



MARCIA ZOTTI JUSTO FERREIRA

**ESTUDO DA APLICAÇÃO DE ONDAS SONORAS NA ÁRVORE
PULMONAR DE ROEDORES**

CAMPINAS

2012



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação

MARCIA ZOTTI JUSTO FERREIRA

ESTUDO DA APLICAÇÃO DE ONDAS SONORAS NA ÁRVORE
PULMONAR DE ROEDORES

Orientador: Prof. Dr. Hugo Enrique Hernandez Figueroa

Co-orientador: Prof. Dr. Adriano Mesquita Alencar

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutora em Engenharia Elétrica, na área de concentração: Telecomunicações e Telemática.

Este exemplar corresponde à versão final da tese
defendida pela aluna Márcia Zotti Justo Ferreira
e orientada pelo Prof. Dr. Hugo Enrique Hernandez Figueroa

CAMPINAS

2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA E ARQUITETURA - BAE - UNICAMP**

Ferreira, Marcia Zotti Justo

F413e Estudo da aplicação de ondas sonoras na árvore pulmonar de roedores / Marcia Zotti Justo Ferreira. -- Campinas, SP: [s.n.], 2012.

Orientador: Hugo Enrique Hernandez Figueroa.

Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação.

1. Engenharia biomédica. 2. Ondas sonoras. I. Hernandez Figueroa, Hugo Enrique, 1959-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação. III. Título.

Título em Inglês: Study of the application of sound waves in the pulmonary tree of rodents

Palavras-chave em Inglês: Biomedical engineering, Sound-waves

Área de concentração: Telecomunicações e Telemática

Titulação: Doutora em Engenharia Elétrica

Banca examinadora: Antonio Romeiro Sapienza, Antonio Manoel Ferreira Frasson, José Pissolato Filho, Rui Fragassi Souza

Data da defesa: 13-11-2012

Programa de Pós Graduação: Engenharia Elétrica

COMISSÃO JULGADORA - TESE DE DOUTORADO

Candidata: Marcia Zotti Justo Ferreira

Data da Defesa. 13 de novembro de 2012

Título da Tese: "Estudo da Aplicação de Ondas Sonoras na Árvore Pulmonar de Roedores"

Prof Dr Hugo Enrique Hernandez Figueroa (Presidente):

Prof Dr Antonio Romeiro Sapienza:

Prof Dr Antonio Manoel Ferreira Frasson:

Prof Dr José Pissolato Filho:

Prof Dr Rui Fragassi Souza:

*"Fica proibido não sorrir ante os problemas,
Não lutar pelo que queres,
Abandonar tudo por medo,
Não converter em realidade teus sonhos".*
Pablo Neruda

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais

Celestino e Luiza, que permanecem
sempre vivos no meu coração.

Oferecimento

Ofereço esse trabalho aos meus lindos

*filhos, **João Victor e Maria Clara**,*

que são os amores da minha vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Hugo E. H. Figueroa pela confiança, valiosos conselhos e apoio incondicional, que ao longo desses anos foram fundamentais para o término de mais essa etapa.

Ao Prof. Adriano M. Alencar pelo apoio e amizade que foram fundamentais para a finalização desse doutorado.

Ao Prof. José Pissolato Filho pela orientação na primeira fase desse trabalho.

A Dra. Marjorie F. R. Silva e a Enga. Andrea F. da Cruz, pela ajuda e bons momentos que passamos na bancada do laboratório.

Aos colegas do DMO-UNICAMP, FMUSP e IFUSP (LabM²) pela amizade compartilhada nesse período e em especial ao Thiago G. Silva e a Francine M. Almeida.

A todos os colegas que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho, em especial a minha querida amiga Andrenilza S.Winkel e aos especiais amigos do Comitê Porto Seguro 78 que dividiram comigo esse período, sempre com palavras de apoio e incentivo e com isso me ajudaram a finalizar mais essa etapa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro que tornou possível o desenvolvimento desta tese de doutorado.

Muito obrigada!

RESUMO

No tratamento da Lesão Pulmonar Aguda (LPA) o uso da ventilação mecânica é indispensável, nela ocorre o aumento da elastância pulmonar levando assim ao uso de pressões mais elevadas para que ocorra a ventilação. Nas últimas três décadas tornou-se evidente que a utilização de altas pressões na ventilação mecânica pode aumentar ou iniciar uma lesão pulmonar, denominada Lesão Pulmonar Associada à Ventilação Mecânica, mais conhecida pela sigla VILI do inglês *Ventilation Induced Lung Injury*. O objetivo deste estudo é utilizar ondas sonoras para a reabertura de vias aéreas colapsadas, evitando-se assim o uso de altas pressões. Para isso foram desenvolvidos três modelos experimentais inéditos utilizando uma configuração (*setup*), projetada para insuflar animais de pequeno porte (roedores), no intuito de obter medidas de mecânica pulmonar que demonstrem por meio de curvas pressão-volume os momentos do recrutamento alveolar. O primeiro avaliou a influência da parede torácica sobre o sistema respiratório por meio de medidas da mecânica ventilatória. No segundo modelo desenvolveu-se uma LPA induzida pelo herbicida *Paraquat*, no qual se evidenciou o colapso das vias aéreas, e o comportamento das curvas pressão-volume (P-V) obtidas foi corroborado com o descrito na literatura. E o terceiro modelo analisou o comportamento de curvas P-V após a aplicação de ondas sonoras em vias aéreas previamente colapsadas, a fim de verificar a ocorrência de recrutamento alveolar pela presença do som. Os resultados mostraram-se promissores para a continuidade de novos testes.

Palavras chave: engenharia elétrica, ondas sonoras, sons pulmonares, curva pressão-volume, lesão pulmonar aguda, elastância.

ABSTRACT

In the treatment of Acute Lung Injury (ALI) the use of the mechanical ventilation is mandatory; here the increase of pulmonary elastance occurs forcing the use of higher pressures to favor ventilation. In the last three decades it became evident that the use of high pressures in the mechanical ventilation may increase or start a pulmonary injury, so-called *Ventilation Induced Lung Injury* (VILI). The objective of this study is to use sound waves to promote the aperture of the collapsed airways, avoiding this way the use of high pressures. Three experimental models to be used with a setup designed to insufflate small animals (rodents), have been developed to obtain pulmonary mechanical measurements able to demonstrate through pressure-volume (P-V) curves the alveolar recruitment moments. The first one evaluated the influence of the thoracic wall over the respiratory system by means of ventilatory mechanical measurements. In the second model an induced ALI using the herbicide *Paraquat* was developed, here the airway collapse was demonstrated and the behavior of the obtained pressure-volume curves were corroborated with the one described in the literature. The third model analyzed the behavior of P-V curves following the application of sound waves to previously collapsed airways, with the purpose to verify the occurrence or alveolar recruitment due to the presence of sound. The three models proved to be promising to the continuity of new tests.

Palavras chave: biomedical engineering, sound-waves, pulmonary sounds, pressure-volume curve, acute lung injury, elastance.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Esquema com as etapas da respiração [22]..... | 07 |
| Figura 2 – Todas as partes que compõem o aparelho respiratório [23]..... | 08 |
| Figura 3 – Desenho da traqueia e dos anéis que a formam [24]..... | 09 |
| Figura 4 – Desenhos dos brônquios [26]..... | 10 |
| Figura 5 – Modelo das vias aéreas humanas, idealizado por Weibel [21]..... | 11 |
| Figura 6 - Desenho dos pulmões com a divisão dos lobos e coração [28]..... | 12 |
| Figura 7 – Desenho dos alvéolos envolto pelos capilares [22]..... | 13 |
| Figura 8 – Movimentos da caixa torácica na inspiração e expiração [33]..... | 15 |
| Figura 9 – Diagrama das excursões respiratórias com os volumes correspondentes [35]..... | 16 |
| Figura 10 – (A) Fluxo Laminar, (B) Fluxo Transicional e (C) Fluxo Turbulento [19]..... | 18 |
| Figura 11 – Os vários fluxos nas respectivas regiões pulmonares: 1 – Fluxo turbulento; 2 – Fluxo transicional; 3 - Fluxo laminar [43]..... | 19 |
| Figura 12 - Curva Pressão –Volume [47]..... | 20 |
| Figura 13 – Curvas P-V de pulmões de rato normal e lesado [47]..... | 21 |
| Figura 14 - Curva P-V – modelo sigmoidal para uma escolha arbitrária de parâmetros [51]..... | 23 |
| Figura 15 – Processo inflamatório da Lesão Pulmonar Aguda [58] | 25 |
| Figura 16 – Modelo pulmonar de resina e o Modelo de Horsfield [86]..... | 30 |
| Figura 17 - Gerações e a ordem dos ramos de forma assimétrica e simétricas na via aérea (A) gerações G e (B) ordem Horsfield..... | 31 |
| Figura 18 – Elementos que compõem a montagem experimental completa..... | 37 |
| Figura 19 - Equipamento na bancada, seringa com <i>three-way</i> mostrando as saídas: uma com o transdutor de pressão e outra com um pulmão isolado..... | 38 |
| Figura 20 - Eixo no qual corre o êmbolo da seringa de 20 ml acionada pelo motor..... | 39 |
| Figura 21 - Tela com Painel Principal..... | 40 |
| Figura 22 – Tela com as configurações..... | 41 |

| | |
|---|----|
| Figura 23 – Tela do Ajuste de Posição..... | 42 |
| Figura 24 – Tela do Teste de Pressão..... | 43 |
| Figura 25 - Tela para Calibração de Pressão..... | 43 |
| Figura 26 – Manômetro utilizado nas calibrações..... | 44 |
| Figura 27 – Tela da Aquisição de Dados..... | 45 |
| Figura 28 – Tela da Leitura de dados..... | 47 |
| Figura 29 - Mesa cirúrgica sendo utilizada..... | 49 |
| Figura 30 – Cânula metálica fixada na traquéia..... | 50 |
| Figura 31 - Montagem experimental completa na bancada..... | 51 |
| Figura 32 – Montagem completa na bancada com animal do grupo FECHADO..... | 52 |
| Figura 33 - Procedimento cirúrgico para (a) tórax fechado e (b) tórax aberto..... | 53 |
| Figura 34 - Animal recebendo tratamentos via intraperitonal..... | 56 |
| Figura 35 - Gaiolas com os animais no biotério visualizando-se a ração e as garrafas de água..... | 57 |
| Figura 36 – Montagem feita para se acoplar o alto-falante ao insuflador..... | 59 |
| Figura 37 – Aparato utilizando o programa <i>GoldWave</i> para emissão de som em pulmão isolado..... | 60 |
| Figura 38 - Esquema do sistema completo para emissão de som em pulmão isolado..... | 61 |
| Figura 39 – Abertura da caixa torácica para a retirada dos pulmões..... | 62 |
| Figura 40 – Pulmão isolado..... | 63 |
| Figura 41 – Pulmões conectado ao insuflador, visualização do coração..... | 63 |
| Figura 42- Protocolo de colapso, pulmões recebendo gotejamento manual..... | 65 |
| Figura 43 - Aparência do pulmão p/ o diafragma (a) intacto e (b) perfurado..... | 69 |
| Figura 44 - Curva P-V inspiração (tórax fechado / tórax aberto)..... | 70 |
| Figura 45 - Elastância inspiração (tórax fechado / aberto)..... | 71 |
| Figura 46 - Elastância no início da inspiração 0-0,3ml (tórax fechado / aberto)..... | 72 |
| Figura 47 - Sigmóides obtidas pelos parâmetros médios dos experimentos do grupo ABERTO e FECHADO para curva P-V de inspiração..... | 73 |

| | |
|--|----|
| Figura 48 - Curva P-V inspiração para os dois grupos..... | 75 |
| Figura 49 - Curva P-V expiração para os dois grupos..... | 76 |
| Figura 50 - Elastância inspiração para os dois grupos..... | 76 |
| Figura 51 - Elastância expiração para os dois grupos..... | 77 |
| Figura 52 - Início da curva de elastância– inspiração..... | 77 |
| Figura 53 – Início da curva de elastância – expiração..... | 78 |
| Figura 54 – Média das curvas P-V animal 1..... | 80 |
| Figura 55 – Média das curvas P-V animal 2..... | 80 |
| Figura 56 – Média das curvas P-V animal 3..... | 81 |
| Figura 57 – Média das curvas P-V animal 4..... | 81 |
| Figura 58 – Animal 1 (F1)..... | 82 |
| Figura 59 – Animal 5 (F1)..... | 82 |
| Figura 60 – Animal 8 (F1)..... | 83 |
| Figura 61 –.Gráfico das médias e <i>SD</i> dos três animais que receberam F1 | 83 |
| Figura 62 – Animal 3 (F2)..... | 84 |
| Figura 63 – Animal 4 (F2)..... | 84 |
| Figura 64 – Animal 7 (F2)..... | 84 |
| Figura 65 – Animal 10 (F2)..... | 84 |
| Figura 66 – Gráfico das médias e <i>SD</i> dos quatro animais que receberam F1 | 85 |
| Figura 67 – Animal 2 (F3)..... | 85 |
| Figura 68 – Animal 6 (F3)..... | 85 |
| Figura 69 – Animal 9 (F3)..... | 86 |
| Figura 70 – Gráfico das médias e <i>SD</i> dos quatro animais que receberam F3 | 86 |
| Figura 71 – Média total das inflações feitas nos três grupos F1 , F2 e F3 | 8 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Esquema dos dois experimentos desenvolvidos para o teste com uso de som para abertura das vias aéreas colapsadas..... | 66 |
| Tabela 2 - Parâmetros da equação da sigmóide para os seis experimentos do grupo FECHADO..... | 74 |
| Tabela 3 - Parâmetros da equação da sigmóide para os seis experimentos do grupo ABERTO..... | 74 |
| Tabela 4 – Diferença quadrática média normalizada entre grupos PARAQUAT e CONTROLE..... | 79 |

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

| | |
|------------------|--|
| VILI | Ventilation Lung Injury |
| LPA | Lesão Pulmonar Aguda |
| P-V | Pressão-volume |
| ml | mililitro |
| m ² | metro quadrado |
| CPT | capacidade pulmonar total |
| VC | volume corrente |
| CP | capacidade vital |
| VR | volume residual |
| CRF | capacidade residual funcional |
| SARA | Síndrome da Angústia Respiratória Aguda |
| PaO ₂ | Concentração do Oxigênio Alveolar |
| FiO ₂ | Fração de Oxigênio no Ar Inspirado |
| PEEP | Pressão Positiva Expiratória Final |
| LPAVM | Lesão Pulmonar Associada à Ventilação Mecânica |
| LPIV | Lesão Pulmonar Induzida pelo Ventilador |
| kHz | quilohertz |
| CS | Com Som |
| SS | Sem Som |
| LIM/05 | Laboratório de Investigação Médica/05 |
| CaPPesq | Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa |
| A/D | Analógico/digital |
| EUA | Estados Unidos da América |
| g | grama |
| ml/s | mililitro/segundo |
| kg | Kilograma |
| log | Logaritmo |
| F1 | Frequência 1 (0,1 kHz – 1 kHz) |
| F2 | Frequência 2 (1 kHz – 10 kHz) |
| F3 | Frequência 2 (10 kHz – 20 kHz) |
| SD | <i>Standard Diviation</i> (Desvio Padrão) |

SUMÁRIO

Pág.

| | |
|--|-----------|
| 1. Introdução | 01 |
| 1.1 Objetivos..... | 05 |
| 1.1.1 Objetivos Gerais..... | 05 |
| 1.1.2 Objetivos específicos..... | 05 |
| 2. Fundamentos Teóricos..... | 06 |
| 2.1 Sistema Respiratório | 07 |
| 2.2 Mecânica Respiratória | 14 |
| 2.2.1 Volumes pulmonares..... | 15 |
| 2.2.2 Complacência pulmonar | 17 |
| 2.2.3 Resistência das vias aéreas..... | 18 |
| 2.2.4 Curva P-V..... | 20 |
| 2.2.5 Parâmetros do ajuste da curva P-V via Equação da Sigmóide..... | 22 |
| 2.3 Descrição das patologias associadas a uma menor complacência..... | 24 |
| 2.3.1 Recrutamento alveolar, as manobras..... | 26 |
| 2.4 Sons pulmonares..... | 28 |
| 2.5 Conclusão do capítulo..... | 32 |
| 3. Material e Método..... | 34 |
| 3.1 Descrição geral..... | 35 |
| 3.1.1 Montagem experimental do insuflador pulmonar..... | 37 |
| 3.1.2 <i>Software</i> utilizado..... | 40 |
| 3.2 Modelo 1 - Influência da caixa torácica na elastância pulmonar: | |
| análise de curvas pressão-volume na inspiração..... | 49 |

| | |
|--|----|
| 3.3 Modelo 2 - Cálculo de elastância em curvas pressão-volume em pulmões lesados por Paraquat: modelo de lesão pulmonar aguda..... | 55 |
| 3.4 Modelo 3 - Determinação do efeito da aplicação de ondas sonoras na árvore pulmonar de roedores durante uma curva pressão-volume..... | 59 |
| 3.5 Conclusão do capítulo..... | 67 |
| 4. Resultados..... | 68 |
| 4.1 Modelo 1..... | 69 |
| 4.2 Modelo 2..... | 75 |
| 4.3 Modelo 3..... | 80 |
| 4.3.1 A - experimento utilizando ondas sonoras na árvore pulmonar..... | 80 |
| 4.3.2 B - experimento utilizando ondas sonoras na árvore pulmonar..... | 82 |
| 4.4 Conclusão do capítulo..... | 87 |
| 5. Conclusão..... | 88 |
| Referências..... | 95 |

1.INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

As células obtêm energia por meio de processos químicos envolvendo o oxigênio; também nesse processo, devem ser capazes de eliminar o dióxido de carbono, o mais significativo produto final do metabolismo de oxidação. Nota-se então, que a respiração é um processo fundamental à manutenção da vida e essa importante função é realizada pelo sistema respiratório [1,2,3].

