

Carlos Eduardo Ventura Gaio dos Santos

**Avaliação da Eficácia e Segurança da
Ventilação Mecânica com CFR[®] na Lesão
Pulmonar Aguda Induzida pelo Ácido
Oléico**

Brasília, 2007

Universidade de Brasília - UnB
Faculdade de Medicina - FM
Pós-Graduação em Ciências Médicas

Avaliação da Eficácia e Segurança da Ventilação Mecânica com CFR® na Lesão Pulmonar Aguda Induzida pelo Ácido Oléico

Tese Apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília - UnB como Parte dos Requisitos Exigidos Para Obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas.

Doutorando: Carlos Eduardo Ventura Gaio dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas (Presidente)

Prof^ª. Dr^ª. Veronica Moreira Amado

Prof. Dr. Paulo Tavares

Prof. Dr. Paulo Sérgio Siebra Beraldo

Prof. Dr. Jefferson Guimarães Resende

Prof. Dr. André Luiz Lopes Sampaio

Brasília, 2007

Dedicatória

Aos meus pais, irmã,
esposa e filhos.

Um convívio saudável
é a base de tudo.

Agradecimentos

Que eu tenha sempre um espírito agradecido aos que me ajudaram a confeccionar essa tese. Que de minha memória, jamais se apaguem determinadas lembranças . . .

- Ao Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas, meu orientador, pela paciência e confiança a mim dispensadas; mais que orientar tese, seu dinamismo e exemplo ficarão para sempre;
- Ao amigo Dr. César Augusto de Melo Silva, do início ao fim do trabalho tive a grata satisfação de aprender com sua experiência, de receber seus conselhos, de colher dele elevada ciência; verdade é que sem sua ajuda não estaria aqui; lícito seria dividir com ele as vitórias;
- Ao Prof. Paulo Tavares e à Prof^a. Veronica Amado, por permitirem que me abrigasse no Laboratório;
- Ao experiente Sr. Ronaldo, mestre que há tempo incontável, dá vida ao Laboratório;
- A Rodrigo Storck, com ele aprendi conceitos fundamentais;
- A Marco Aurélio Pereira Firmino, Alberto Ferreira e Flávio Brito, amizades sempre presentes nos experimentos;
- Ao Prof. Ricardo Martins, por lutar conosco no aparelhamento do Laboratório;
- Ao amigo Antônio Duarte e à Dräger[®], pela gentileza no empréstimo do ventilador microprocessado;
- Aos amigos da zoonoses do GDF e do Hospital Veterinário da UnB, por viabilizarem o fluxo de animais ao Laboratório;
- Ao Prof. Dr. Eduardo Freitas, sua intimidade com a matemática elevou a condição do trabalho;
- Ao Sr. Bráulio, que gentilmente confeccionou as lâminas para a morfologia;

- Ao Prof. Dr. Walter de Araújo Zin, por receber-nos tão bem em seu Laboratório;
- À Renata Carneiro da Cruz, pela presteza na análise morfológica, sempre a terei em alta estima;
- Aos amigos da pneumologia do Hospital Universitário, vocês me adotaram;
- Aos amigos da UTI do Hospital de Base do Distrito Federal, essa casa me abriu as portas para a ciência do paciente grave;
- Ao Dr. Emanuel Cícero Dias Cardoso, pelo seu empenho em minha licença na Secretaria de Saúde;
- Ao Dr. Jefferson Guimarães Resende; a grandeza de suas idéias jamais será esquecida;
- E ainda, ao Criador de todas as coisas; não seriam a fisiologia, e também a matemática, demonstrações inequívocas da força do alto?

"... que os teus erros
sejam os teus
pedagogos"

St. Antão

Sumário

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Abreviaturas	x
Resumo	xii
Abstract	xiii
1 Introdução	1
1.1 Ventilação de transporte	1
1.2 Lesão pulmonar aguda / Síndrome do desconforto respiratório agudo	5
2 Objetivos	8
3 Material e Métodos	9
3.1 Evolução das variáveis biológicas na lesão pulmonar aguda	9
3.1.1 Procedimentos iniciais	10
3.1.2 Estudo da troca gasosa	11
3.1.3 Estudo hemodinâmico	12
3.1.4 Estudo das propriedades mecânicas respiratórias	14
3.1.5 Protocolo experimental	14
3.1.6 Análise estatística	15
3.2 Eficácia e segurança da ventilação mecânica com CFR®	17
3.2.1 Protocolo experimental	17
3.2.2 Estudo da troca gasosa	19
3.2.3 Estudo hemodinâmico	19
3.2.4 Estudo das propriedades mecânicas respiratórias e seus componentes	20

3.2.5	Análise estatística	23
3.3	Desempenho do CFR [®] em contraste ao ventilador microprocessado	24
3.3.1	Protocolo experimental	25
3.3.2	Estudo da troca gasosa, da hemodinâmica, e das propriedades mecânicas respiratórias	27
3.3.3	Estudo da relação peso L/S	28
3.3.4	Estudo morfológico pulmonar	28
3.3.5	Análise estatística	29
4	Resultados	33
4.1	Estabilidade do modelo animal de lesão pulmonar aguda	33
4.2	Eficácia e segurança da ventilação mecânica com CFR [®]	41
4.3	Estudo comparativo da ventilação com CFR [®] e ventilador microprocessado .	45
5	Discussão	62
5.1	Estabilidade do modelo animal de lesão pulmonar aguda	62
5.2	Eficácia e segurança da ventilação mecânica com CFR [®]	65
5.3	Estudo comparativo da ventilação com CFR [®] e ventilador microprocessado .	68
6	Conclusão	76
	Referências	77

Lista de Figuras

1	<i>Continuous Flow Reviver</i> – CFR®	4
2	Protocolo experimental do primeiro estudo em função do tempo.	15
3	Protocolo experimental do segundo estudo em função do tempo.	19
4	Plano hipotético da equação de Rohrer, originado de regressão linear múltipla.	22
5	Protocolo experimental do terceiro estudo em função do tempo.	28
6	Evolução das variáveis gasométricas na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.	38
7	Evolução das variáveis hemodinâmicas na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.	39
8	Evolução das variáveis da mecânica respiratória na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.	40
9	Análise da relação peso L/S dos grupos controle, espontâneo, ventilados com CFR® e ventilados com ventilador microprocessado.	53
10	Análise da morfometria dos grupos controle, espontâneo, ventilados com CFR® e ventilados com ventilador microprocessado.	54
11	Histologia pulmonar dos grupos estudados.	55
12	Evolução das variáveis gasométricas, em ventilação espontânea e em ventilados com CFR® e com ventilador microprocessado.	59
13	Evolução das variáveis hemodinâmicas, em ventilação espontânea e em ventilados com CFR® e com ventilador microprocessado.	60
14	Evolução das variáveis da mecânica respiratória em ventilados com CFR® e com ventilador microprocessado.	61
15	Curvas de fluxo, pressão traqueal e pressão esofagea, obtidas pelo <i>software</i> Windaq/Pro®.	70

Lista de Tabelas

1	Valores médios das variáveis aferidas no tempo t_0	33
2	Avaliação da estabilidade das variáveis de trocas gasosas, na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.	35
3	Avaliação da estabilidade das variáveis hemodinâmicas e da mecânica respiratória, na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.	36
4	Valores médios das variáveis da troca gasosa, hemodinâmica, e da mecânica respiratória, nos tempos t_0 , t_{30} , t_{60} , t_{90} e t_{120}	37
5	Comparações entre médias das variáveis de troca gasosa e hemodinâmicas, aferidas no tempo t_0 , nos grupos ventilados com CFR [®]	41
6	Comparações entre médias das variáveis de mecânica respiratória, aferidas no tempo t_{0R} , nos grupos ventilados com CFR [®]	42
7	p valor de comparações entre regimes pressóricos no CFR [®] , das alterações das variáveis de troca gasosa, hemodinâmica e mecânica respiratória, entre segmentos $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$ e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$	43
8	p valor de comparações intra-grupos, nos ventilados com CFR [®]	44
9	Comparações entre médias das variáveis de troca gasosa e hemodinâmicas, aferidas no tempo t_0 , nos grupos ventilados espontaneamente, com CFR [®] e com ventilador microprocessado.	46
10	Comparações entre médias das variáveis de mecânica respiratória, aferidas no tempo t_{0R} , nos grupos ventilados com CFR [®] e com ventilador microprocessado.	47
11	Teste da razão de verossimilhança entre estrutura de variâncias e covariâncias simétrica e estruturas encontradas.	48
12	p valor de comparações entre ventiladores e regimes pressóricos, das alterações das variáveis de troca gasosa, entre segmentos $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$ e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$	49
13	p valor de comparações entre ventiladores e regimes pressóricos, das alterações das variáveis hemodinâmicas, entre segmentos $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$ e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$	50
14	p valor de comparações entre ventiladores e regimes pressóricos, das alterações das variáveis da mecânica respiratória, entre segmentos $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$ e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$	51

15	<i>p</i> valor de comparações intra-grupos, nos ventilados com ventilador micro-processado.	52
16	Valores médios das variáveis de troca gasosa, nos tempos t_0 , t_{0R} , t_{90R} e t_{120R} , nos grupos ventilados.	56
17	Valores médios das variáveis hemodinâmicas, nos tempos t_0 , t_{0R} , t_{90R} e t_{120R} , nos grupos ventilados.	57
18	Valores médios das variáveis da mecânica respiratória, nos tempos t_0 , t_{0R} , t_{90R} e t_{120R} , nos grupos ventilados.	58

Lista de Abreviaturas

ANOVA – análise de variância

AO – Ácido oléico

BRAI – Bolsa de reanimação auto inflável

CaO₂ (mL.dL⁻¹) – Conteúdo arterial de oxigênio

Cc'O₂ (mL.dL⁻¹) – Conteúdo capilar de oxigênio

C_vO₂ (mL.dL⁻¹) – Conteúdo venoso misto de oxigênio

C_l (mL.cmH₂O⁻¹) – Complacência pulmonar

C_{sr} (mL.cmH₂O⁻¹) – Complacência do sistema respiratório

CFR[®] – *Continuous Flow Reviver*

CRF – Capacidade residual funcional

DO₂ (mL.min⁻¹.m²) – Oferta de oxigênio

E_l (cmH₂O.mL⁻¹) – Elastância pulmonar

E_{sr} (cmH₂O.mL⁻¹) – Elastância do sistema respiratório

FC (bpm) – Frequência cardíaca

FR (irpm) – Frequência respiratória

FiO₂ (%) – Fração inspirada de oxigênio

HCO₃⁻ (mEq) – Íon bicarbonato

HE – Hematoxilina-eosina

IC (L.min⁻¹.m²) – Índice cardíaco

I:E – Relação do tempo inspiratório e expiratório

IRVP (d.s.cm⁻⁵.m²) – Índice de resistência vascular pulmonar

KCl – Cloreto de potássio

LPA – Lesão pulmonar aguda

L/S – Relação peso líquido/seco

O₂ – Oxigênio

P_{A-a}O₂ (mmHg) – Diferença alvéolo-arterial de oxigênio

PaCO₂ (mmHg) – Pressão arterial parcial de gás carbônico

- P_{aO_2} – (mmHg) Pressão arterial parcial de oxigênio
- P_{aO_2}/F_{iO_2} – Índice de oxigenação
- PAM (mmHg) – Pressão arterial média
- PAP (mmHg) – Pressão da artéria pulmonar
- P_{ao} (cmH₂O) – Pressão de abertura das vias aéreas
- PCP (mmHg) – Pressão de capilar pulmonar
- PEEP (cmH₂O) – Pressão positiva ao final da expiração
- P_{es} (cmH₂O) – Pressão intraesofágica
- pH – Potencial hidrogeniônico
- $P_{\bar{v}CO_2}$ (mmHg) – Pressão venosa mista parcial de gás carbônico
- $P_{\bar{v}O_2}$ (mmHg) – Pressão venosa mista parcial de oxigênio
- \dot{Q}_s (L.min⁻¹) – Débito cardíaco "shuntado"
- \dot{Q}_t (L.min⁻¹) – Débito cardíaco
- \dot{Q}_s/\dot{Q}_t (%) – Fração de *shunt*
- R_l (cmH₂O.mL⁻¹.s) – Resistência pulmonar
- R_{sr} (cmH₂O.mL⁻¹.s) – Resistência do sistema respiratório
- SaO₂ (%) – Saturação arterial de oxigênio
- SDRA – Síndrome do desconforto respiratório agudo
- T_i^o (°C) – Temperatura da solução fisiológica injetada
- T_s^o (°C) – Temperatura do sangue
- TEO₂ (%) – Taxa de extração de oxigênio
- UnB – Universidade de Brasília
- VM (mL.min⁻¹) – Volume minuto
- V (mL) – Volume corrente
- \dot{V}_i (mL.s⁻¹) – Fluxo aéreo inspiratório
- $\dot{V}O_2$ (mL.min⁻¹.m²) – Consumo de oxigênio
- W (J) – Trabalho respiratório
- WM (J.min⁻¹) – Trabalho respiratório por minuto
- χ^2 – Teste do qui-quadrado

Resumo

Introdução: O CFR[®] (*Continuous Flow Reviver*) é um dispositivo de ventilação mecânica, de disparo manual, portátil, que utiliza fluxo contínuo de gases podendo oferecer até 100% de oxigênio. Idealizado e construído em Brasília, o produto foi patenteado no Brasil e nos Estados Unidos da América. Além de oferecer pressões de admissão constantes, tem a capacidade de fornecer PEEP. Com tais predicados decidimos testar o desempenho do aparelho em ventilação de pulmões adultos lesados, cenário onde baixos volumes ventilatórios associados a pressões limitadas, sabe-se reduzirem morbidade relacionada a patologia. Para tal, estudamos a estabilidade do modelo de lesão pulmonar aguda (LPA) induzida pelo ácido oléico (AO) e utilizamos tal modelo no estudo da eficácia ventilatória e segurança hemodinâmica da ventilação com CFR[®]. **Material e Métodos:** Utilizamos 48 cães, 10 para estudar a estabilidade do modelo de LPA induzida pelo AO, 6 para controle morfológico sem LPA, 8 ventilados com o CFR[®] com PEEP de 5 cmH₂O, 8 ventilados com o CFR[®] com PEEP de 10 cmH₂O, 8 ventilados com ventilador microprocessado com PEEP de 5 cmH₂O e 8 ventilados com ventilador microprocessado com PEEP de 10 cmH₂O. Durante 120 minutos aferimos variáveis da troca gasosa, da hemodinâmica e das propriedades da mecânica pulmonar. Utilizamos metodologia de delineamento em medidas repetidas, com ajustes de modelos lineares mistos de variâncias e covariâncias diversificadas, para testar a estabilidade do modelo e comparar o desempenho da ventilação mecânica entre diversos grupos. **Resultados:** Observamos estabilização do modelo experimental na maioria das variáveis estudadas dentro da primeira hora do experimento. Não estabilizaram o pH, a PaCO₂, o índice cardíaco e o índice de resistência vascular pulmonar. Utilizando tal modelo de LPA na ventilação com o CFR[®] observamos que o mesmo garante uma ventilação segura, embora tenha obtido altos fluxos inspiratórios e volume corrente. Houve troca gasosa eficaz e as alterações hemodinâmicas se encontraram dentro do esperado. Quando comparamos seu desempenho ao de ventilador microprocessado, observamos padrão de trocas gasosas, hemodinâmico e da mecânica respiratória semelhante. **Conclusões:** O CFR[®] é um ventilador eficaz e seguro na ventilação mecânica de indivíduos adultos com LPA induzida pelo AO.

Abstract

Introduction: CFR[®] (Continuous Flow Reviver) is a manually operated, portable mechanical ventilation device that uses a continuous gas flow and offers up to 100% of oxygen. It was idealized and built up in Brasília. The product was patented in Brazil and in the United States of America. Besides offering constant inflow pressures, it may also provide PEEP. With such characteristics, we decided to test its performance in injured adult lung ventilation, a scenario in which low ventilation volumes associated to limited pressures is known to reduce the morbidity associated to the pathology. Therefore, we studied its stability in Oleic Acid-Induced (OAI) Acute Lung Injury (ALI) and used this experimental model to study ventilation efficacy and hemodynamics safety in CFR[®] ventilation. **Materials and Methods:** Forty-eight dogs were used. Ten were used to study the stability of oleic acid-induced ALI experimental model, six were used for morphologic control without ALI, eight were used in CFR[®] ventilation with 5 cmH₂O PEEP, eight with CFR[®] ventilation with 10 cmH₂O PEEP, eight with microprocessor ventilation with 5 cmH₂O PEEP and eight with microprocessor ventilator with 10 cmH₂O PEEP. During 120 minutes gas exchange, hemodynamics and lung mechanical properties variables were compared. A methodology for repeated measures was used, making adjustments of the variances and covariances pattern models to test the stability of the experimental model and to compare the mechanical ventilation performance in the different groups. **Results:** Stabilization of the experimental model was observed in the majority of variables studied within the first hour of the experiment. Cardiac index, pH, PaCO₂, and lung vascular resistance index were not stabilized. By using this ALI model in ventilation with CFR[®] we observed that it ensures safe ventilation, although it has also presented high inhalation flows and tidal volume. An effective gas exchange was observed and hemodynamic alterations were within expectations. By comparing its performance with that of the microprocessed ventilator, similar gas exchanges, hemodynamic and ventilation patterns were observed. **Conclusions:** CFR[®] is a safe and efficient ventilator in the mechanical ventilation of adult individuals with oleic acid-induced ALI.

1 Introdução

1.1 Ventilação de transporte

Unidades de saúde oferecem serviços de diversas complexidades aos seus usuários.¹ Centralizar procedimentos elaborados em unidades selecionadas e distribuir os mais freqüentes ao acesso de todos, são tarefas dos gestores de saúde.² Tal modelo de atenção à saúde propõe hierarquização de serviços com os objetivos de viabilizar o acesso do usuário e de conter gastos. Equipes itinerantes de atenção básica, que pouco ou nada exigem de estrutura física e logística, até grandes serviços de alta complexidade, em geral situados em grandes centros, são extremos de uma rede de atenção à saúde.

Não raro há a necessidade de remoções de pacientes para estruturas capacitadas ao seu atendimento.^{1,3,4} Indivíduos, que necessitam de suporte ventilatório, usualmente são transportados entre unidades⁵ ou, dentro das próprias unidades hospitalares onde se encontram.⁶ Isso se faz necessário porque é freqüente a necessidade de procedimentos que não podem ser realizados à beira do leito.^{7,8} Transportes de pacientes ao centro cirúrgico e ao serviço de radiologia são os mais freqüentes dentro de unidades hospitalares.⁹ Quando, além do suporte ventilatório, o paciente necessita de cuidados especiais, se faz necessário material e equipe vocacionados ao seu atendimento.^{3-5,7,9-13}

As Bolsas de reanimação auto-infláveis (BRAI) estão entre as alternativas disponíveis na assistência ventilatória em reanimações e transportes de curta distância, intra e inter-hospitalares de pacientes graves.^{14,15} Embora de muita praticidade, esse dispositivo tem como principais inconvenientes, a desconhecida fração inspirada de oxigênio (FiO_2) fornecida ao paciente¹⁶⁻¹⁸ e a impossibilidade de impor volume corrente e pressão de abertura de via aérea com controle seguro, podendo levar à hipoventilação em um extremo, ou às

altas e lesivas pressões, em outro.¹⁹ Exige ainda considerável esforço físico do operador, podendo fadigar os músculos flexores dos dedos, quando se faz necessária sua utilização por tempo prolongado. Ainda do ponto de vista clínico, manobras de recrutamento alveolar que utilizam pressão positiva ao final da expiração (PEEP) melhoram a troca gasosa em pacientes com lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA),²⁰ manobra ventilatória essa não oferecida pelas BRAI.

Outra alternativa para ventilação durante transporte ou ressuscitação cárdio-respiratória é a utilização de ventiladores microprocessados de última geração.²¹ Esses dispositivos são amplamente encontrados no mercado, tem manuseio simples, são seguros,²² porém, ainda são realidade distante de muitas unidades hospitalares brasileiras. Seu alto custo de aquisição e de manutenção tornam raros os serviços que deles dispõe.^{4,5,14}

Além das BRAI e dos ventiladores microprocessados existem outras opções à ventilação de pacientes que necessitam de remoção, tais como o *Tom Thumb*[®],²³ o *Neo-puff*[®],²⁴⁻²⁶ e também o CFR[®] (*Continuous Flow Reviver*). Esse último é um dispositivo de fluxo contínuo, portátil, limitado à pressão, disparado e ciclado a tempo.²⁷ Há modelos para utilização em crianças e adultos. Além de oferecer pressões de admissão constantes, tem a capacidade de fornecer PEEP. É disparado com apenas uma das mãos e de fácil desmontagem para limpeza.^{28,29} Foi idealizado e construído em Brasília pelo médico pediatra Jefferson Guimarães Resende na década de 1990.

Durante o XXXIX congresso brasileiro de anestesiologia, em 1992, Lucas e colaboradores³⁰ publicaram um tema livre propondo um novo sistema de ventilação mecânica para anestesia pediátrica, que mais tarde, foi redesenhado para permitir sua utilização durante transporte. Os autores, inclusive o idealizador do produto, propunham um sistema de fluxo contínuo semelhante ao utilizado em ventiladores automáticos. Esse era diferente dos

sistemas semi-abertos porque limitava pressões de insuflação e permitia utilização de PEEP.

No ano seguinte, Resende e Andrade³¹ avaliaram a retenção de CO₂ dentro do CFR[®] e concluíram que houve um aumento significativo desse gás dentro do aparelho. Tal aumento foi suficiente para decrescer o pH sanguíneo em apenas 0,004 resultando, portanto, em uma diferença sem qualquer significado clínico. Em 1994 foi realizada a primeira avaliação funcional, tanto do CFR[®] como do novo sistema de anestesia pediátrica, utilizando um modelo analógico pulmonar neonatal, idealizado anos antes por Saraiva.³² Os autores concluíram que os ventiladores poderiam ser utilizados no cenário de ressuscitação cárdio-pulmonar como alternativa segura à BRAI e às bolsas fluxo-infláveis, utilizadas em anestesia pediátrica.^{28,30}

Em outra importante publicação, Resende²⁹ avaliou as características físicas e funcionais do CFR[®], conforme protocolo norte-americano para avaliação de ressuscitadores manuais. Utilizou o ASTM F920-93,³³ da Associação Americana para testes de materiais, que é uma exigência do *Food and Drug Administration*, a agência reguladora dos Estados Unidos da América para equipamentos médicos. Foram realizados testes de ventilação em diversas condições, testes de frequência respiratória, resistência, complacência, relação I:E, extremos de temperatura, pressões em tanque líquido, quedas e até simulações de vômito no interior do aparelho. O autor concluiu pelo bom desempenho do ventilador em todos os testes realizados.

O produto foi patenteado no Brasil e nos Estados Unidos da América. Consiste em um cilindro de metal com resistores de mola utilizados para regular a pressão de abertura de via aérea e de PEEP. É facilmente desmontável possibilitando higienização sem dificuldades. Mesmo para aqueles que não tem experiência com o aparelho não encontram dificuldade em montá-lo, devido aos encaixes de suas roscas, que não permitem equívocos. O aparelho

desmontado e montado pode ser visualizado na figura 1.

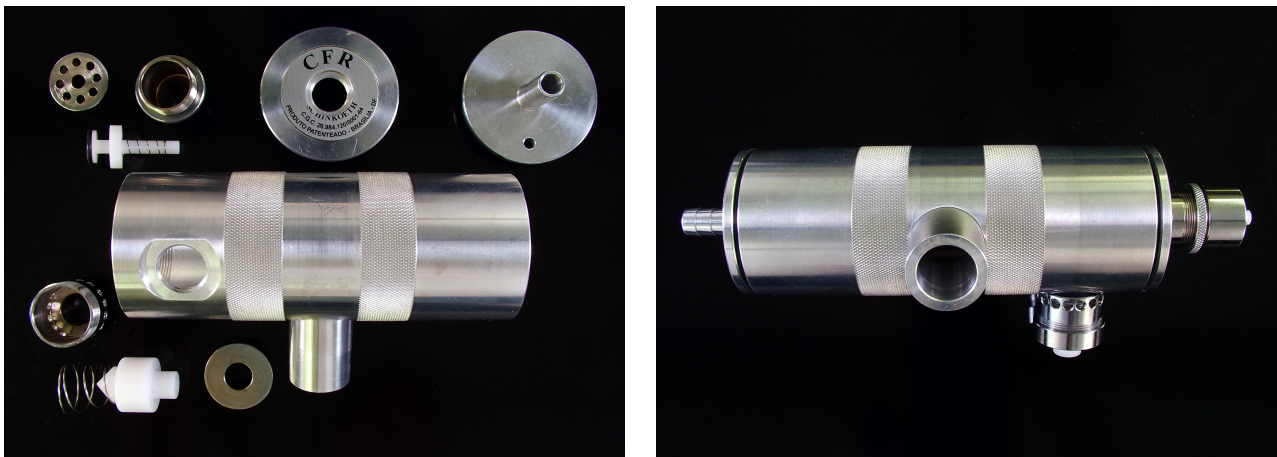


Figura 1: *Continuous Flow Reviver* – CFR®.

As outras alternativas, como o *Tom Thumb*,²³ fabricado na Inglaterra, e o *Neopuff*,²⁴⁻²⁶ fabricado na Nova Zelândia, que utilizam os mesmos princípios funcionais do CFR®, são exclusivamente utilizados em recém-nascidos e não são comercializados no Brasil.

O CFR® vem sendo submetido a estudos, principalmente em população pediátrica. Porém, seu desempenho foi sempre contrastado ao de bolsas auto-infláveis.^{28,34} Recentemente, Resende e colaboradores³⁵ realizaram estudo onde o desempenho de BRAI foi testado em ovelhas prematuras. A segurança em limitar pressões aliada à possibilidade de oferecer PEEP já são conhecidas no CFR®. Já, o desempenho do CFR® em ventilar pulmões adultos lesados ainda não foi estudado. Decidimos fazê-lo em um dos piores cenários das patologias pulmonares.

A síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma entidade freqüente,^{36,37} lugar comum de inúmeras outras patologias graves,³⁸ e de difícil abordagem terapêutica.³⁹⁻⁴² É comum a remoção de indivíduos por ela acometidos à unidades com maiores capacidades de resolução, e é freqüente o transporte dos mesmos à radiologia, para realização de tomografia computadorizada de tórax.⁴³⁻⁴⁵ Com isso decidimos estudar o desempenho do CFR®

em ventilação de indivíduos com pulmões lesados.

