avalanches and power-law behaviour in lung inflation. **Nature**, v. 368, n. 6472, p. 615–618, 14 abr. 1994.

SUKI, B. et al. Life-support system benefits from noise. **Nature**, v. 393, n. 6681, p. 127–128, 14 maio 1998.

SUTER, P. M.; FAIRLEY, B.; ISENBERG, M. D. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. **The New England journal of medicine**, v. 292, n. 6, p. 284–289, 6 fev. 1975.

SZETO, H. H. et al. Fractal properties in fetal breathing dynamics. **The American journal of physiology**, v. 263, n. 1 Pt 2, p. R141–147, jul. 1992.

TAKEUCHI, M. et al. Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. **Anesthesiology**, v. 97, n. 3, p. 682–692, set. 2002.

TALMOR, D. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. **The New England journal of medicine**, v. 359, n. 20, p. 2095–2104, 13 nov. 2008.

TENLING, A. et al. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. **Anesthesiology**, v. 89, n. 2, p. 371–378, ago. 1998.

THAMMANOMAI, A. et al. Effects of reduced tidal volume ventilation on pulmonary function in mice before and after acute lung injury. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 103, n. 5, p. 1551–1559, nov. 2007.

THAMMANOMAI, A. et al. Design of a new variable-ventilation method optimized for lung recruitment in mice. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 104, n. 5, p. 1329–1340, maio 2008.

THAMMANOMAI, A. et al. Combined Effects of Ventilation Mode and Positive End-Expiratory Pressure on Mechanics, Gas Exchange and the Epithelium in Mice with Acute Lung Injury. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, p. e53934, 9 jan. 2013.

TOBIN, M. J. et al. Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 65, n. 1, p. 309–317, jul. 1988.

TOKICS, L. et al. Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 31, n. 8, p. 684–692, nov. 1987.

TOKICS, L. et al. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 81, n. 4, p. 1822–1833, out. 1996.

TREMBLAY, L. et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. **Journal of Clinical Investigation**, v. 99, n. 5, p. 944–952, 1 mar. 1997.

TREMBLAY, L. N.; SLUTSKY, A. S. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. **Proceedings of the Association of American Physicians**, v. 110, n. 6, p. 482–488, dez. 1998.

TUCCI, M. R. et al. Regional lung derecruitment and inflammation during 16 hours of mechanical ventilation in supine healthy sheep. **Anesthesiology**, v. 119, n. 1, p. 156–165, jul. 2013.

UNBEHAUN, A. et al. Interaction of heart-rate fluctuations and respiration in 12 to 14-year-old children during sleeping and waking. **Journal of the autonomic nervous system**, v. 57, n. 3, p. 141–143, 7 mar. 1996.

VAN DER WERFF, Y. D. et al. Postpneumonectomy pulmonary edema. A retrospective analysis of incidence and possible risk factors. **Chest**, v. 111, n. 5, p. 1278–1284, maio 1997.

VANEKER, M. et al. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings. **Anesthesiology**, v. 107, n. 3, p. 419–426, set. 2007.

VENEGAS, J. G.; HARRIS, R. S.; SIMON, B. A. A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 84, n. 1, p. 389–395, jan. 1998.

Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. **The New England journal of medicine**, v. 342, n. 18, p. 1301–1308, 4 maio 2000.

VILLAR, J. et al. Experimental ventilator-induced lung injury: exacerbation by positive end-expiratory pressure. **Anesthesiology**, v. 110, n. 6, p. 1341–1347, jun. 2009.

VLAHAKIS, N. E. et al. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. **The American journal of physiology**, v. 277, n. 1 Pt 1, p. L167–173, jul. 1999.

WAHBA, R. W. Perioperative functional residual capacity. **Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie**, v. 38, n. 3, p. 384–400, abr. 1991.

WALLIS, T. W. et al. Mechanical heart-lung interaction with positive end-expiratory pressure. **Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology**, v. 54, n. 4, p. 1039–1047, abr. 1983.

WEBB, H. H.; TIERNEY, D. F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. **The American review of respiratory disease**, v. 110, n. 5, p. 556–565, nov. 1974.

WEINGARTEN, T. N. et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. **British journal of anaesthesia**, v. 104, n. 1, p. 16–22, jan. 2010.

WILSON, M. R. et al. High tidal volume upregulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model of ventilator-induced lung injury. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 95, n. 4, p. 1385–1393, out. 2003.

WILSON, M. R.; CHOUDHURY, S.; TAKATA, M. Pulmonary inflammation induced by high-stretch ventilation is mediated by tumor necrosis factor

signaling in mice. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 288, n. 4, p. L599–607, abr. 2005.

WIRTZ, H. R.; DOBBS, L. G. Calcium mobilization and exocytosis after one mechanical stretch of lung epithelial cells. **Science (New York, N.Y.)**, v. 250, n. 4985, p. 1266–1269, 30 nov. 1990.

WOLFF, G. et al. Polymorphous Ventilation: A New Ventilation Concept for Distributed Time Constants. In: RÜGHEIMER, E. (Ed.). **New Aspects on Respiratory Failure**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1992. p. 235–252.

WOLTHUIS, E. K. et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. **Anesthesiology**, v. 108, n. 1, p. 46–54, jan. 2008.

WOLTHUIS, E. K. et al. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice. **Critical Care**, v. 13, n. 1, p. R1, 2009.

WOO, S. W.; BERLIN, D.; HEDLEY-WHYTE, J. Surfactant function and anesthetic agents. **Journal of applied physiology**, v. 26, n. 5, p. 571–577, maio 1969.

WOO, S. W.; HEDLEY-WHYTE, J. Macrophage accumulation and pulmonary edema due to thoracotomy and lung over inflation. **Journal of applied physiology**, v. 33, n. 1, p. 14–21, jul. 1972.

WRIGGE, H. et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. **Anesthesiology**, v. 93, n. 6, p. 1413–1417, dez. 2000.

WRIGGE, H. et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. **Anesthesia and analgesia**, v. 98, n. 3, p. 775–781, table of contents, mar. 2004.

WRIGGE, H. et al. Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. **Intensive care medicine**, v. 31, n. 10, p. 1379–1387, out. 2005.

ZUPANCICH, E. et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 130, n. 2, p. 378–383, ago. 2005.