Uma das formas de avaliar o sistema respiratório é pelo estudo da mecânica respiratória que analisa como o ar entra e sai dos pulmões. Nela tem-se uma visão mais quantitativa e matemática [4], baseada em medidas de força e magnitudes, sendo elas as medidas de pressão e volume demonstradas por curvas e suas variações durante uma inspiração e expiração [5,6].

A realização da curva pressão-volume (curva P-V) é uma técnica utilizada com fins diagnósticos para descrever as propriedades quasi-estáticas do sistema respiratório [7]. Estudos salientam a necessidade de se obter medidas de mecânica pulmonar através de métodos rigorosos e consagrados, pois alterações nos volumes pulmonares são alguns dos indicadores precoces de doença pulmonar, dentre elas a Lesão Pulmonar Aguda (LPA) [8,9].

Quando essa lesão foi descrita há 40 anos, a mortalidade era aproximadamente 60%. Mesmo com toda a pesquisa desenvolvida em relação à fisiopatologia e tratamento, a mortalidade ainda fica em torno de 35 % [10,11]. Apesar de quase 35 anos de intensa investigação, os mecanismos fundamentais

que iniciam e propagam a lesão pulmonar não foram completamente definidos, assim como o modo de ventilação mais adequado para essa patologia [12,13].

No tratamento da lesão pulmonar aguda, o uso da ventilação mecânica é indispensável, nela ocorre o aumento da elastância pulmonar levando, assim, ao uso de pressões mais elevadas para que ocorra a ventilação. Nas últimas três décadas tornou-se evidente que a utilização de altas pressões na ventilação mecânica pode aumentar ou iniciar uma lesão pulmonar, denominada lesão pulmonar associada à ventilação mecânica [14,15].

A lesão pulmonar associada à ventilação, ou mais conhecida pelo termo em inglês *Ventilator Induced Lung Injury* (VILI) foi primeiramente evidenciada por Webb H.H. e Tierney D.F. [16] no início da década de 70, por meio de experimentos em animais. Observaram que após poucas horas de ventilação artificial, principalmente quando se utilizavam pressões elevadas nas vias aéreas, havia intenso edema e hemorragia pulmonares. Esse procedimento leva ao estresse mecânico, causando colapso e recrutamento (abertura de alvéolos) de vias aéreas recursivamente provocando lesões [15,17].

O uso da ventilação mecânica em situações clínicas associadas a um comprometimento da função pulmonar requer um acompanhamento atento dos parâmetros mecânicos a fim de estabelecer a estratégia terapêutica adequada, pois essa situação de comprometimento pulmonar resulta na deficiência das trocas gasosas [14,18].

A incorporação de diferentes e modernas tecnologias para a assistência ventilatória tem demandado o desenvolvimento de novas técnicas de assistência que objetivam a rápida identificação e o pronto atendimento de necessidades afetadas no organismo de pacientes que se beneficiam da ventilação mecânica, reduzindo o colapso e recrutamento recursivo.

Nesse trabalho pretende-se testar a possibilidade de promover o recrutamento de vias áreas previamente colapsadas dos pulmões por meio da aplicação de ondas sonoras e permitir assim a reinsuflação de alvéolos colapsados sem a necessidade de altas pressões, diminuindo dessa forma, o dano que as altas pressões causam aos pulmões.

Como se sabe, durante a inspiração, as vias aéreas colapsadas tendem a abrir devido ao gradiente de pressão formado entre o topo da árvore (traquéia) e as terminações (alvéolos). Essa abertura usualmente é explosiva, emitindo um som característico [19] e provoca instabilidade na curva P-V indicando a ocorrência de um recrutamento alveolar [20].

Para isso foram desenvolvidos três modelos experimentais inéditos utilizando uma configuração (*setup*) projetada para insuflar animais de pequeno porte (roedores), no intuito de obter medidas de mecânica pulmonar que demonstrem, por meio de curvas pressão-volume os momentos do recrutamento alveolar.

O primeiro modelo avaliou a influência da parede torácica no volume pulmonar por meio de medidas da mecânica respiratória. Utilizou para isso os

parâmetros de Venegas e medidas de elastância em condições de caixa torácica aberta e fechada [8].

No segundo modelo desenvolveu-se uma LPA induzida pelo Paraquat, herbicida que causa instabilidade alveolar pela destruição do surfactante, no qual se evidencia o colapso das vias aéreas, e o comportamento das curvas pressão-volume obtidas foi corroborado com o descrito na literatura. E o terceiro modelo promoveu o recrutamento das vias aéreas previamente colapsadas, por meio da aplicação de ondas sonoras.

1.1.OJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Promover o recrutamento de vias aéreas previamente colapsadas dos pulmões por meio da aplicação de ondas sonoras.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver uma técnica para se obter medidas de mecânica pulmonar que demonstrem por meio de curvas P-V os momentos do recrutamento.
- Desenvolver um modelo de Lesão Pulmonar Aguda induzida por Paraquat na qual se evidencia o colapso das vias aéreas e analisar o comportamento das curvas P-V obtida com o descrito na literatura.

Para um melhor entendimento, será descrito a seguir o sistema e a mecânica respiratória, as patologias associadas e os sons pulmonares.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 SISTEMAS RESPIRATÓRIOS

A respiração é um processo de ventilação e difusão. A ventilação é o processo de entrada (inspiração) e saída do ar (expiração) no sistema respiratório. A difusão é a troca gasosa, assegurando permanente concentração de oxigênio no sangue, necessário para as reações metabólicas, e servindo como via de eliminação do gás carbônico (Figura 1) [21].

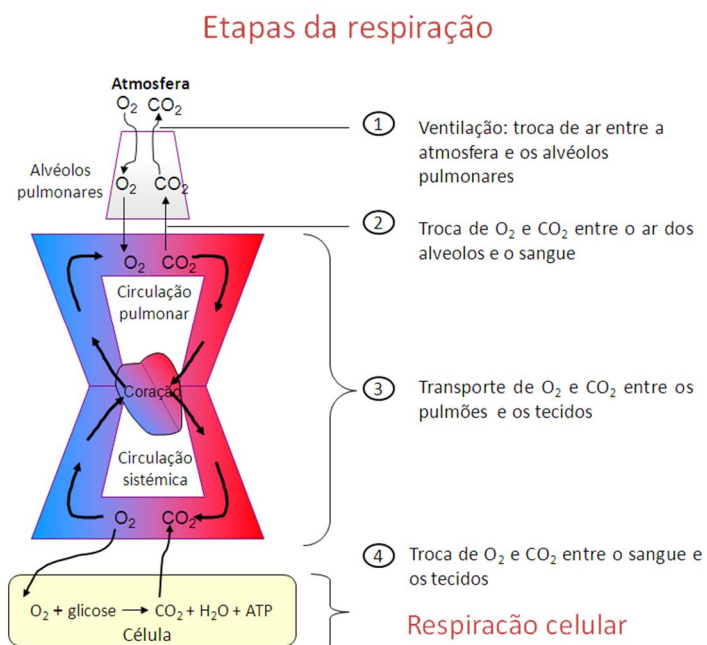


Figura 1 – Esquema com as etapas da respiração [22].

O sistema respiratório dos mamíferos é composto pelas vias aéreas e pulmões. As vias aéreas são classificadas como: vias aéreas de condução e vias aéreas respiratórias. As vias aéreas de condução umedecem, aquecem e filtram o

ar que respiramos, tendo a função de levar o ar para dentro e para fora dos pulmões e as vias aéreas respiratórias são revestidas por alvéolos, que é onde ocorrem as trocas gasosas. Dessa forma, na árvore respiratória o local onde há troca gasosa são os alvéolos, o restante é chamado de espaço morto anatômico, com volume aproximado de 150 ml e a região responsável pelas trocas gasosas com um volume correspondente a 2.500 ml no ser humano [2].

As vias aéreas de condução compreendem desde as fossas nasais até os bronquíolos terminais, sendo eles: nariz, nasofaringe, laringe, traqueia, brônquios, bronquíolos e bronquíolos terminais (Figura 2).

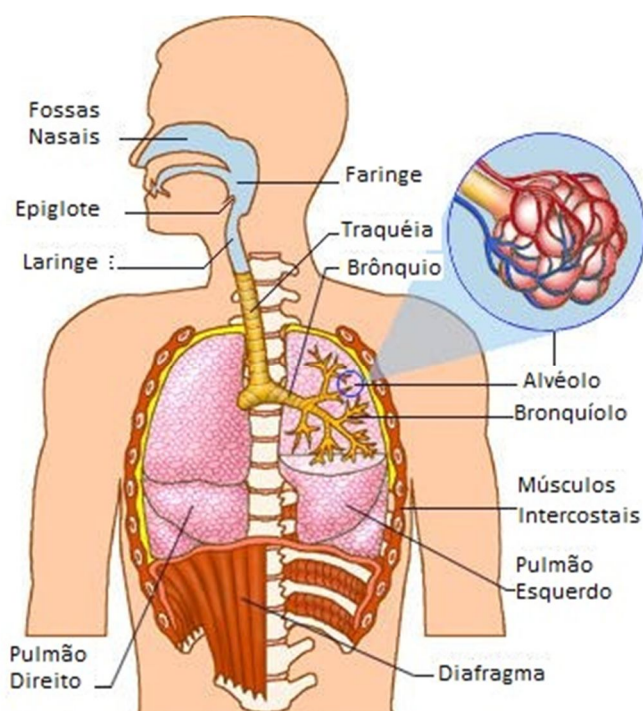


Figura 2 – Todas as partes que compõem o aparelho respiratório [23].

A traqueia é a principal via de condução, faz continuação à laringe, penetra no tórax e termina se bifurcando em dois brônquios principais. O arcabouço da

traqueia é constituído aproximadamente por vinte anéis cartilagosos incompletos em forma de “U”; na parte livre a cartilagem é substituída por músculo liso. Internamente seu epitélio é do tipo cilíndrico ciliado com inúmeras glândulas produtoras de muco, sendo o muco e os cílios responsáveis por filtrar o ar. O ponto de bifurcação da traqueia denomina-se carina [10] (Figura 3).

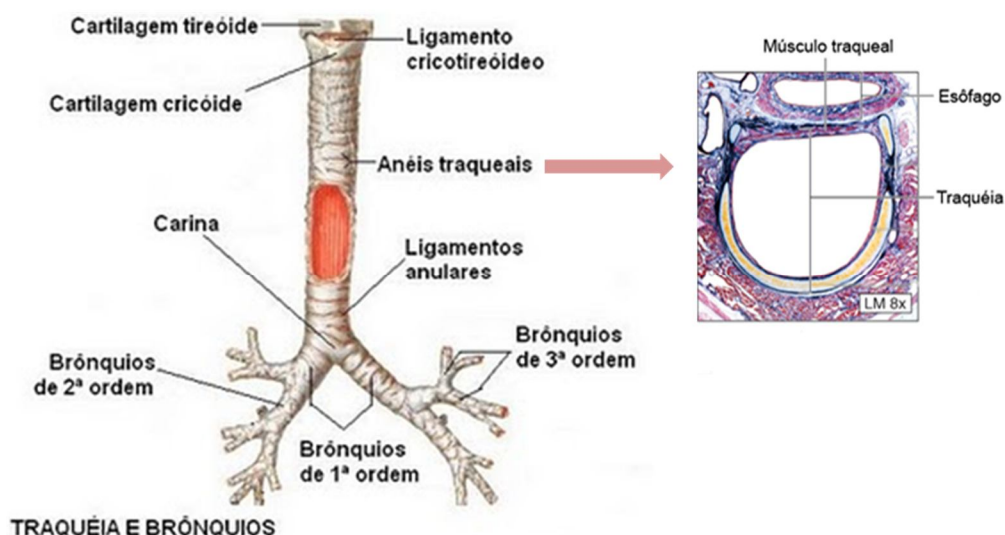


Figura 3 – Desenho da traqueia e dos anéis que a formam [24].

A partir desta bifurcação surge o brônquio principal direito que é mais curto com apenas 2,5 cm de calibre e mais grosso quando comparado com o brônquio esquerdo, que é praticamente uma continuação da traqueia (Figura 4). O brônquio principal esquerdo é mais longo e estreito, apresentando um ângulo mais agudo com a traqueia. Os brônquios vão se dividindo em ramos cada vez menores e se dirigindo aos pulmões. Ao todo, ocorrem 23 divisões desse tipo em vias aéreas cada vez menores, até os alvéolos [25].

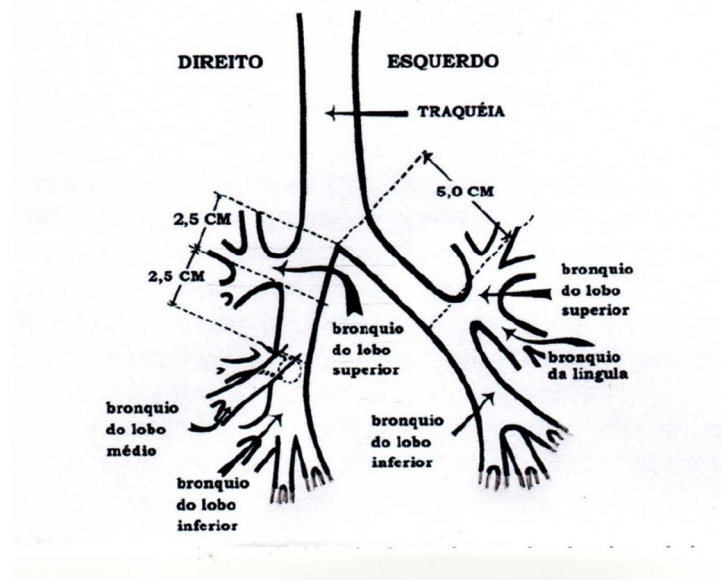


Figura 4 – Desenhos dos brônquios [26].

De acordo com o Modelo de Weibel [21] (Figura 5), nota-se que as dezesseis primeiras gerações (Z) constituem a zona de condução e as sete últimas são consideradas como zona respiratória ou zona respiratória e transicional. Na vigésima terceira geração surge os sacos alveolares, que são um conjunto de alvéolos localizados na extremidade dos bronquíolos, estes sim com a função de proceder às trocas gasosas. Essa última porção da árvore brônquica, que é a zona respiratória, é constituída pelos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e sacos alveolares, os responsáveis pelo aspecto esponjoso do parênquima pulmonar.