1.2 Lesão pulmonar aguda / Síndrome do desconforto respiratório agudo

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), descrita desde 1967,⁴⁶ é causa frequente de insuficiência respiratória aguda.³⁶ Trata-se de entidade comum, por vezes de evolução rápida e geralmente grave. Invariavelmente os indivíduos acometidos necessitam cuidados intensivos e ventilação mecânica por pressão positiva. Sua patogênese tem causas diversas, resultando em entidade de alta morbimortalidade.⁴⁷ Em 1994 foi estabelecido um consenso para definição da síndrome que, para critérios diagnósticos, permanece bem aceito até os dias atuais.⁴⁸ Esse consenso possui critérios clínicos específicos para definir SDRA e lesão pulmonar aguda (LPA), sua variante menos grave. Tal instrumento, de fácil aplicação, permitiu padronização em trabalhos científicos, principalmente no que tange ao diagnóstico clínico. Associada à pressão de capilar pulmonar (PCP) baixa, a gravidade da hipoxemia é que define tais entidades. A relação entre pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) e a fração inspirada de oxigênio (FiO_2), chamada índice de oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), quando inferior a 200 define a SDRA e, quando inferior a 300, a LPA.⁴⁸

Estimativa realizada pelo *National Institutes of Health* (NIH) demonstrou incidência anual de LPA, nos Estados Unidos, de 78 por cem mil habitantes e 58 por cem mil para SDRA.³⁷ Tem frequência aproximada de 3% em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) significando mortalidade em torno de 50%.⁴⁹ Sua incidência tem revelado aumento nos últimos anos e varia entre faixas etárias.⁵⁰

O estudo da fisiopatologia e a abordagem terapêutica merecem destaque na literatura médica. A fase aguda da LPA/SDRA é caracterizada pela presença de edema alveolar, rico em proteínas que ocorre em consequência ao aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-

capilar. Outros mecanismos envolvidos são a perda da integridade epitelial e o dano aos pneumócitos tipo II, o que dificulta a remoção do edema, reduz a produção de surfactante e piora as trocas gasosas.³⁶

Utilizam-se diferentes métodos de ventilação mecânica com a finalidade de diminuir a morbidade e mortalidade da doença. A utilização de PEEP e de baixos volumes correntes durante assistência ventilatória demonstraram redução da morbidade decorrente de LPA/SDRA,^{20,51} provavelmente como resultado de recrutamento de espaço alveolar colapsado, redução do deslocamento do sistema respiratório, diminuição do estresse mecânico ao tecido pulmonar, e portanto, menor dano aos alvéolos.⁵²

A ventilação mecânica por pressão positiva interage com outros sistemas do organismo, principalmente o cardiovascular.⁵³ O aumento da pressão de abertura de via aérea (P_{ao}) pode diminuir o débito cardíaco, diminuir o retorno venoso, e aumentar a resistência vascular pulmonar. Desta forma, a titulação das pressões oferecidas, P_{ao} e PEEP, é de grande relevância para que, o esperado benefício oferecido pela ventilação mecânica, não seja anulado pelos indesejados contra-efeitos, da mesma ventilação, no sistema cardiovascular.⁵⁴

Boa parte dos acometidos necessitam de transporte intra ou inter-hospitalar em algum momento de sua internação.^{44,45} Por se tratar de patologia aguda, que geralmente se apresenta acompanhada de outras entidades igualmente graves, é comum a necessidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos fora do leito. Estudos de transporte hospitalar são diversificados. Vão desde preocupações com deterioração das trocas gasosas após o transporte,¹⁰ até o risco de pneumonia associada a ventilação.⁵⁵

Com isso, o objetivo desse trabalho é avaliar comparativamente, o desempenho do CFR[®] ao ventilador microprocessado de transporte, na assistência ventilatória de cães com LPA/SDRA, analisando as trocas gasosas, a hemodinâmica, as propriedades mecânicas do

sistema respiratório e de seus componentes, e a morfologia do tecido pulmonar.

2 Objetivos

Esse trabalho tem como objetivo avaliar o desempenho do CFR[®] em ventilação mecânica de cães com pulmões lesados. Para tanto, são três os objetivos secundários:

1. Avaliação da estabilidade temporal das variáveis de troca gasosa, das propriedades hemodinâmicas, e das propriedades da mecânica respiratória, num modelo animal de lesão pulmonar aguda;
2. Avaliação da eficácia e da segurança da ventilação mecânica com CFR[®] em cães com lesão pulmonar aguda;
3. Comparação do desempenho da ventilação mecânica de cães com lesão pulmonar aguda entre o CFR[®] e ventilador de transporte microprocessado.

3 Material e Métodos

Tendo em vista nosso objetivo esse estudo foi dividido em três partes complementares, a saber:

1. Avaliação da evolução das variáveis de troca gasosa, da hemodinâmica e das propriedades da mecânica respiratória, no modelo animal de lesão pulmonar aguda, induzida pelo ácido oléico.
2. Avaliação da eficácia e da segurança da ventilação mecânica com o CFR[®], em animais com lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.
3. Avaliação comparativa da ventilação mecânica, em animais com lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico, entre o CFR[®] e ventilador mecânico de transporte microprocessado.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal da Universidade de Brasília (CEUA-UnB). Em cada uma das fases adotamos metodologia própria descrita a seguir. Todo o trabalho experimental foi realizado no Laboratório de Fisiologia Respiratória, da Universidade de Brasília, com exceção da análise morfológica pulmonar, que foi feita no Laboratório de Fisiologia da Respiração, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Esse trabalho foi compilado e formatado seguindo padronização tipográfica e bibliográfica específica.

3.1 Evolução das variáveis biológicas na lesão pulmonar aguda

Os modelos animais mais utilizados para indução de LPA são a lavagem broncoalveolar com solução fisiológica, a administração de paraquat no peritônio, a isquemia e

reperfusão e a administração de ácido oléico em sistema venoso. O ácido oléico (AO) foi inicialmente utilizado como modelo animal de embolia pulmonar^{56,57} e, posteriormente, avaliou-se a lesão inflamatória por ele causada,⁵⁸ que é semelhante à de causas naturais.⁵⁹

A infusão venosa do AO produz inicial lesão capilar,⁶⁰ pouco altera as propriedades de relaxamento e contração oferecida pelo endotélio,⁶¹ aumenta a tensão superficial alveolar,⁶² respeita zonas dependentes da gravidade^{63,64} e é dose dependente.⁶⁵ Sabe-se que há piora das trocas gasosas, porém é ainda controverso o momento em que, após a administração do AO, se estabilizam suas diversas variáveis.^{58,66-70} Dependendo da dose utilizada é possível manter o animal vivo por até sete dias, mas a evolução das variáveis biológicas é discutível.^{71,72} Além do exposto, os métodos estatísticos empregados para demonstrar o efeito do tempo na evolução dessas variáveis não são os mais indicados.^{53,67,73-75}

Com isso estudamos, em função do tempo, a evolução das trocas gasosas, das propriedades hemodinâmicas, e das propriedades mecânicas do sistema respiratório, no modelo de LPA induzida pelo AO, e testamos sua estabilidade. Somente após essa avaliação utilizamos tal modelo para averiguar a eficácia e a segurança da ventilação mecânica com o CFR® e contrastar seu desempenho ao de um ventilador de transporte microprocessado.

3.1.1 Procedimentos iniciais

Realizamos um estudo experimental utilizando 10 cães de rua do gênero masculino com massa acima de 18 Kg. Os animais foram contidos, amordaçados e sedados inicialmente com tionembutal 30 mg.Kg⁻¹ endovenoso. Foram colocados em mesa cirúrgica e intubados com cânula orotraqueal 8,5. Foram dissecados dois acessos, um venoso para administração de sedação e analgesia, e outro arterial para coleta de sangue a ser utilizado para análise das trocas gasosas e monitorização da pressão arterial média (PAM), ambos em região inguinal

direita. Utilizamos, continuamente, midazolam ($0,5 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}$) e fentanil ($5,0 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}$) para sedação e analgesia.

3.1.2 Estudo da troca gasosa

Foram colhidas amostras de sangue arterial e venoso misto para realização de análise gasométrica. Utilizamos um analisador de gases (ABL-5[®], Radiometer[®], Crawley West Sussex, Inglaterra) para as aferições. As variáveis gasométricas aferidas foram pressão arterial parcial de oxigênio (PaO_2), pressão venosa mista de oxigênio ($\text{P}\bar{\text{v}}\text{O}_2$), pressão arterial parcial de gás carbônico (PaCO_2), pressão venosa mista de gás carbônico ($\text{P}\bar{\text{v}}\text{CO}_2$) e pH. As variáveis calculadas foram íon carbonato (HCO_3^-), saturação arterial de oxigênio (SaO_2), oferta de oxigênio (DO_2), consumo de oxigênio ($\dot{\text{V}}\text{O}_2$), taxa de extração de oxigênio (TEO_2), índice de oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) e fração de *shunt* ($\dot{\text{Q}}_s/\dot{\text{Q}}_t$). Para os cálculos de DO_2 , $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ e TEO_2 utilizamos as seguintes fórmulas:

$$\text{DO}_2 = \text{CaO}_2 \times \dot{\text{Q}}_t \quad (1)$$

onde DO_2 é a oferta de oxigênio, CaO_2 é o conteúdo arterial de oxigênio e $\dot{\text{Q}}_t$ é o débito cardíaco;

$$\dot{\text{V}}\text{O}_2 = \text{Ca} - \bar{\text{v}}\text{O}_2 \times \dot{\text{Q}}_t \quad (2)$$

onde $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ é o consumo de oxigênio, $\text{Ca} - \bar{\text{v}}\text{O}_2$ é o conteúdo arterial menos venoso misto de oxigênio e $\dot{\text{Q}}_t$ é o débito cardíaco; e

$$\text{TEO}_2 = \frac{\dot{\text{V}}\text{O}_2}{\text{DO}_2} \quad (3)$$

onde TEO_2 é a taxa de extração de oxigênio, $\dot{V}O_2$ é o consumo de oxigênio e DO_2 a oferta de oxigênio.

Para o cálculo da fração de *shunt* utilizamos a seguinte fórmula:⁷⁶

$$\frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_t} = \frac{(Cc'O_2 - CaO_2)}{(Cc'O_2 - C\bar{v}O_2)} \times 100\% \quad (4)$$

onde \dot{Q}_s é o fluxo de sangue desviado do débito cardíaco, \dot{Q}_t é o débito cardíaco, $Cc'O_2$, CaO_2 e $C\bar{v}O_2$ são os conteúdos capilar, arterial e venoso misto de oxigênio, respectivamente. A saturação de oxigênio do sangue capilar foi calculada baseada na fração inspirada de oxigênio, na $PaCO_2$ e assumindo como 0,8 o valor do coeficiente respiratório. Ainda sim, assumimos que a curva de dissociação da hemoglobina de cães é similar a de humanos a 37 °C, e com pH entre 7,30 e 7,50.

3.1.3 Estudo hemodinâmico

Através do acesso arterial de região inguinal aferimos a pressão arterial média (PAM). Foi dissecado um acesso venoso em jugular direita para introdução do cateter de artéria pulmonar (Edwards® 131HF7, Irvine, CA, USA). Certificamo-nos da localização desse cateter pelos traçados de pressão visualizados em monitor multiparamétrico de sinais biológicos (Dixtal DX 2010®, Manaus, AM, Brasil). Com este instrumental coletamos amostras de sangue venoso misto e aferimos o débito cardíaco (\dot{Q}_t), a pressão da artéria pulmonar (PAP), a pressão venosa central (PVC), a pressão de capilar pulmonar (PCP) e a frequência cardíaca (FC). As variáveis calculadas foram o índice cardíaco (IC) e o índice de resistência vascular pulmonar (IRVP). O \dot{Q}_t foi aferido pela técnica de termodiluição de 5 mL de solução fisiológica resfriada, injetada em átrio direito, pelo orifício proximal do cateter de artéria pulmonar. Realizamos quatro termodiluições e o próprio monitor multiparamétrico calculou a média

aritmética entre as aferições. O aparelho utilizou a equação de Stewart-Hamilton para a aferição:

$$\dot{Q}_t = \text{Vol} \times \frac{(T_s^0 - T_i^0) \times K}{\int_b^a f(t)dt} \quad (5)$$

onde \dot{Q}_t é o débito cardíaco, Vol é o volume de solução fisiológica resfriada injetada, T_s^0 é a temperatura sangüínea, T_i^0 a temperatura do injetado, K uma contante e $\int_b^a f(t)dt$ é a integral da função de decaimento da temperatura sangüínea no domínio do tempo, do início ao final de sua alteração.

Os índices cardíaco e de resistência vascular pulmonar foram calculados pelas seguintes equações:

$$\text{IC} = \frac{\dot{Q}_t}{\text{SC}} \quad (6)$$

onde IC é o índice cardíaco, \dot{Q}_t é o débito cardíaco e SC é a superfície corporal;

$$\text{IRVP} = \frac{\text{PAP} - \text{PCP}}{\frac{\dot{Q}_t}{\text{SC}}} \quad (7)$$

onde IRVP é o índice de resistência vascular pulmonar, PAP é a pressão da artéria pulmonar, PCP é a pressão de capilar pulmonar, \dot{Q}_t é o débito cardíaco e SC é a superfície corporal.

A superfície corporal foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{SC} = \frac{10,1 \times \sqrt[3]{\left(\left(\frac{\text{Massa}}{2,2}\right) \times 10^3\right)^2}}{10^4} \quad (8)$$

onde SC é a superfície corporal, e a massa do animal é dada em Kg.

3.1.4 Estudo das propriedades mecânicas respiratórias

Para a monitorização da mecânica respiratória utilizamos um pneumotacógrafo (A. Fleisch, número 0, Godart-Statham[®], Bilthoven, Holanda) que foi conectado à cânula orotraqueal. Um transdutor diferencial de pressão (PT5A, Grass[®], Quincy, MA, EUA) foi conectado ao pneumotacógrafo para medida de fluxo aéreo. Um transdutor absoluto de pressão foi conectado a uma saída lateral do pneumotacógrafo para avaliação da pressão de abertura da via aérea (P_{ao}). O volume foi obtido pela integração eletrônica do sinal de fluxo. Os sinais foram filtrados e amplificados em um polígrafo (7C, Grass[®], Quincy, MA, EUA) e depois enviados a um módulo condicionador de sinais biológicos e conversor analógico-digital de 12 bits (EMG System do Brasil[®], São José dos Campos, SP, Brasil). Os sinais foram registrados e armazenados por meio do *software* Windaq/Pro[®] (DATAQ Instruments[®], Akron, OH, EUA) que também fazia a integração eletrônica do sinal de fluxo para obtenção da curva de volume. As variáveis mecânicas aferidas foram o fluxo inspiratório (\dot{V}_i) e a P_{ao} . As variáveis calculadas foram o volume corrente (V), volume minuto (VM), trabalho respiratório (W), trabalho respiratório por minuto (WM) e frequência respiratória (FR). O VC foi calculado pela integral da curva de fluxo, o VM multiplicando-se o V pela FR, o W pela integral da curva pressão-volume e o WM multiplicando-se o trabalho respiratório pela FR.

3.1.5 Protocolo experimental

Após a estabilização dos registros procedemos à aferição das variáveis acima descritas (t_0). Após 5 minutos dessa aferição induzimos LPA com ácido oléico ($0,15 \text{ mg.Kg}^{-1}$) administrado durante 10 minutos pela via proximal do cateter de artéria pulmonar. Aferimos novamente as variáveis da troca gasosa, hemodinâmicas e da mecânica respiratória

após 30, 60, 90 e 120 minutos (t_1 , t_2 , t_3 e t_4) do término da administração do AO. Após a coleta das últimas variáveis realizamos a eutanásia do cão com KCl 10%. Estudamos as seguintes variáveis:

1. da troca gasosa: PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3^- , SaO_2 , $P_{A-a}O_2$, PaO_2/FiO_2 , \dot{Q}_s/\dot{Q}_t , DO_2 , $\dot{V}O_2$ e TEO_2 ;
2. da hemodinâmica: FC, PAM, PAP, PCP, IC e IRVP.
3. da mecânica respiratória: V, VM, FR, W e WM;

Os eventos relatados em função do tempo estão ilustrados na figura 2.

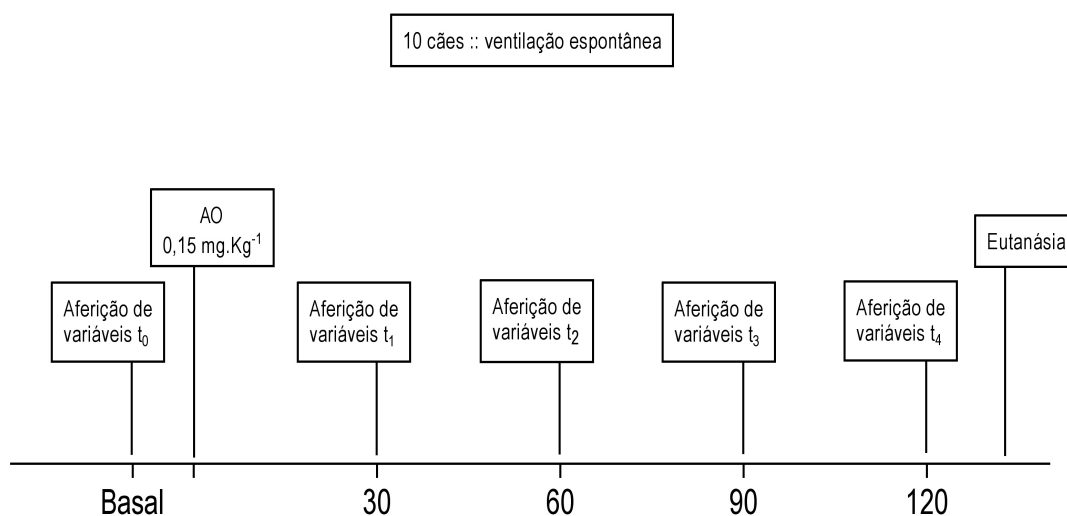


Figura 2: Protocolo experimental do primeiro estudo em função do tempo.

3.1.6 Análise estatística

Os resultados obtidos foram apresentados com média \pm DP. A hipótese nula foi a de que as médias das variáveis de troca gasosa, hemodinâmicas e da mecânica respiratória fossem semelhantes nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min ($t_0 = t_1 = t_2 = t_3 = t_4$). A possibilidade de

que as médias das variáveis no tempo t_0 fossem diferentes das demais, e estas, semelhantes entre si, seria a mais plausível, o que configuraria a estabilidade após os 30 ou 60 min.

Foi utilizada metodologia de um delineamento em medidas repetidas. Uma análise de tendência linear e/ou quadrática foi realizada objetivando verificar se uma função polinomial, linear e/ou quadrática, ajustou-se razoavelmente aos dados. Com isso, se os dados se ajustaram somente ao efeito linear, teríamos que a média da variável cresceu ou decresceu ao longo do tempo e portanto, não houve estabilização. Se apenas o efeito quadrático se ajustou aos dados, a média da variável cresceu ou decresceu até um determinado tempo, e depois decresceu ou cresceu a partir desse tempo, o que também não configuraria estabilização. Quando o efeito linear e quadrático estavam presentes, a média da variável cresceu ou decresceu acentuadamente e, a partir de um determinado tempo, poderia indicar estabilização. Se nenhum dos efeitos se ajustou aos dados, a média da variável se manteve constante ao longo do tempo.

Em paralelo, as hipóteses de estabilização após 30 e 60 minutos foram testadas utilizando ajustes de modelos lineares mistos com estruturas de variâncias e covariâncias diversificadas, dependendo da variável analisada. Por meio do método dos mínimos quadrados generalizados o efeito do tempo foi avaliado. Para que houvesse estabilização após os 30 minutos três condições deveriam ser satisfeitas: seria necessário que não houvesse igualdade das médias entre os tempos de 0 a 120; a média no tempo zero fosse diferente das demais; e as médias nos tempos 30 a 120 minutos não fossem diferentes. Para que houvesse estabilização após os 60 minutos outras três condições deveriam estar presentes: não houvesse igualdade entre as médias nos tempos de 0 a 120; a média no tempo 0 e no tempo 30 fossem diferentes das dos tempos 60, 90 e 120; e as médias nos tempos de 60 a 120 não fossem diferentes entre si. Optamos por definir anteriormente as hipóteses, e não testar

todos os tempos entre si, a fim de diminuir o erro α .

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade da distribuição das variáveis. O nível de significância estabelecido para as análises foi de 5%. Utilizamos o *software* SAS® (Statistical Analysis System, Cary, NC, EUA) para todas as análises descritas.

3.2 Eficácia e segurança da ventilação mecânica com CFR®

Com a finalidade de cumprir o objetivo específico exposto anteriormente projetamos um estudo experimental composto por 2 grupos de cães de rua, do gênero masculino, com peso acima de 18 Kg. Os 2 grupos foram assim designados:

1. Grupo de ventilação manual com CFR® em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 5 cmH₂O;
2. Grupo de ventilação manual com CFR® em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O;

3.2.1 Protocolo experimental

Os animais foram contidos, amordaçados e sedados inicialmente como descrito no item 3.1.1. Inicialmente utilizamos tionembutal, 30 mg.Kg⁻¹ endovenoso. Depois dos preparativos iniciais os animais foram intubados com cânula orotraqueal 8,5, sedados com midazolam (0,5 µg.Kg⁻¹.min) e realizada analgesia com fentanil (5,0 µg.Kg⁻¹.min).

1. Grupo de ventilação com CFR® em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 5 cmH₂O: utilizamos 8 cães. Os animais foram mantidos ventilando espontaneamente onde realizamos as primeiras medidas (t_0). Em seguida, conectamos o CFR® e ventilamos

os animais com FiO_2 a 100%. Mantivemos a FR em 20 irpm reguladas por um metrônomo (EMT-888GB®, China) a fim de estabelecer a relação de tempo inspiratório e expiratório (I:E) em 1:2. Utilizamos o regime de pressões descrito (P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 5 cmH₂O). Procedemos à nova aferição das variáveis (t_{0R}). O ventilador foi desconectado e o animal voltou a ventilar espontaneamente. Em seguida, foi administrado o AO (0,15 mg.Kg⁻¹) durante 10 minutos em átrio direito. Após 60 minutos de ventilação espontânea reiniciamos a ventilação mecânica com CFR® nas mesmas condições anteriormente descritas e realizamos bloqueio neuromuscular com pancurônio (0,1 mg.Kg⁻¹). Procedemos a mais duas aferições das variáveis, aos 90 e 120 minutos da infusão do AO (t_{90R} e t_{120R}). Em seguida realizamos a eutanásia do cão com KCl 10%.

2. Grupo de ventilação com CFR® em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O: utilizamos 8 cães. Os mesmos procedimentos acima foram realizados nesse grupo com exceção do regime pressórico (P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O).

Estudamos as seguintes variáveis:

1. da troca gasosa: PaO_2 , $PaCO_2$, PaO_2/FiO_2 e \dot{Q}_s/\dot{Q}_t ;
2. da hemodinâmica: FC, PAM, PAP, PCP e IC
3. da mecânica respiratória: fluxo inspiratório (\dot{V}_i), pressão de abertura de via aérea (P_{ao}), volume corrente (V), resistência do sistema respiratório (R_{sr}), resistência pulmonar (R_l), complacência do sistema respiratório (C_{sr}), complacência pulmonar (C_l) e pressão positiva ao final da expiração (PEEP).

Os eventos relatados em função do tempo estão ilustrados na figura 3.

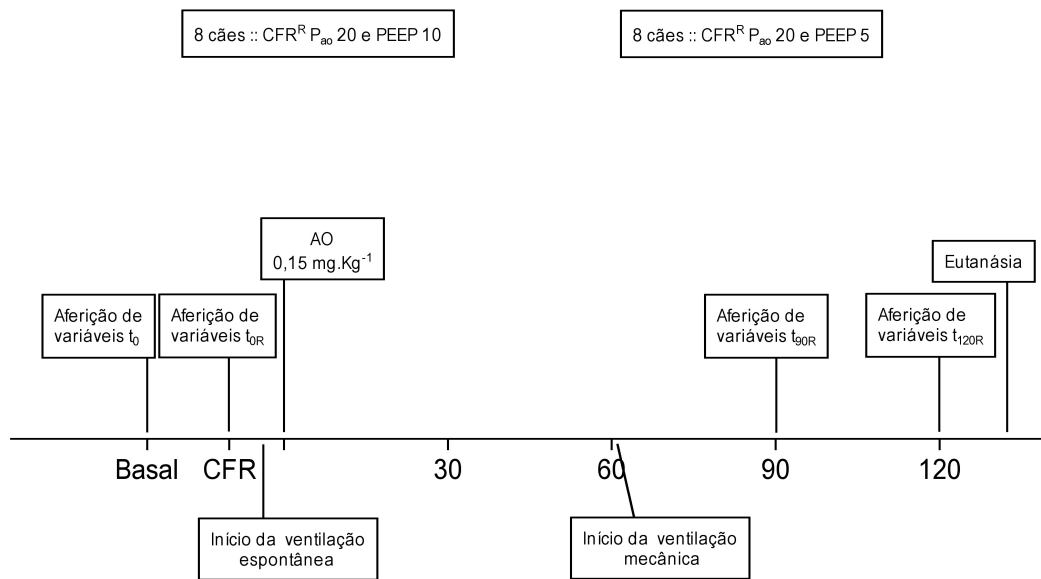


Figura 3: Protocolo experimental do segundo estudo em função do tempo.

3.2.2 Estudo da troca gasosa

Foram colhidas amostras de sangue arterial e venoso misto para realização de análise das trocas gasosas. As variáveis de troca gasosa estudadas foram PaO_2 , $PaCO_2$, PaO_2/FiO_2 e \dot{Q}_s/\dot{Q}_t . Para o cálculo da fração de *shunt* utilizamos a fórmula demonstrada anteriormente (item 3.1.2).

3.2.3 Estudo hemodinâmico

A introdução do cateter de artéria pulmonar (Edwards® 131HF7, Irvine, CA, USA) se deu como descrito no item 3.1.3. Com esse instrumental coletamos amostras de sangue venoso misto e aferimos o débito cardíaco (\dot{Q}_t), a pressão da artéria pulmonar (PAP), a pressão venosa central (PVC), a pressão de capilar pulmonar (PCP) e a frequência cardíaca (FC). A variável calculada foi o índice cardíaco (IC). Através do acesso arterial de região inguinal aferimos a pressão arterial média (PAM).

3.2.4 Estudo das propriedades mecânicas respiratórias e seus componentes

Foi utilizado um pneumotacógrafo (A. Fleisch, número 0, Godart-Statham® , Bilthoven, Holanda), um transdutor diferencial de pressão (PT5A, Grass®, Quincy, MA, EUA), cateter esofágico, polígrafo (7C, Grass®, Quincy, MA, EUA), módulo condicionador de sinais biológicos e conversor analógico-digital de 12 bits (EMG System do Brasil®, São José dos Campos, SP, Brasil). Todos foram conectados como descrito no item 3.1.4. Os sinais foram registrados e armazenados por meio do *software* Windaq/Pro® (DATAQ Instruments®, Akron, OH, EUA) que também fazia a integração eletrônica do sinal de fluxo para obtenção da curva de volume. As variáveis mecânicas aferidas foram o fluxo inspiratório (\dot{V}_i), a pressão de abertura de via aérea (P_{ao}) e a pressão esofágica (P_{es}). As variáveis calculadas foram o volume corrente (V), volume minuto (VM), frequência respiratória (FR), resistência do sistema respiratório (R_{sr}), resistência pulmonar (R_l), complacência do sistema respiratório (C_{sr}), complacência pulmonar (C_l), relação ins/expiração (I:E), e pressão positiva ao final da expiração (PEEP).