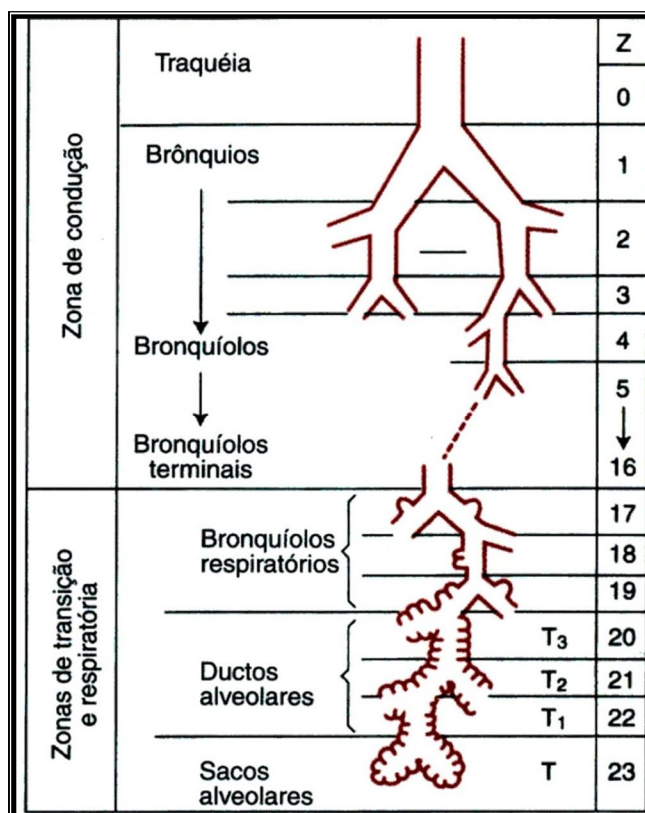


Figura 5 – Modelo das vias aéreas humanas, idealização por Weibel [21].

Cada pulmão contém aproximadamente 2^{28} alvéolos e uma área de 70 m^2 na interface. Os pulmões estão localizados na caixa torácica, sendo um à direita e outro à esquerda do mediastino que é ocupado principalmente pelo coração. O pulmão direito é maior e dividido por duas incisuras em três partes chamadas lobos, sendo eles o superior, o médio e o inferior. O pulmão esquerdo apresenta apenas uma incisura, formando dois lobos, um superior e um inferior (Figura 6). O ar chega aos pulmões atravessando desde as fossas nasais até atingirem os sacos alveolares [27].

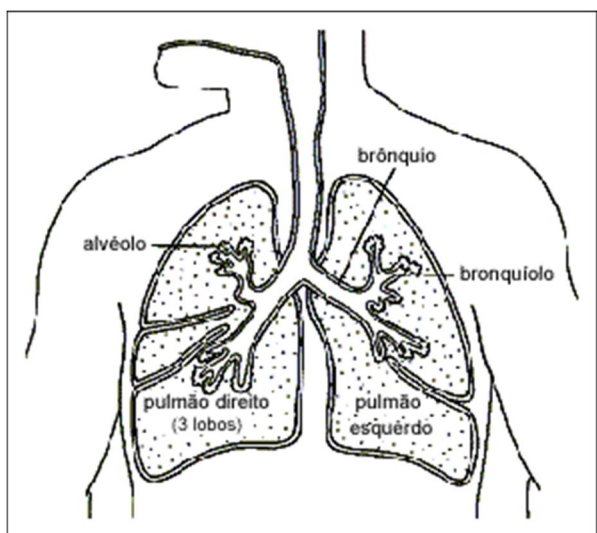


Figura 6 - Desenho dos pulmões com a divisão dos lobos [28].

Os alvéolos são estruturas poligonais, morfologicamente semelhantes a um favo de mel, que didaticamente podem ser representados como esféricos apresentando diâmetro de 0,3 milímetros (Figura 7). Para que ocorram as trocas gasosas, esses alvéolos são altamente vascularizados, envoltos em uma rede de dezenas de capilares que apresentam diâmetro aproximado de 8 micrômetros e um comprimento de 10 micrometros, sendo grande a área que compreende a interface alvéolo-capilar, de aproximadamente 70 m² (setenta metros quadrados) [29].

Esses vasos inicialmente partem da artéria pulmonar e acompanham o sistema de divisão da árvore traqueal até que chegam à região das trocas alveolares. A troca de oxigênio e de dióxido de carbono entre o gás do alvéolo e o sangue, chamada de hematose, ocorre rapidamente e com eficiência através dos alvéolos, pois suas paredes são delgadas e tem grande área de superfície para difusão [30].

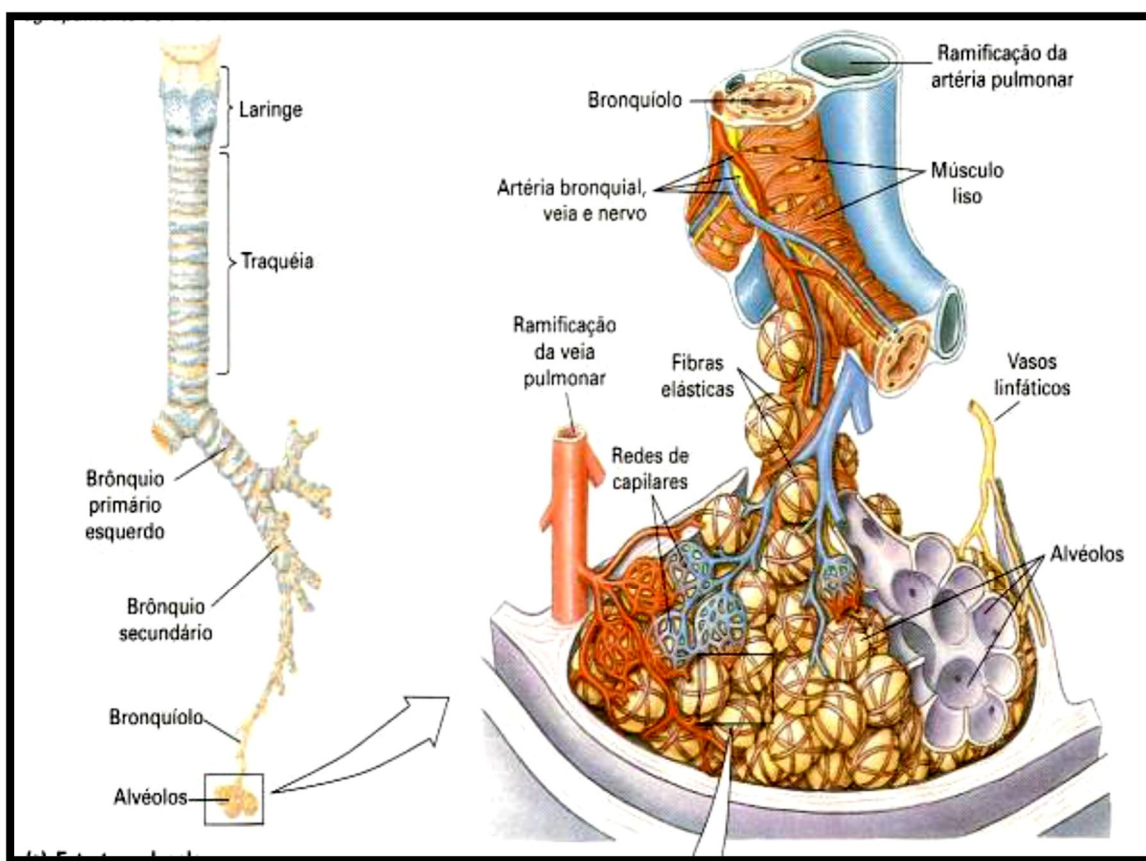


Figura 7 – Desenho dos alvéolos envolto pelos capilares [22].

O alvéolo pulmonar é constituído basicamente de dois tipos de células: o pneumócito tipo I cuja função é a de revestimento, sendo uma célula muito delgada e o pneumócito tipo II que é uma célula mais robusta, com corpos lamelares em

seu interior e sua função principal é a de secretar surfactante pulmonar, que reduz a tensão superficial na interface fluído-ar reduzindo a tendência de o alvéolo colapsar ao final da expiração [30,31].

Uma das formas de se constatar se há alguma alteração no sistema respiratório que possa levar a uma patologia é pela avaliação dos parâmetros da mecânica respiratória por meio da análise de curvas pressão-volume (curvas P-V).

2.2 MECÂNICA RESPIRATÓRIA

A Mecânica Respiratória analisa, por meio de curvas, a entrada e saída do ar no sistema respiratório. Sabe-se que na respiração normal, a inspiração é ativa (contração) e a expiração passiva (relaxamento). Durante a inspiração, a contração do diafragma realiza a tração das superfícies inferiores dos pulmões para baixo, causando uma pressão negativa em seu interior e permitindo assim a entrada do ar. Em um movimento paralelo, ocorre a expansão da caixa torácica que, junto com o movimento do diafragma, expandem os pulmões [32] (Figura 8).

Na expiração ocorre a retração dos tecidos elásticos, o diafragma simplesmente se relaxa e ocorre a retração dos pulmões, da parede torácica e das estruturas abdominais que comprimem os pulmões, levando ao seu esvaziamento parcial [25] (Figura 8).

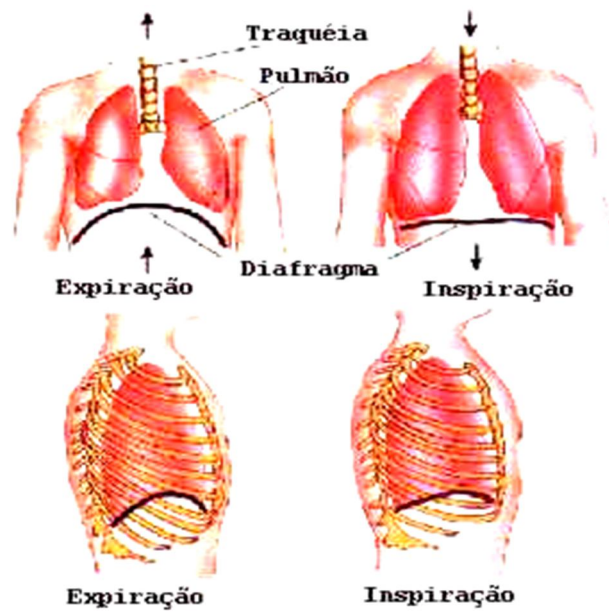


Figura 8 – Movimentos da caixa torácica na inspiração e expiração [33].

2.2.1 Volumes pulmonares

O volume total de ar que cabe no sistema respiratório é a capacidade pulmonar total (CPT) e corresponde num adulto jovem normal a aproximadamente a 5,5 litros. A cada movimento respiratório normal de uma pessoa em repouso, os pulmões trocam com o meio exterior meio litro de ar, que é chamado de volume corrente (VC). Na realidade, só cerca de 70% desse volume chega aos alvéolos, ficando o restante nas vias aéreas, o chamado espaço morto funcional [34] (Figura 9).

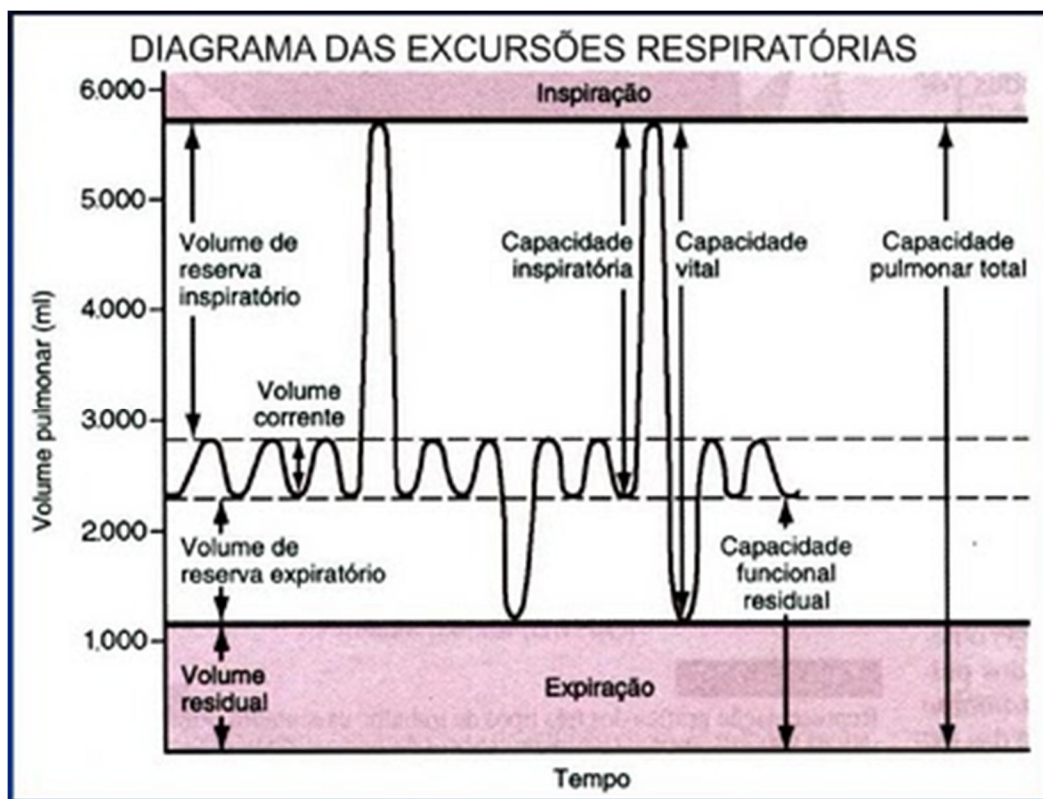


Figura 9 – Diagrama das excursões respiratórias com os volumes correspondentes [35].

Ao realizar uma inspiração forçada e em seguida a uma expiração também forçada, máxima, o volume de ar que expelimos pode chegar a cerca de 4 ou 5 litros. Esse volume é a capacidade vital (CP), que pode ser medida num espirômetro, aparelho que faz a medição da capacidade vital e suas divisões para exames inspiratórios e expiratórios. Esse método consiste em registrar o volume de ar movimentado para dentro e para fora dos pulmões, expresso em litros ou frações de litro. No entanto, mesmo uma expiração forçada, por mais intensa que seja não permite um esvaziamento completo dos pulmões, sobrando sempre um volume aproximado de 1,2 a 1,5 litros, chamado de volume residual (VR) [36,37] (Figura 9).

Na ausência de esforço respiratório, os pulmões vão ao ponto da CRF (capacidade residual funcional). Para moverem-se desta posição e gerarem movimentos respiratórios, dois aspectos que se opõem à expansão pulmonar precisam ser considerados: a complacência dos pulmões e a resistência das vias aéreas e da parede torácica [38,39].

2.2.2 Complacência pulmonar

A complacência é definida como a alteração de volume por alteração de pressão. Matematicamente é representada pela inclinação da curva P-V. A complacência do sistema respiratório denota a distensibilidade, numa abordagem clínica, refere-se aos pulmões e à caixa torácica combinada [32].

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (1)$$

Assim, a complacência do pulmão é a mudança de volume por unidade de pressão entre alvéolo e a superfície pleural, membrana que envolve os pulmões. Um pulmão de elevada complacência expande em maior grau que outro pulmão de menor complacência, quando ambos são insuflados a uma mesma pressão de distensão, isto é, quando a complacência é baixa, os pulmões são “rígidos” e mais esforço é requerido para inflar o alvéolo [40,41].

2.2.3 Resistência das vias aéreas

As duas barreiras à respiração, complacência pulmonar e resistência das vias aéreas, são apenas as primeiras daquelas que exigem trabalho para que a respiração se desenvolva. A resistência das vias aéreas está presente tanto na inspiração quanto na expiração e é necessária energia para vencê-la. É o chamado trabalho respiratório, que é dissipado sob a forma de calor. A resistência ao fluxo aéreo é a maior contribuição para o trabalho respiratório. Em qualquer sistema, o fluxo pode ser laminar ou turbulento. Analisar um fluxo laminar é muito mais fácil do que um turbulento [42] (Figura 10).

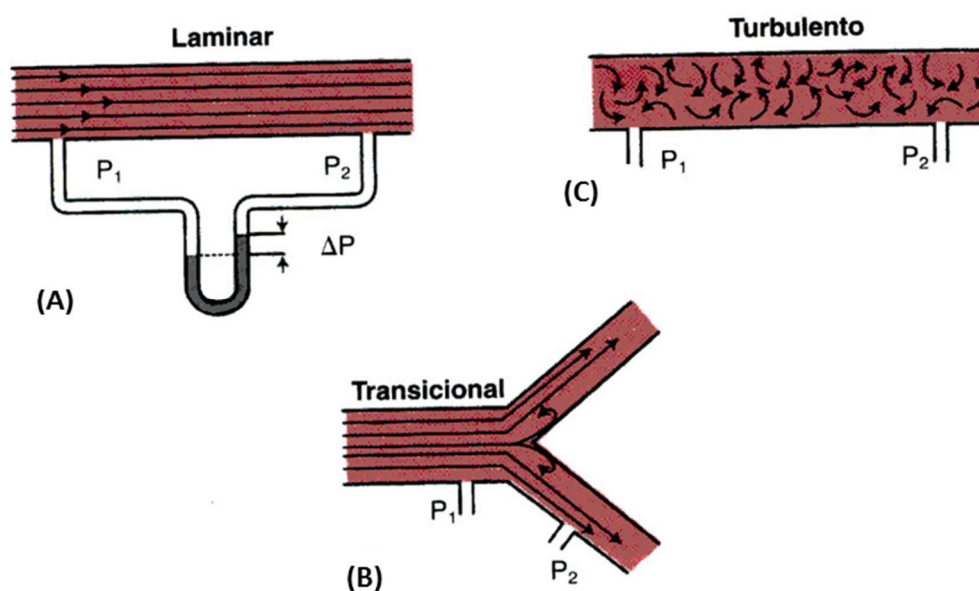


Figura 10 – (A) Fluxo Laminar, (B) Fluxo Transicional e (C) Fluxo Turbulento [19].