Utilizamos o modelo linear unicompartmental proposto por Otis e colaboradores⁷⁷ para avaliar as propriedades mecânicas do sistema respiratório. Um modelo matemático representa o sistema que pode ser descrito segundo dois compartimentos: um de elastância (E) e outro de resistência (R), ambos constantes. Esse modelo é o mais simplificado e se baseia no fato de que as propriedades mecânicas do sistema respiratório são independentes do volume (V) e do fluxo aéreo (\dot{V}), e que as forças inerciais são desprezíveis. Portanto, consideramos constantes a resistência e a elastância a qualquer momento do ciclo respiratório. Uma força motriz deslocará esse sistema de modo que seu movimento será a inspiração e expiração. Essa força terá que deslocar um amortecedor, que representa a resistência, e uma mola, que representa a elastância; estas arranjadas em paralelo. Quando o sistema

se movimentar, o amortecedor (resistência) dissipará a energia em forma de calor e a mola (elastância) armazenará energia elástica potencial. É justamente essa energia que fará com que o sistema volte ao equilíbrio, após a cessação da força que o deslocou. O modelo linear unicompartmental pode ser representado matematicamente por uma equação diferencial de primeira ordem. Essa é a equação do movimento do sistema respiratório ou equação de Rohrer:⁷⁸

$$P_{ao}(t) = R \times \dot{V}(t) + E \times V(t) + PEEP \quad (9)$$

onde P_{ao} é a pressão de abertura de vias aéreas, R é a resistência do sistema, \dot{V} é o fluxo aéreo, E é a elastância, V é o volume corrente e PEEP é a pressão positiva ao final da expiração.

A qualquer tempo t a pressão na abertura da via aérea (P_{ao}) será a soma dos componentes resistivo ($R\dot{V}$), elástico (EV) e pressórico residual. Essa pressão será a P_{ao} no momento em que os componentes elástico e resistivo forem iguais a zero, portanto quando não houver deformação do modelo,⁷⁹ configurando a PEEP total.

A R_{sr} , a R_l , a C_{sr} , a C_l e a PEEP foram calculadas por meio da técnica linear de ajuste pelos mínimos quadrados.^{80,81} Esse método utiliza a equação de Rohrer descrita acima. O método determinará o plano que melhor se ajusta ao modelo no espaço tridimensional formado por P_{ao} (eixo y), \dot{V} (eixo x) e V (eixo z). No gráfico de dispersão das diversas pressões de abertura de via aérea em função do tempo, esse plano, terá como prerrogativa, ser o que menos dista de tais pontos. Trata-se portanto de uma regressão linear múltipla como pode ser visualizado na figura 4.

Selecionamos oito incursões respiratórias, em cada um dos tempos utilizados para aferição dos dados, e procedemos ao ajuste pelos mínimos quadrados. Utilizamos a equação de Rohrer acima para o cálculo da R_{sr} , da E_{sr} e da PEEP total. Porém, como a ventilação foi controlada à pressão, modificamos a equação do movimento a fim de isolar o volume, agora

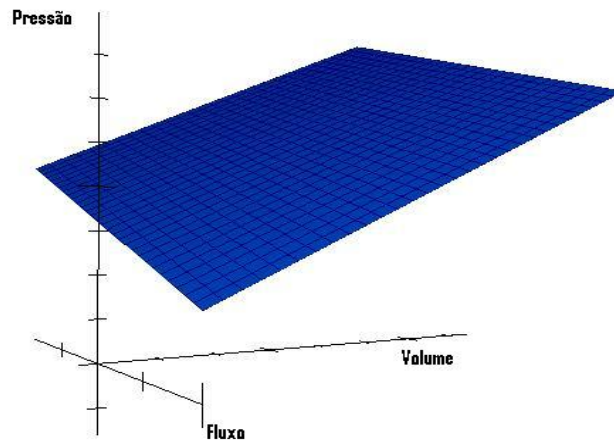


Figura 4: Plano hipotético da equação de Rohrer, originado de regressão linear múltipla.

variável dependente nesse modo de ventilação.

$$V = \frac{P_{ao}}{E_{sr}} - \frac{R \times \dot{V}_{sr}}{E_{sr}} - \frac{PEEP}{E_{sr}} \quad (10)$$

Para o cálculo da R_l e da E_l utilizamos:

$$P_{ao} - P_{es} = R_l \times \dot{V} + E_l \times V + k \quad (11)$$

que, com o volume como variável dependente, ficou assim:

$$V = \frac{P_{ao} - P_{es}}{E_l} - \frac{R_l \times \dot{V}}{E_l} - \frac{k}{E_l} \quad (12)$$

A C_{sr} é obtida pelo inverso da E_{sr} , assim como a C_l é obtida pelo inverso da E_l . A taxa de amostragem foi de 200 Hz. Esse método de aferição das propriedades mecânicas do sistema respiratório não requer nenhum padrão ventilatório ou de fluxo aéreo.⁸² Outras vantagens são que o método não requer manobras de oclusão, o que poderia alterar o padrão

hemodinâmico,⁷⁹ e trata-se de medida durante todo o ciclo respiratório, e não ao final da inspiração, como no método clássico.

3.2.5 Análise estatística

Os resultados foram apresentados com média \pm DP. Elaboramos previamente quatro hipóteses nulas para esse estudo:

H_0^1 \rightarrow igualdade entre as médias das variáveis de troca gasosa e hemodinâmicas no tempo t_0 .

Testamos a hipótese nula de que as médias das variáveis basais (t_0) de troca gasosa e hemodinâmicas foram iguais entre os dois grupos ventilados com o CFR®. Para tal, utilizamos o teste t de *Student*.

H_0^2 \rightarrow igualdade entre as médias das variáveis das propriedades da mecânica respiratória no tempo t_{0R} .

Com relação às variáveis da mecânica respiratória utilizamos o mesmo tratamento estatístico porém, no tempo t_{0R} , já que a metodologia de estudo das propriedades mecânicas escolhida, não é utilizada em ventilações espontâneas.

H_0^3 \rightarrow igualdade entre as variações das médias nos intervalos $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$ e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$.

A seguir, testamos a hipótese nula de que as alterações de cada uma das médias dessas variáveis de t_0 a t_{0R} foram iguais nos dois grupos ventilados com o CFR®. Portanto, tal hipótese, se confirmada, demonstraria que as variáveis testadas alterariam de forma equivalente independente do grupo, ou melhor, independente do regime pressórico utilizado (PEEP de 5 ou 10 cmH₂O) no segmento t_0 a t_{0R} . Utilizamos ajustes de modelos lineares mistos com estruturas de variâncias e covariâncias. Inicialmente, modelos com componentes simétricos da matriz de variâncias e covariâncias foram contrastados com

modelos em que todos os componentes da matriz de variâncias e covariâncias foram diferentes. Através do teste da razão de verossimilhança, escolheu-se a estrutura de variâncias e covariâncias que melhor se adequou aos dados. O mesmo fizemos com relação à variação de t_{0R} a t_{90R} e de t_{90R} a t_{120R} . Ou seja, testamos a hipótese nula de que médias das alterações nesses segmentos foram iguais entre os dois grupos ventilados com o CFR[®].

H_0^4 → igualdade entre as médias intra-grupo.

Também testamos a hipótese nula de que não houve diferenças entre as médias das variáveis entre os tempos t_0 e t_{0R} , entre t_{0R} e t_{90R} , e entre t_{90R} e t_{120R} . Para tal também utilizamos ajustes de modelos lineares mistos com estruturas de variâncias e covariâncias.

O nível de significância estabelecido para as análises foi de 5%. Utilizamos o software SAS[®] (Statistical Analysis System, Cary, NC, EUA) para todas as análises descritas.

3.3 Desempenho do CFR[®] em contraste ao ventilador microprocessado

Com a finalidade de cumprir os objetivos expostos anteriormente projetamos um estudo experimental composto de 6 grupos de cães de rua, do gênero masculino, com peso acima de 18 Kg. Os 6 grupos foram assim designados:

1. Grupo de controle morfológico;
2. Grupo de ventilação espontânea;
3. Grupo de ventilação com ventilador microprocessado em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 5 cmH₂O;

4. Grupo de ventilação com ventilador microprocessado em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O;
5. Grupo de ventilação manual com CFR[®] em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 5 cmH₂O;
6. Grupo de ventilação manual com CFR[®] em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O;

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal da Universidade de Brasília em 2006.

3.3.1 Protocolo experimental

Os animais foram contidos, amordaçados e sedados inicialmente como descrito no item 3.1.1. Utilizamos as mesmas drogas na mesma dosagem para sedação e analgesia.

1. Grupo de controle morfológico: utilizamos 6 cães. Os animais foram mantidos ventilando espontaneamente por 10 minutos. Findo esse tempo realizamos toracotomia longitudinal direita ampla. Foram seccionados pele, subcutâneo, musculatura intercostal e arcos costais. Expusemos o pulmão direito e retiramos, na capacidade residual funcional (CRF), um fragmento de 5 cm da região anterior de lobo inferior direito e, em seguida, todo o restante do lobo inferior. O fragmento foi utilizado para análise morfométrica e o restante do lobo inferior para o cálculo da relação peso líquido/seco (L/S). Os dois procedimentos serão descritos adiante. Após tais procedimentos realizamos a eutanásia do cão com KCl 10%.
2. Grupo de ventilação espontânea: utilizamos 10 cães (provenientes do estudo anterior). Após a estabilização dos registros procedemos à aferição das variáveis hemodinâmicas,

da mecânica respiratória e das trocas gasosas (t_0). Após 5 minutos dessa aferição induzimos LPA com AO ($0,15 \text{ mg.Kg}^{-1}$) administrado durante 10 minutos em átrio direito. Coletamos novamente as variáveis descritas após 90 e 120 minutos do término da administração do AO, agora denominadas t_{90R} e t_{120R} . Após a coleta das últimas variáveis realizamos toracotomia como citado anteriormente e retiramos fragmentos para análise morfométrica e cálculo da relação peso L/S. O pinçamento do lobo inferior direito se deu ao final da expiração, portanto na capacidade residual funcional (CRF). Em seguida realizamos a eutanásia do cão com KCl 10%.

3. Grupo de ventilação com ventilador microprocessado em regime de P_{ao} de $20 \text{ cmH}_2\text{O}$ e PEEP de $5 \text{ cmH}_2\text{O}$: utilizamos 8 cães. Os animais foram mantidos ventilando espontaneamente onde realizamos as primeiras medidas (t_0). Em seguida conectamos o ventilador microprocessado (Oxylog 3000®, Dräger®, EUA) e ventilamos os animais com FiO_2 a 100%. Mantivemos a FR em 20 irpm reguladas pelo aparelho, com relação I:E em 1:2. Utilizamos o regime de pressões descrito (P_{ao} de $20 \text{ cmH}_2\text{O}$ e PEEP de $5 \text{ cmH}_2\text{O}$). Procedemos à nova aferição das variáveis (t_{0R}). O ventilador foi desconectado e o animal voltou a ventilar espontaneamente. Em seguida foi administrado o AO ($0,15 \text{ mg.Kg}^{-1}$) durante 10 minutos em átrio direito. Após 60 minutos de ventilação espontânea reiniciamos a ventilação mecânica com ventilador microprocessado nas mesmas condições anteriormente descritas e realizamos bloqueio neuromuscular com pancurônio ($0,1 \text{ mg.Kg}^{-1}$) endovenoso. Procedemos a mais duas aferições das variáveis aos 90 e 120 minutos da infusão do AO (t_{90R} e t_{120R}). Realizamos toracotomia como citado anteriormente e retiramos fragmentos para morfometria e cálculo da relação peso L/S. Após estes procedimentos realizamos a eutanásia do animal com KCl 10%.

4. Grupo de ventilação com ventilador microprocessado em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O: utilizamos 8 cães. Os mesmos procedimentos acima foram realizados nesse grupo com exceção do regime pressórico (P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O).
5. Grupo de ventilação com CFR[®] em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 5 cmH₂O: utilizamos 8 cães (provenientes do estudo anterior). Realizados procedimentos como descritos. Aqui também realizamos toracotomia para retirada de fragmentos de pulmão.
6. Grupo de ventilação com CFR[®] em regime de P_{ao} de 20 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O: utilizamos 8 cães (provenientes do estudo anterior). Realizados procedimentos como descritos.

Estudamos as seguintes variáveis:

1. da troca gasosa: PaO_2 , $PaCO_2$, PaO_2/FiO_2 e \dot{Q}_s/\dot{Q}_t ;
2. da hemodinâmica: FC, PAM, PAP, PCP e IC
3. da mecânica respiratória: \dot{V}_i , P_{ao} , V , R_{sr} , R_l , C_{sr} , C_l e PEEP.
4. da análise do tecido pulmonar: relação peso L/S e análise morfológica de unidades alveolares normais, colapsadas e hiperinsufladas.

Os eventos estudados em função do tempo estão ilustrados na figura 5.

3.3.2 Estudo da troca gasosa, da hemodinâmica, e das propriedades mecânicas respiratórias

Todos os procedimentos aqui adotados foram descritos nos itens 3.1.2, 3.1.3 e 3.1.4.

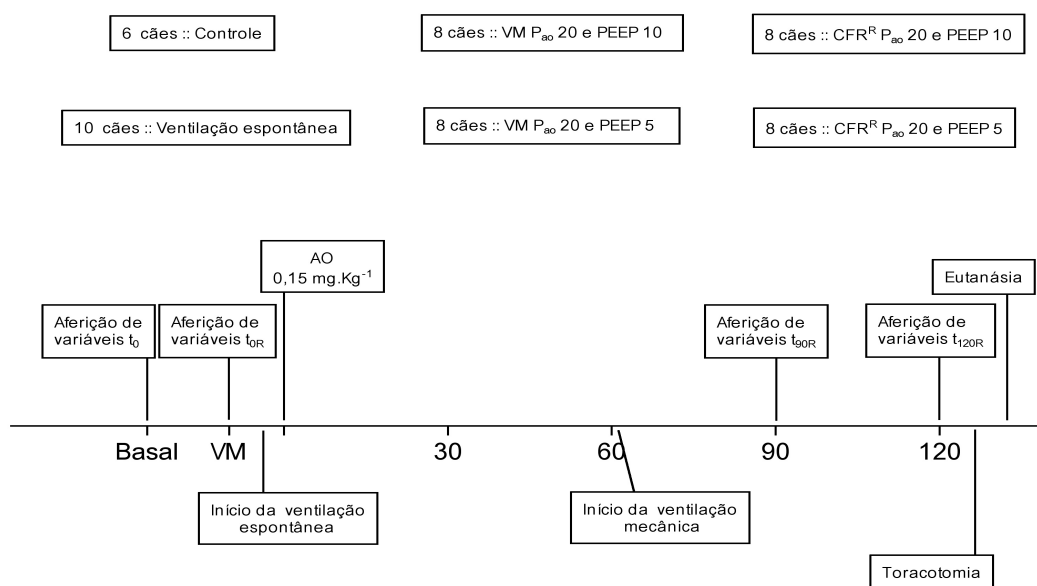


Figura 5: Protocolo experimental do terceiro estudo em função do tempo.

3.3.3 Estudo da relação peso L/S

O lobo inferior direito dos animais foi pesado em balança comum (Filizola[®], São Paulo, Brasil), armazenado em estufa a 60 °C durante 72 horas e novamente pesado. A relação peso L/S foi calculada dividindo-se o valor aferido inicialmente pelo aferido após as 72 horas.⁸³

3.3.4 Estudo morfológico pulmonar

O fragmento do lobo inferior direito foi utilizado para o preparo de lâminas para análise da morfologia pulmonar. Mergulhamos o mesmo em nitrogênio líquido e, após o congelamento, o mergulhamos em soluções de variadas concentrações de etanol a fim de desidratar a peça. Abaixo a descrição das soluções, a temperatura, e o tempo de permanência em cada uma delas.

Solução de Carnoy: 60% etanol, 30% clorofórmio e 10% ácido acético, à -70°C durante 24 horas;

Solução MC1: 70% etanol, 22,5% clorofórmio e 7,5% ácido acético, à -20°C durante 1 hora;

Solução MC2: 80% etanol, 15% clorofórmio e 5% ácido acético, à -20°C durante 1 hora;

Solução MC3: 90% etanol, 7,5% clorofórmio e 2,5% ácido acético, à -20°C durante 1 hora;

Solução Etanol -20°C: etanol a 100% à -20°C durante 4 horas;

Solução Etanol 4°C: etanol a 100% à 4°C durante 12 horas;

Solução Etanol ambiente: etanol a 100% em temperatura ambiente durante 2 horas.

Com isso os fragmentos foram processados para cortes histológicos em parafina (3 μm de espessura) e corados com hematoxilina-eosina (HE).⁸⁴

A análise morfométrica dos pulmões foi realizada como descrita por Weibel.⁸⁵ Essa avaliação foi feita no Laboratório de Fisiologia da Respiração, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Foi utilizado um retículo conectado à uma das oculares do microscópio óptico (Axioplan; Zeiss®, Oberkochen, Alemanha). Esse retículo serviu como um sistema de referência composto por 100 pontos em 50 linhas de comprimento conhecido. De cada lâmina foram escolhidos 10 campos de forma aleatória e não coincidentes. Foi utilizado aumento de 200x no microscópio. Com isso foram contados o número de pontos do retículo que se encontravam sobre áreas de colapso, áreas normais e áreas de hiperinsuflação (definida como diâmetro maior que 120 μm). As áreas normais, colapsadas e hiperinsufladas foram expressas sob a forma de porcentagem.

3.3.5 Análise estatística

Os resultados foram apresentados com média \pm DP. Para esse estudo elaboramos sete hipóteses nulas:

H_0^1 → igualdade entre as médias das variáveis de troca gasosa e hemodinâmicas no tempo t_0 .

Testamos a hipótese nula de que as médias das variáveis basais (t_0) de troca gasosa e hemodinâmicas foram iguais entre os grupos ventilados com o CFR[®], com o ventilador microprocessado, e em ventilação espontânea. Antes porém, utilizamos o teste de Levene, de homogeneidade de variância. O objetivo foi verificar quais variáveis apresentaram variâncias iguais entre os grupos. Havendo rejeição dessa hipótese, a de igualdade de variância, uma transformação logarítmica foi empregada. Após esse primeiro teste, aí sim, analisamos a hipótese nula de igualdade de médias de variáveis na primeira mensuração (tempo t_0). Para tal, utilizamos o teste de análise de variância. Havendo rejeição da hipótese nula, de igualdade de médias entre grupos, utilizamos o teste de comparação múltipla de Tukey.

H_0^2 → igualdade entre as médias das variáveis das propriedades da mecânica respiratória no tempo t_{0R} .

Com relação às variáveis da mecânica respiratória utilizamos o mesmo tratamento estatístico porém, no tempo t_{0R} , para os grupos ventilados com o CFR[®] e com o ventilador microprocessado, já que a metodologia de estudo das propriedades mecânicas escolhida, não é utilizada em ventilações espontâneas.

H_0^3 → igualdade entre variações das médias nos intervalos $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$ e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$.

A seguir testamos a hipótese nula de que as alterações de cada uma das médias dessas variáveis de t_0 a t_{0R} foram iguais nos quatro grupos, os ventilados com o CFR[®] e os ventilados com ventilador microprocessado. Portanto, tal hipótese, se confirmada, demonstraria que as variáveis testadas alterariam de forma equivalente independente do grupo, ou melhor, independente do ventilador e do regime pressórico utilizado (PEEP

de 5 ou 10 cmH₂O) no segmento t_0 a t_{0R} . Utilizamos ajustes de modelos lineares mistos de estruturas de variâncias e covariâncias. Inicialmente, modelos com componentes simétricos da matriz de variâncias e covariâncias foram contrastados com modelos em que todos os componentes da matriz de variâncias e covariâncias foram diferentes. Através do teste da razão de verossimilhança, escolheu-se a estrutura de variâncias e covariâncias que melhor se adequou aos dados. O mesmo fizemos com relação à variação de t_{0R} a t_{90R} e de t_{90R} a t_{120R} . Ou seja, testamos a hipótese nula de que alterações nestes segmentos foram iguais entre os quatro grupos ventilados, os com o CFR[®] e os com ventilador microprocessado.

H_0^4 → igualdade entre as médias intra-grupo.

Também testamos a hipótese nula de que não houve diferenças entre as médias das variáveis entre os tempos t_0 e t_{0R} , entre t_{0R} e t_{90R} , e entre t_{90R} e t_{120R} , para os grupos ventilados pelo ventilador microprocessado. Para tal também utilizamos ajustes de modelos lineares mistos de estruturas de variâncias e covariâncias.

H_0^5 → igualdade entre as médias da relação peso L/S.

A hipótese nula de igualdade entre as médias da relação peso L/S entre os quatro grupos ventilados, o grupo controle, e o grupo de ventilação espontânea, foi feita por meio de análise de variância. Da mesma forma que nas comparações de t_0 , optamos pela prévia utilização do teste de Levene, para a homogeneidade de variância. Caso houvesse rejeição da hipótese nula utilizaríamos o teste de comparação múltipla de Tukey.

H_0^6 → igualdade entre as médias da distribuição de áreas normais, colapsadas, e hiperinsufladas do parênquima pulmonar entre os grupos.

Também testamos a hipótese nula de igualdade entre as médias das áreas normais,

colapsadas e hiperinsufladas, dos mesmos 6 grupos. Nesse caso, utilizamos o teste do qui-quadrado (χ^2).

H_0^7 → igualdade da evolução temporal do índice de oxigenação entre os grupos.

Por fim, testamos a hipótese nula de igualdade de evolução das médias de PaO_2/FiO_2 entre os grupos de ventilação espontânea, os ventilados com o CFR[®], e os ventilados com o ventilador microprocessados. Utilizamos ajustes de modelos de regressão de efeitos mistos (MRM).

O nível de significância estabelecido para as análises foi de 5%. Utilizamos o software SAS[®] (Statistical Analysis System, Cary, NC, EUA) para todas as análises descritas.

4 Resultados

4.1 Estabilidade do modelo animal de lesão pulmonar aguda

Estudamos 10 cães de rua do gênero masculino com peso de $26,7 \text{ Kg} \pm 4,5$ e hemoglobina de $13,1 \text{ g/dL} \pm 1,4$. As variáveis de troca gasosa, hemodinâmicas e da mecânica respiratória iniciais estão listadas na tabela 1. Em todas as variáveis foram testados os efeitos linear e quadrático. Testamos também as hipóteses de que, as médias de tais variáveis, não diferiram entre os tempos de 30 a 120 ou de 60 a 120 minutos o que configuraria estabilidade aos 30 e 60 minutos respectivamente. Todas as variáveis, com exceção da DO_2 apresentaram distribuição normal ao teste de Shapiro Wilk.

Tabela 1: Valores médios das variáveis aferidas no tempo t_0 .

Variáveis	Média	±	DP	Variáveis	Média	±	DP
Peso (Kg)	26,7	±	4,5	FC (bpm)	144,6	±	24,1
Hemoglobina (g.dL^{-1})	13,1	±	1,4	PAM (mmHg)	131,0	±	12,5
PaO_2 (mmHg)	75,8	±	15,0	PAP (mmHg)	16,6	±	6,1
PaCO_2 (mmHg)	43,6	±	8,9	PCP (mmHg)	5,9	±	1,9
HCO_3^- (mEq.L^{-1})	20,1	±	3,7	IC ($\text{L.min}^{-1}.\text{m}^2$)	7,8	±	3,2
SaO_2 (%)	91,4	±	4,0	IRVP ($\text{d.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$)	111,7	±	24,8
$\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$ (mmHg)	7,2	±	4,5	DO_2 ($\text{mL.min}^{-1}.\text{m}^2$)	1290,6	±	477,4
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	360,8	±	71,6	VO_2 ($\text{mL.min}^{-1}.\text{m}^2$)	225,0	±	102,1
$\dot{\text{Q}}\text{s}/\dot{\text{Q}}\text{t}$ (%)	33,6	±	15,1	TEO_2 (%)	18,1	±	8,4
V (mL.Kg^{-1})	16,4	±	4,7	\mathcal{W} ($\text{J}).10^{-2}$)	23,0	±	13,0
VM (mL.min^{-1})	453,9	±	56,7	\mathcal{WM} (J.min^{-1})	2,29	±	0,86
FR (irpm)	12,3	±	7,0				

PaO_2 : pressão parcial de oxigênio; PaCO_2 : pressão parcial de gás carbônico; HCO_3^- : íon carbonato; SaO_2 : saturação da hemoglobina; $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$: diferença alvéolo-arterial de oxigênio; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: índice de oxigenação; $\dot{\text{Q}}\text{s}/\dot{\text{Q}}\text{t}$: fração de *shunt*; V: volume corrente por massa corporal; VM: volume minuto; FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar; IC: índice cardíaco; IRVP: índice de resistência vascular pulmonar; DO_2 : oferta de oxigênio; VO_2 : consumo de oxigênio; TEO_2 : taxa de extração de oxigênio; \mathcal{W} : trabalho respiratório; \mathcal{WM} : trabalho respiratório por minuto.

A PaO_2 , SaO_2 , $\text{P}_{\text{a}}\text{O}_2/\text{FiO}_2$ e $\dot{\text{Q}}\text{s}/\dot{\text{Q}}\text{t}$ alteraram imediatamente após a administração do ácido oléico e estabilizaram aos 30 minutos. A $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$ estabilizou aos 60 minutos. O VO_2 não se alterou durante o experimento e a TEO_2 e pH aumentaram. A PaCO_2 e HCO_3^-

diminuíram, todos sem estabilização. Como a DO_2 não apresentou distribuição normal foi feita sua transformação em logaritmo neperiano. Houve queda constante sem estabilização. O valor p dos efeitos lineares, quadráticos e das comparações entre os tempos, as estruturas de variâncias e covariâncias encontradas, e a estabilização ou tendência de cada uma das variáveis de troca gasosa estudadas, encontram-se na tabela 2.

A análise dos efeitos lineares e quadráticos das variáveis hemodinâmicas revelou significância na PAM que estabilizou aos 30 minutos. Na FC, PAP e PCP, apesar de não observarmos significância na análise dos efeitos linear e quadrático, houve uma forte aproximação dos valores obtidos entre os tempos 60, 90 e 120 minutos ($p = 0,9975$, $p = 0,8669$ e $p = 0,8765$, respectivamente), o que sugere estabilização a partir dos 60 minutos. Não observamos estabilização do IC e do IRVP. Os efeitos testados e estruturas de variâncias e covariâncias dessas variáveis estão na tabela 3.

Quanto às variáveis da mecânica respiratória, observamos um valor de p significativo para os testes dos efeitos linear e quadrático para FR, V por massa corporal, VM e \mathcal{W} . Todas essas variáveis estabilizaram-se aos 30 minutos de experimento. Somente o trabalho por minuto aumentou. Os achados referentes a essas variáveis estão na tabela 3.

A evolução das variáveis de troca gasosa, hemodinâmicas e da mecânica respiratória encontram-se nas figuras 6, 7 e 8 respectivamente. As médias \pm DP de todas as variáveis estão na tabela 4.

Tabela 2: Avaliação da estabilidade das variáveis de trocas gasosas, na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.