Infelizmente encontramos ambos no sistema respiratório. O fluxo turbulento é visto nas seguintes situações comuns no sistema respiratório (Figura 11):

- Altas velocidades de fluxo;
- Mudanças no diâmetro das vias aéreas;
- Ângulos e ramificações de tubos [2,42].

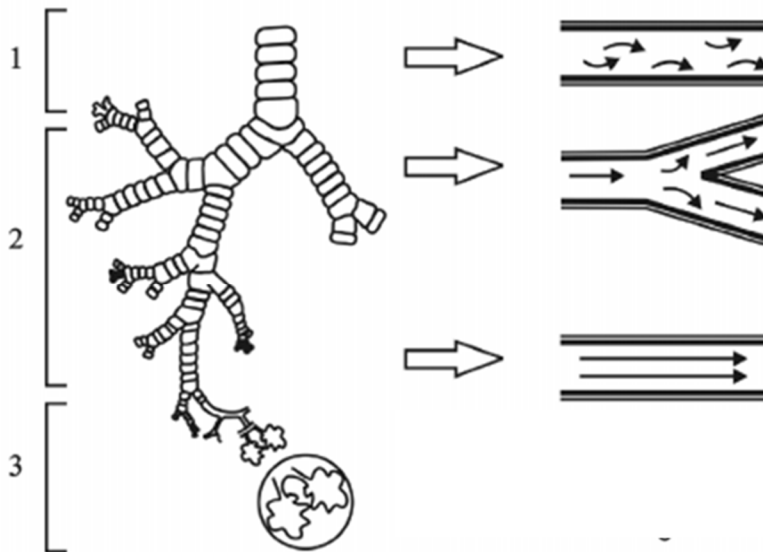


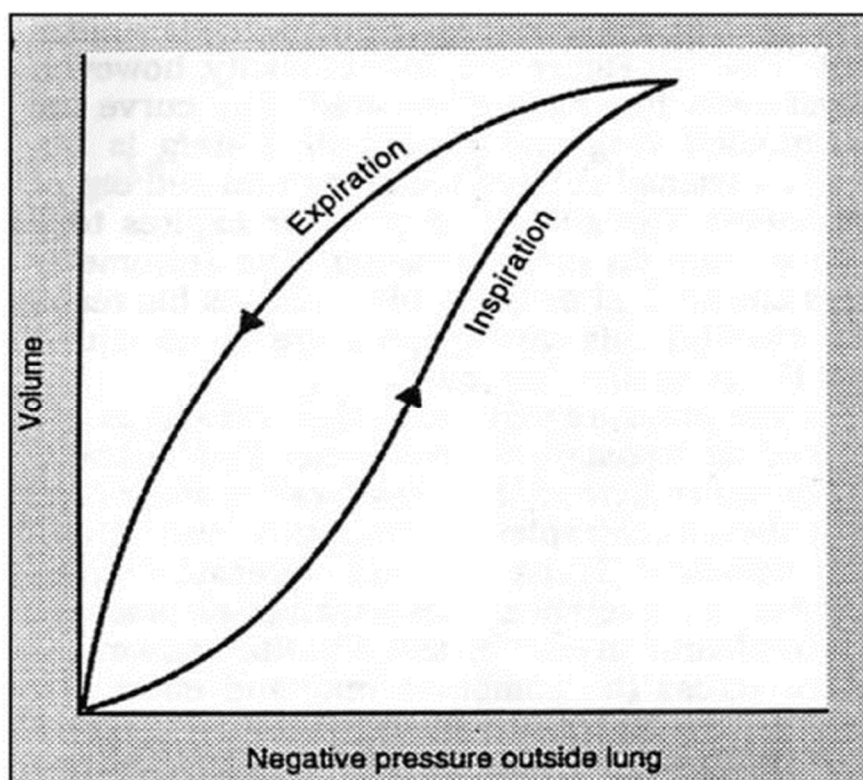
Figura 11 – Os vários fluxos nas respectivas regiões pulmonares: 1 – Fluxo turbulento; 2 – Fluxo transicional; 3 - Fluxo laminar [43].

Nas vias aéreas de condução, observamos inicialmente fluxo turbulento. À medida que a área da secção transversa aumenta com a dicotomização das vias aéreas, o fluxo vai se tornando laminar, perdendo a velocidade, até chegar ao ponto que o gás move-se apenas por difusão [44].

Embora seja necessária energia para vencer a complacência na expansão pulmonar, esta não contribui para o trabalho respiratório, uma vez que não é dissipada, mas sim convertida em energia potencial nos tecidos elásticos distensíveis. Uma parte dessa energia “estocada” é usada para realizar o trabalho respiratório consumido pela resistência das vias aéreas durante a expiração [45].

2.2.4 Curva P-V

O trabalho respiratório é mais bem expresso em uma curva P-V de um ciclo respiratório (Figura 12) que mostra caminhos diferentes para expiração e inspiração. Esse tipo de curva é chamado de histerese, que é a não repetição de um mesmo comportamento à aplicação e retirada de uma força. O trabalho total do ciclo é a área contida dentro da curva [46].



Critical Care

Figura 12 - Curva Pressão –Volume [47]

A curva de complacência ou curva P-V é uma técnica utilizada com fins diagnósticos para descrever as propriedades mecânicas estáticas do sistema respiratório e compreender a sua fisiologia. Sua aplicação costuma ser

essencialmente reservada em pacientes com insuficiência respiratória aguda, incluindo pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) e Lesão Pulmonar Aguda (LPA) (Figura13).

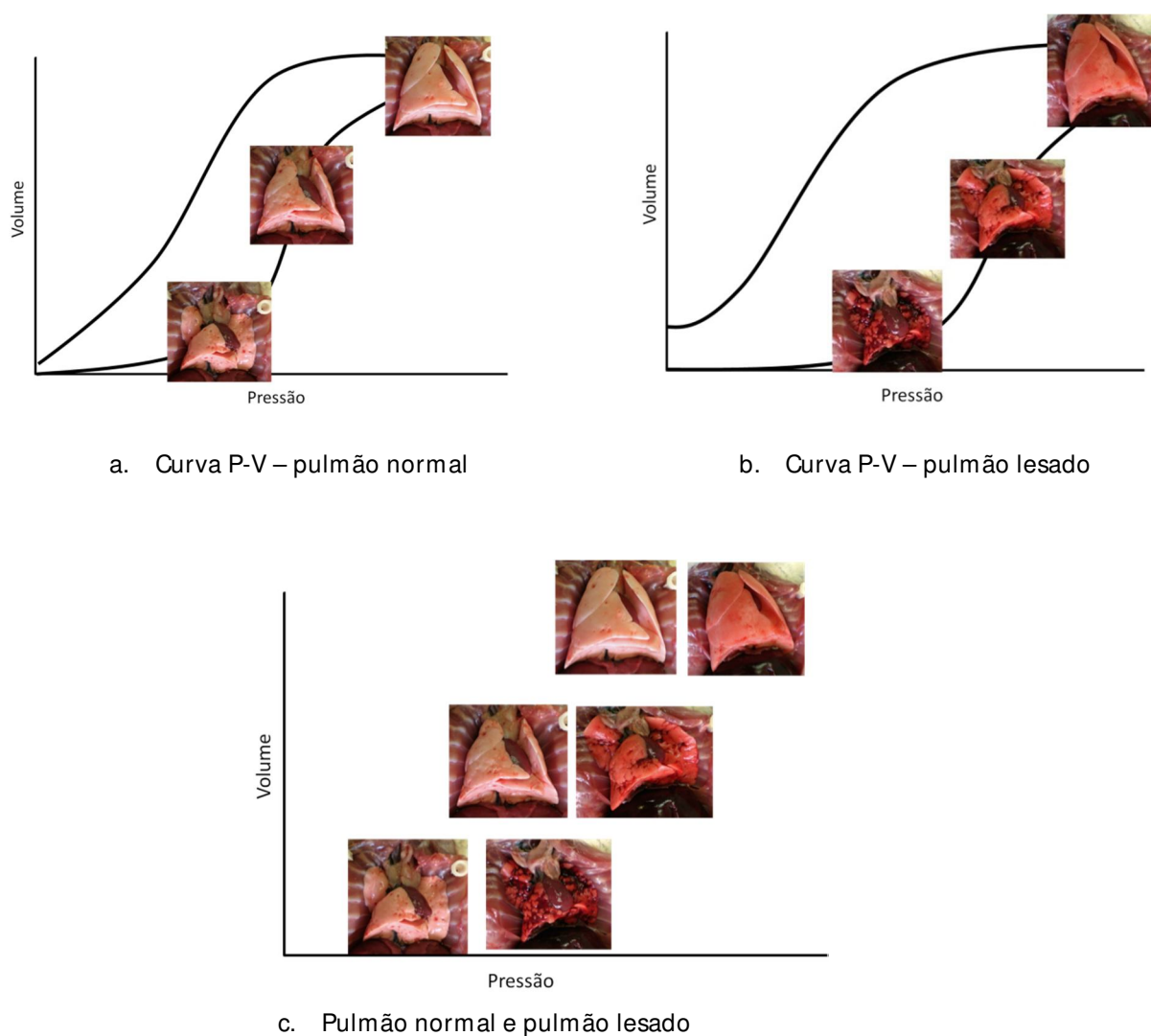


Figura 13 – Curvas P-V em pulmões de rato normal e lesado.

Essas medidas conseguem observar a evolução da gravidade dessa síndrome [45]. Importante levar em consideração na mecânica do sistema

respiratório que a parede torácica tem uma importante contribuição, tanto em termos de suas propriedades resistivas como nas elásticas e como elas influenciam o volume pulmonar. [48,49]

A curva P-V tem sido usada na pesquisa e na prática clínica para quantificar as propriedades elásticas dos pulmões e das vias aéreas, particularmente com respeito às mudanças na composição do surfactante, retração pulmonar e ao recrutamento alveolar.

2.2.5 Parâmetros do ajuste da curva P-V via Equação da Sigmóide

Em 1964, Salazar e Knowles [50], analisando as forças de retração dos pulmões, verificaram que as características de pressão e volume dos pulmões poderiam ser expressas por uma função exponencial e assim propuseram a seguinte equação:

$$V = A - Be^{-kP} \quad (2)$$

onde, **V** é o volume, **P** é a pressão, **A** corresponde à posição da capacidade pulmonar total (CPT) no eixo de volume utilizado, **B** representa matematicamente a capacidade inspiratória a partir da pressão zero e **k** reflete a elasticidade dos pulmões. Esta equação é utilizada para ajuste somente na metade superior do ramo expiratório da curva P-V.

No entanto, pela forma não linear da curva P-V, os valores desses parâmetros e as mudanças observadas neles podem variar substancialmente dependendo da pressão ou volume utilizado na comparação [51].

A análise matemática da curva P-V foi feita pelo algoritmo de escalonamento desenvolvida por Venegas [51], que formulou uma equação que permite a análise da forma sigmoidal da curva característica da P-V.

Para uma melhor análise dessas curvas foi feito o ajuste de curvas com a equação da sigmóide proposta por Paiva [50] e modificada por Venegas [51], e possui quatro parâmetros (Figura 14).

$$V = a + \left[\frac{b}{1 + e^{-(P-c)/d}} \right] \quad (3)$$

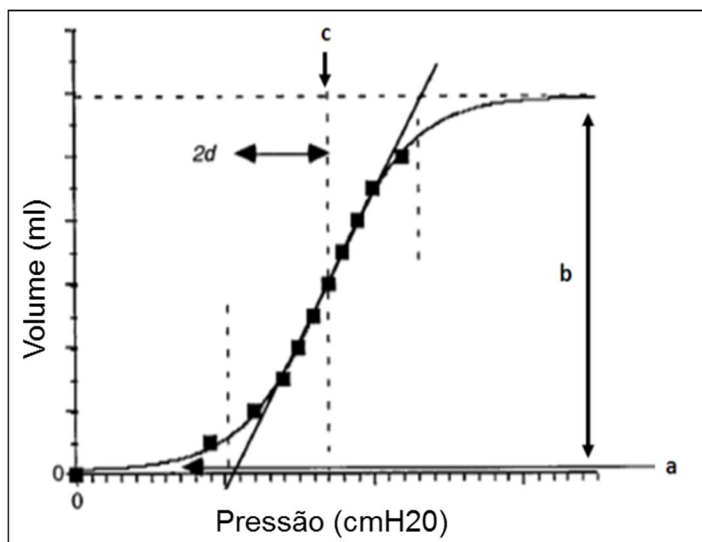


Figura 14 - Curva P-V – modelo sigmoidal para uma escolha arbitrária de parâmetros [51].

onde V é o volume de insuflação, P é a pressão na abertura das vias aéreas, a corresponde à posição do volume residual no eixo de volume utilizado, b aproxima a capacidade vital (Figura 9), c é a pressão no ponto de inflexão da curva sigmóide e também corresponde à pressão no ponto de maior complacência e o parâmetro d é proporcional ao intervalo de pressão no qual a maior parte da mudança de volume ocorre. Esta equação é utilizada para ajuste do ramo inspiratório da curva P-V [51,52].

A complacência também é diminuída por doenças que afetam a distensibilidade do tecido pulmonar, isso ocorre, por exemplo, na Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), manifestação mais grave a Lesão Pulmonar Aguda (LPA), que serão descritas a seguir [53,54].

2.3 Descrições das patologias associadas a uma menor complacência

A LPA e a SARA são formas correlatas e mortais de falência respiratória aguda, com taxas de mortalidade em torno de 35%, mesmo com todos os estudos desde que foi descrita [55].

A SARA foi reconhecida como uma síndrome clínica em 1967 e é definida, de acordo com a Conferência de Consenso Européia-Americana de 1994, como uma síndrome de insuficiência respiratória de instalação aguda, decorrente de uma lesão de natureza inflamatória da barreira constituída pelo epitélio alveolar e

pelo endotélio, que determina, entre outras coisas, a formação de um edema alveolar rico em proteínas (Figura 15) [56,57].

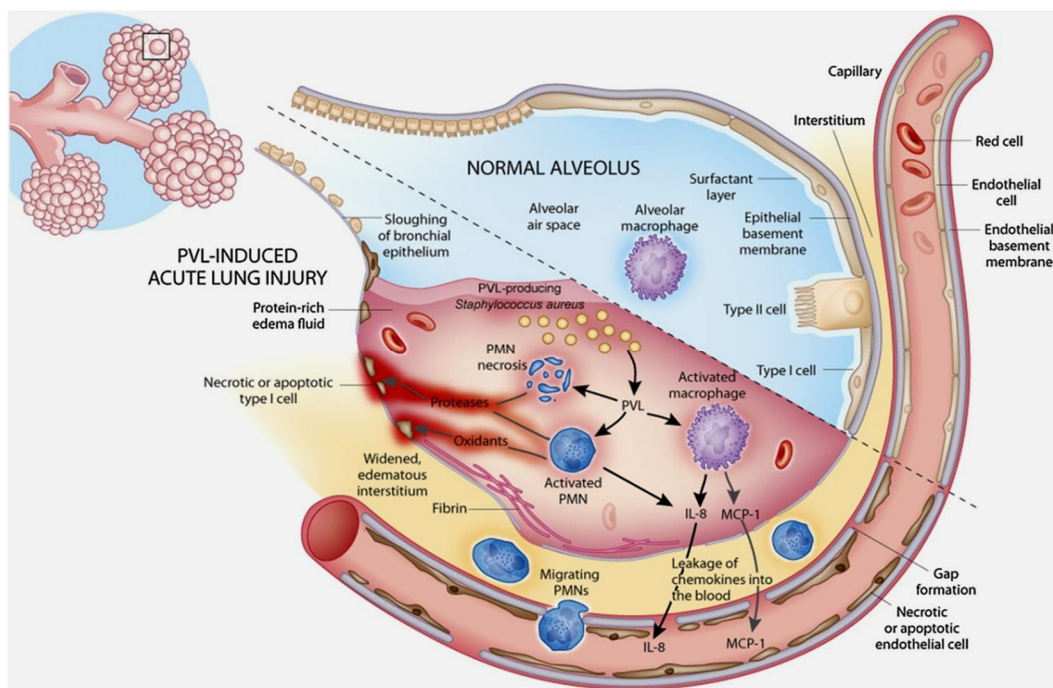


Figura 15 – Processo inflamatório da Lesão Pulmonar Aguda [58]

A destruição do epitélio provoca uma deficiência do surfactante, que é um complexo lipoprotéico produzido pelos pneumócitos tipo II. O surfactante antagoniza a tensão superficial dos alvéolos e, quando insuficiente, diminui a complacência podendo levar ao colapso pulmonar (Figura15) [59,60,61,62].