Variáveis de troca gasosa	Variáveis de troca gasosa										
	PaO ₂	SaO ₂	P _{A-a} O ₂	PaO ₂ /FiO ₂	Q̇ _s /Q̇ _t	I _n DO ₂	VO ₂	TEO ₂	pH	PaCO ₂	HCO ₃ ⁻
Efeito linear	<0,0001	0,0083	0,0001	<0,0001	0,0229	0,0001	0,6907	0,0038	0,8213	0,0213	0,0038
Efeito quadrático	0,0007	0,0248	0,0451	0,0007	0,0139	0,3939	0,2528	0,5011	0,0055	0,2542	0,7119
t ₀ =t ₃₀ =t ₆₀ =t ₉₀ =t ₁₂₀	<0,0001	0,0182	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0012	0,7497	0,0197	0,0158	0,0008	0,0022
t ₃₀ =t ₆₀ =t ₉₀ =t ₁₂₀	0,4813	0,1578	0,0077	0,4813	0,5646	0,0083	0,5841	0,2242	0,1034	0,0009	0,0002
t ₆₀ =t ₉₀ =t ₁₂₀	0,4299	0,1186	0,0991	0,4300	0,6177	0,0283	0,3860	0,1823	0,4760	0,0773	0,0030
Estrutura de variância	CS	U	HCS	CS	U	HCS	U	HCS	CS	U	U
Estabilização / tendência	30'	30'	60'	30'	30'	↓	constante	↑	↑	↓	↓

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; SaO₂: saturação arterial de oxigênio; P_{A-a}O₂: diferença alvéolo-arterial de oxigênio; PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação; Q̇_s/Q̇_t: fração de *shunt*; I_nDO₂: logaritmo neperiano da oferta de oxigênio; VO₂: consumo de oxigênio; TEO₂: taxa de extração de oxigênio; pH: potencial hidrogeniônico; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; HCO₃⁻: íon carbonato; CS: *compound symmetry*; U: *unstructured*; HCS: *heterogeneous compound symmetry*.

Tabela 3: Avaliação da estabilidade das variáveis hemodinâmicas e da mecânica respiratória, na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.

Variáveis hemodinâmicas	Variáveis hemodinâmicas e mecânicas											
	FC	PAM	PAP	PCP	IC	IRVP	Variáveis mecânicas	FR	V.Kg ⁻¹	VM	W	WM
Efeito linear	0,0731	0,0001	0,0017	0,0028	0,0015	0,0337		0,0111	0,0100	0,0001	0,0001	0,0417
Efeito quadrático	0,8042	0,0067	0,2775	0,1902	0,6930	0,4191		0,0178	<0,0001	0,0060	0,0008	0,4461
$t_0=t_{30}=t_{60}=t_{90}=t_{120}$	0,0995	0,0004	0,0099	0,0301	0,0244	0,3051		0,0021	0,0018	0,0003	<0,0001	0,1756
$t_{30}=t_{60}=t_{90}=t_{120}$	0,0563	0,0718	0,0293	0,4173	0,0411	0,3859		0,4653	0,2942	0,7804	0,8913	0,1072
$t_{60}=t_{90}=t_{120}$	0,9975	0,6100	0,8669	0,8765	0,2657	0,3447		0,3465	0,6751	0,9742	0,9575	0,4583
Estrutura de variância	CS	VCA	CS	CS	CS	HCS		U	HA	CS	CS	VCA
Estabilização / tendência	60'	30'	60'	60'	↓	↑		30'	30'	30'	30'	↑

FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar; IC: índice cardíaco; IRVP: índice de resistência vascular pulmonar; FR: frequência respiratória; V.Kg⁻¹: volume corrente por massa corpórea; VM: volume minuto; W: trabalho respiratório; WM: trabalho por minuto; CS: compound symmetry; HCS: variance components autorregressive; VCA: variance components compound symmetry; U: unstructured; HA: heterogeneous autorregressive.

Tabela 4: Valores médios das variáveis da troca gasosa, hemodinâmica, e da mecânica respiratória, nos tempos t_0 , t_{30} , t_{60} , t_{90} e t_{120} .

Ventilação espontânea					
Variáveis	t_0	t_{30}	t_{60}	t_{90}	t_{120}
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$360,8 \pm 49,1$	$222,2 \pm 10,8$	$220,6 \pm 9,7$	$206,0 \pm 9,9$	$190,6 \pm 11,3$
$\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$ (mmHg)	$7,0 \pm 2,4$	$25,0 \pm 2,0$	$36,0 \pm 5,6$	$42,0 \pm 6,4$	$50,0 \pm 5,6$
$\dot{\text{Q}}_s/\dot{\text{Q}}_t$ (%)	$33,6 \pm 5,7$	$60,4 \pm 5,0$	$57,4 \pm 7,2$	$54,7 \pm 6,6$	$58,9 \pm 7,8$
$\ln\text{DO}_2$	$7,1 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,1$	$6,7 \pm 0,1$	$6,5 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,1$
$\dot{\text{V}}\text{O}_2$ (mL.min ⁻¹ .m ²)	$225,0 \pm 38,6$	$265,3 \pm 18,8$	$243,1 \pm 34,9$	$286,6 \pm 55,4$	$244,4 \pm 56,4$
TEO_2 (%)	$18,1 \pm 3,5$	$29,0 \pm 1,5$	$30,1 \pm 3,8$	$40,3 \pm 5,3$	$40,6 \pm 8,6$
FC (bpm)	$144,0 \pm 8,7$	$129,0 \pm 8,7$	$153,0 \pm 8,7$	$153,0 \pm 8,7$	$153,0 \pm 8,7$
PAM (mmHg)	$131,0 \pm 4,8$	$113,0 \pm 4,8$	$102,0 \pm 4,8$	$104,0 \pm 4,8$	$99,0 \pm 4,8$
PAP (mmHg)	$16,6 \pm 2,0$	$16,6 \pm 2,0$	$14,3 \pm 2,0$	$13,9 \pm 2,0$	$14,3 \pm 2,0$
PCP (mmHg)	$5,9 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,8$
IC (L.min ⁻¹ .m ²)	$7,8 \pm 1,2$	$7,8 \pm 1,2$	$7,1 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,2$	$6,1 \pm 1,2$
IRVP (d.s.cm ⁻⁵ .m ²)	$111,7 \pm 9,8$	$123,0 \pm 12,0$	$130,0 \pm 20,8$	$143,0 \pm 18,8$	$176,0 \pm 35,3$
FR (irpm)	$12,3 \pm 2,7$	$99,2 \pm 23,1$	$92,7 \pm 23,4$	$83,3 \pm 18,9$	$82,5 \pm 17,9$
V (mL.Kg ⁻¹)	$16,4 \pm 2,3$	$6,6 \pm 0,8$	$7,8 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,7$	$8,6 \pm 0,9$
VM (mL.min ⁻¹)	$5,0 \pm 3,6$	$15,9 \pm 3,6$	$18,1 \pm 3,6$	$18,1 \pm 3,6$	$18,7 \pm 3,6$
W (J).10 ⁻²	$23,0 \pm 3,0$	$2,0 \pm 3,0$	$4,0 \pm 3,0$	$4,0 \pm 3,0$	$4,0 \pm 3,0$
WM (J.min ⁻¹)	$2,3 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,6$

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: índice de oxigenação; $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$: diferença alvéolo-arterial de oxigênio; $\dot{\text{Q}}_s/\dot{\text{Q}}_t$: fração de *shunt*; $\ln\text{DO}_2$: logaritmo neperiano da oferta de oxigênio; $\dot{\text{V}}\text{O}_2$: consumo de oxigênio; TEO_2 : taxa de extração de oxigênio; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar; IC: índice cardíaco; IRVP: índice de resistência vascular pulmonar; FR: frequência respiratória; V: volume corrente por massa corporal; VM: volume minuto; W: trabalho respiratório; WM: trabalho respiratório por minuto.

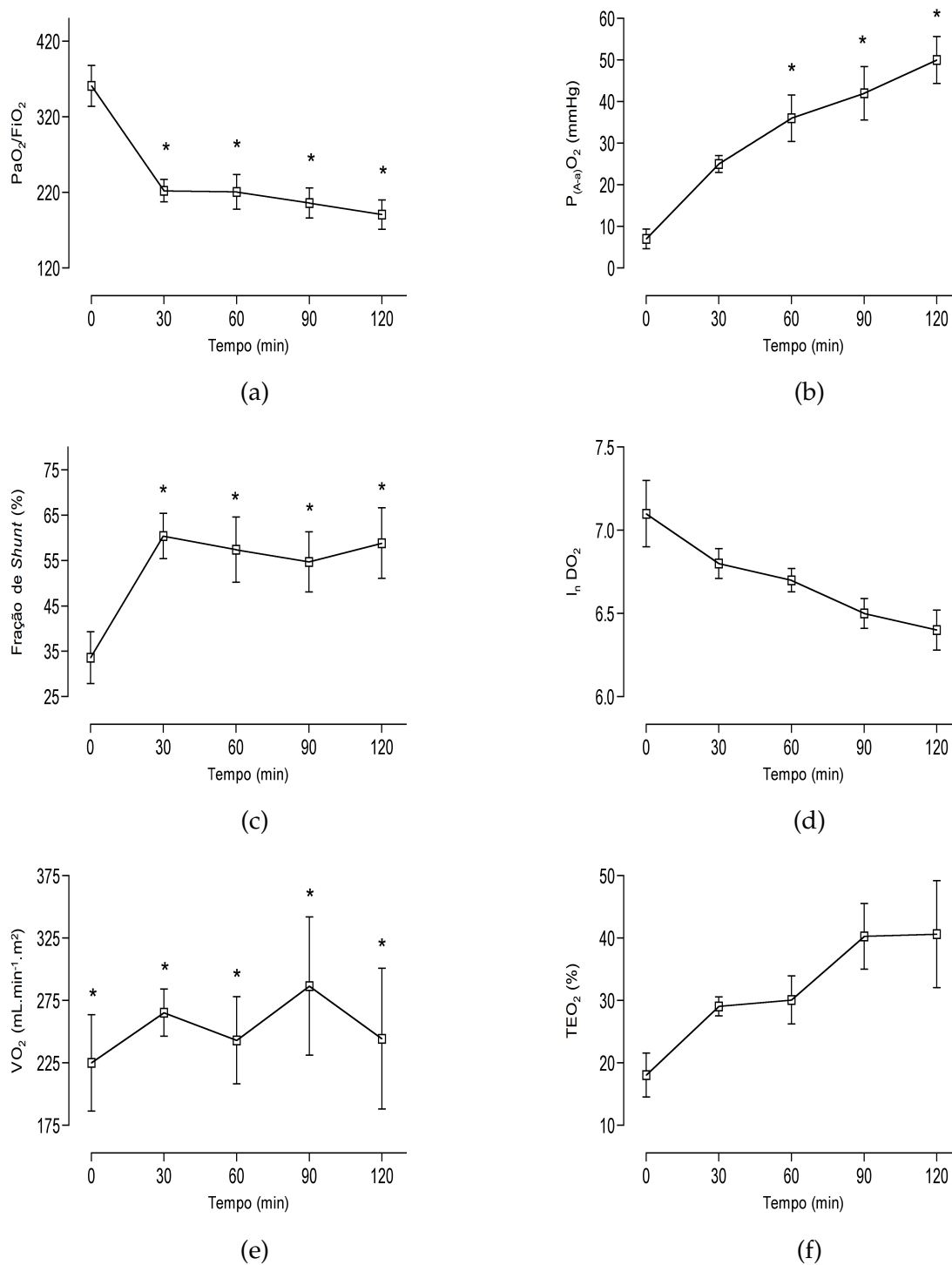


Figura 6: Evolução das variáveis gasométricas na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.

a) P_{aO_2}/F_{iO_2} : índice de oxigenação; b) $P_{A-a}O_2$: diferença alvéolo-arterial de oxigênio; c) \dot{Q}_s/\dot{Q}_t : fração de *shunt*; d) $I_n DO_2$: logaritmo neperiano da oferta de oxigênio; e) $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; f) TEO_2 : taxa de extração de oxigênio; * não há diferença significativa

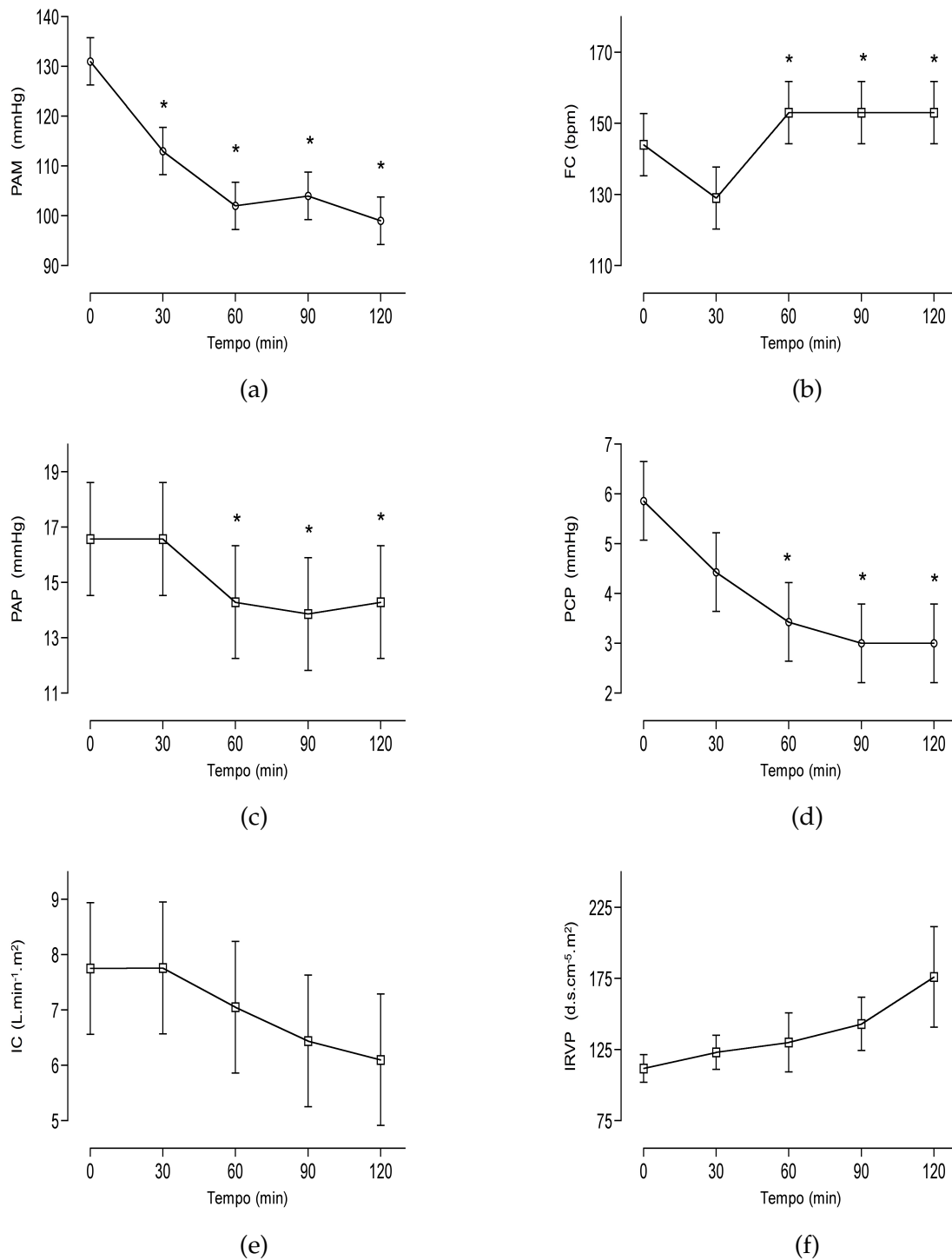


Figura 7: Evolução das variáveis hemodinâmicas na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.

a) PAM: pressão arterial média; b) FC: frequência cardíaca; c) PAP: pressão de artéria pulmonar; d) PCP: pressão de capilar pulmonar; e) IC: índice cardíaco; f) IRVP: índice de resistência vascular pulmonar; * não há diferença significativa

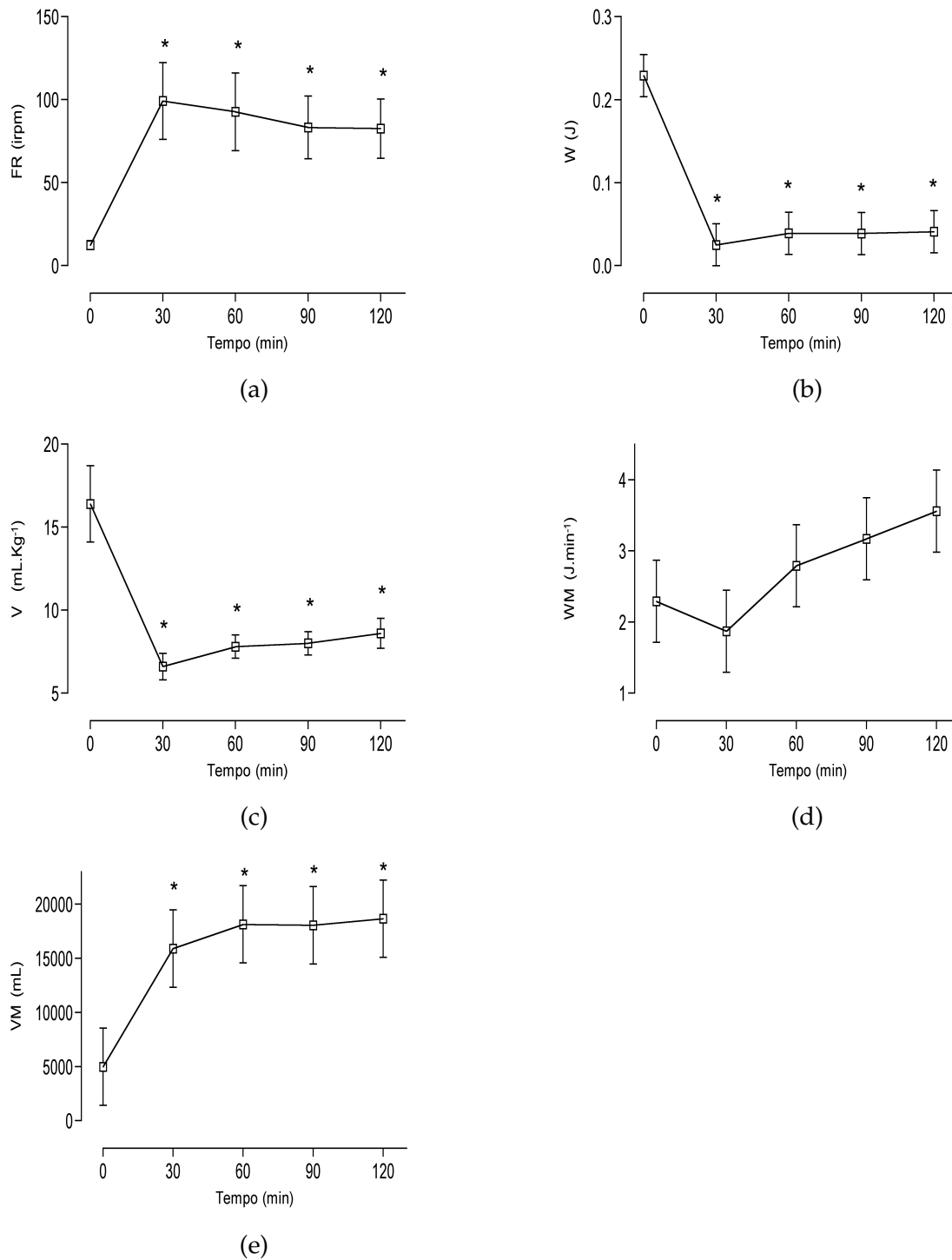


Figura 8: Evolução das variáveis da mecânica respiratória na lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico.

a) FR: frequência respiratória; b) W : trabalho respiratório; c) V : volume corrente por massa corporal; d) WM : trabalho respiratório por minuto; e) VM : volume minuto; * não há diferença significativa

4.2 Eficácia e segurança da ventilação mecânica com CFR®

Os resultados foram apresentados com média \pm DP. Testamos a primeira hipótese nula de que médias das variáveis hemodinâmicas e de troca gasosa, aferidas inicialmente (t_0), fossem iguais entre os grupos ventilados com o CFR®. Para tal, utilizamos o teste t de *Student*. Evidenciamos que em todas as variáveis de troca gasosa e hemodinâmicas, com exceção da FC ($p = 0,0057$), não houve diferença entre os grupos ventilados com o CFR® nos dois diferentes regimes de pressão (tabela 5).

Tabela 5: Comparações entre médias das variáveis de troca gasosa e hemodinâmicas, aferidas no tempo t_0 , nos grupos ventilados com CFR®.

Variáveis	CFR®	CFR®	p
	(PEEP 5)	(PEEP 10)	
	Média \pm DP	Média \pm DP	
PaO ₂ (mmHg)	63,2 \pm 13,2	72,9 \pm 18,3	0,3167
PaCO ₂ (mmHg)	38,7 \pm 5,1	46,7 \pm 13,5	0,2041
PaO ₂ /FiO ₂	300,7 \pm 62,7	347,0 \pm 87,1	0,3161
Q _s /Q _t (%)	34,0 \pm 13,5	30,8 \pm 17,4	0,7316
FC (bpm)	159,0 \pm 15,4	143,3 \pm 8,8	0,0057
PAM (mmHg)	120,3 \pm 23,4	128,2 \pm 30,5	0,6290
PAP (mmHg)	17,7 \pm 5,6	16,5 \pm 6,5	0,7469
PCP (mmHg)	6,8 \pm 2,6	5,0 \pm 2,3	0,2269
IC (L.min ⁻¹ .m ²)	6,0 \pm 0,4	7,6 \pm 2,3	0,1469

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação; Q_s/Q_t: fração de *shunt*; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar; IC: índice cardíaco.

As variáveis da mecânica respiratória foram submetidas ao mesmo teste t . Porém, a análise foi feita no tempo t_{0R} . Não foram aferidas as variáveis da mecânica respiratória no tempo t_0 porque optamos por metodologia de aferição de tais variáveis incompatível com ventilação espontânea. Com isso, a segunda hipótese nula, a de igualdade entre as médias das variáveis da mecânica pulmonar, nos dois grupos ventilados com o CFR®, revelou o volume corrente menor no grupo ventilado com PEEP de 10 cmH₂O. Obviamente também houve diferença significativa entre as médias dos valores de PEEP (tabela 6).

Tabela 6: Comparações entre médias das variáveis de mecânica respiratória, aferidas no tempo t_{0R} , nos grupos ventilados com CFR®.

Variáveis	CFR®	CFR®	<i>p</i>
	(PEEP 5)	(PEEP 10)	
	Média ± DP	Média ± DP	
\dot{V}_i (mL.s ⁻¹)	925,0 ± 392,6	930,5 ± 196,5	0,9761
P_{ao} (cmH ₂ O)	18,7 ± 3,2	21,1 ± 1,3	0,1174
V (mL)	718,0 ± 128,7	540,2 ± 113,5	0,0294
R_{sr} (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s).10 ⁻³	3,4 ± 2,5	2,6 ± 1,4	0,5177
C_{sr} (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	80,4 ± 38,2	53,4 ± 15,8	0,1411
R_l (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s).10 ⁻³	1,4 ± 1,1	5,5 ± 6,3	0,1866
C_l (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	191,6 ± 67,0	197,5 ± 145,5	0,9299
PEEP (cmH ₂ O)	5,6 ± 0,7	10,8 ± 1,1	<0,0001

\dot{V}_i : fluxo inspiratório; P_{ao} : pressão de abertura de via aérea; V: volume corrente; R_{sr} : resistência do sistema respiratório; C_{sr} : complacência do sistema respiratório; R_l : resistência pulmonar; C_l : complacência pulmonar; PEEP: pressão positiva ao final da expiração.

A terceira hipótese nula, a de igualdade entre as alterações de cada uma das variáveis de t_0 a t_{0R} , nos dois grupos ventilados com o CFR®, foi estudada por meio de ajustes de modelos lineares mistos de estruturas de variâncias e covariâncias. Contrastamos a estrutura de variâncias simétrica com as estruturas encontradas na análise de cada variável. Através do teste da razão de verossimilhança escolhemos a estrutura de variâncias e covariâncias que melhor se adequou. O mesmo fizemos com relação à variação de t_{0R} a t_{90R} e de t_{90R} a t_{120R} . Ou seja, testamos a hipótese nula de que alterações nestes segmentos fossem iguais entre os dois grupos ventilados com o CFR®. Observamos que, em todas as variáveis estudadas, não houve diferença significativa entre os grupos ventilados com o CFR® em regimes pressóricos distintos, a não ser em relação a $PaCO_2$, no segmento $\overline{t_{0R}t_{90R}}$ ($p = 0,0057$), e ao \dot{Q}_s/\dot{Q}_t , no segmento $\overline{t_{90R}t_{120R}}$ ($p = 0,0037$). Tais análises podem ser visualizadas na tabela 7.

Tabela 7: *p* valor de comparações entre regimes pressóricos no CFR®, das alterações das variáveis de troca gasosa, hemodinâmica e mecânica respiratória, entre segmentos $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$ e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$.

CFR® (PEEP 5) X CFR® (PEEP 10)			
Variáveis	$\overline{t_0 t_{0R}}$	$\overline{t_{0R} t_{90R}}$	$\overline{t_{90R} t_{120R}}$
PaO ₂ (mmHg)	0,8254	0,9980	0,1958
PaCO ₂ (mmHg)	0,6601	0,0057	0,3583
PaO ₂ /FiO ₂	0,3700	0,9980	0,1967
Q̇s/Q̇t (%)	0,8613	0,2455	0,0037
FC (bpm)	0,8147	0,9935	0,2209
PAM (mmHg)	0,2675	0,7452	0,0655
PAP (mmHg)	0,0524	0,1501	0,1903
PCP (mmHg)	0,1146	0,2791	0,4818
IC (L.min ⁻¹ .m ²)	0,1578	0,3033	0,6225
V̇ _i (mL/s)	-	0,5734	0,2601
P _{ao} (cmH ₂ O)	-	0,6068	0,9674
V (mL)	-	0,7947	0,1331
R _{sr} (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,0701	0,3278
C _{sr} (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,6871	0,7124
R _l (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,1088	0,8679
C _l (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,3164	0,3278
PEEP (cmH ₂ O)	-	0,9568	0,7964

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação; Q̇s/Q̇t: fração de *shunt*; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar; IC: índice cardíaco; V̇_i: fluxo inspiratório; P_{ao}: pressão de abertura de via aérea; V: volume corrente; R_{sr}: resistência do sistema respiratório; C_{sr}: complacência do sistema respiratório; R_l: resistência pulmonar; C_l: complacência pulmonar; PEEP: pressão positiva ao final da expiração.

A quarta hipótese nula, a de igualdade entre as médias das variáveis aferidas entre t_0 e t_{0R} , entre t_{0R} e t_{90R} , e entre t_{90R} e t_{120R} , nos grupos ventilados com CFR®, foi estudada utilizando-se também os ajustes de modelos lineares mistos de estruturas de variâncias e covariâncias. Estes resultados podem ser visualizados na tabela 8.

Tabela 8: *p* valor de comparações intra-grupos, nos ventilados com CFR®.

CFR® P _{ao} 20 cmH ₂ O e PEEP 5 cmH ₂ O				
	Variáveis	t ₀ x t _{0R}	t _{0R} x t _{90R}	t _{90R} x t _{120R}
Troca gasosa	PaO ₂ (mmHg)	<0,0001	<0,0001	0,4324
	PaCO ₂ (mmHg)	0,0042	0,4193	0,7045
	PaO ₂ /FiO ₂	0,2639	<0,0001	0,4335
	Q̇ _s /Q̇ _t (%)	0,0017	0,0256	1,0000
Hemodinâmica	FC (bpm)	0,5096	0,8010	0,9386
	PAM (mmHg)	0,1346	0,0776	0,2764
	PAP (mmHg)	0,0408	0,3232	0,4486
	PCP (mmHg)	0,3612	0,2308	0,1272
	IC (L.min ⁻¹ .m ²)	0,0054	0,0016	0,3730
Mecânica respiratória	V̇ _i (mL/s)	-	0,3330	0,4889
	P _{ao} (cmH ₂ O)	-	0,5924	0,7820
	V (mL)	-	0,0058	0,0198
	R _{sr} (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,6000	0,3796
	C _{sr} (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,0110	0,2968
	R _l (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,6143	0,8144
	C _l (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,8354	0,8320
	PEEP (cmH ₂ O)	-	0,2784	0,5340
CFR® P _{ao} 20 cmH ₂ O e PEEP 10 cmH ₂ O				
	Variáveis	t ₀ x t _{0R}	t _{0R} x t _{90R}	t _{90R} x t _{120R}
Troca gasosa	PaO ₂ (mmHg)	<0,0001	<0,0001	0,0142
	PaCO ₂ (mmHg)	0,0167	<0,0001	0,1024
	PaO ₂ /FiO ₂	0,8842	<0,0001	0,0144
	Q̇ _s /Q̇ _t (%)	0,0029	0,0006	0,0002
Hemodinâmica	FC (bpm)	0,3260	0,8098	0,0993
	PAM (mmHg)	0,0049	0,8662	0,1121
	PAP (mmHg)	0,4733	0,3232	0,2583
	PCP (mmHg)	0,0040	0,7393	0,5054
	IC (L.min ⁻¹ .m ²)	<0,0001	0,0422	0,1010
Mecânica respiratória	V̇ _i (mL/s)	-	0,8597	0,3610
	P _{ao} (cmH ₂ O)	-	0,8470	0,7381
	V (mL)	-	0,0132	0,7496
	R _{sr} (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,0042	0,0316
	C _{sr} (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,0372	0,5930
	R _l (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,0093	0,6264
	C _l (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,1122	0,1128
	PEEP (cmH ₂ O)	-	0,2473	0,3283

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação; Q̇_s/Q̇_t: fração de *shunt*; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; IC: índice cardíaco; V̇_i: fluxo inspiratório; P_{ao}: pressão de abertura de via aérea; V: volume corrente; R_{sr}: resistência do sistema respiratório; C_{sr}: complacência do sistema respiratório; R_l: resistência pulmonar; C_l: complacência pulmonar; PEEP: pressão positiva ao final da expiração.

Os valores das médias \pm DP das variáveis de troca gasosa podem ser visualizados na tabela 16, das variáveis hemodinâmicas na tabela 17, e das propriedades da mecânica pulmonar na tabela 18.

A evolução temporal das variáveis de troca gasosa podem ser visualizadas na figura 12, das variáveis hemodinâmicas na figura 13, e da mecânica respiratória na figura 14.

4.3 Estudo comparativo da ventilação com CFR[®] e ventilador microprocessado

Os resultados foram apresentados com média \pm DP. Aqui também, como no estudo anterior, testamos a primeira hipótese nula de que variáveis hemodinâmicas e de troca gasosa, aferidas no tempo t_0 , fossem iguais entre os cinco grupos. Contudo, como aqui analisamos 6 grupos, utilizamos o teste de análise de variância. Antes, utilizamos o teste de Levene para estudar a homogeneidade de variância. Somente a PAM não passou nesse teste, necessitando sofrer transformação logarítmica para base natural. Em todas as variáveis estudadas não houve diferença entre as médias das variáveis dos grupos ventilados espontaneamente, ventilados com o CFR[®] e ventilados com ventilador microprocessado (tabela 9).

Tabela 9: Comparações entre médias das variáveis de troca gasosa e hemodinâmicas, aferidas no tempo t_0 , nos grupos ventilados espontaneamente, com CFR® e com ventilador microprocessado.

Variáveis	Espontâneo		CFR® (PEEP 5)		CFR® (PEEP 10)		Oxylog® (PEEP 5)		Oxylog® (PEEP 10)		p
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP		
PaO ₂ (mmHg)	75,8 ± 15,0	63,2 ± 13,2	72,9 ± 18,3	72,4 ± 3,9	80,9 ± 9,0	0,2484					
PaCO ₂ (mmHg)	43,6 ± 8,9	38,7 ± 5,1	46,7 ± 13,4	42,8 ± 6,7	36,7 ± 9,0	0,3612					
PaO ₂ /FiO ₂	360,8 ± 71,5	300,7 ± 62,7	347,0 ± 87,1	344,6 ± 18,4	385,2 ± 42,8	0,2478					
Q̇s/Q̇t (%)	33,6 ± 15,1	34,0 ± 13,4	30,8 ± 17,4	24,6 ± 6,5	19,3 ± 11,1	0,2863					
FC (bpm)	144,6 ± 24,1	159,0 ± 15,4	143,3 ± 8,8	168,4 ± 27,5	158,8 ± 12,9	0,1523					
I _n PAM	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,2	5,0 ± 0,1	4,9 ± 0,1	0,3959					
PAP (mmHg)	16,6 ± 6,1	17,7 ± 5,6	16,5 ± 6,5	16,8 ± 1,5	18,0 ± 1,8	0,9762					
PCP (mmHg)	5,9 ± 1,9	6,8 ± 2,6	5,0 ± 2,3	4,4 ± 1,3	4,5 ± 0,5	0,1817					
IC (L.min ⁻¹ .m ²)	7,8 ± 3,2	6,0 ± 0,4	7,6 ± 2,3	8,8 ± 1,2	7,2 ± 1,6	0,2749					

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação; Q̇s/Q̇t: fração de *shunt*; FC: frequência cardíaca; I_nPAM: logaritmo neperiano da pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar; IC: índice cardíaco.

A segunda hipótese nula, de igualdade entre médias de variáveis da mecânica respiratória entre os quatro grupos, foi estudada também por meio de análise de variância. Todas as variáveis passaram no teste de Levene. Para o \dot{V}_i ($p = 0,0001$), o V ($p = 0,0001$), e a PEEP ($p = 0,0001$), foram rejeitadas a hipótese nula. Com isso, para essas três variáveis, houve necessidade de realizarmos o teste de comparação múltipla de Tukey (tabela 10). No caso do \dot{V}_i , os dois grupos ventilados pelo CFR[®] são diferentes dos ventilados pelo microprocessado. No V , não há diferença entre os grupos ventilados com PEEP de 10 cmH₂O, porém esses são diferentes dos grupos ventilados com o CFR[®] e com o microprocessado com com PEEP de 5 cmH₂O. E no caso do PEEP, obviamente os ventilados com PEEP de 5 são diferentes dos ventilados com PEEP de 10 cmH₂O.

Tabela 10: Comparações entre médias das variáveis de mecânica respiratória, aferidas no tempo t_{0R} , nos grupos ventilados com CFR[®] e com ventilador microprocessado.

Variáveis	CFR [®]	CFR [®]	Oxylog [®]	Oxylog [®]	<i>p</i>
	(PEEP 5)	(PEEP 10)	(PEEP 5)	(PEEP 10)	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
\dot{V}_i (mL/s)	925,0 ± 392,6	930,5 ± 196,5	364,6 ± 22,9	371,5 ± 29,4	0,0001
P_{ao} (cmH ₂ O)	18,7 ± 3,2	21,1 ± 1,3	19,7 ± 1,7	20,9 ± 0,8	0,1590
V (mL)	718,0 ± 128,7	540,2 ± 113,5	382,8 ± 38,0	428,8 ± 45,8	0,0001
R_{sr} (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s).10 ⁻³	3,4 ± 2,5	2,6 ± 1,4	2,5 ± 0,5	3,1 ± 0,9	0,7560
C_{sr} (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	80,4 ± 38,2	53,4 ± 15,8	56,6 ± 10,2	63,1 ± 20,8	0,2580
R_l (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s).10 ⁻³	1,4 ± 1,1	5,5 ± 6,3	3,3 ± 1,1	3,0 ± 2,1	0,3002
C_l (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	191,6 ± 67,0	197,5 ± 145,5	139,0 ± 39,9	170,9 ± 71,5	0,7241
PEEP (cmH ₂ O)	5,6 ± 0,7	10,8 ± 1,1	6,1 ± 0,8	10,3 ± 0,4	0,0001

\dot{V}_i : fluxo inspiratório; P_{ao} : pressão de abertura de via aérea; V : volume corrente; R_{sr} : resistência do sistema respiratório; C_{sr} : complacência do sistema respiratório; R_l : resistência pulmonar; C_l : complacência pulmonar; PEEP: pressão positiva ao final da expiração.

Para a terceira hipótese nula, de que as alterações de cada uma das variáveis estudadas de t_0 a t_{0R} fossem iguais nos quatro grupos ventilados, utilizamos ajustes de modelos lineares mistos de estruturas de variâncias e covariâncias. O modelo com componente simétrico da matriz de variâncias e covariâncias foi contrastado com modelos em que tais componentes foram diferentes. Utilizamos o teste da razão de verossimilhança para escolher

a estrutura de variâncias e covariâncias que melhor se adequou aos dados. As estruturas encontradas encontram-se na tabela 11. O mesmo fizemos com relação à variação de t_{0R} a t_{90R} e de t_{90R} a t_{120R} . As comparações foram assim emparelhadas: a) CFR[®] com PEEP de 5 cmH₂O e CFR[®] com PEEP de 10 cmH₂O; b) CFR[®] com PEEP de 5 cmH₂O e ventilador microprocessado com PEEP de 5 cmH₂O; c) ventilador microprocessado com PEEP de 5 cmH₂O e com PEEP de 10 cmH₂O; e d) CFR[®] com PEEP de 10 cmH₂O e ventilador microprocessado com PEEP de 10 cmH₂O. Os p valores das comparações das variáveis de troca gasosa se encontram na tabela 12, das variáveis hemodinâmicas na tabela 13, e das variáveis das propriedades da mecânica respiratória na tabela 14.

Tabela 11: Teste da razão de verossimilhança entre estrutura de variâncias e covariâncias simétrica e estruturas encontradas.

	Variáveis	t_0t_{0R}	$t_{0R}t_{90R}$	$t_{90R}t_{120R}$
Troca gasosa	PaO₂	< 0,05	NS	NS
	PaCO₂	NS	< 0,05	NS
	PaO₂/FiO₂	NS	NS	NS
	Qs/Qt	< 0,05	NS	NS
Hemodinâmica	FC	NS	NS	< 0,05
	PAM	NS	NS	NS
	PAP	NS	NS	NS
	PCP	NS	NS	NS
	IC	NS	NS	NS
Mecânica respiratória	V_i	-	< 0,05	< 0,05
	P_{ao}	-	< 0,05	NS
	V	-	< 0,05	NS
	R_{sr}	-	< 0,05	NS
	C_{sr}	-	NS	NS
	R_l	-	< 0,05	NS
	C_l	-	< 0,05	< 0,05
	PEEP	-	NS	NS

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação; Qs/Qt: fração de *shunt*; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; IC: índice cardíaco; V_i: fluxo inspiratório; P_{ao}: pressão de abertura de via aérea; V: volume corrente; R_{sr}: resistência do sistema respiratório; C_{sr}: complacência do sistema respiratório; R_l: resistência pulmonar; C_l: complacência pulmonar; PEEP: pressão positiva ao final da expiração; < 0,05: significativo – não estruturada; NS: não significativo – simétrica.

Tabela 12: *p* valor de comparações entre ventiladores e regimes pressóricos, das alterações das variáveis de troca gasosa, entre segmentos t_0t_{0R} , $t_{0R}t_{90R}$ e $t_{90R}t_{120R}$.

Variáveis de troca gasosa				
Variáveis	Comparações	t_0t_{0R}	$t_{0R}t_{90R}$	$t_{90R}t_{120R}$
PaO ₂ (mmHg)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,8254	0,9980	0,1958
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,0360	0,3434	0,0935
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,1671	0,8146	0,7842
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,2922	0,2209	0,0025
PaCO ₂ (mmHg)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,6601	0,0057	0,3583
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,0016	0,9477	0,8961
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,5178	0,1446	0,1288
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,0139	0,1624	0,0232
PaO ₂ /FiO ₂	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,3700	0,9980	0,1967
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,3612	0,3431	0,0954
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,1123	0,8153	0,7795
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,8800	0,2209	0,0025
Q _s /Q _t (%)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,8613	0,2455	0,0037
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,8333	0,5907	0,5888
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,7724	0,9133	0,3347
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,7270	0,1144	0,0013

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação; Q_s/Q_t: fração de *shunt*.

Tabela 13: *p* valor de comparações entre ventiladores e regimes pressóricos, das alterações das variáveis hemodinâmicas, entre segmentos $\overline{t_0t_{0R}}$, $\overline{t_{0R}t_{90R}}$ e $\overline{t_{90R}t_{120R}}$.

Variáveis hemodinâmicas				
Variáveis	Comparações	$\overline{t_0t_{0R}}$	$\overline{t_{0R}t_{90R}}$	$\overline{t_{90R}t_{120R}}$
FC (bpm)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,8147	0,9935	0,2209
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,6961	0,4741	0,8186
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,2599	0,6316	0,5142
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,3115	0,7954	0,0994
PAM (mmHg)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,2675	0,2452	0,0655
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,8244	0,0128	0,4137
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,3106	0,0426	0,8186
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,8542	0,5587	0,1885
PAP (mmHg)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,0524	0,1501	0,1903
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,0992	0,1048	0,6553
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,3931	0,4871	0,5268
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,5139	0,6533	0,8072
PCP (mmHg)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,1146	0,2791	0,4818
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,0934	0,4662	0,3992
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,0864	0,8928	0,3955
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,0498	0,6385	0,4803
IC (L.min ⁻¹ .m ²)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,1578	0,3033	0,6225
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,6959	0,8793	0,7579
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,9931	0,7867	0,6898
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,3091	0,2508	0,6667

FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar; IC: índice cardíaco.

Tabela 14: *p* valor de comparações entre ventiladores e regimes pressóricos, das alterações das variáveis da mecânica respiratória, entre segmentos $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$ e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$.

Variáveis da mecânica respiratória			
Variáveis	Comparações	$\overline{t_{0R} t_{90R}}$	$\overline{t_{90R} t_{120R}}$
\dot{V}_i (mL.s ⁻¹)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,5734	0,2601
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,5069	0,5775
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,9819	0,9258
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,9116	0,6455
P_{ao} (cmH ₂ O)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,6068	0,9674
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,1295	0,6336
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,0557	0,4958
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,9619	0,7964
V (mL)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,7947	0,1331
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,2165	0,1610
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,9813	0,7450
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,3060	0,7624
R_{sr} (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,0701	0,3278
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,0111	0,7746
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,2197	0,8231
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,7678	0,2975
C_{sr} (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,6871	0,7124
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,1186	0,2271
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,1309	0,3892
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,7296	0,9915
R_l (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,1088	0,8679
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,9454	0,7901
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,8077	0,7981
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,0771	0,8506
C_l (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,3164	0,3278
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,3851	0,5865
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,7576	0,7801
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,8191	0,4755
PEEP (cmH ₂ O)	CFR [®] (PEEP 5) x CFR [®] (PEEP 10)	0,9568	0,7964
	CFR [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 5)	0,8901	0,7217
	Oxylog [®] (PEEP 5) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,2797	0,6100
	CFR [®] (PEEP 10) x Oxylog [®] (PEEP 10)	0,1870	0,9239

\dot{V}_i : fluxo inspiratório; P_{ao} : pressão de abertura de via aérea; V: volume corrente; R_{sr} : resistência do sistema respiratório; C_{sr} : complacência do sistema respiratório; R_l : resistência pulmonar; C_l : complacência pulmonar; PEEP: pressão positiva ao final da expiração.

A quarta hipótese nula, que se refere a igualdade das médias das variáveis intra-grupos, nos ventilados pelo ventilador microprocessado, foi estudada utilizando os ajustes de modelos lineares mistos de estruturas de variâncias e covariâncias. Os *p* valores podem

ser visualizados na tabela 15.

Tabela 15: *p* valor de comparações intra-grupos, nos ventilados com ventilador microprocessado.

Oxylog® P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 5 cmH₂O				
	Variáveis	t₀ x t_{0R}	t_{0R} x t_{90R}	t_{90R} x t_{120R}
Troca gasosa	PaO₂ (mmHg)	<0,0001	0,0001	0,1137
	PaCO₂ (mmHg)	0,0603	0,4094	0,6018
	PaO₂/FiO₂	0,0318	<0,0001	0,1164
	Q_s/Q_t (%)	0,0066	0,1580	0,4656
Hemodinâmica	FC (bpm)	0,2642	0,2366	0,8087
	PAM (mmHg)	0,0996	0,0579	0,9406
	PAP (mmHg)	0,7350	0,0044	0,8997
	PCP (mmHg)	0,0043	0,9032	0,7141
	IC (L.min ⁻¹ .m ²)	0,0030	0,0053	0,6485
Mecânica respiratória	V̇_i (mL/s)	-	0,9928	0,9032
	P_{ao} (cmH ₂ O)	-	0,0160	0,3731
	V (mL)	-	0,2833	0,7328
	R_{sr} (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,0004	0,6736
	C_{sr} (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,7224	0,4858
	R_l (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,5809	0,8856
	C_l (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,1788	0,3485
	PEEP (cmH ₂ O)	-	0,4173	0,9301
Oxylog® P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 10 cmH₂O				
	Variáveis	t₀ x t_{0R}	t_{0R} x t_{90R}	t_{90R} x t_{120R}
Troca gasosa	PaO₂ (mmHg)	<0,0001	0,0001	0,0381
	PaCO₂ (mmHg)	0,2407	0,0049	0,0921
	PaO₂/FiO₂	0,9458	<0,0001	0,0385
	Q_s/Q_t (%)	0,0090	0,0922	0,5219
Hemodinâmica	FC (bpm)	0,6493	0,5452	0,4820
	PAM (mmHg)	0,0027	0,3239	0,7961
	PAP (mmHg)	0,1108	0,0222	0,4245
	PCP (mmHg)	<0,0001	0,7393	0,1065
	IC (L.min ⁻¹ .m ²)	0,0014	0,0011	0,2818
Mecânica respiratória	V̇_i (mL/s)	-	0,9811	0,7863
	P_{ao} (cmH ₂ O)	-	0,9001	0,9757
	V (mL)	-	0,2283	0,9136
	R_{sr} (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,0108	0,4309
	C_{sr} (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,0131	0,6033
	R_l (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s)	-	0,8058	0,8244
	C_l (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	-	0,0607	0,5343
	PEEP (cmH ₂ O)	-	0,4670	0,3970

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação; Q_s/Q_t: fração de *shunt*; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; IC: índice cardíaco; V̇_i: fluxo inspiratório; P_{ao}: pressão de abertura de via aérea; V: volume corrente; R_{sr}: resistência do sistema respiratório; C_{sr}: complacência do sistema respiratório; R_l: resistência pulmonar; C_l: complacência pulmonar; PEEP: pressão positiva ao final da expiração.

A quinta hipótese nula foi a de igualdade entre as médias da relação peso L/S. Por meio de análise de variância comparamos as médias da relação peso L/S entre os quatro grupos ventilados, o grupo controle, e o grupo de ventilação espontânea. O teste de Levene revelou que a amostra não era homogênea. Com isso, uma transformação logarítmica foi empregada. Rejeitamos a hipótese nula ($p = 0,00018$) e o teste de Tukey revelou que o grupo ventilado pelo CFR[®] com PEEP de 10 cmH₂O apresentou a relação peso L/S maior que os demais, e que o grupo controle, apresentou a relação menor que os demais. Os valores da relação peso L/S podem ser visualizados na figura 9.

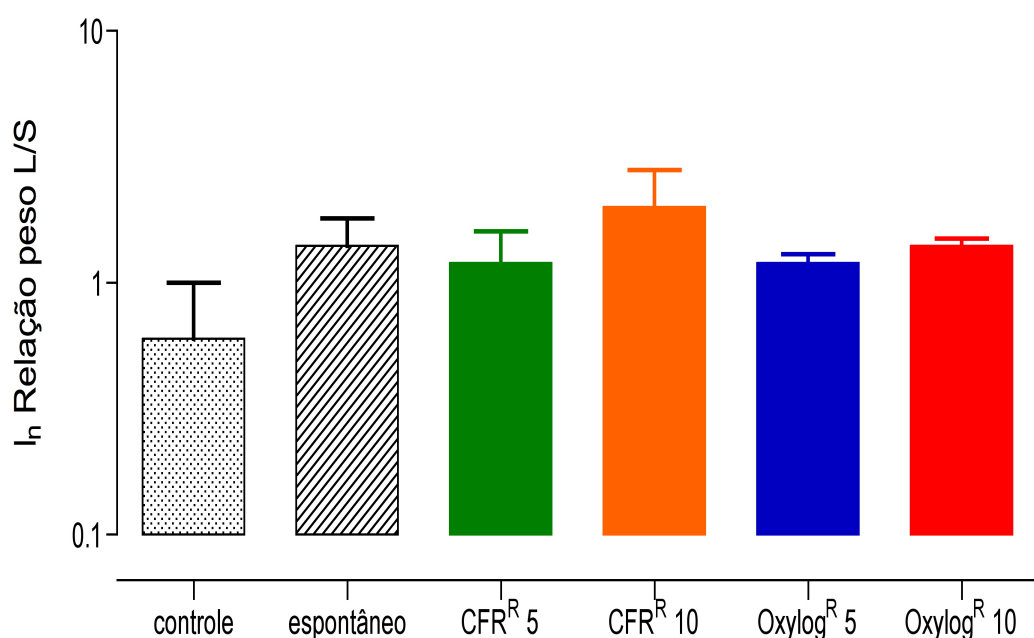


Figura 9: Análise da relação peso L/S dos grupos controle, espontâneo, ventilados com CFR[®] e ventilados com ventilador microprocessado.

A sexta hipótese nula foi a de igualdade entre as médias das variáveis da análise morfométrica entre os seis grupos. Utilizamos o teste do χ^2 a fim de comparar áreas normais, colapsadas e hiperinsufladas, dos mesmos 6 grupos. Observamos associação entre grupos ($p = 0,0013$). Na análise de resíduos obtemos o sentido dessa associação. Resíduos padroni-

zados maiores ou menores que 1,96 estão direta ou inversamente associados. Portanto, os grupos com ventilação espontânea e o ventilado com aparelho microprocessado com PEEP de 5 cmH₂O estão mais associados à áreas colapsadas. Enquanto que o grupo ventilado pelo CFR[®] com PEEP 10 cmH₂O está mais associado à áreas normais. Quanto aos grupos controle, ventilados com o aparelho microprocessado com PEEP de 10 cmH₂O e com o CFR[®] com PEEP de 5 cmH₂O, nada pode ser afirmado (figura 10). As fotos da morfologia dos seis grupos estudados podem ser visualizadas na figura 11.

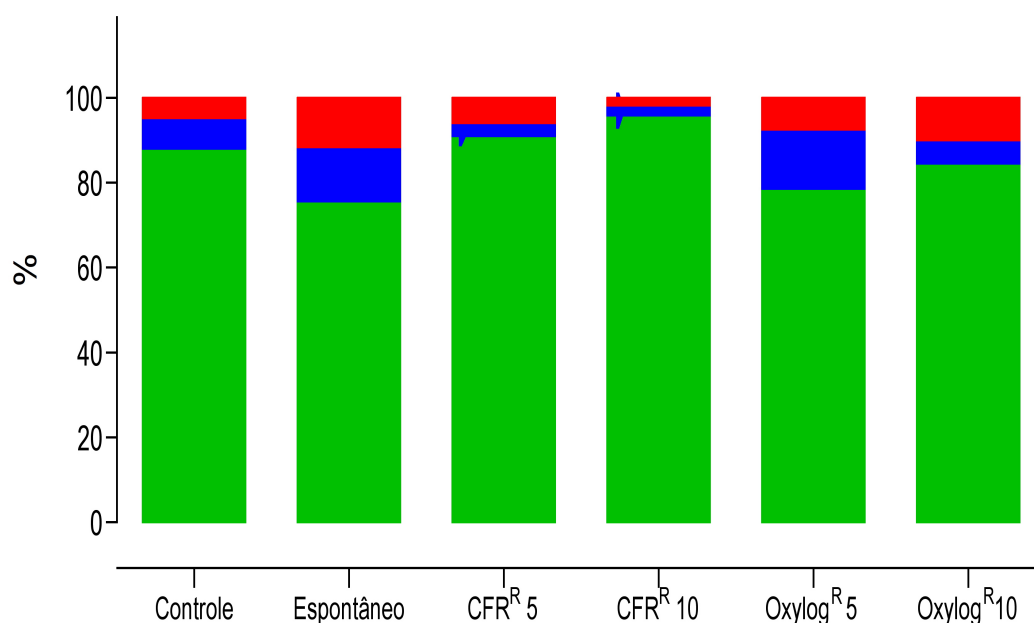
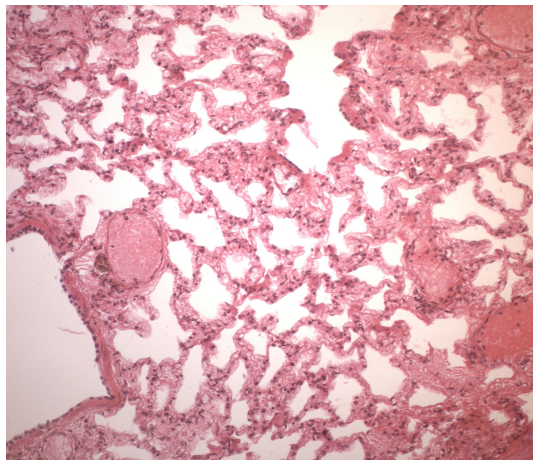
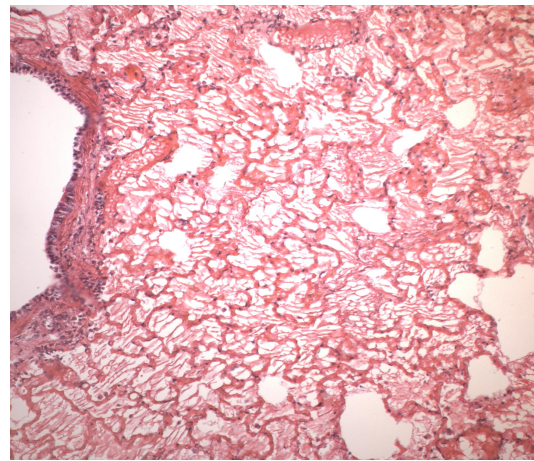


Figura 10: Análise da morfometria dos grupos controle, espontâneo, ventilados com CFR[®] e ventilados com ventilador microprocessado.