O termo LPA tem sido usado como um termo bastante amplo para insuficiência respiratória. A SARA é a versão mais grave e com maior hipoxemia (baixa concentração de oxigênio no sangue arterial), refletida por meio da diminuição da relação entre a concentração de oxigênio alveolar ($P_a O_2$) e

fração de oxigênio no ar inspirado (FiO_2), essa relação mostra a gravidade da insuficiência respiratória, sendo ela:

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300 \text{ mmHg} = \text{Normal}$
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 / 300 mmHg = LPA
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg} = \text{SARA [62]}$.

2.3.1 Recrutamento Alveolar, as manobras

Os pacientes com LPA e SARA são tratados na unidade de terapia intensiva. Além do tratamento por medicamentos, são colocados em ventilação mecânica invasiva, para a correção dos baixos níveis de oxigênio. A pressão do ventilador mecânico é ajustada para ajudar a manter abertas as vias aéreas e os alvéolos; se houver o colapso alveolar, iniciam-se as manobras denominadas de recrutamento alveolar [63,64,65].

Lachmann, em 1992, sugeriu "*The open lung concept*" [66], ou seja, o conceito de abrir os pulmões e mantê-los abertos, durante o processo da ventilação mecânica. Para isso, preconizou a utilização de manobras de recrutamento alveolar para promover a abertura de unidades alveolares por meio de aumento da pressão transpulmonar, que é a pressão resultando entre a pressão intrapleural (pressão existente entre a pleura parietal, membrana externa que reveste os pulmões e visceral, esta sendo a membrana interna, que é sempre negativa), e alveolar (pressão interna do pulmão, no momento de repouso), sendo ela quem controla a quantidade de ar que entra e sai do pulmão. A partir dessa

concepção, surgiu uma estratégia ventilatória protetora combinada entre manobra de recrutamento alveolar, baixo volume corrente e elevada pressão positiva ao final da expiração (PEEP) [67,68,69,70].

As manobras mais utilizadas são o aumento do volume corrente ou suspiros, utilização de pressão positiva ao final da expiração (PEEP), o aumento do tempo inspiratório e inversão da relação inspiração-expiração, variações do decúbito, utilizando o decúbito prono (deitar-se de bruços) e técnicas fisioterápicas [70,71]

Manobras de recrutamento foram desenvolvidas para manter os alvéolos abertos sem distensão (diminuição do trauma por excesso de volume). São manobras de expansão pulmonar para abertura de unidades respiratórias colapsadas na ventilação mecânica, que visam à melhora na oxigenação sanguínea e tecidual. São indicadas quando se deseja recrutar rapidamente alvéolos colapsados, com o objetivo de diminuir o *shunt* pulmonar (alvéolos se enchem de líquido fazendo com que partes do pulmão não sejam ventiladas), desfazer atelectasias (insuficiência de expansão dos alvéolos pulmonares por não conterem ar) e mobilizar secreções brônquicas, mediante o aumento do fluxo inspiratório e expiratório. Azeredo (2001) [67] descreve a técnica de recrutamento alveolar como a capacidade de reinsuflação de um ou mais alvéolos colapsados [70, 71,72].

Estudos experimentais da década de 1980, Webb e Tierney [16], levaram ao reconhecimento de que a ventilação mecânica poderia causar ou intensificar a

lesão pulmonar, foi denominada de Lesão Pulmonar Associada à Ventilação Mecânica (LPAVM) ou Lesão Pulmonar Induzida pelo Ventilador (LPIV), sendo resultado da interação complexa de diferentes forças mecânicas que atuam sobre o pulmão e depende da natureza e intensidade do estresse mecânico induzido pela ventilação mecânica [15, 73,74].

Com isso, iniciou-se uma crescente recomendação à limitação do volume (volutrauma) e pressão (barotrauma) utilizados durante a ventilação mecânica. Tem-se estudado, desde então, métodos que visem proteger o pulmão desse tipo de agressão, nesse trabalho tenta-se promover o recrutamento das vias aéreas colapsadas dos pulmões por meio de ondas sonoras, a fim de diminuir os danos causados pelas altas pressões [75,76].

2.4 Sons Pulmonares

O som é uma forma de energia que se apresenta no universo, e como tal obedece às leis fundamentais da física. As frequências audíveis pelo ouvido ficam entre 20 Hz e 20.000 Hz (20 kHz). São produzidos por um elemento com capacidade de vibrar que pode ser desde um cristal, uma corda, como os instrumentos musicais, até a corda vocal. Dessa forma, pode ser descrito como aumentos e reduções periódicas da densidade do meio de propagação, ou seja,

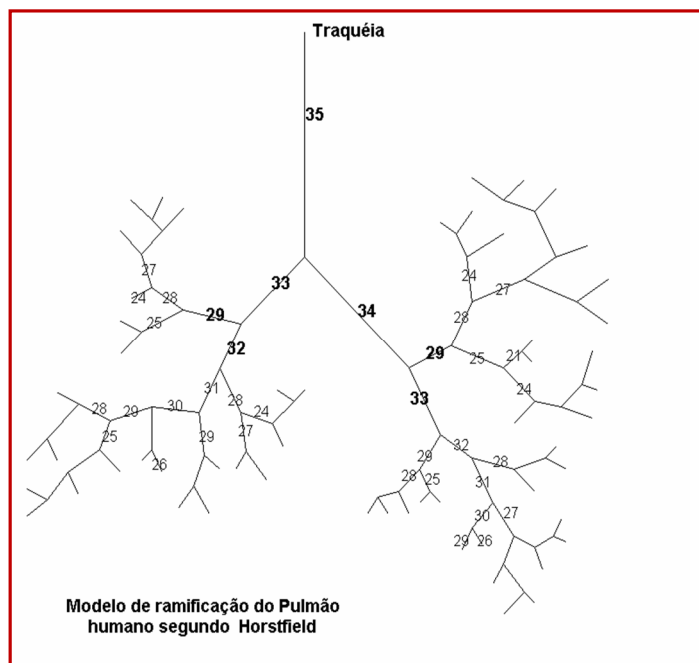
compressão e rarefação. Os sons pulmonares são produzidos pela respiração que produz turbulência aérea e vibração nas estruturas pulmonares [42,77].

Nos sons respiratórios encontramos informações valiosas sobre a fisiologia e patologias pulmonares. Desde Hipócrates, a ausculta pulmonar já era considerada uma prática diagnóstica; sua audibilidade melhorou pelo surgimento do estetoscópio, desenvolvido pelo médico francês René Théophile-Hyacinthe Laënnec (1781-1826), e desde então vem sendo aperfeiçoado [77,78].

Tem-se como uma das características diagnósticas para SARA, a ausculta dos sibilos ou sons crepitantes nos pulmões. Os sibilos (*wheezes*) são sons contínuos, musicais e de longa duração, têm sua origem nas vias aéreas e requerem o fechamento dos brônquios para serem produzidos, é popularmente chamado de "chiado". Os ruídos de crepitação (*crakles*) são explosivos, agudos e de curta duração, e ocorrem no final da inspiração. São gerados principalmente pela abertura dos alvéolos que se acham colapsados ou ocluídos por secreções (líquido viscoso). Esses sons confirmam a presença de obstrução das vias aéreas [79,80,81].

A estrutura das vias aéreas nos pulmões de mamíferos é binária e assimétrica; se assemelha a estruturas tubulares com a função de conduzir o ar atmosférico até os alvéolos pulmonares, onde ocorrem as trocas gasosas. Por análise matemática, no modelo de Horsfield, estudam-se os caminhos que conduzem o ar (Figura 16). Esse modelo é baseado nos dados obtidos a partir das

An anatomical illustration of the human respiratory system, specifically the lungs and bronchial tree. The trachea is shown at the top, branching into the left and right bronchi. These bronchi further divide into a complex, tree-like network of bronchioles and capillaries, which are depicted in a reddish-pink color. The entire structure is set against a black background.



A estrutura tridimensional das vias aéreas é um exemplo clássico em que o padrão de ramificação se repete durante várias escalas de comprimento. Esse modelo inicia-se por um tubo denominado pai, que por dicotomia, se divide novamente em um processo que pode se dividir inúmeras vezes até chegar aos alvéolos, ducto terminal dos pulmões (Figura 17). Cada pulmão tem em média, aproximadamente 35 gerações de ramificações segundo Modelo de Horsfield, no qual cada ramo é numerado de acordo com uma ordem e essa ordem é decrescente da traqueia para os terminais [85]. Dessa forma, quanto mais próximo dos ramos iniciais da dicotomização houver uma obstrução, maior será a área

comprometida, pois todos os ramos hierarquicamente inferiores ficaram impedidos de ventilar e assim não processarão as trocas gasosas [82].

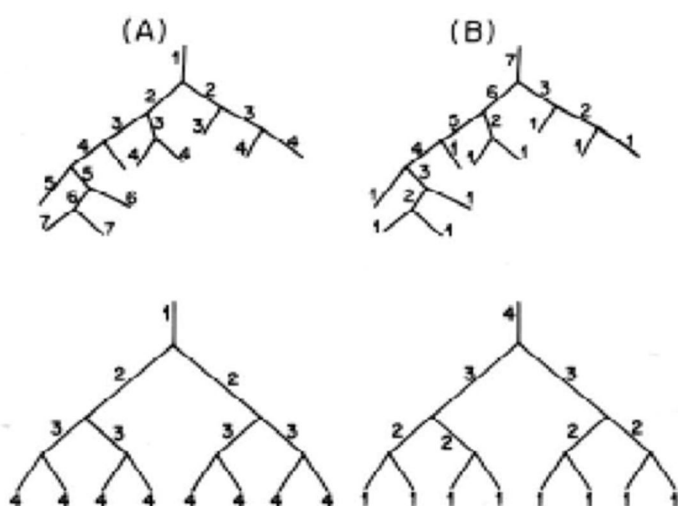


Figura 17 - Gerações e a ordem dos ramos de forma assimétrica e simétricas na via aérea
(A) gerações G e (B) ordem Horstfield

Estudos demonstram que a reabertura da via aérea não ocorre isoladamente e que esse processo é um fenômeno coletivo envolvendo interações entre os segmentos da árvore bronquial denominado de avalanche. [87,88].

Sendo assim, ao emitirem-se ondas sonoras na árvore pulmonar se tentará abrir as áreas colapsadas e assim promover o recrutamento alveolar, restabelecendo as trocas gasosas nesta região.

2.5 Conclusão do Capítulo

Nesse capítulo explica-se que a tese é composta pelo desenvolvimento de três modelos experimentais inéditos, que utilizam uma configuração (*setup*) projetada para insuflar animais de pequeno porte, sendo eles:

1º Influência da caixa torácica na elastância pulmonar: análise de curvas pressão-volume na inspiração.

2º Cálculo de elastância em curvas pressão-volume em pulmões lesados por Paraquat: modelo de lesão pulmonar aguda.

3º Determinação do efeito da aplicação de ondas sonoras na árvore pulmonar de roedores durante uma curva pressão-volume.

Nessa sequência foi descrita a fisiologia, a mecânica respiratória e as patologias associadas envolvidas nesse estudo e também os sons pulmonares.

1.1 - Na fisiologia foi descrito o processo de ventilação e difusão e todos os órgãos do sistema respiratórios envolvidos, com sua descrição anatômica e função correspondente.

1.2 - Na mecânica, que é a análise por meio de curvas da entrada e saída do ar no sistema respiratório, foram descritos os volumes pulmonares envolvidos nessa análise. Para análise desses volumes utiliza-se a curva de complacência ou curva pressão-volume (P-V), que é uma técnica utilizada com fins diagnósticos para descrever as propriedades mecânicas estáticas do sistema respiratório e compreender a sua fisiologia. Outra análise utilizada foi a complacência que é

representada pela inclinação da curva pressão-volume ($C = \Delta V / \Delta P$). E também os parâmetros de Venegas, conforme Figura 14.

1.3 - A complacência também é diminuída por doenças que afetam a distensibilidade do tecido pulmonar, isso ocorre na Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), manifestação mais grave a Lesão Pulmonar Aguda (LPA). São formas correlatas e mortais de falência respiratória aguda, com taxas de mortalidade em torno de 35%, mesmo com todos os estudos desde que foi descrita.

1.4 - Nos sons respiratórios encontram-se informações valiosas sobre a fisiologia e patologias pulmonares. Desde Hipócrates, a ausculta pulmonar já era considerada uma prática diagnóstica, sua audibilidade melhorou pelo surgimento do estetoscópio, desenvolvido pelo médico francês Laënnec (1781-1826), e desde então vem sendo aperfeiçoado.

3.MATERIAL E MÉTODO

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Descrição geral

Para o desenvolvimento desse estudo foram desenvolvidos três modelos experimentais inéditos utilizando uma configuração (*setup*), projetada para insuflar animais de pequeno porte (roedores), no intuito de obter medidas de mecânica pulmonar que demonstrem por meio de curvas P-V os momentos do recrutamento alveolar.

O primeiro modelo avaliou a influência da parede torácica no volume pulmonar por meio de medidas da mecânica respiratória. Utilizou para isso os parâmetros extraídos do ajuste de uma curva sigmóide na curva P-V [51] e medidas de elastância em condições de caixa torácica aberta e fechada.

O segundo modelo teve por finalidade analisar um modelo de LPA utilizando-se *Paraquat*, por meio das medidas de elastância obtidas pela variação do volume pulmonar durante uma curva P-V na inspiração e expiração. Sendo o *Paraquat* um herbicida que causa instabilidade alveolar pela destruição do pneumócito tipo II, célula produtora do surfactante, levando ao colapso das vias aéreas.

No terceiro modelo foi promovido o recrutamento das vias aéreas previamente colapsadas pela aplicação de ondas sonoras em pulmões isolados, analisando o comportamento das curvas P-V nos dois grupos, Com Som (**CS**) e Sem Som (**SS**).

Os três experimentos foram realizados no LIM/05, Laboratório de Investigação Médica do Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os procedimentos operatórios sempre foram realizados pelo mesmo pesquisador com técnica limpa, não estéril.

Foram desenvolvidos após aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o protocolo número 0908/07.

Foram utilizados ratos machos, não-SPF (do inglês *specific pathogen free*) da linhagem Wistar, provenientes do Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Receberam cuidados de acordo com as normas estabelecidas no *Guide for the Care and Use of Laboratory Animal (Institute of Laboratory Animal Resources National Academy of Sciences, Washington D.C. 1996)* [89] e seguindo os Princípios Éticos na Experimentação Animal da Legislação Brasileira e do Colégio Brasileiro de Experimentação [90].

Para a insuflação pulmonar (Figura 18), em todos os experimentos foram utilizados os seguintes equipamentos, tanto em animal como em pulmão isolado, situações que serão descritas nos experimentos.

3.1.1 Montagem experimental do insuflador pulmonar

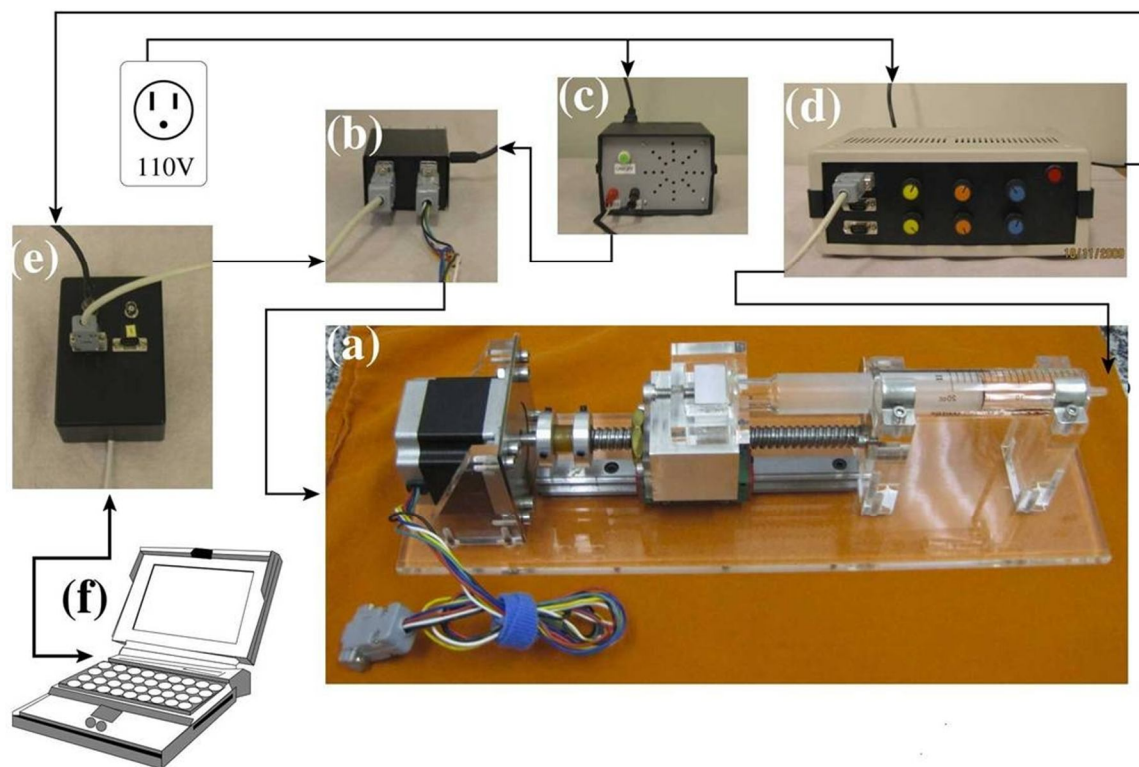


Figura 18 – Elementos que compõem a montagem experimental completa

A montagem experimental completa (Figura 18) é composta por:

- (a) insuflador de pulmões,
- (b) driver de potência,
- (c) alimentação do motor,
- (d), aquisição e acondicionamento de sinais,
- (e) conversor digital analógico e digital (A/D)
- (f) um computador com software para aquisição dos dados.

Na Figura19 tem-se a montagem na bancada em um experimento.

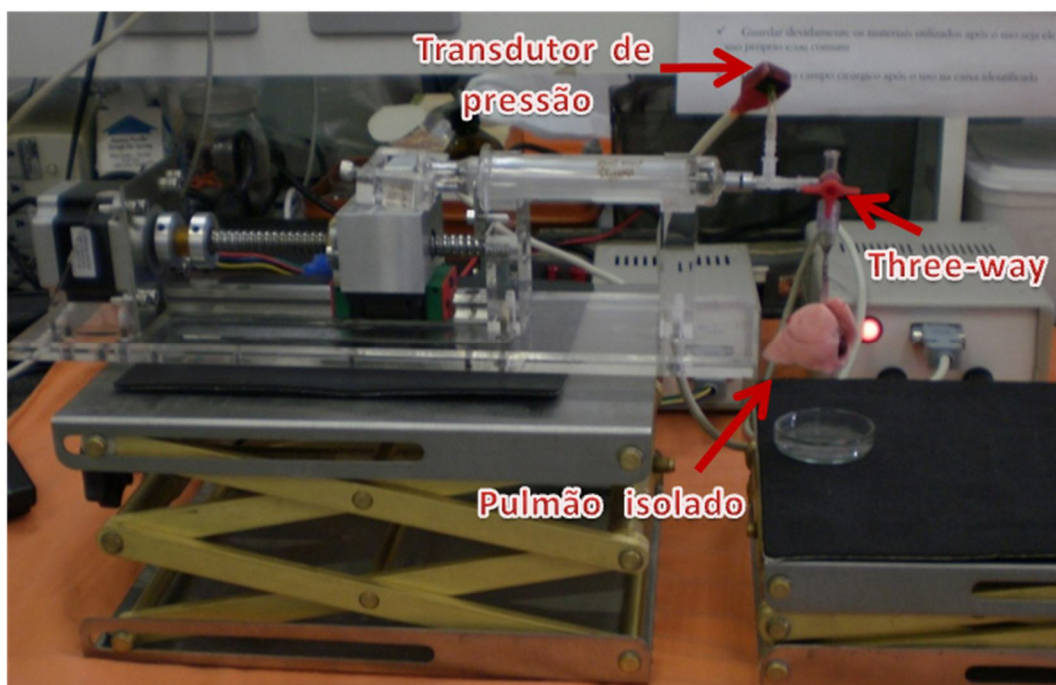


Figura 19 –Equipamento na bancada, seringa com *three-way* mostrando as saídas: uma com o transdutor de pressão e outra com um pulmão isolado.

O insuflador pulmonar (item **a** da Figura 18) é constituído por uma seringa de vidro de 20 ml (IBRAS, Brasil), que está apoiada e fixada numa placa de acrílico anexado a um guia linear de esferas (HGR 15 –R200-C, HIWIN Technologies Corp, Taiwan, 17 centímetros), ligado a um motor de passo (57BYGH207, 12V, 4 Fases, 0,4 A/Fase, ângulo de passo de $1,8^\circ \pm 5\%$, 0,7 kg). O motor de passo é acionado mediante um controlador, driver de potência (item **b** da Figura 17), que recebe comandos externos provenientes do *software* que também controla o fornecimento de energia (Figura 20).

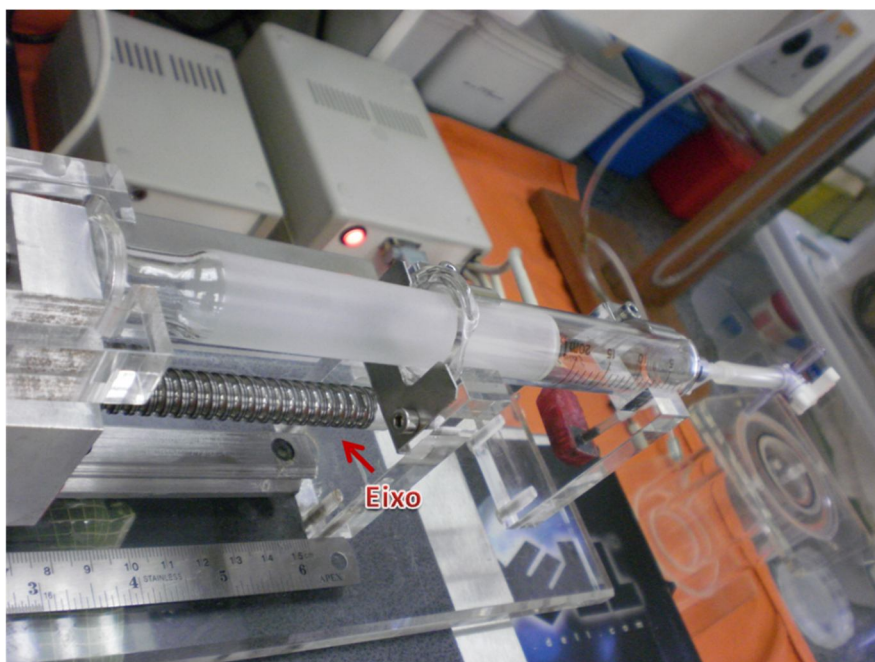


Figura 20 -Eixo no qual corre o embolo da seringa de 20 ml acionada pelo motor.

O controlador usado foi o *KariSalmi* constituído por três circuitos integrados que suporta até 500 mA e opera com passo completo (1,8º neste caso). O acionamento do motor pelo controlador produz um movimento circular em seu eixo, que foi transformado em movimento linear por um guia linear de esferas, que controla o embolo da seringa de vidro regulando assim o volume insuflado (Figura 20).

Na saída (bico) da seringa foi anexado um *three-way* (Figura 19), onde foi conectado um transdutor de pressão gauge (FPM 07PG, Fujikura, Japão) que foi conectado ao equipamento de aquisição e condicionamento de sinais (item **d** da Figura 18), composto por um amplificador de instrumentação (AD620, *Analog Devices*, EUA) e um filtro passa-baixa do tipo Bessel de sexta ordem com uma

frequência de corte de 50 Hz. Assim se compatibilizou os sinais elétricos do transdutor ao do conversor A/D (analógico/digital) utilizados (e da Figura 18).

3.1.2 Software utilizado [91]

A plataforma utilizada para a criação dos programas de controle e aquisição de dados foi LabVIEW 8.5 (National Instruments, EUA).

A interface do programa inicia com o **Painel Principal** (Figura 21) que foi implementado para selecionar a função a ser executada no instante do experimento.

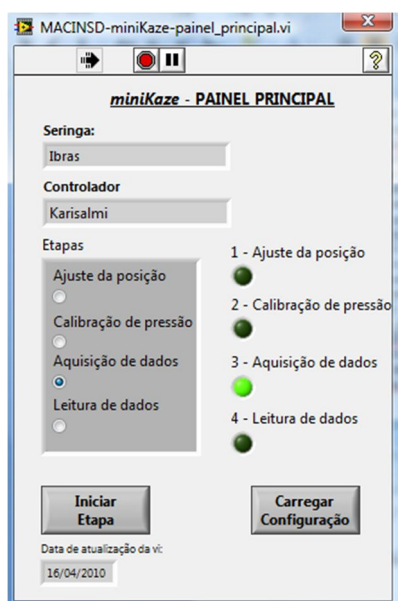


Figura 21 - Tela com Painel Principal.

As opções são: o ajuste de posição, calibração da pressão, aquisição dos dados e leitura dos dados. Neste ponto o usuário define o tipo de driver e seringa

a serem utilizados durante o experimento e também permite executar progressivamente a sequência de atividades necessárias para o desenvolvimento

Nessa tela ele tem acesso aos botões de **Carregar Configuração**, no qual ele define uma série de parâmetros que regulam o desenvolvimento do experimento (Figura 21).

Neste momento em que o usuário define o tipo de seringa e as configurações do controlador que será usado durante o experimento (tipo de controlador, a potência, o modo de operação, dentre outras). O programa permite trabalhar com os controladores *Karisalmi* e *Linistepper* e o modo de operação pode ser *fullstep*, *halfstep*, 1/6 e 1/18 (Figura 22).

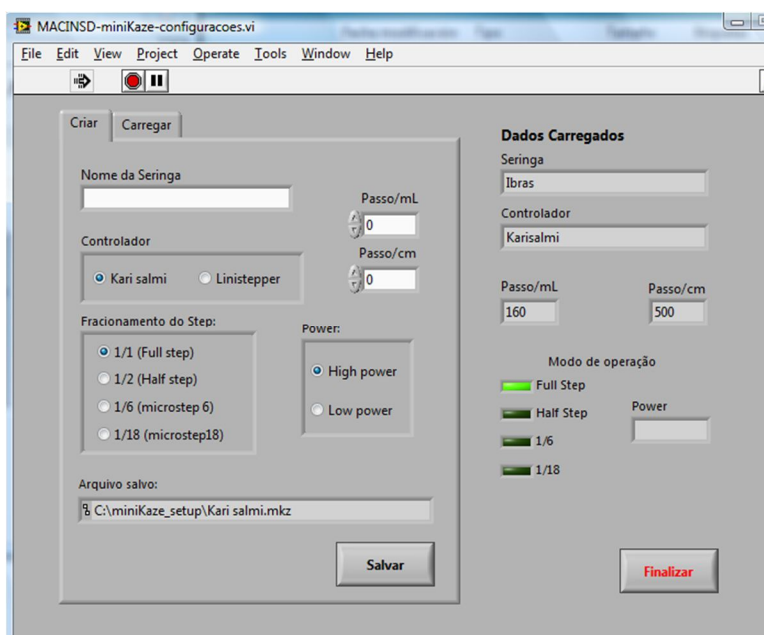


Figura 22 – Tela com as configurações.

Em **Configurações** o usuário pode criar perfis de funcionamento depois de definir todos os parâmetros. Uma vez criado, esse perfil pode ser armazenado e utilizado em experimentos futuros.

Quando o usuário finaliza as **Configurações**, o programa volta ao **Painel de Controle** e se pode acessar a função **Ajuste de posição** (Figura 23). Aqui o programa proporciona a opção de deslocar a seringa mediante o movimento controlado do motor. Desta forma o usuário define a localização inicial da seringa antes de começar o experimento.



Figura 23— Tela do Ajuste de Posição.

O próximo passo é a **Calibração de Pressão**. Nele, o programa mede os dados provenientes do transdutor de pressão e define o *offset* para as medições seguintes durante o experimento (Figura 24).



Figura 24 – Tela do Teste de Pressão.

Dessa etapa derivam duas telas: **Teste de Pressão** (Figura 24) e **Calibração da Pressão** (Figura 25)

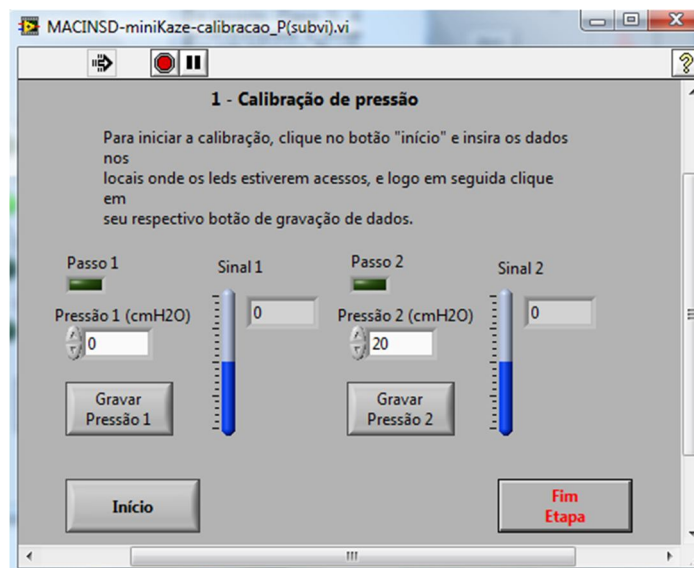


Figura 25 - Tela para Calibração de Pressão.

No **Teste de Pressão**, o usuário ajusta o ganho e o *offset* do condicionador de sinais para as medições de pressão, de maneira que não ocorra saturação de sinais elétricos e dos transdutores e também para que a pressão atmosférica se situe no meio da reta de transdução.

Na segunda tela, **Calibração de Pressão**, o usuário calibra o equipamento para que os valores de tensão elétrica sejam traduzidos em valores corretos de pressão. Nesta etapa, o usuário mede as pressões conhecidas em um manômetro mediante o ajuste de uma coluna graduada em centímetros de água (são pré-definidos valores de 0 a 20 cmH₂O, que permitem ser alterados pelo *software*, Figura 26) e o *software* obtém as tensões elétricas equivalentes. Com estes dois pontos, o *software* obtém a reta de transdução que será utilizada para o experimento.

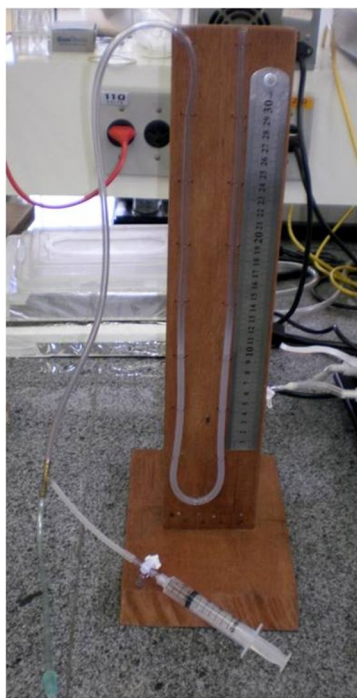


Figura 26 – Manômetro utilizado nas calibrações

Após a calibração, se vai para a função **Aquisição de Dados** (Figura 27). Nela se desenvolve os experimentos e são executadas diversas tarefas: identificação do experimento, definição das características de insuflação, definição da região onde se guardam os arquivos gerados, desenvolvimento do experimento, anotação das observações pertinentes a cada experimento em particular e finalização do experimento.