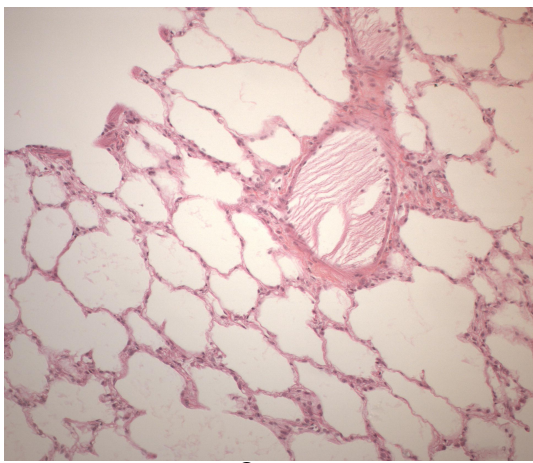
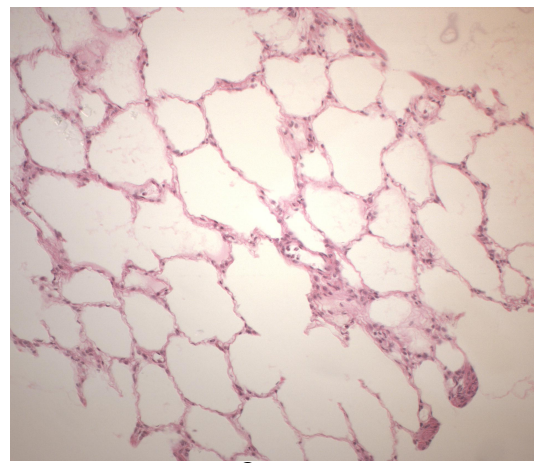
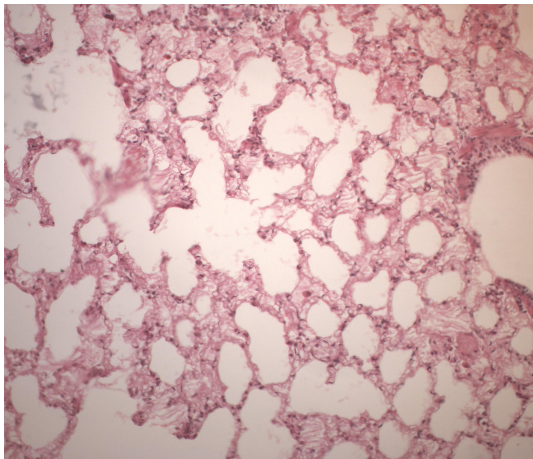
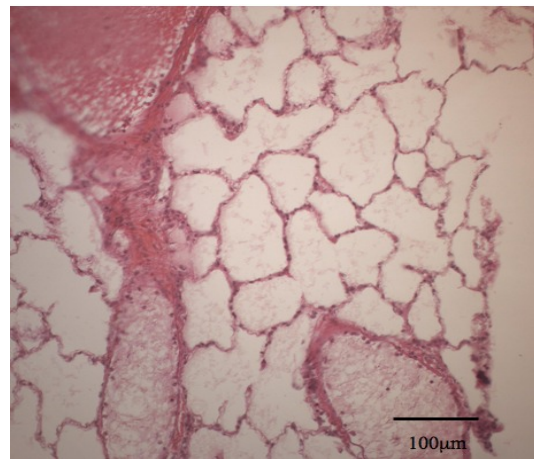
Controle: grupo sem LPA; Espontâneo: grupo ventilado espontaneamente; CFR[®] 5: ventilado com PEEP de 5 cmH₂O; CFR[®] 10: ventilado com PEEP de 10 cmH₂O; Oxylog[®] 5: ventilado com microprocessado com PEEP de 5 cmH₂O; Oxylog[®] 10: ventilado com microprocessado com PEEP de 10 cmH₂O; verde: área normal; azul: área colapsada; vermelho: área hiperinsuflada, definida por diâmetro alveolar maior que 120 μ m.



(a: controle)



(b: espontâneo)

(c: CFR® PEEP 5 cmH₂O)(d: CFR® PEEP 10 cmH₂O)(e: Oxylog® PEEP 5 cmH₂O)(f: Oxylog® PEEP 10 cmH₂O)

a) Grupo controle; b) Grupo de ventilação espontânea; c) Grupo ventilado pelo CFR® com PEEP de 5 cmH₂O; d) Grupo ventilado pelo CFR® com PEEP de 10 cmH₂O; e) Grupo ventilado pelo ventilador microprocessado com PEEP de 5 cmH₂O; f) Grupo ventilado pelo ventilador microprocessado com PEEP de 10 cmH₂O.

Figura 11: Histologia pulmonar dos grupos estudados.

Por fim, a sétima hipótese, a de igualdade entre as evoluções da PaO₂/FiO₂ foi estudada por ajustes de modelos de regressão de efeitos mistos (MRM). Observamos que a evolução temporal da PaO₂/FiO₂ foi semelhante entre os cinco grupos, o de ventilação espontânea, os ventilados com o CFR[®], e os ventilados com o ventilador microprocessado ($p = 0,3311$). A evolução temporal de tal variável, entre os cinco grupos estudados, pode ser visualizada na letra c da figura 12.

Os valores das médias \pm DP das variáveis de troca gasosa, podem ser visualizados na tabela 16, das variáveis hemodinâmicas na tabela 17, e das propriedades da mecânica pulmonar na tabela 18.

A evolução temporal das variáveis de troca gasosa podem ser visualizadas na figura 12, das variáveis hemodinâmicas na figura 13, e da mecânica respiratória na figura 14.

Tabela 16: Valores médios das variáveis de troca gasosa, nos tempos t_0 , t_{0R} , t_{90R} e t_{120R} , nos grupos ventilados.

Variáveis de troca gasosa					
		t_0	t_{0R}	t_{90R}	t_{120R}
PaO ₂ (mmHg)	CFR [®] (PEEP 5)	63,2 \pm 13,2	340,0 \pm 78,3	106,3 \pm 49,3	115,7 \pm 51,1
	CFR [®] (PEEP10)	72,9 \pm 18,3	342,0 \pm 84,9	108,4 \pm 13,9	139,8 \pm 26,6
	Oxylog [®] (PEEP 5)	72,4 \pm 3,9	431,2 \pm 35,6	244,2 \pm 55,9	223,0 \pm 42,7
	Oxylog [®] (PEEP 10)	80,9 \pm 4,7	387,5 \pm 30,7	211,9 \pm 52,2	186,0 \pm 57,0
PaCO ₂ (mmHg)	CFR [®] (PEEP 5)	38,7 \pm 5,1	27,3 \pm 5,1	39,0 \pm 9,7	41,0 \pm 11,5
	CFR [®] (PEEP10)	46,7 \pm 13,5	37,5 \pm 6,1	111,5 \pm 46,1	120,5 \pm 39,8
	Oxylog [®] (PEEP 5)	42,8 \pm 6,7	50,4 \pm 17,2	63,5 \pm 11,6	66,5 \pm 10,8
	Oxylog [®] (PEEP 10)	36,7 \pm 9,0	40,9 \pm 12,2	85,9 \pm 64,9	76,7 \pm 56,5
PaO ₂ /FiO ₂	CFR [®] (PEEP 5)	300,7 \pm 62,7	340,0 \pm 78,3	106,3 \pm 49,3	115,7 \pm 51,0
	CFR [®] (PEEP10)	347,0 \pm 87,1	342,0 \pm 84,9	108,4 \pm 13,9	139,8 \pm 26,6
	Oxylog [®] (PEEP 5)	344,6 \pm 18,4	431,2 \pm 35,6	244,2 \pm 56,0	223,2 \pm 42,8
	Oxylog [®] (PEEP 10)	385,2 \pm 42,8	387,5 \pm 30,7	211,9 \pm 52,2	186,0 \pm 57,0
Q _s /Q _t (%)	CFR [®] (PEEP 5)	34,0 \pm 13,5	15,5 \pm 7,8	27,8 \pm 13,0	27,8 \pm 16,2
	CFR [®] (PEEP10)	30,8 \pm 17,4	13,6 \pm 4,6	34,6 \pm 16,2	23,1 \pm 10,2
	Oxylog [®] (PEEP 5)	24,6 \pm 6,5	7,7 \pm 2,5	15,9 \pm 5,7	13,9 \pm 4,1
	Oxylog [®] (PEEP 10)	19,3 \pm 11,1	4,6 \pm 1,4	13,7 \pm 5,5	15,3 \pm 6,2

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação; Q_s/Q_t: fração de *shunt*.

Tabela 17: Valores médios das variáveis hemodinâmicas, nos tempos t_0 , t_{0R} , t_{90R} e t_{120R} , nos grupos ventilados.

Variáveis hemodinâmicas					
		t_0	t_{0R}	t_{90R}	t_{120R}
FC (bpm)	CFR® (PEEP 5)	159,0 ± 15,4	153,7 ± 9,0	150,0 ± 15,0	149,1 ± 22,0
	CFR® (PEEP10)	143,3 ± 8,8	135,3 ± 21,1	131,8 ± 64,9	151,2 ± 19,8
	Oxylog® (PEEP 5)	168,4 ± 27,5	158,4 ± 22,2	139,2 ± 7,1	142,2 ± 16,4
	Oxylog® (PEEP 10)	158,8 ± 12,9	162,5 ± 27,5	153,7 ± 10,0	145,7 ± 12,5
PAM (mmHg)	CFR® (PEEP 5)	120,3 ± 23,4	105,5 ± 30,8	80,0 ± 16,6	94,4 ± 23,2
	CFR® (PEEP10)	128,2 ± 30,5	98,0 ± 22,4	95,7 ± 30,3	75,5 ± 47,3
	Oxylog® (PEEP 5)	143,8 ± 16,7	102,4 ± 56,8	132,6 ± 12,6	131,6 ± 9,8
	Oxylog® (PEEP 10)	135,0 ± 17,9	102,3 ± 24,3	88,5 ± 44,0	91,7 ± 5,8
PAP (mmHg)	CFR® (PEEP 5)	17,7 ± 5,6	14,2 ± 5,3	16,0 ± 7,1	17,2 ± 4,7
	CFR® (PEEP10)	16,5 ± 6,5	17,7 ± 4,5	23,3 ± 5,5	21,7 ± 7,9
	Oxylog® (PEEP 5)	16,8 ± 1,5	17,4 ± 3,0	23,8 ± 3,3	24,0 ± 2,2
	Oxylog® (PEEP 10)	18,0 ± 1,8	20,7 ± 4,0	25,2 ± 4,1	24,0 ± 3,5
PCP (mmHg)	CFR® (PEEP 5)	6,8 ± 2,6	7,8 ± 3,8	6,0 ± 3,2	6,9 ± 3,6
	CFR® (PEEP10)	5,0 ± 2,3	8,5 ± 1,6	9,0 ± 1,7	9,3 ± 1,5
	Oxylog® (PEEP 5)	4,4 ± 1,3	8,2 ± 3,1	8,0 ± 3,5	8,2 ± 2,6
	Oxylog® (PEEP 10)	4,5 ± 0,5	11,2 ± 1,5	10,7 ± 1,8	11,5 ± 2,1
IC (L.min ⁻¹ .m ²)	CFR® (PEEP 5)	6,0 ± 0,4	4,3 ± 0,6	2,3 ± 0,8	2,0 ± 0,9
	CFR® (PEEP10)	7,6 ± 2,3	4,9 ± 1,3	3,7 ± 1,1	3,2 ± 1,1
	Oxylog® (PEEP 5)	8,8 ± 1,2	6,9 ± 1,5	5,0 ± 1,4	4,8 ± 1,5
	Oxylog® (PEEP 10)	7,2 ± 1,6	5,3 ± 2,1	3,2 ± 1,4	2,8 ± 1,4

FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: pressão da artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar; IC: índice cardíaco.

Tabela 18: Valores médios das variáveis da mecânica respiratória, nos tempos t_0 , t_{0R} , t_{90R} e t_{120R} , nos grupos ventilados.

Variáveis da mecânica respiratória				
		t_{0R}	t_{90R}	t_{120R}
\dot{V}_i (mL/s)	CFR [®] (PEEP 5)	925,0 ± 392,6	1104,0 ± 558,1	1179,3 ± 308,0
	CFR [®] (PEEP10)	930,5 ± 196,5	963,5 ± 338,5	863,7 ± 186,2
	Oxylog [®] (PEEP 5)	364,6 ± 22,9	362,8 ± 29,3	348,4 ± 38,6
	Oxylog [®] (PEEP 10)	371,5 ± 29,4	375,8 ± 26,6	346,5 ± 29,4
P_{ao} (cmH ₂ O)	CFR [®] (PEEP 5)	18,7 ± 3,2	19,0 ± 2,1	19,1 ± 2,4
	CFR [®] (PEEP10)	21,1 ± 1,3	21,0 ± 0,9	21,2 ± 1,7
	Oxylog [®] (PEEP 5)	19,7 ± 1,7	21,2 ± 0,7	21,8 ± 1,0
	Oxylog [®] (PEEP 10)	20,9 ± 0,8	20,9 ± 0,9	20,8 ± 0,7
V (mL)	CFR [®] (PEEP 5)	718,0 ± 128,7	547,5 ± 279,7	670,8 ± 288,7
	CFR [®] (PEEP10)	540,2 ± 113,5	390,2 ± 121,5	405,9 ± 128,9
	Oxylog [®] (PEEP 5)	382,8 ± 38,0	316,4 ± 48,8	334,8 ± 65,6
	Oxylog [®] (PEEP 10)	428,8 ± 45,8	360,5 ± 50,6	355,2 ± 66,1
R_{sr} (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s).10 ⁻³	CFR [®] (PEEP 5)	3,4 ± 2,5	4,0 ± 1,5	2,7 ± 2,1
	CFR [®] (PEEP10)	2,6 ± 1,4	6,1 ± 4,2	2,8 ± 1,9
	Oxylog [®] (PEEP 5)	2,5 ± 0,5	7,5 ± 0,7	6,9 ± 3,4
	Oxylog [®] (PEEP 10)	3,1 ± 0,9	6,1 ± 1,8	5,0 ± 2,6
C_{sr} (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	CFR [®] (PEEP 5)	80,4 ± 38,2	53,7 ± 47,8	61,5 ± 38,7
	CFR [®] (PEEP10)	53,4 ± 15,8	32,2 ± 15,8	36,2 ± 15,7
	Oxylog [®] (PEEP 5)	56,6 ± 10,2	52,9 ± 8,9	47,2 ± 13,0
	Oxylog [®] (PEEP 10)	63,1 ± 20,8	37,2 ± 16,6	41,1 ± 14,9
R_l (cmH ₂ O.mL ⁻¹ .s).10 ⁻³	CFR [®] (PEEP 5)	1,4 ± 1,1	4,5 ± 7,6	6,7 ± 1,3
	CFR [®] (PEEP10)	5,5 ± 6,4	22,5 ± 30,6	26,9 ± 32,8
	Oxylog [®] (PEEP 5)	3,3 ± 1,2	6,9 ± 1,9	5,5 ± 3,4
	Oxylog [®] (PEEP 10)	3,0 ± 2,1	4,5 ± 4,3	6,5 ± 3,9
C_l (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	CFR [®] (PEEP 5)	191,6 ± 67,0	182,2 ± 169,4	171,9 ± 150,3
	CFR [®] (PEEP10)	197,5 ± 145,5	122,8 ± 197,1	45,6 ± 43,6
	Oxylog [®] (PEEP 5)	139,0 ± 39,9	70,4 ± 9,3	21,5 ± 2,7
	Oxylog [®] (PEEP 10)	170,9 ± 71,5	81,4 ± 58,0	52,0 ± 22,2
PEEP (cmH ₂ O)	CFR [®] (PEEP 5)	5,6 ± 0,7	5,2 ± 0,5	5,0 ± 0,9
	CFR [®] (PEEP10)	10,8 ± 1,1	10,4 ± 0,6	10,1 ± 0,8
	Oxylog [®] (PEEP 5)	6,1 ± 0,8	5,8 ± 0,7	5,8 ± 0,5
	Oxylog [®] (PEEP 10)	10,3 ± 0,4	10,6 ± 0,6	10,3 ± 0,4

\dot{V}_i : fluxo inspiratório; P_{ao} : pressão de abertura de via aérea; V: volume corrente; R_{sr} : resistência do sistema respiratório; C_{sr} : complacência do sistema respiratório; R_l : resistência pulmonar; C_l : complacência pulmonar; PEEP: pressão positiva ao final da expiração.

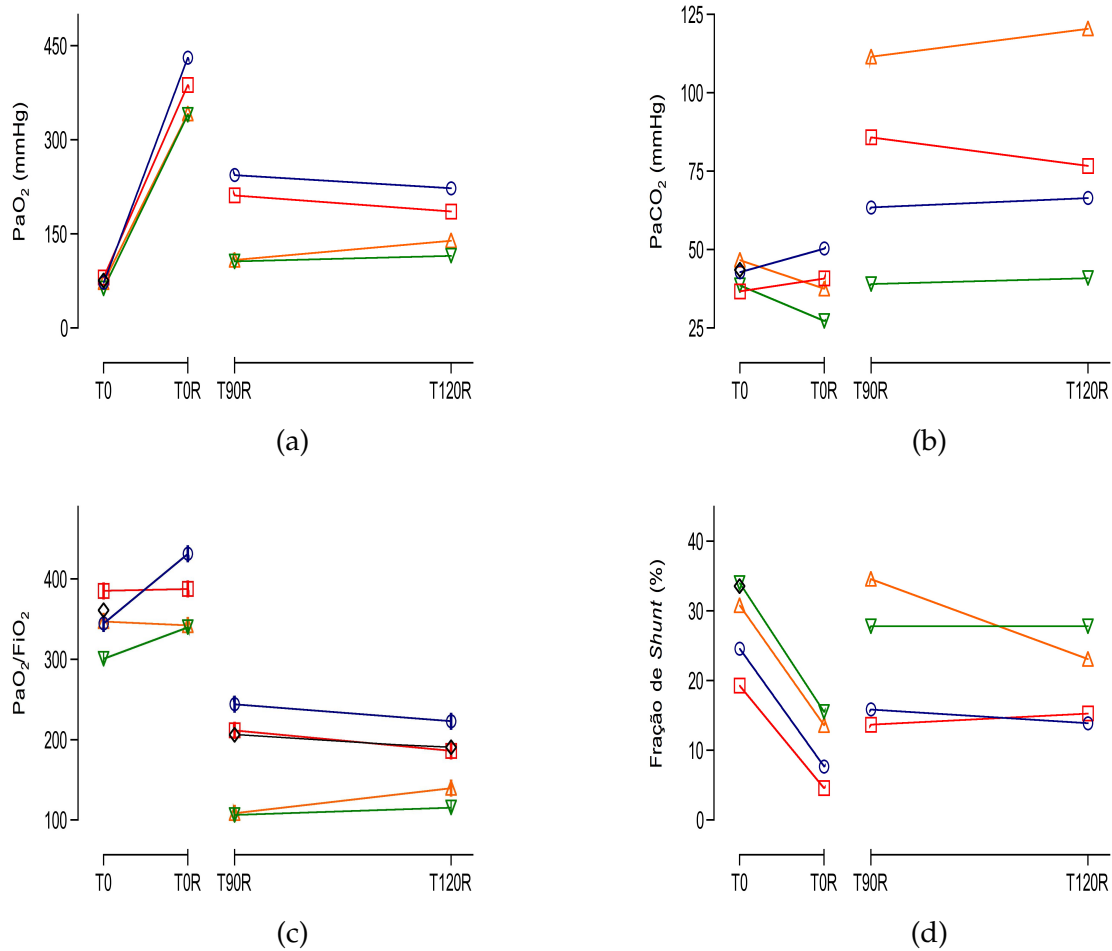


Figura 12: Evolução das variáveis gasométricas, em ventilação espontânea e em ventilados com CFR[®] e com ventilador microprocessado.

a) PaO₂: pressão parcial de oxigênio; b) PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; c) P_aO₂/FiO₂: índice de oxigenação; d) Q_s/Q_t: fração de *shunt*; ◇: ventilação espontânea; ▽: ventilação com CFR[®] P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 5 cmH₂O; △: ventilação com CFR[®] P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 10 cmH₂O; ○: ventilação com Oxylog[®] P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 5 cmH₂O; □: ventilação com Oxylog[®] P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 10 cmH₂O.

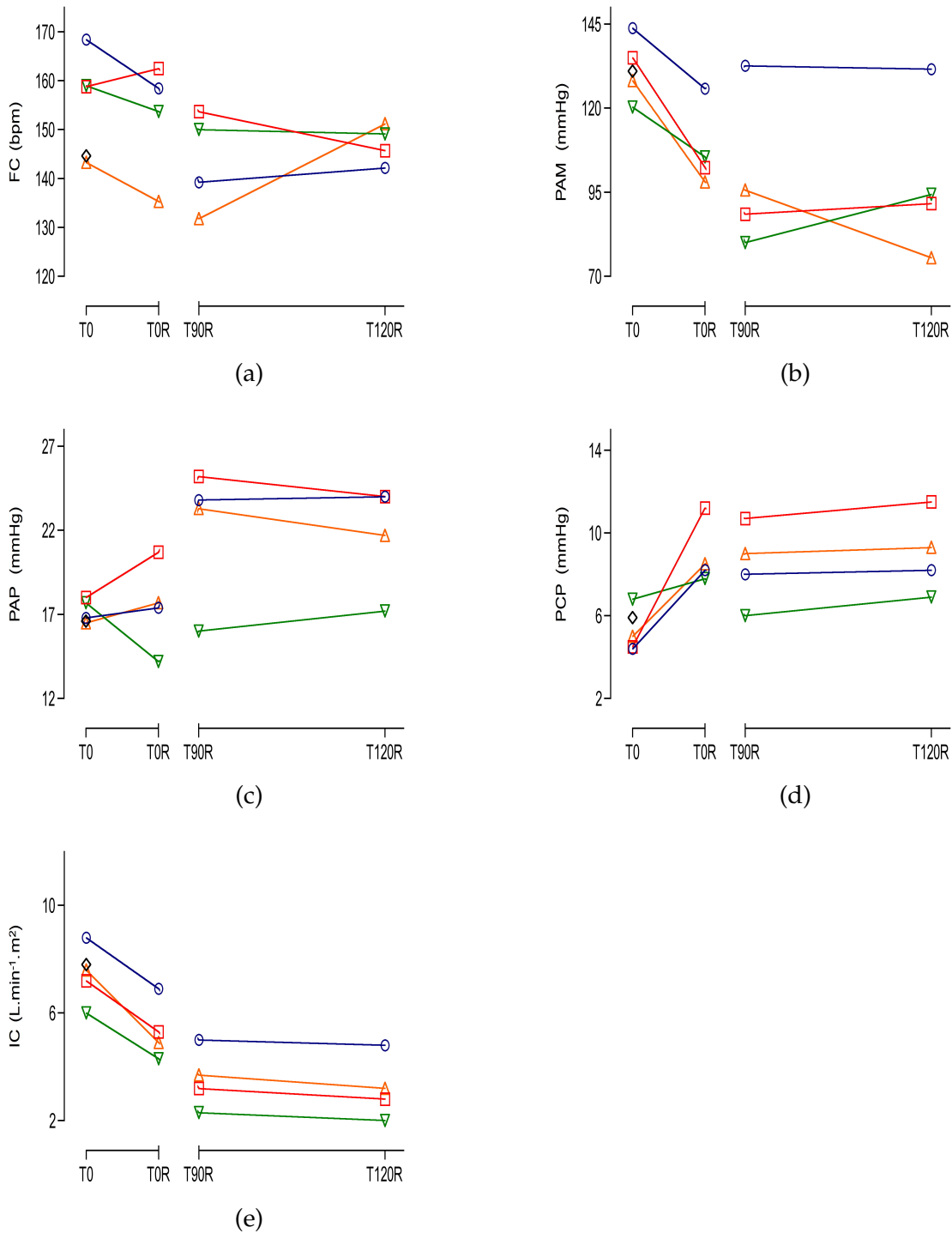


Figura 13: Evolução das variáveis hemodinâmicas, em ventilação espontânea e em ventilados com CFR[®] e com ventilador microprocessado.

a) FC: frequência cardíaca; b) PAM: pressão arterial média; c) PAP: pressão de artéria pulmonar; d) PCP: pressão de capilar pulmonar; e) IC: índice cardíaco; ◇: ventilação espontânea; ▽: ventilação com CFR[®] P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 5 cmH₂O; △: ventilação com CFR[®] P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 10 cmH₂O; ○: ventilação com Oxylog[®] P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 5 cmH₂O; □: ventilação com Oxylog[®] P_{ao} 20 cmH₂O e PEEP 10 cmH₂O.