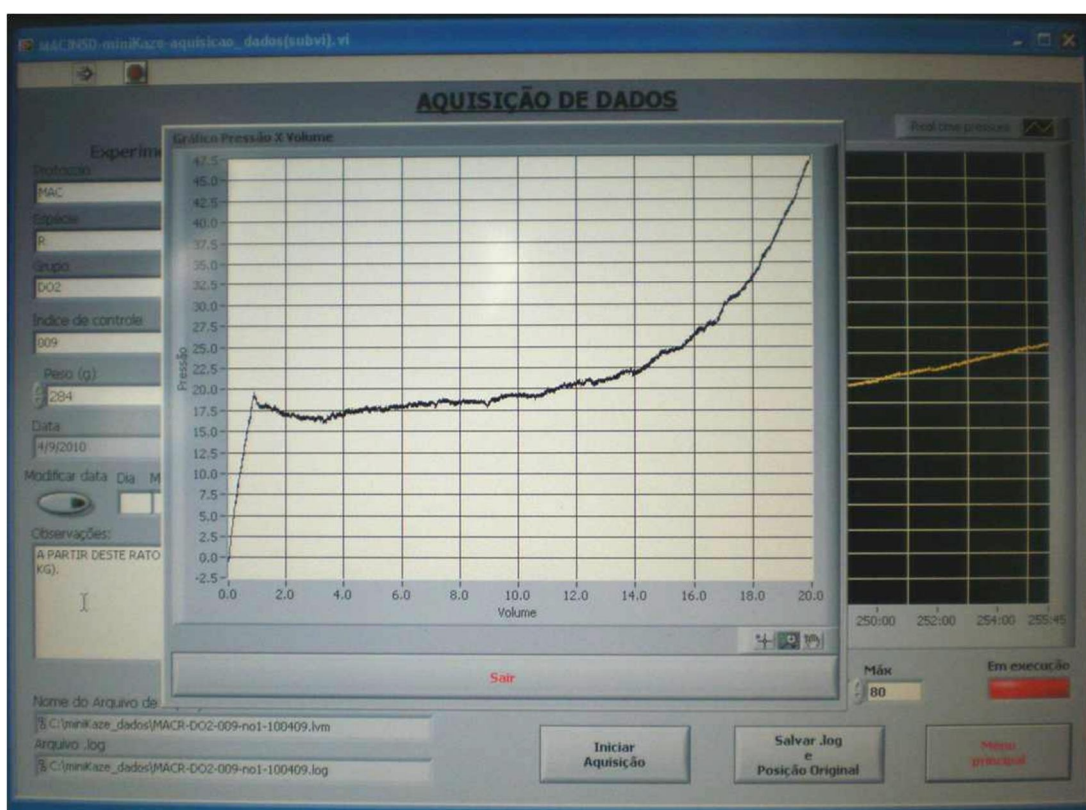


Figura 27 – Tela da Aquisição de Dados.

Para a definição das características da insuflação se utiliza as caixas de texto que ficam a esquerda na tela, sendo elas: o peso (g), volume (ml), deslocamento (ml) que é o volume insuflado, velocidade teórica (ml/s) que é

de 0,1 ml/s e a porcentagem de retorno. O volume de insuflação foi calculado utilizando o peso do animal e o parâmetro Volume (ml)/Peso (Kg). Quando o software calcula este volume, o valor se satura em 20 ml para proteger o equipamento (20 ml é o volume máximo da seringa).

É possível alterar a localização de onde os arquivos do experimento são guardados: Nome do Arquivo de Aquisição (medidas de volume e pressão) o Arquivo.Log (configurações do experimento e observações). Essas caixas de texto se encontram na parte inferior esquerda da tela na função de aquisição de dados.

Quando se inicia a aquisição de dados, ao se clicar sobre o botão de **Iniciar Aquisição**, o programa pedirá ao usuário para checar vários aspectos antes de começar. Isso se faz para evitar inconvenientes durante o experimento e garantir a segurança do sistema. São revisados o peso correto do animal, se a posição do pistão é compatível com o volume a ser insuflado e se o motor está ligado.

No momento em que o sistema começa a funcionar, o movimento do ar (insuflação e desinsuflação) inicia e as medições feitas são mostradas em um gráfico na tela de aquisição de dados.

Quando termina o movimento de ar, o usuário deve fazer as respectivas anotações em **Observações** e clicar sobre o botão **Salvar.log** e **Posição original** para terminar o experimento. Dessa forma os dados são guardados e o sistema retorna à sua posição original.

A outra função consiste na **Leitura de Dados** (Figura 28). O programa fornece uma tela que mostra a curva P-V final do experimento e sua respectiva informação, a qual foi estabelecida na aquisição de dados.



Figura 28 – Tela da Leitura de dados.

O operador tem a opção de guardar esta imagem final que será salva no mesmo local do arquivo de visualização.

Após o armazenamento de todos os dados do experimento o sistema se encontra na sua posição inicial e, ao fazer um clique no botão **Sair**, o programa reinicia até o usuário entrar de novo no **Painel Principal** para realizar outro

experimento. Não é necessário reconfigurar o equipamento (localização inicial e calibração); o usuário pode ir diretamente para a etapa de **Aquisição de Dados**.

Nos experimentos que analisaram a elastância negativa, foram obtidas curvas P-V por esse software desenvolvido, esses dados foram processados via MATLAB (*The Mathworks*, EUA) para a obtenção das curvas de elastâncias negativas. Os dados de elastância negativa são utilizados para investigar as propriedades da mecânica respiratória.

3.2 Modelo 1 - Influência da caixa torácica na elastância pulmonar: análise de curvas pressão-volume na inspiração

Este experimento foi realizado a fim de analisar as curvas P-V durante a inspiração em condições de caixa torácica aberta e fechada, pois instabilidades nas curvas evidenciam a existência de recrutamento alveolar.

Nesse estudo foram utilizados doze animais com peso de 225 ± 10 g que foram divididos de forma aleatória em dois grupos com seis animais em cada, no primeiro a medição foi feita com o tórax fechado e foi chamado de FECHADO e, no segundo, com o tórax aberto, para total exposição dos pulmões e foi chamado de ABERTO.

Os animais foram pesados e anestesiados por via intraperitoneal com Rompum® (xilazina 2%, 0,5ml/kg) e Ketamin-S(+)® (cloridrato de cetamina 10%, 0,9ml/kg). Os procedimentos foram realizados em mesa cirúrgica como mostra a Figura 29.



Figura 29 – Mesa cirúrgica sendo utilizada.

Após o efeito da anestesia foram sacrificados por exsanguinação pela secção dos grandes vasos abdominais, através de incisão longitudinal no abdome.

Em seguida foi feita a traqueostomia por incisão no pescoço do animal para exposição da traqueia, nela foi feito um corte pelo qual foi passada uma cânula metálica (14 *gauge*) e fixada por amarração com fio de sutura do tipo algodão 3.0 (Figura 30).

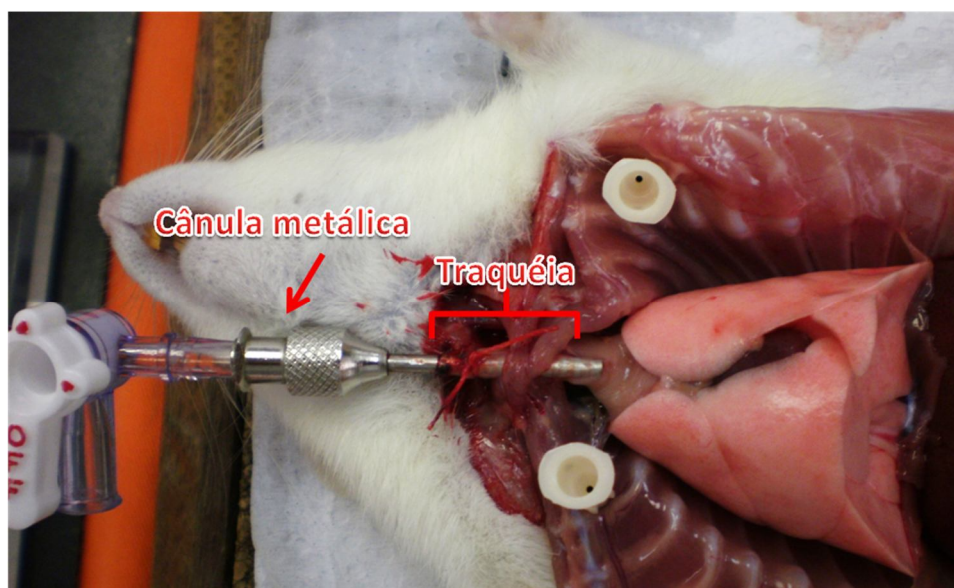


Figura 30 – Cânulla metálica fixada na traqueia.

A esta cânula foi conectado um insuflador (Figura 30) acionado de forma quase-estática a velocidade constante (0,1ml/s). O volume insuflado foi de 20ml. Esta montagem foi conectada a um transdutor de pressão gauge.

A interface desenvolvida em LabVIEW adquiriu e armazenou os dados do volume insuflado (deslocamento do motor) e da pressão intratraqueal (32 amostras/s). A montagem completa na bancada pode ser vista na Figura 31.



Figura 31 - Montagem experimental completa na bancada.

Nos animais do grupo FECHADO, após os procedimentos descritos acima, foi feita a insuflação, na qual se obteve a curva P-V na inspiração (Figura 32).

Importante ressaltar, nas medições deste grupo, que os animais não foram fixados na mesa operatória para não alterar a expansão da caixa torácica durante as insuflações (Figura 33 a).

Nesta cânula foi conectado um insuflador, que foi acionado de forma quase-estática a velocidade constante (vazão de 0,1ml/s). Esta montagem foi conectada

a um medidor de pressão que armazenou os dados de volume insuflado e pressão intratraqueal medida (32 amostras/s).

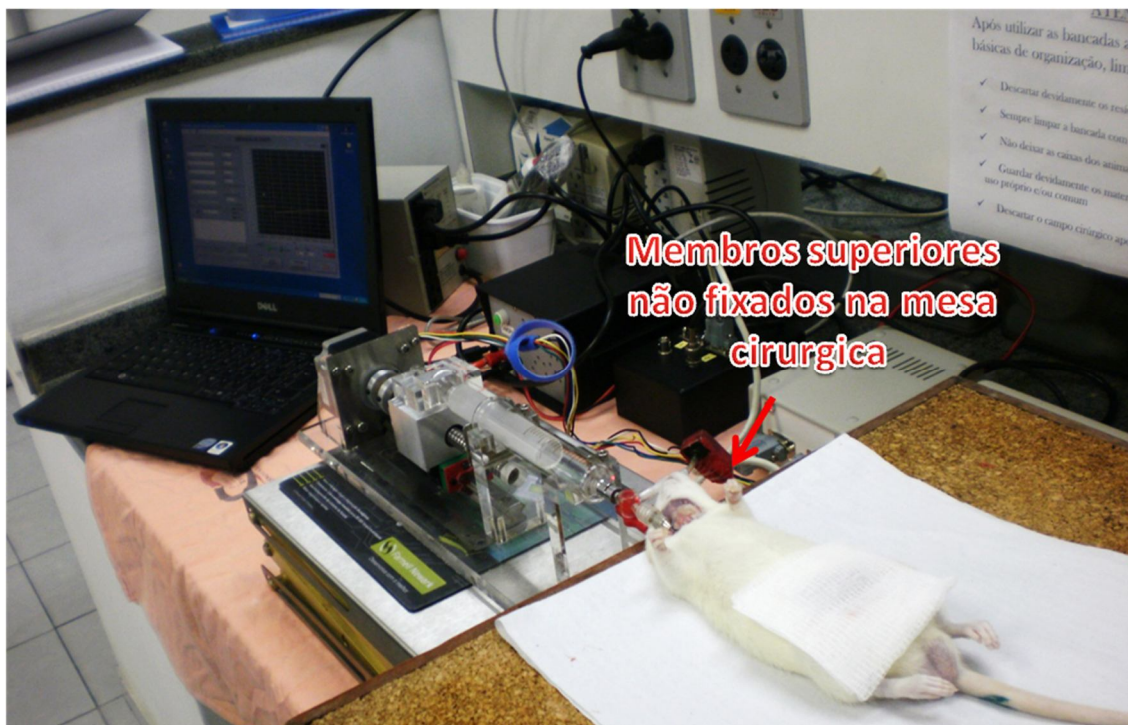


Figura 32 – Montagem completa na bancada com animal do grupo FECHADO.

Nos animais do grupo ABERTO (seis animais), além dos procedimentos já descritos, foi feita a abertura da caixa torácica por esternotomia (abertura do osso esterno) e afastamento das partes seccionadas juntamente com as costelas para a total exposição do pulmão (Figura 33 b). Estes animais também foram insuflados, obtendo-se uma nova curva P-V na inspiração.

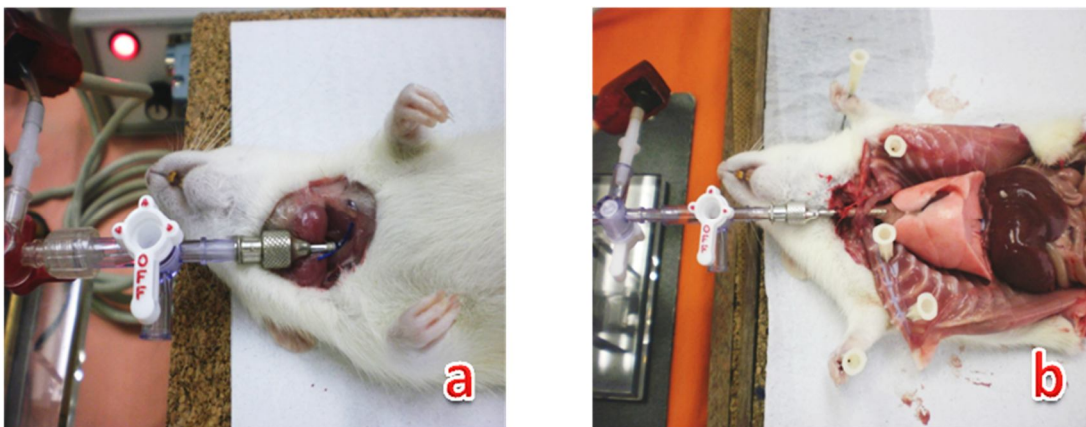


Figura 33 - Procedimento cirúrgico para (a) tórax fechado e (b) tórax aberto.

Os dados de volume e pressão obtidos pelo insuflador de pressão foram lidos e processados via software em ambiente Matlab (*The Mathworks*, EUA). As elastâncias associadas aos respectivos volumes foram obtidas via regressão linear dos valores de pressão/volume medidos em um intervalo de 0,8s antes e depois do ponto em análise.

O ajuste das curvas P-V à Equação da Sigmóide (Venegas *et al.*1998), foi feito através da ferramenta de ajuste de curvas do ambiente Matlab (*The Mathworks*, EUA) para a obtenção dos parâmetros **a**, **b**, **c**, **d** de Venegas, sendo eles, relembrando a Figura 14 (pag. 23):

Curva P-V – Inspiração

Modelo sigmoidal

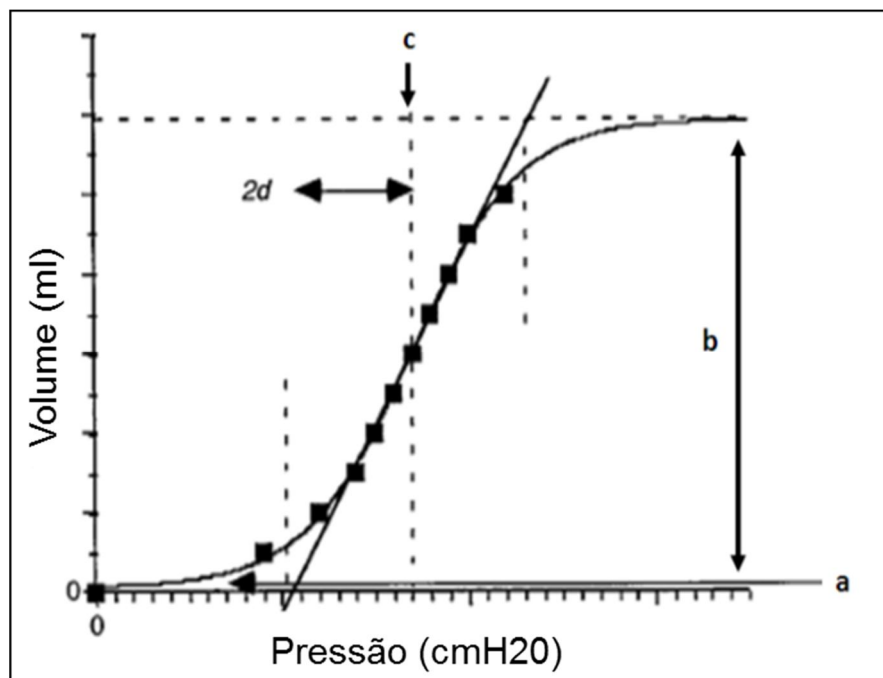


Figura 14- Curva P-V – modelo sigmoidal para uma escolha arbitrária de parâmetros [51].

V - volume de insuflação

P - pressão na abertura das vias aéreas;

a - posição do volume residual;

b - aproxima a CV (capacidade vital);

c - pressão no ponto de inflexão da curva sigmóide e também pressão no ponto de maior complacência;

d - intervalo de pressão onde ocorre a maior mudança de volume.