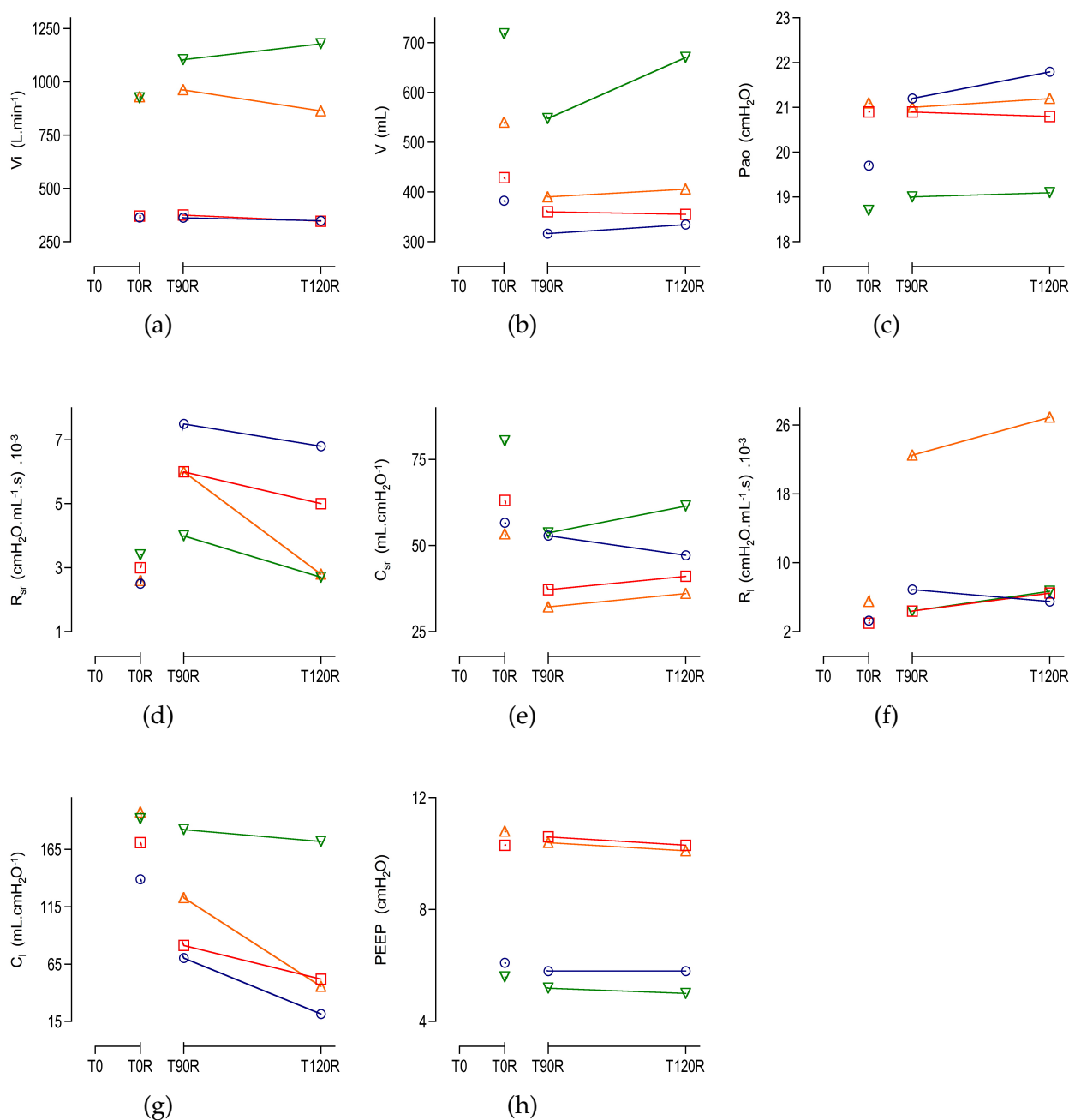


Figura 14: Evolução das variáveis da mecânica respiratória em ventilados com CFR[®] e com ventilador microprocessado.

a) \dot{V}_i : fluxo inspiratório; b) P_{ao} : pressão de abertura de via aérea; c) V: volume corrente; d) PEEP: pressão positiva ao final da expiração; e) R_{sr} : resistência do sistema respiratório; f) C_{sr} : complacência do sistema respiratório; g) R_l : resistência pulmonar; h) C_l : complacência pulmonar; ▽: ventilação com CFR[®] P_{ao} 20 cmH_2O e PEEP 5 cmH_2O ; △: ventilação com CFR[®] P_{ao} 20 cmH_2O e PEEP 10 cmH_2O ; ○: ventilação com Oxylog[®] P_{ao} 20 cmH_2O e PEEP 5 cmH_2O ; □: ventilação com Oxylog[®] P_{ao} 20 cmH_2O e PEEP 10 cmH_2O .

5 Discussão

5.1 Estabilidade do modelo animal de lesão pulmonar aguda

A infusão venosa de AO é utilizada há décadas como modelo animal de embolia pulmonar^{56,57} e, desde a década de 1970 como modelo de lesão pulmonar aguda.⁵⁸ Schoene e colaboradores⁷² realizaram estudo com 22 cães e os mantiveram vivos por sete dias, a fim de avaliar as várias fases da fisiopatologia da lesão pulmonar aguda. Revelaram que \dot{Q}_s/\dot{Q}_t e $P_{A-a}O_2$ retornaram a valores próximos aos basais ao final do experimento. Há uma considerável piora dessas variáveis no primeiro dia e posterior melhora até o sétimo dia. Estudo mais recente em ratos evidencia a resolução do edema ao sétimo dia após infusão do AO.⁸⁶ Hofman e colaboradores⁶⁶ mostraram a evolução de variáveis da mecânica respiratória, hemodinâmicas e de troca gasosa, porém não se preocuparam em averiguar a estabilidade do modelo. Esses autores estudaram oito cães durante duas horas e meia e compararam as variáveis utilizando análise de variância com medidas repetidas. Nota-se um indefinido aumento da PAP e IRVP. Denominaram eventos recentes, o aumento, da elastância pulmonar, da resistência vascular pulmonar e da $P_{A-a}O_2$; e diminuição, da PaO_2 , do índice cardíaco e da pressão arterial média. Consideraram o aumento da PAP, \dot{Q}_s/\dot{Q}_t e $PaCO_2$ eventos tardios. Sum-Ping e colaboradores⁶⁷ publicaram estudo em porcos demonstrando estabilidade do modelo em 30 minutos para FC, PAP, \dot{Q}_s/\dot{Q}_t e espaço morto. Esses autores também utilizaram análise de variância com medidas repetidas para estudar suas variáveis.

Em nosso estudo observamos estabilização da PAM aos 30 minutos. Há uma forte tendência à estabilização de FC, PAP e PCP aos 60 minutos. Isso porque, embora essas três variáveis não tenham passado no primeiro teste realizado, o dos cálculos dos efeitos lineares e quadráticos, o p valor da comparação entre os tempos t_{60} , t_{90} e t_{120} foi muito alto. Como os

dois tratamentos estatísticos realizados não são excludentes aceitamos a estabilização de tais variáveis aos 60 minutos. Motohiro e colaboradores⁸⁷ observaram que essas medidas não se alteraram no decorrer do estudo, garantindo a estabilidade hemodinâmica necessária para um modelo de LPA.

A queda, e posterior estabilização do IC e da troca gasosa, assim como o aumento da resistência vascular pulmonar, são biologicamente plausíveis e aceitas na literatura.^{74,87} É provável que a diminuição da contratilidade do miocárdio e injúria vascular observadas à histologia simples, porém sem alteração da relação peso líquido/seco,⁸⁸ sejam responsáveis pela inicial queda do débito cardíaco. Outro fator importante para a queda do IC é a vasoplegia causada pelo AO. A técnica de termodiluição se mostrou eficaz quando comparada à técnica de Fick, para aferição do débito cardíaco em ovelhas com LPA induzida pelo AO.⁸⁹ Em nosso estudo, observamos a queda do IC por termodiluição e o aumento do IRVP, ambos sem estabilização; evoluções essas discordantes às da literatura. Maarek e Grimbert⁹⁰ demonstraram que a resistência vascular pulmonar total não se altera e sim, a distribuição segmentar das resistências em pulmões de ratos. É provável que nossa metodologia tenha sido a razão das discordâncias aos outros autores e, se houve estabilização hemodinâmica, essa se deu posteriormente à da mecânica pulmonar e à das trocas gasosas.

Estudo recente revelou similaridade de alterações da mecânica ventilatória entre modelos de LPA induzida pelo AO e por lavagem broncoalveolar com solução salina.⁹¹ A praticidade do primeiro modelo é, sem sombra de dúvida, maior que a do segundo. Porém, a estabilidade temporal das propriedades da mecânica respiratória ainda não foi bem esclarecida. Em nosso estudo ficou claro que o aumento do volume minuto se deveu ao grande aumento da frequência respiratória, uma vez que o volume corrente caiu. Esse aumento do volume minuto foi tão expressivo, à despeito da queda do volume corrente, que

foi o bastante para determinar a queda da PaCO_2 e a não estabilização do pH. Não fomos capazes de medir a elastância e resistência do sistema respiratório devido as altas frequências respiratórias observadas. Além do que, a metodologia disponível empregada para o estudo das propriedades da mecânica respiratória, nos outros grupos, não é capaz de fazê-lo em ventilação espontânea. A utilização do método da pausa respiratória seria impossível, após a administração do AO, porque observamos altas frequências respiratórias.

Observamos que o trabalho respiratório caiu em cada incursão respiratória devido à importante queda do volume corrente. Porém, o trabalho total por minuto aumentou durante todo o experimento, sugerindo piora constante da elastância e/ou da resistência ao fluxo aéreo. A elastância pulmonar pode aumentar em até três vezes o seu valor basal quando administrado o AO.⁹² É conhecido também o aumento da resistência de via aérea devido ao acúmulo de secreção, aferida por vários métodos.⁹³ Darien e colaboradores⁹⁴ aferiram a relação peso líquido/seco em porcos e observaram seu aumento significativo entre o grupo que recebeu AO e o grupo controle ($4,9 \pm 0,22$ e $6,78 \pm 0,47$ respectivamente), o que sugere piora da elastância. Em estudo prévio⁹⁵ demonstrou-se, por oscilação forçada, aumento da pressão de abertura de vias aéreas, porém sem estabilização por até 140 minutos. Os principais eventos responsáveis pelo aumento da elastância são o acúmulo de líquido no espaço intersticial e alveolar, e o aumento da tensão superficial. Sabe-se que a aspiração do líquido broncoalveolar não melhora a elastância.⁹⁶

O \dot{Q}_s/\dot{Q}_t pulmonar parece correlacionar-se com a gravidade da lesão, portanto o extravasamento de líquido intra-alveolar tende a diminuir em fases tardias do experimento.⁷⁴ Com dose de $0,09 \text{ mL.Kg}^{-1}$ de AO a fração de *shunt* atinge mais de 40%.^{97,98} Utilizando $0,08 \text{ mL.Kg}^{-1}$, Sum-Ping e colaboradores⁶⁷ atingiram fração de *shunt* de até 35%. Esse estudo evidenciou também a queda e estabilização da PaO_2 no trigésimo minuto, evento que per-

durou por quatro horas. Outros autores⁹⁹ encontraram frações de *shunt* basais menores que as nossas, em torno de 15 a 20%. A dose por nós utilizada de 0,15 mL.Kg⁻¹ explica os níveis altos de \dot{Q}_s/\dot{Q}_t encontrados. A dose de 0,08 mL.Kg⁻¹ de AO foi capaz de reduzir a relação PaO₂/FiO₂ de 451 ± 42 para 139 ± 26.⁶¹ Scillia e colaboradores⁶⁹ conduziram um estudo que avaliou a tomografia de tórax de alta resolução de cães com lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico. Nesse estudo observou-se estabilidade da PaO₂ aos 15 minutos e o IRVP aos 65 minutos, utilizando ANOVA com medidas repetidas.

Estudos recentes¹⁰⁰⁻¹⁰⁴ têm se apoiado na possível estabilidade do modelo. Em síntese, nosso estudo observou estabilização da PaO₂, PaO₂/FiO₂ e \dot{Q}_s/\dot{Q}_t aos 30 minutos da infusão do AO. O pH, HCO₃⁻ e PaCO₂ não estabilizaram. Também aos 30 minutos estabilizaram a FR, o V, VM e W. Quanto às variáveis hemodinâmicas, observamos estabilização da PAM, aos 30 minutos e, FC, PAP e PCP aos 60 minutos. Não estabilizaram o IC e o IRVP.

Estamos certos de que com o aumento do número de animais, a dilatação do tempo do experimento e a abreviação dos intervalos de aferição de variáveis poderemos entender melhor a evolução hemodinâmica, mecânica e de troca gasosa na LPA induzida pelo AO. A oscilometria forçada terá a capacidade de avaliar as propriedades da mecânica respiratória na ventilação espontânea. As outras técnicas de mensuração da elastância e da resistência ao fluxo aéreo exigiriam manobras que poderiam alterar parâmetros hemodinâmicos, o que não seria interessante nesse caso.

5.2 Eficácia e segurança da ventilação mecânica com CFR®

Em face das observações do primeiro estudo, optamos por estudar a eficácia da ventilação mecânica com o CFR® utilizando variáveis das propriedades mecânicas respiratórias e das trocas gasosas. Através da observação da estabilidade da FR, volume corrente e traba-

lho respiratório aos 30 minutos, inferimos pela estabilização das propriedades da mecânica respiratória nesse tempo. Diferente do estudo anterior, onde não fomos capazes de aferir a elastância e a resistência do sistema respiratório, agora, aferimos a P_{ao} , PEEP e \dot{V}_i e, por meio da técnica linear de ajuste pelos mínimos quadrados, aferimos a R_{sr} , R_l , C_{sr} e C_l .

A ventilação mecânica com o CFR® produziu altos volumes correntes. Porém, tais valores são discretamente maiores que o V produzido em ventilação espontânea. Acreditamos que também altos fluxos inspiratórios, que aqui são regulados pelo operador, tenham contribuído para o aumento do volume corrente. Quanto às trocas gasosas demonstramos a eficácia do CFR® na oxigenação e na ventilação. Os valores de PaO_2 são similares aos do concorrente e, os valores de $PaCO_2$ são menores, devido à maior ventilação.

A segurança da ventilação mecânica com o CFR® foi avaliada por meio da análise das variáveis da hemodinâmica. Embora o estudo anterior não tenha evidenciado a estabilização do IC, as comparações entre os grupos não ficou prejudicada. Mesmo porque, aos 60 minutos da infusão da droga, FC, PAM, PAP e PCP mostraram-se estáveis. O CFR® se mostrou seguro hemodinamicamente porque a queda do IC foi similar ao do ventilador concorrente.

Para melhor observação das variáveis citadas optamos por estudá-las, em indivíduos sadios em ventilação espontânea (t_0), sadios em ventilação mecânica (t_{0R}), com LPA com 90 minutos de doença e 30 minutos de ventilação mecânica (t_{90R}), e com LPA com 120 minutos de doença e 60 de ventilação mecânica (t_{120R}). Isso porque o tempo médio de duração de um transporte intra-hospitalar é de 90 minutos.¹⁰⁵ As observações de cada variável ao seu tempo, de suas alterações intra-grupos, e de suas eventuais diferenças entre os grupos, nunca antes foram estudadas no CFR®. Formulamos quatro hipóteses nulas previamente, longe de esgotarmos todas as possibilidades de comparação, a fim de não maximizar o erro α . Utilizamos tratamento estatístico diversificado para cada uma dessas hipóteses. Passamos

agora a comentar tais resultados.

A análise de variância revelou que, no tempo t_0 , variáveis da troca gasosa e da hemodinâmica não revelaram diferença estatística entre os grupos ventilados com o CFR®, um com PEEP de 5 cmH₂O e outro com PEEP de 10 cmH₂O. Somente a FC foi significativamente superior no grupo ventilado com PEEP 5 cmH₂O. Tal evidência se encontra dentro do esperado. Não havia qualquer razão para que variáveis de troca gasosa e hemodinâmicas se encontrassem diferentes no início do experimento (t_0), a não ser o acaso. O fato revela a homogeneidade entre os 16 cães incluídos no estudo.

Quando utilizamos a mesma análise de variância, para comparar os dois regimes de ventilação no tempo t_{0R} , observamos que as variáveis da mecânica respiratória tiveram um comportamento semelhante. A exceção foi o volume corrente, que revelou ser maior no grupo ventilado com PEEP de 5 cmH₂O. Vale lembrar que aqui observamos indivíduos ainda saudáveis. As variáveis da mecânica respiratória não poderiam ser estudadas no tempo t_0 em nosso estudo porque optamos por metodologia de aferição que é incompatível com ventilação espontânea. A técnica de ajuste linear pelos mínimos quadrados^{80,81} tem a vantagem de não requerer padrão ventilatório específico ou de fluxo aéreo,⁸² e não alterar o padrão hemodinâmico.⁷⁹ Principalmente por esse motivo, escolhemos a metodologia. Em nosso estudo, em que a segurança da ventilação mecânica foi investigada pelas variáveis hemodinâmicas, era imperativo que a metodologia empregada na aferição de variáveis não alterasse outros parâmetros.

Decidimos utilizar ajustes de modelos lineares mistos de estrutura de variâncias e covariâncias para estudar as alterações das médias das variáveis, entre as aferições. Nos pareceu mais interessante comparar as alterações das variáveis entre duas medidas do que comparar tais medidas em separado. Como o número de animais foi reduzido poderíamos

encontrar eventuais diferenças em medidas isoladas que, em verdade, seriam fruto do acaso. Porém, nos segmentos de reta, formados por duas observações consecutivas, como $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$, e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$, alterações em seus trajetos poderiam significar verdadeiras diferenças entre os grupos. Com isso, o aumento da PaO₂ de t₀ para t_{0R}, independente dos valores iniciais e finais de cada grupo, não foi significativo. Assim como a queda da PaCO₂, a queda da fração de *shunt* e a manutenção do índice de oxigenação, não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos ventilados com o CFR[®], no segmento $\overline{t_0 t_{0R}}$ (tabela 7 e figura 12). Também as variáveis hemodinâmicas não apresentaram alterações significativas entre t₀ e t_{0R}. Evidencia-se então que, independente da PEEP utilizada, as alterações temporais entre aferições, não diferiram. Somente os segmentos $\overline{t_{0R} t_{90R}}$ na PaCO₂ ($p = 0,0057$), e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$ no \dot{Q}_s/\dot{Q}_t ($p = 0,0037$), revelaram diferenças entre os grupos ventilados com o CFR[®]. Talvez o grupo ventilado com CFR[®] de PEEP de 10 cmH₂O, que tendo saído de um valor de PaCO₂ basal mais alto, associado aos maiores valores de R_I, tenha apresentado tão altos valores de PaCO₂. Além do que, a ventilação mecânica com frequência respiratória de livre demanda se mostrou superior a ventilação controlada, no que tange a troca gasosa.¹⁰⁶

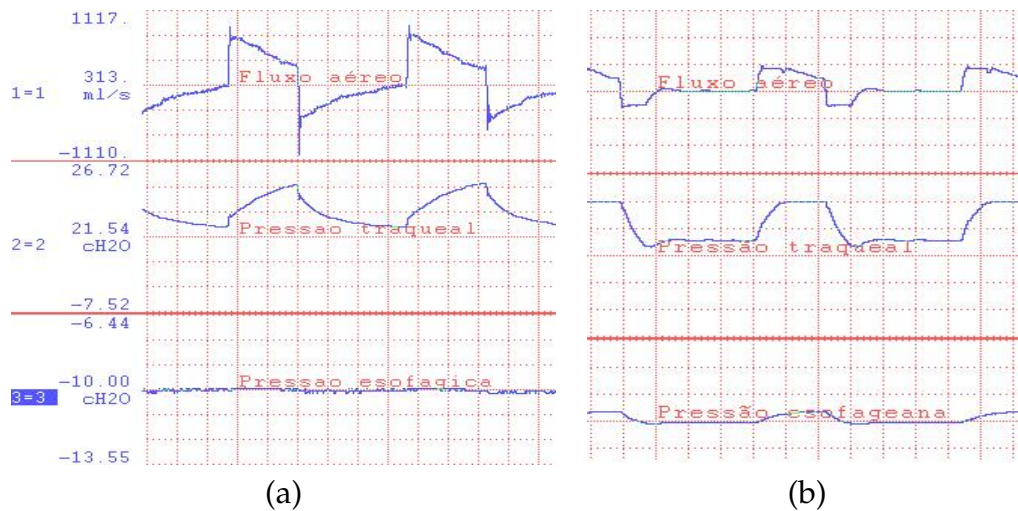
5.3 Estudo comparativo da ventilação com CFR[®] e ventilador microprocessado

Quando comparamos os cinco grupos (ventilação espontânea, CFR[®] com 5 de PEEP, CFR[®] com 10 de PEEP, Oxylog[®] com 5 de PEEP e Oxylog[®] com 10 de PEEP), no tempo t₀, observamos que não houve diferença entre as médias das variáveis. Isso demonstra que todos os grupos iniciaram o estudo nas mesmas condições de troca gasosa e hemodinâmicas.

Quando a análise de variância foi feita no tempo t_{0R}, para as variáveis das propriedades respiratórias, observamos fluxos inspiratórios significativamente maiores nos ventilados

com o CFR[®]. Nesse estudo, o fluxo de oxigênio puro foi fornecido por meio de cilindro, que garantia, durante todo o experimento, uma pressão de 3,4 Kgf.cm⁻². Para o CFR[®], um fluxômetro convencional regulou o fluxo necessário para oferecer P_{ao} ajustada em 20 cmH₂O. Tal valor variou entre 15 a 20 L.min⁻¹. Como nesse aparelho o fluxo inspiratório é regulado conforme a preferência do operador, recomendamos a atenta observação do mesmo, a fim de não oferecer fluxo acima do necessário. Aqui, encontramos fluxos maiores que o dobro dos encontrados no ventilador microprocessado. Já nesse, a conexão com a fonte de oxigênio se dá diretamente ao aparelho, sem antes passar pelo fluxômetro. O fluxo foi decrescente e controlado, em tempo real, pelo ventilador. Isso contribuiu para menores fluxos inspiratórios oferecidos por esse aparelho. O volume corrente observado em todos os grupos é alto, em comparação ao de humanos. Observamos maiores volumes correntes nos grupos ventilados pelo CFR[®]. Aquele ventilado com PEEP de 5 cmH₂O apresentou significativamente maior volume corrente que os demais devido ao maior fluxo inspiratório e maior complacência respiratória. Com isso, a observação de maiores volumes correntes, se deveu ao fluxo inspiratório oferecido e às características funcionais dos ventilados. As curvas de fluxo obtidas pelos grupos ventilados pelo CFR[®] e pelo ventilador microprocessado podem ser visualizadas na figura 15.

Vale lembrar que a análise das propriedades mecânicas respiratórias, e de seus componentes, foi realizada por meio da técnica linear de ajuste pelos mínimos quadrados. Como toda regressão linear múltipla, quanto maior o número de pares ordenados estudados, melhor será a determinação da equação preditora. Em nosso estudo fizemos oito observações de curvas inspiratórias de cerca de um segundo, para cada tempo de aferição, à uma taxa de amostragem de 200 Hz. As variáveis do sistema respiratório, R_{sr}, C_{sr} e PEEP obtiveram maiores coeficientes de determinação ($R^2 = 0,98 \pm 0,01$, para os grupos ventilados pelo CFR[®], e $R^2 = 0,97 \pm 0,01$, para os ventilados pelo ventilador microprocessado). Já, as variáveis do



a: curvas obtidas da ventilação com CFR[®]; b: curvas obtidas da ventilação com ventilador microprocessado.

Figura 15: Curvas de fluxo, pressão traqueal e pressão esofágica, obtidas pelo *software* Windaq/Pro[®].

componente pulmonar, R_1 e C_1 , não acompanharam esses resultados ($R^2 = 0,75 \pm 0,23$, para os grupos ventilados pelo CFR[®], e $R^2 = 0,79 \pm 0,17$, para os ventilados pelo ventilador microprocessado). Isso porque tivemos dificuldades técnicas no posicionamento do cateter de esôfago. Tal observação revela quão eficaz foram as observações do sistema respiratório e, ao contrário, a baixa determinação das equações para o componente pulmonar.

Ao estudarmos os segmentos $\overline{t_0 t_{0R}}$, $\overline{t_{0R} t_{90R}}$, e $\overline{t_{90R} t_{120R}}$, observamos que, a grande maioria dos p valores não foi significativo. Praticamente não há diferenças entre os ventiladores e as pressões utilizadas nas variações de tais segmentos. Talvez a mais importante diferença resida no segmento $\overline{t_0 t_{0R}}$ quanto a PaCO_2 . Nos grupos ventilados pelo CFR[®] a PaCO_2 cai, enquanto nos ventilados com o microprocessado, isso não ocorre (tabela 8 e tabela 15). Quando comparamos os segmentos de reta entre os intervalos $\overline{t_0 t_{0R}}$, a técnica de ajustes de modelos lineares mistos de estrutura de variâncias e covariâncias acusa diferenças entre os aparelhos. Tal observação é compatível com os altos volumes aferidos na ventilação com o CFR[®].

Quanto às alterações das médias das variáveis hemodinâmicas praticamente não

encontramos diferenças entre os ventiladores. Importante ressaltar que o IC, apesar de não demonstrarmos sua estabilidade no modelo, diminui de forma equivalente entre os aparelhos. Não encontramos diferenças quanto à essa variável sequer entre os níveis de PEEP utilizados.

A relação peso L/S demonstrou que, o grupo ventilado pelo CFR® com PEEP de 10 cmH₂O, obteve o pior resultado. Sabe-se que tal relação, em geral fica em torno de 7,0, para a dose de ácido oléico utilizada,¹⁰⁷ compatível com os valores encontrados no grupo ventilado pelo CFR®. É conhecido também que as alterações histológicas causadas pelo ácido oléio, associada a posterior exposição a FiO₂ a 100%, são superiores em relação aos indivíduos expostos a FiO₂ mais baixas.¹⁰⁸ Talvez pelo fato de, inicialmente o grupo ventilado pelo CFR® ter apresentado as piores relações PaO₂/FiO₂, a relação peso L/S tenha sido a mais alta nesse grupo.

A análise da morfometria do tecido pulmonar não corrobora o achado da relação peso L/S ter valor mais elevado para o grupo ventilado pelo CFR®. É nesse grupo, o ventilado pelo CFR® com PEEP de 10 cmH₂O, que o percentual de área alveolar normal foi significativamente maior. Isso, não acompanhado por maiores percentuais de áreas colapsadas ou hiperinsufladas. Já o ventilador microprocessado com PEEP de 5 cmH₂O, juntamente com o grupo de ventilação espontânea, obtiveram os maiores percentuais de áreas de colapso.

O índice de oxigenação atingido, conseqüente a dose utilizada de AO, revelou grave lesão alveolar, não ultrapassando 140 para os grupos ventilados pelo CFR®, e acima de 200 para os ventilados pelo ventilador microprocessado. Vale lembrar que, justamente os grupos ventilados com o CFR®, saíram de um valor basal (t₀) de PaO₂/FiO₂ mais baixo. Além disso, a análise por meio de ajustes de modelos de regressão de efeitos mistos, não

revelou diferenças entre os quatro grupos ventilados e o de ventilação espontânea. Embora, se analisarmos somente o segmento $\overline{t_{90R}t_{120R}}$, o ventilador microprocessado apresentou piora significativa da relação PaO_2/FiO_2 , em relação ao CFR[®]. Com isso a relação peso L/S foi desfavorável ao CFR[®] com PEEP de 10 cmH₂O, a análise morfométrica foi favorável à esse grupo e desfavorável ao grupo ventilado pelo ventilador microprocessado, e o índice de oxigenação revelou igual grau de lesão entre todos os grupos.

Em interessante estudo Littell e colaboradores¹⁰⁹ comparam procedimentos de análise de medidas repetidas, ressaltando a importância da utilização de modelos lineares mistos em uma abordagem em dois estágios. No primeiro estágio estima-se a estrutura de covariância. No segundo estágio, a estimativa da covariância é substituída no modelo linear misto e avalia-se o efeito do tempo sobre a variável estudada. Nesse estudo, o modelo linear misto descreve uma relação entre a variável aferida ao longo de cinco medidas, como função de sua média, do efeito entre os animais e do efeito intra-animais:

$$Y_{kj} = \mu + \alpha_k + b_j + e_{kj} \quad (13)$$

onde Y_{kj} é a variável medida no tempo k no j -ésimo indivíduo; $\mu + \alpha_k$ é a média da variável no tempo k ; b_j é o efeito aleatório associado ao indivíduo j ; e_{kj} é o erro aleatório associado com o j -ésimo indivíduo no tempo k .

Em nosso estudo foram encontradas estruturas de covariância heterogêneas *unstructured*, *heterogeneous autoregressive* e *heterogeneous compound symmetry*, e estruturas homogêneas *variance components autoregressive* e *compound symmetry*. A estrutura de simetria composta (*compound symmetry*) é caracterizada por covariâncias iguais (σ_1) independente do intervalo das observações. A utilização de matrizes facilita a visualização de tal afirmação. Os valores se mantêm constantes (colunas da matriz) mesmo se afastando da diagonal

(equação 14).¹¹⁰ Na estrutura auto-regressiva composta (*variance components autorregressive*) as covariâncias tendem a decrescer à medida que os intervalos entre observações se somam ($\rho, \rho^2, \rho^3, \dots, \rho^n$). Como ρ é valor inferior a 1, quando elevado a números inteiros, tende a diminuir (equação 15).

Simetria composta (*compound symmetry*)

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{vmatrix} \boxed{\sigma^2 + \sigma_1} & \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 \\ & \boxed{\sigma^2 + \sigma_1} & \sigma_1 & \sigma_1 & \sigma_1 \\ & & \boxed{\sigma^2 + \sigma_1} & \sigma_1 & \sigma_1 \\ & & & \boxed{\sigma^2 + \sigma_1} & \sigma_1 \\ & & & & \boxed{\sigma^2 + \sigma_1} \end{vmatrix} \quad (14)$$

Auto-regressiva composta (*variance components autorregressive*)

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{vmatrix} \boxed{\sigma^2} & \rho & \rho^2 & \rho^3 & \rho^4 \\ & \boxed{\sigma^2} & \rho & \rho^2 & \rho^3 \\ & & \boxed{\sigma^2} & \rho & \rho^2 \\ & & & \boxed{\sigma^2} & \rho \\ & & & & \boxed{\sigma^2} \end{vmatrix} \quad (15)$$

Na estrutura de covariância auto-regressiva heterogênea (*heterogenous autorregressive*) as covariâncias também tendem a diminuir ($\rho\sigma_1\sigma_2, \rho^2\sigma_1\sigma_2, \rho^3\sigma_1\sigma_2, \dots, \rho^n\sigma_1\sigma_2$). Nesse caso, também são multiplicadas por fatores outros, o que faz com que as covariâncias sejam heterogêneas (equação 16). Na covariância de simetria composta heterogênea (*heterogenous*

compound symmetry) também podemos observar tal raciocínio (equação 17), que evolui até a matriz de covariância não estruturada (*unstructured*), onde as covariâncias não obedecem qualquer padrão ($\sigma_{1,2}, \sigma_{1,3}, \sigma_{1,4}, \dots, \sigma_{1,n}$. Equação 18).

Auto-regressiva heterogênea (*heterogenous autoregressive*)

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{vmatrix} \boxed{\sigma_1^2} & \rho\sigma_1\sigma_2 & \rho^2\sigma_1\sigma_3 & \rho^3\sigma_1\sigma_4 & \rho^4\sigma_1\sigma_5 \\ & \boxed{\sigma_2^2} & \rho\sigma_1\sigma_2 & \rho^2\sigma_1\sigma_3 & \rho^3\sigma_1\sigma_4 \\ & & \boxed{\sigma_3^2} & \rho\sigma_1\sigma_2 & \rho^2\sigma_1\sigma_3 \\ & & & \boxed{\sigma_4^2} & \rho\sigma_1\sigma_2 \\ & & & & \boxed{\sigma_5^2} \end{vmatrix} \quad (16)$$

Simetria composta heterogênea (*heterogenous compound symmetry*)

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{vmatrix} \boxed{\sigma_1^2} & \rho\sigma_1\sigma_2 & \rho\sigma_1\sigma_3 & \rho\sigma_1\sigma_4 & \rho\sigma_1\sigma_5 \\ & \boxed{\sigma_2^2} & \rho\sigma_1\sigma_2 & \rho\sigma_1\sigma_3 & \rho\sigma_1\sigma_4 \\ & & \boxed{\sigma_3^2} & \rho\sigma_1\sigma_2 & \rho\sigma_1\sigma_3 \\ & & & \boxed{\sigma_4^2} & \rho\sigma_1\sigma_2 \\ & & & & \boxed{\sigma_5^2} \end{vmatrix} \quad (17)$$

Não estruturada (*unstructured*)

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{vmatrix} \boxed{\sigma_1^2} & \sigma_{12} & \sigma_{13} & \sigma_{14} & \sigma_{15} \\ & \boxed{\sigma_2^2} & \sigma_{23} & \sigma_{24} & \sigma_{25} \\ & & \boxed{\sigma_3^2} & \sigma_{34} & \sigma_{35} \\ & & & \boxed{\sigma_4^2} & \sigma_{45} \\ & & & & \boxed{\sigma_5^2} \end{vmatrix} \quad (18)$$

Em síntese, estudamos a estabilidade de variáveis biológicas, no modelo de LPA induzida pelo AO, utilizando tratamento estatístico robusto e moderno e concluímos que, variáveis de troca gasosa e da mecânica respiratória se estabilizaram precocemente, e algumas variáveis hemodinâmicas, posteriormente. Utilizando tal modelo de lesão pulmonar, concluímos pelo bom desempenho do CFR[®] em ventilar cães adultos. Ao contrastar seu desempenho ao de um ventilador microprocessado observamos que, precavendo-se quanto ao fluxo oferecido ao CFR[®], obteremos padrão ventilatório, de troca gasosas e hemodinâmico semelhante. Estudos com maior número de indivíduos, utilizando outros modelos de indução de doenças, e avaliando eficiência e efetividade, poderão tornar o CFR[®] ferramenta segura e de baixo custo, nos cenários de ressuscitação cárdio-pulmonar e nos transportes intra e inter-hospitalar.

6 Conclusão

1. Quanto ao modelo de lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico, observamos estabilidade temporal na maioria das variáveis de troca gasosa e das propriedades mecânicas respiratórias, aos trinta minutos da infusão do ácido. As variáveis da hemodinâmica demonstraram estabilização temporal aos sessenta minutos. Não observamos estabilização do IC, do IRVP e da PaCO₂;
2. Utilizando o modelo de lesão pulmonar aguda induzida pelo ácido oléico, consideramos eficaz e hemodinamicamente segura, a ventilação com o CFR[®];
3. Ao contrastar o desempenho do CFR[®] ao de um ventilador microprocessado observamos que, é possível obter padrão ventilatório e de trocas gasosas eficaz, e segurança hemodinâmica semelhante.

Referências

- [1] Olson CM, Jastremski MS, Vilogi JP, Madden CM, and Beney KM. Stabilization of patients prior to interhospital transfer. *Am J Emerg Med*, 5(1):33–39, Jan 1987.
- [2] Reilly WJ. Public and private interactions during emergency preparedness situations. *J Healthc Prot Manage*, 23(2):47–50, 2007.
- [3] Girotti MJ, Pagliarello G, Todd TR, Demajo W, Cain J, Walker P, and Patterson A. Physician-accompanied transport of surgical intensive care patients. *Can J Anaesth*, 35(3):303–308, May 1988.
- [4] Richard DB. Intrahospital transport of critically ill, mechanically ventilated patients. *Respir Care*, 37(7):775–795, Jul 1992.
- [5] Reynolds HN, Habashi NM, Cottingham CA, Frawley PM, and McCunn M. Interhospital transport of the adult mechanically ventilated patient. *Respir Care Clin N Am*, 8(1):37–50, 2002.
- [6] Braman SS, Dunn SM, Amico CA, and Millman RP. Complications of intrahospital transport in critically ill patients. *Ann Intern Med*, 107(4):469–473, Oct 1987.
- [7] John GW and Carl FH. Safe intrahospital transport of critically ill ventilator-dependent patients. *Chest*, 96:631–635, Sep 1989.
- [8] Cortés JE, Gamba AG, Aguiar CA, Manfrini MF, González CO, and Castorena G. The transfer of critically ill patients. *Rev Invest Clin*, 43(4):323–328, Oct-Dec 1991.
- [9] Waydhas C. Intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care*, 3:R83–R89, Sep 1999.
- [10] Waydhas C, Schneck G, and Duswald KH. Deterioration of respiratory function after intra-hospital transport of critically ill surgical patients. *Intensive Care Med*, 21(10):784–789, Oct 1995.
- [11] Chang DW. Aarc clinical practice guideline: in-hospital transport of the mechanically ventilated patient - 2002 revision and update. *Respir Care*, 47(6):721–723, Jun 2002.

- [12] Crommett JW, McCabe D, and Holcomb JB. Training for the transport of mechanically ventilated patients. *Respir Care Clin N Am*, 8(1):105–118, 2002.
- [13] Warren J, Fromm RE, Orr RA, Rotello LC, and Horst M. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med*, 32:256–262, Jan 2004.
- [14] Johannigman JA, Branson RD, Johnson DJ, Davis KJ, and Hurst JM. Out-of-hospital ventilation: bag-valve device vs transport ventilator. *Acad Emerg Med*, 2(8):719–724, Aug 1995.
- [15] Auble TE, Menegazzi JJ, and Nicklas KA. Comparison of automated and manual ventilation in a prehospital pediatric model. *Prehosp Emerg Care*, 2(2):108–111, Apr-Jun 1998.
- [16] Corley M, Ledwidge MK, Glass C, and Grap MJ. The myth of 100 J *Emerg Nurs*, 19(1):45–49, Feb 1993.
- [17] Diependaele JF, Rakza T, Truffert P, Abazine A, Riou Y, Goldstein P, Lequien P, and Storme L. Experimental study of changes in fio₂ during manual ventilation. *Arch Pediatr*, 8(4):368–373, Apr 2001.
- [18] Mazzolini DG and Marshall NA. Evaluation of 16 adult disposable manual resuscitators. *Respir Care*, 49(12):1509–1514, Dec 2004.
- [19] Nakamura T, Fujino Y, Uchiyama A, Mashimo T, and Nishimura M. Intrahospital transport of critically ill patients using ventilator with patient-triggering function. *Chest*, 123(1):159–164, Jan 2003.
- [20] Ranieri VM, Giuliani R, Fiore T, Dambrosio M, and Milic-Emili J. Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of peep in ards: "occlusion" versus "constant flow" technique. *Am J Respir Crit Care Med*, 149(1):19–27, Jan 1994.
- [21] Austin PN, Campbell RS, Johannigman JA, and Branson RD. Transport ventilators. *Respir Care Clin N Am*, 8(1):119–150, 2002.
- [22] Attebo L, Bengtsson M, and Johnson A. Comparison of portable emergency ventilators using a lung model. *Br J Anaesth*, 70:372–377, 1993.

- [23] Oddie S, Wyllie J, and Scally A. Use of self-inflating bags for neonatal resuscitation. *Resuscitation*, 67(1):109–112, Sep 2005.
- [24] Finer NN, Rich W, Craft A, and Henderson C. Comparison of methods of bag and mask ventilation for neonatal resuscitation. *Resuscitation*, 49(3):299–305, Jun 2001.
- [25] Hussey SG, Ryan CA, and Murphy BP. Comparison of three manual ventilation devices using an intubated mannequin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 89(6):F490–493, Nov 2004.
- [26] Bennett S, Finer NN, Rich W, and Vaucher Y. A comparison of three neonatal resuscitation devices. *Resuscitation*, 67(1):113–118, Oct 2005.
- [27] Chatburn RL. Classification of ventilator modes: update and proposal for implementation. *Respir Care*, 52(3):301–323, Mar 2007.
- [28] Resende J. Cfr - um novo equipamento para ressuscitação respiratória. *J Pediatria*, 70(6):354–358, 1994.
- [29] Resende J. Características físicas e funcionais de um ventilador pulmonar mecânico manual. *Rev Bras Terapia Intensiva*, 13(4):108–113, Dec 2001.
- [30] Clementina C, Denise A, Wagner L, and Resende J. Um novo sistema para anestesia pediátrica. *Rev Bras Anest*, 42(15), Dec 1992.
- [31] Resende J and Andrade JM. Medida da retenção de co₂ em um novo equipamento para assistência ventilatória manual. *J Pediatria*, 69(4):227–229, 1993.
- [32] Saraiva RA. Modelo analógico pulmonar neonatal para avaliação laboratorial de ventiladores. *Rev Bras Neon*, 39(4):311–317, Jul 1989.
- [33] *Standard specification for minimum performance and safety requirements for resuscitators intended for use with humans*. American Society for Testing and Materials, Annual book of ASTM standards.
- [34] Resende J, Menezes C, Paula A, Ferreira A, Zaconeta C, Silva C, Rodrigues M, and Tavares P. Evaluation of peak inspiratory pressure and respiratory rate during ven-

- tilation of an infant lung model with a self-inflating bag. *J Pediatrics*, 82(5):359–364, 2006.
- [35] Resende J, Zaconeta C, Ferreira A, Silva C, Rodrigues M, Rebello C, and Tavares P. Evaluation of peak inspiratory pressure, tidal volume and respiratory rate during ventilation of premature lambs using a self-inflating bag. *J Pediatrics*, 82(4):279–283, 2006.
- [36] Ware LB and Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med*, 342:1334–1339, 2000.
- [37] Neff MJ. The epidemiology and definition of the acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am*, 9:273–282, 2003.
- [38] Jaime FA, Freire AX, and Arroliga AC. Clinical epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: incidence, diagnosis and outcomes. *Clin Chest Med*, 27(4):549–557, Dec 2006.
- [39] Ramnath VR, Hess DR, and Thompson BT. Conventional mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 27(4):601–613, Dec 2006.
- [40] Anzueto A and Guntapalli K. Adjunctive therapy to mechanical ventilation: surfactant therapy, liquid ventilation and prone position. *Clin Chest Med*, 27(4):637–654, Dec 2006.
- [41] Budinger GRS and Sznajder JI. The alveolar-epithelial barrier: a target for potential therapy. *Clin Chest Med*, 27(4):655–669, Dec 2006.
- [42] Hudson LD and Hough CL. Therapy for late-phase acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 27(4):671–677, Dec 2006.
- [43] Gattinoni L, Mascheroni D, and Torresin A. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. computerized tomography study. *Intensive Care Med*, 12(3):137–142, 1986.

- [44] Gattinoni L, Caironi P, and Pelosi P. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*, 164(9):1701–1711, Dec 2001.
- [45] Gattinoni L, Caironi P, and Cressoni M. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 354(17):1775–1786, Dec 2006.
- [46] D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, and B. E. Levine. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 2(7511):319–323, Aug 1967.
- [47] Dechert RE. The pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am*, 3:283–296, 2003.
- [48] Bernard GR, Artigas A, and Brigham KL. The american-european consensus conference on ards: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 149:818–824, 1994.
- [49] Fialkow L, Vieira SR, Fernandes AK, Silva DR, and Bozzetti MC. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome at the intensive care unit of a general university hospital in brazil. an epidemiological study using the american-european consensus criteria. *Intensive Care Med*, 28(11):1644–1648, Nov 2002.
- [50] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, and Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*, 353(16):1685–1693, Oct 2005.
- [51] Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care. 6: The pathogenesis of ali/ards. *Thorax*, 57:540–546, 2002.
- [52] Gattinoni L, Presenti A, and Bombino M. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and peep in acute respiratory failure. *Anesthesiology*, 69:824–832, 1988.
- [53] Lloyd TC Jr. Effect of oleic acid injury on lung-heart interaction during ventricular filling. *J Appl Physiol*, 52(6):1519–23, Jun 1982.

- [54] Jedlinska B, Mellstrom A, Jonsson K, and Hartmann M. Influence of positive end-expiratory pressure ventilation on peripheral tissue perfusion evaluated by measurements of tissue gases and ph. an experimental study in pigs with oleic acid lung injury. *Eur Surg Res*, 32(4):228–235, 2000.
- [55] Bercault N, Wolf M, Runge I, Fleury JC, and Boulain T. Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia - a matched cohort study. *Crit Care Med*, 33(11):2471–2478, Nov 2005.
- [56] Jefferson NC and Necheles H. Oleic acid toxicity and fat embolism. *Proc Soc Exp Biol Med*, 68:248, 1948.
- [57] Ashbaugh DG and Uzawa T. Respiratory and hemodynamic changes after injection of free fatty acids. *J Surg Res*, 8:417, 1968.
- [58] King EG, Wagner WW Jr, Ashbaugh DG, Latham LP, and Halsey DR. Alterations in pulmonary microanatomy after fat embolism. in vivo observations via thoracic window of the oleic acid-embolized canine lung. *Chest*, 59(5):524–530, May 1971.
- [59] Schuster DP. Ards: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 149(1):245–260, Jan 1994.
- [60] Beilman G. Pathogenesis of oleic acid-induced lung injury in the rat: distribution of oleic acid during injury and early endothelial cell changes. *Lipids*, 30(9):817–823, Sep 1995.
- [61] Kafi SA, Scillia P, Mélot C, Gevenois PA, Pagnamenta A, and Naeije R. Abnormal pulmonary vascular tone in canine oleic acid lung injury. *Crit Care Med*, 30(7):1565–1569, 2002.
- [62] Suzuki S, Akahori T, Miyazawa N, Numata M, Okubo T, and Butler JP. Alveolar surface area-to-lung volume ratio in oleic acid-induced pulmonary edema. *J Appl Physiol*, 80(3):742–746, Mar 1996.

- [63] Hedlund LW, Effmann EL, Bates WM, Beck JW, Goulding PL, and Putman CE. Pulmonary edema: a ct study of regional changes in lung density following oleic acid injury. *J Comput Assist Tomogr*, 6(5):939–946, Oct 1982.
- [64] Suga K, Ogasaware N, Matsunaga N, and Sasai K. Perfusion characteristics of oleic acid-injured canine lung on gd-dtpa-enhanced dynamic magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*, 36(7):386–400, Jul 2001.
- [65] Julien M, Hoeffel JM, and Flick MR. Oleic acid lung injury in sheep. *J Appl Physiol*, 60(2):433–440, Feb 1986.
- [66] Hofman WF, Ehrhart IC, Granger WM, and Miller DA. Sequential cardiopulmonary changes after oleic-acid injury in dogs. *Crit Care Med*, 13(1):22–27, Jan 1985.
- [67] Sum-Ping ST, Symreng T, Jebson P, and Kamal GD. Stable and reproducible porcine model of acute lung injury induced by oleic acid. *Crit Care Med*, 19(3):405–408, Mar 1991.
- [68] Davidson KG, Bersten AD, Barr HA, Dowling KD, Nicholas TE, and Doyle IR. Lung function, permeability, and surfactant composition in oleic acid-induced acute lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000 Dec;279(6):L1091-102, 279(6):L1091–L1102, Dec 2000.
- [69] Scillia P, Kafi SA, Melot C, Keyzer C, Naeije R, and Gevenois PA. Oleic acid-induced lung injury: thin-section ct evaluation in dogs. *Radiology*, 219(3):724–731, Jun 2001.
- [70] McGuigan RM, Mullenix P, Norlund LL, Ward D, Walts M, and Azarow K. Acute lung injury using oleic acid in the laboratory rat: establishment of a working model and evidence against free radicals in the acute phase. *Curr Surg*, 60(4):412–417, Jul-Aug 2003.
- [71] Luce JM, Huang TW, Robertson HT, Colley PS, Gronka R, Nessly ML, and Cheney FW. The effects of prophylactic expiratory positive airway pressure on the resolution of oleic acid-induced lung injury in dogs. *Ann Surg*, 197(3):327–336, Mar 1982.

- [72] Schoene RB, Robertson HT, Thorning DR, Springmeyer SC, Hlastala MP, and Cheney FW. Pathophysiological patterns of resolution from acute oleic acid lung injury in the dog. *J Appl Physiol*, 56(2):472–481, Feb 1984.
- [73] Ehrhart IC and Hofman WF. Oleic acid dose-related edema in isolated canine lung perfused at constant pressure. *J Appl Physiol*, 50(6):1115–20, Jun 1981.
- [74] Schuster DP and Trulock EP. Correlation of changes in oxygenation, lung water and hemodynamics after oleic acid-induced acute lung injury in dogs. *Crit Care Med*, 12(12):1044–8, Dec 1984.
- [75] Grotjohan HP, Heijde RM, Wagenvoort CA, and Versprille A. Pulmonary vasoconstriction in oleic acid induced lung injury. a morphometric study. *Int J Exp Pathol*, 74(4):347–355, Aug 1993.
- [76] McIlroy MB. *Handbook of Physiology: Chapter Pulmonary Shunts*. The American Thoracic Society, 1965.
- [77] Otis A, Fenn W, and Rahn H. The mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol*, 2:592–607, 1950.
- [78] Rohrer F. Flow resistance in human air passages and the effect of irregular branching of the bronchial system on the respiratory process in various regions of the lungs. *Arch Ges Physiol*, 162:225–229, 1915.
- [79] Guttman J, Eberhard, Wolff, Bertschmann, Zeravik, and Adolph. Maneuver-free determination of compliance and resistance in ventilated ards patients. *Chest*, 102:1235–1242, Oct 1992.
- [80] Wald A, Jason D, Murphy TW, and Mazzia VD. A computers system for respiratory parameters. *Comput Biomed Res*, 2(5):411–429, Oct 1969.
- [81] Uhl RR and Lewis FJ. Digital computer calculation of human pulmonary mechanics using a least squares fit technique. *Comput Biomed Res*, 7(5):489–495, Oct 1974.
- [82] Lucangelo U, Bernabé F, and Blanch L. Respiratory mechanics derived from signals in the ventilator circuit. *Respir Care*, 50(1):55–65, Jan 2005.

- [83] Parker JC and Townsley MI. Evaluation of lung injury in rats and mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 286(2):L231–L246, Feb 2004.
- [84] Silva MF, Zin WA, and Saldiva PH. Airspace configuration at different transpulmonary pressures in normal and paraquat-induced lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 158(4):1230–1234, Oct 1998.
- [85] Weibel ER. *Models of lung disease*. Marcel Dekker, 1990.
- [86] Shioya S, Christman R, Ailion DC, Cuttillo AG, Goodrich KC, and Morris AH. In vivo hahn spin-echo decay (hahn-t₂) observation of regional changes in the time course of oleic acid lung injury. *J Magn Reson Imaging*, 11(2):215–222, Feb 2000.
- [87] Motohiro A, Furukawa T, Yasumoto K, and Inokuchi K. Mechanisms involved in acute lung edema induced in dogs by oleic acid. *Eur Surg Res*, 18(1):50–57, 1986.
- [88] Schuster DP, Perez JE, Trulock EP, Williamson JR, Biello DR, Kenzora JL, Amundsen T, and Lange LG. Cardiac dysfunction during acute lung injury induced by oleic acid in dogs. *Am Rev Respir Dis*, 133(4):519–525, Apr 1986.
- [89] Meinhardt JP, Friess U, Bender HJ, Hirschl RB, and Quintel M. Relationship among cardiac index, inspiration/expiration ratio, and perfluorocarbon dose during partial liquid ventilation in an oleic acid model of acute lung injury in sheep. *J Pediatr Surg*, 40(9):1395–1403, Sep 2005.
- [90] Maarek JM and Grimbert F. Segmental pulmonary vascular resistances during oleic acid lung injury in rabbits. *Respir Physiol*, 98(2):179–191, Oct 1994.
- [91] Luecke T, Meinhardt JP, Herrmann P, Weiss A, Quintel M, and Pelosi P. Oleic acid vs saline solution lung lavage-induced acute lung injury: effects on lung morphology, pressure-volume relationships, and response to positive end-expiratory pressure. *Chest*, 130(2):392–401, Aug 2006.
- [92] Scharf SM and Ingram RH Jr. Effects of decreasing lung compliance with oleic acid on the cardiovascular response to peep. *Am J Physiol*, 233(6):H635–H641, Dec 1977.

- [93] Mishima M, Balassy Z, and Bates JH. Temporal response of lung impedance after i.v. oleic acid in dogs. *Respir Physiol*, 103(2):177–185, Feb 1996.
- [94] Darien BJ, Saban MR, Hart AP, MacWilliams PS, Clayton MK, and Kruse-Elliott KT. Morphometric analysis of oleic acid-induced permeability pulmonary edema: correlation with gravimetric lung water. *Shock*, 8(1):61–67, Jul 1997.
- [95] Rasanen J and Gavriely N. Detection of porcine oleic acid-induced acute lung injury using pulmonary acoustics. *J Appl Physiol*, 93(1):51–57, Jul 2002.
- [96] Grossman RF, Jones JG, and Murray JF. Effects of oleic acid-induced pulmonary edema on lung mechanics. *J Appl Physiol*, 48(6):1045–1051, Jun 1980.
- [97] Osher AB, Gothe B, Simmons DH, Waymost B, and Green H. Effects of continuous positive airway pressure after oleic acid-induced lung injury in dogs. *Pediatr Res*, 12(9):923–926, Sep 1978.
- [98] Leeman M, Closset J, Vachiere JL, Lejeune P, Mélot C, and Naije R. Sinoaortic deafferentation reduces intrapulmonary shunt in dogs with oleic acid lung injury. *J Appl Physiol*, 67(2):833–838, Aug 1989.
- [99] Nunes N, Martins SEC, Santos PSP, and Rezende ML. Effects of desflurane, sevoflurane and isoflurane on pulmonary shunt in dogs during spontaneous ventilation. *Arq Bras Med Zootec*, 55(2):173–177, 2003.
- [100] Cakar N, Van der Kloot T, and Nahum A Youngblood M, Adams A. Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid-induced lung injury model. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(6):1949–1956, Jun 2000.
- [101] Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Muders T, Magnusson A, Putensen C, and Hedenstierna G. Spontaneous breathing with airway pressure release ventilation favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic acid-induced lung injury: a randomized controlled computed tomography trial. *Crit Care*, 9(6):R780–9, Nov 2005.

- [102] de Abreu MG, Quelhas AD, Spieth P, Brauer G, Knels L, Kasper M, Pino AV, Bleyl JU, Hubler M, Bozza F, Salluh J, Kuhlisch E, Giannella-Neto A, and Koch T. Comparative effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology*, 104(2):278–289, Feb 2006.
- [103] Nakazawa K, Yokoyama K, Yamakawa N, and Makita K. Effect of positive end-expiratory pressure on inflammatory response in oleic acid-induced lung injury and whole-lung lavage-induced lung injury. *J Anesth*, 21(1):47–54, Jan 2007.
- [104] Claesson J, Lehtipalo S, Bergstrand U, Arnerlov C, and Winso O. Negative mesenteric effects of lung recruitment maneuvers in oleic acid lung injury are transient and short lasting. *Crit Care Med*, 35(1):230–238, Jan 2007.
- [105] Smith S, Fleming S, and Cernaianu A. Mishaps during transport from the intensive care unit. *Crit Care Med*, 18:278–281, 1990.
- [106] Lefevre GR and Kowalski SE. Improved arterial oxygenation after oleic acid lung injury in the pig using a computer-controlled mechanical ventilator. *Am J Respir Crit Care Med*, 154(5):1567–1572, Nov 1996.
- [107] Bishop MJ, Boatman ES, Webster R, Ivey TD, and Cheney FW Jr. Effects of lobar pulmonary blood flow on the evolution of oleic acid lung injury in dogs. *J Surg Res*, 41(4):394–400, Oct 1986.
- [108] Smith G, Winter PM, Wheelis RF, and Henry RF. Increased normobaric oxygen tolerance of rabbits following oleic acid-induced lung damage. *J Appl Physiol*, 35(3):395–400, Sep 1973.
- [109] Littell RC, Henry PR, and Ammerman CB. Statistical analysis of repeated measures data using s.a.s. procedures. *J Anim Sci*, 76(4):1216–1231, Apr 1998.
- [110] Toral FLB, Alencar MM, and Freitas AR. Arranjos para efeitos fixos e estruturas de (co)variâncias residuais para análises de medidas repetidas do peso de bovinos da raça canchim. *Rev Bras Zoot*, 35(5):1951–1958, 2006.