Esta ferramenta utiliza o algoritmo *non-linear least squares* para realizar este ajuste (*fit*).

3.3 Modelo 2 - Cálculo de elastância em curvas pressão-volume em pulmões lesados por Paraquat: modelo de lesão pulmonar aguda

Experimento realizado a fim de se evidenciar o colapso alveolar por meio de LPA induzida por *Paraquat*.

O *Paraquat* é um herbicida utilizado na agricultura, sua fórmula molecular é $C_{12}H_{14}N_2$ (dicloreto de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridínio), sendo um sólido incolor, cristalino, higroscópico (material que absorve umidade) e solúvel em água. Possui vários nomes comerciais, dentre eles estão Gramaxone®, Gramocil®, Agroquat®, Gramuron®, Paraquat® e Paraquol® [92].

Apresenta-se em soluções a 20% e têm propriedades tóxicas complexas, o pulmão é o órgão alvo primário do *Paraquat* e os efeitos pulmonares representam as manifestações mais letais e menos tratáveis da intoxicação. A lesão pulmonar induzida por esta substância é dose dependente levando a instabilidade alveolar pela destruição dos pneumócitos tipo II, células produtoras de surfactante, como demonstrado por Silva [60].

Nesse estudo foram utilizados dez animais com $287,6 \pm 52,8g$, aleatoriamente dividido em dois grupos, sendo cinco controles, que a partir de agora serão identificados como CONTROLE e cinco que receberam o tratamento com Paraquat, identificados como PARAQUAT.

No dia anterior ao experimento os animais foram escolhidos de forma aleatória para a formação de dois grupos PARAQUAT e CONTROLE. Após serem

pesados, o grupo PARAQUAT recebeu paraquat dissolvido em solução salina (NaCl 0,9%) na dose de 25 mg/kg e o grupo CONTROLE recebeu solução salina na dose de 1 ml/kg. Ambos os tratamentos foram ministrados por via intraperitoneal (Figura 34).



Figura 34 - Animal recebendo tratamentos via intraperitoneal.

Cada animal foi identificado com o tratamento recebido, colocado em gaiolas, como mostrado na Figura 35, e permaneceram no Biotério por vinte e quatro horas recebendo água e ração *ad libitum*, isto é, à vontade, em ambiente controlado para temperatura, umidade e exposição à luz artificial com ciclos claros e escuros de 12 horas.



Figura 35 - Gaiolas com os animais no biotério visualizando-se a ração e as garrafas de água.

No dia seguinte foram pesados e anestesiados por via intraperitoneal com Rompum® (xilazina 2%, 0,5ml/kg) e Ketamin–S(+)® (cloridrato de cetamina 10%, 0,9ml/kg), após o efeito da anestesia foram sacrificados por exsanguinação pela secção dos grandes vasos abdominais, através de incisão longitudinal no abdome.

Em seguida foi feita a traqueostomia por incisão no pescoço do animal para exposição da traqueia, nela foi feito um corte pelo qual foi passada uma cânula metálica (14 *gauge*) e fixada por amarração com fio de sutura do tipo algodão 3.0.

A esta cânula foi conectado um insuflador (Figura 30) acionado de forma quasi-estática à velocidade constante (0,1ml/s). O volume insuflado nos animais foi 0,07 ml/g com máximo volume definido como 20 ml. Esta montagem foi conectada a um transdutor de pressão *gauge*.

A interface desenvolvida em LabVIEW adquiriu e armazenou os dados do volume insuflado (deslocamento do motor) e da pressão intratraqueal (200 amostras/s).

As aquisições de dados nos dois grupos foram realizadas com o tórax aberto. Após os procedimentos descritos acima, foi feita a abertura da caixa torácica, com a transecção do diafragma por via abdominal, obtendo-se assim a total exposição do pulmão (Figura 30). Foram feitas as insuflações com retorno de 60%, obtendo-se assim a curva P-V nos ramos inspiratório e expiratório.

Os dados de volume e pressão obtidos foram lidos e processados via *software* em ambiente Matlab (*The Mathworks*, EUA). As elastâncias associadas aos respectivos volumes foram obtidas via regressão linear dos valores de pressão/volume medidos em um intervalo de 0,25 s, antes, e 0,25 s depois do ponto em análise.

3.4 Modelo 3 - Determinação do efeito da aplicação de ondas sonoras na árvore pulmonar de roedores durante uma curva pressão-volume

Foram realizados dois experimento (**A** e **B**), que serão descritos a seguir, a fim de promover o recrutamento das vias áreas previamente colapsadas dos pulmões por meio da aplicação de ondas sonoras.

Para a emissão do som, nos experimentos foi desenvolvido o aparato mostrado na Figura 36, constituído de um alto-falante que foi acoplado a um transdutor de pressão para assim emitir o som dentro da traqueia.

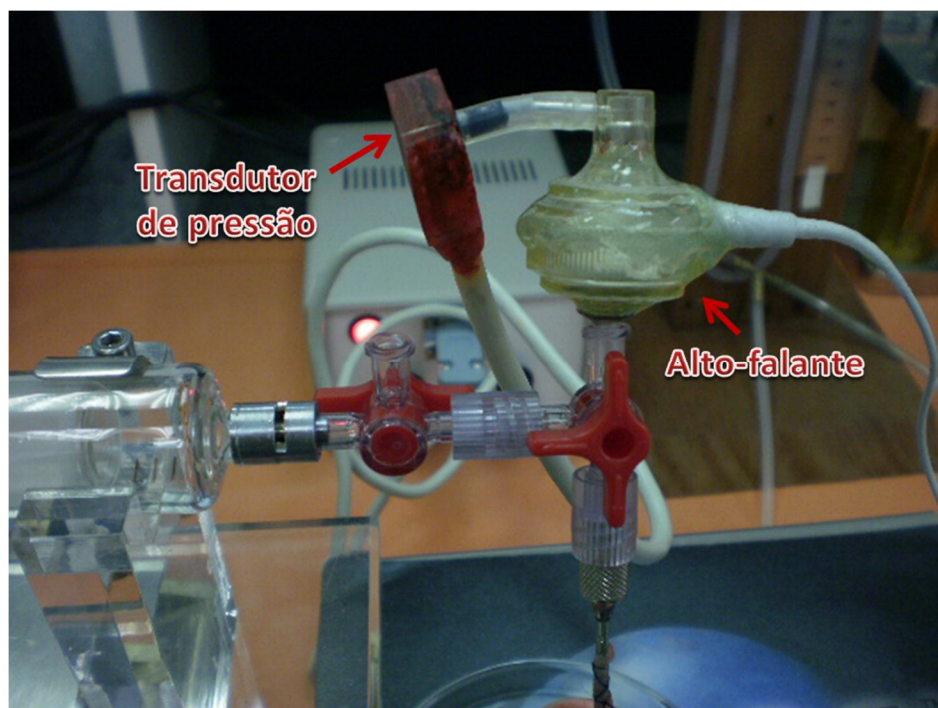


Figura 36 – Montagem feita para se acoplar o alto-falante ao insuflador nos dois primeiros experimentos.

Para a emissão do som nos dois experimentos utilizou-se o programa GoldWave (Figura 37), previamente instalado no computador, para produção e emissão das frequências utilizadas.



Figura 37 – Aparato utilizando o programa *GoldWave* para emissão de som em pulmão isolado.

A seguir tem-se um esquema completo da montagem experimental para aplicação de ondas sonoras nos pulmões isolados (Figura 38). É composta por um computador, no qual foi instalado o programa desenvolvido para aquisição e armazenamentos de sinais; a ele foi conectado a montagem experimental completa do insuflador pulmonar (pág. 36, Figura 18). Acoplado a esse sistema tem-se o equipamento com alto-falante (Figura 36) que será conectado por um

lado à traqueia e pelo outro lado a um segundo computador onde foi instalado o programa *GoldWave* para controlar a emissão do som (Figura 37).

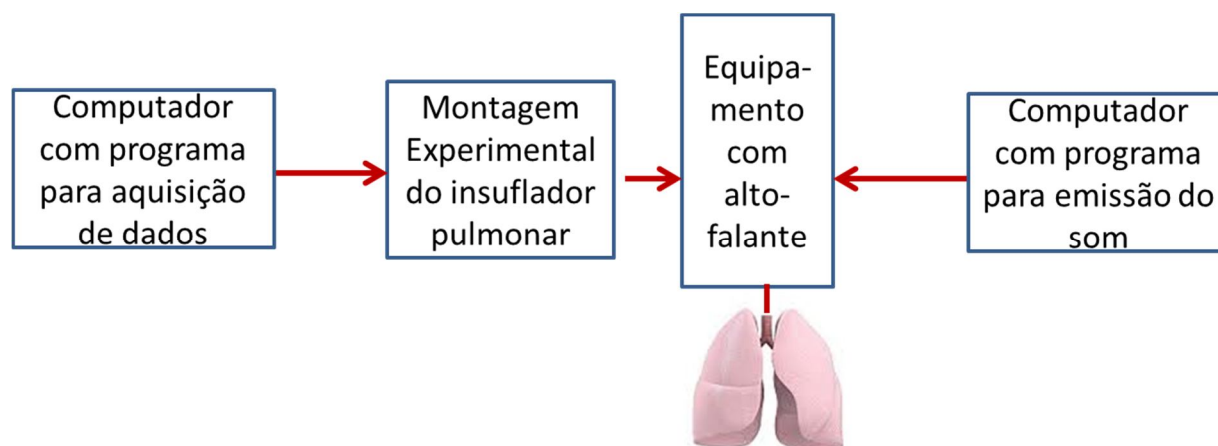


Figura 38 – Esquema do sistema completo para emissão de som no pulmão isolado.

Nos dois experimentos foram utilizados animais com peso que variou entre 232 ± 11 g, que foram pesados e anestesiados por via intraperitoneal com Rompum® (xilazina 2%, 0,5ml/kg) e Ketamin–S(+)® (cloridrato de cetamina 10%, 0,9ml/kg). .

Após o efeito da anestesia foram sacrificados por exsanguinação pela secção dos grandes vasos abdominais, através de incisão longitudinal no abdome, foram traqueostomizados e, em seguida, iniciou-se a toracotomia, processo cirúrgico para a retirada dos pulmões (Figura 39)

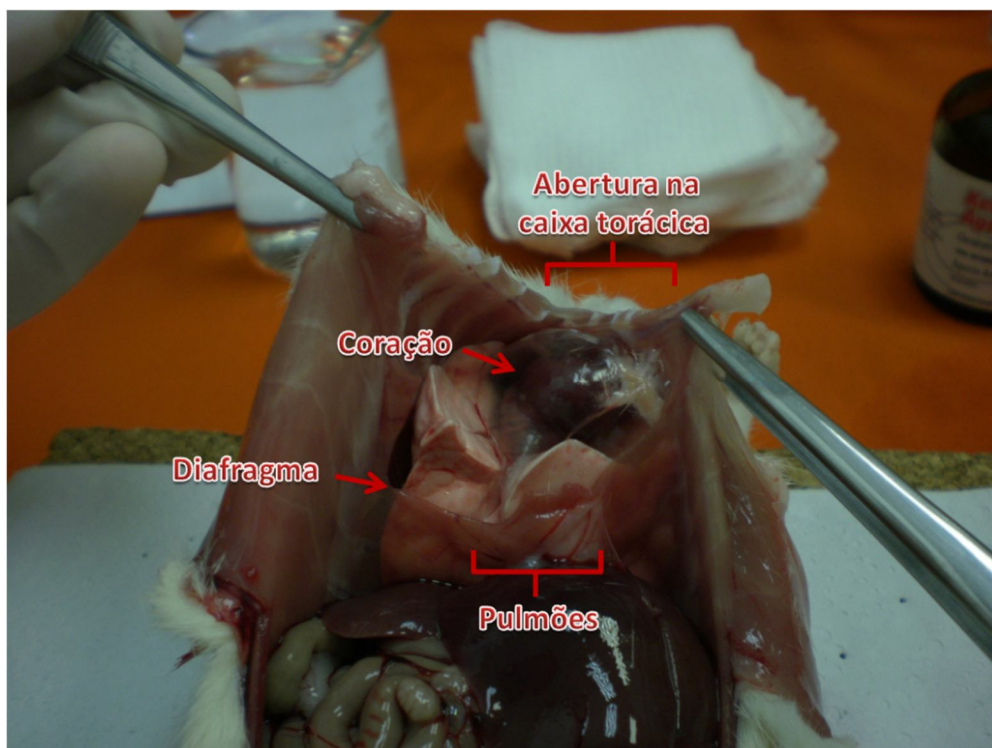


Figura 39 – Abertura da caixa torácica para a retirada dos pulmões.

Foi feita a abertura da caixa torácica, com a transecção do diafragma por via abdominal, abrindo-se o osso esterno ao meio e fixando cada um dos lados na mesa cirúrgica, obtendo-se assim a total exposição do conjunto coração-pulmões (Figura 39). Em seguida, dissecou-se a traqueia a fim de retirar da cavidade torácica o bloco traqueia-coração-pulmão, o que é chamado de pulmão isolado, como mostra a Figura 40.

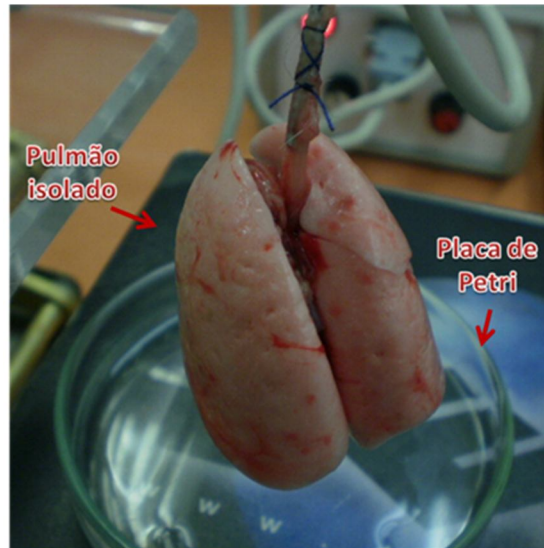


Figura 40 – Pulmão isolado.

Em seguida, os pulmões foram colocados no insuflador para uma primeira homogeneização das vias aéreas. Cada insuflação pulmonar foi intercalada de com som (**CS**) e sem som (**SS**), entre cada insuflação ocorreu o que foi denominado de Protocolo de Colapso (Figura 41).

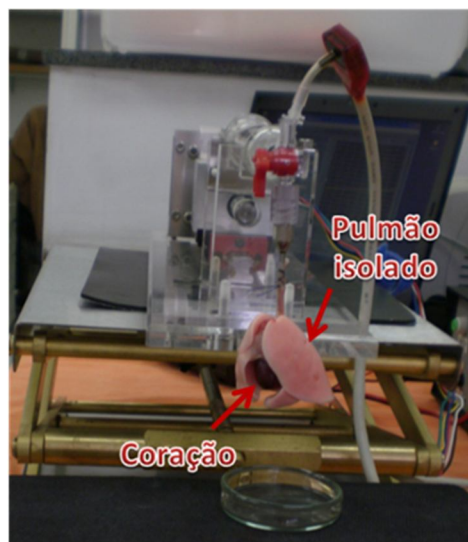


Figura 41 – Pulmões conectados ao insuflador, visualização do coração.

A etapa denominada de Protocolo de Colapso foi um período de descanso entre as insuflações que durava dois minutos; nele os pulmões foram colocados em uma placa de Petri onde receberam gotejamento manual de soro fisiológico no exterior para evitar a desidratação e, assim, promover um novo colapso nas vias aéreas pela saída do ar do seu interior (Figura 42).

Acoplado a esse insuflador colocou-se o aparato (Figura 36) que emitiu, para o experimento **A**, som com potência espectral constante entre 10 kHz e 20 kHz na traqueia e para o experimento **B** foram utilizadas três faixas de frequências, sendo elas: 0,1kHz – 1 kHz (**F1**), 1 kHz – 10 kHz (**F2**) e 10 kHz – 20 kHz (**F3**).

A **intensidade do som** está ligada à amplitude das vibrações e, portanto, à energia transportada pela onda sonora. Nesses três intervalos que foram usados no experimento **B**, sabe-se que a intensidade **I** do som utilizado em **F1** é 10 vezes menor que a intensidade do som utilizado em **F2** e **F3**, ou seja:

$$I(A1) \approx \frac{1}{10}I(A2) \approx \frac{1}{10}I(A3) \quad (4)$$

Sendo **A** a função de onda prescrita para cada um dos grupos.

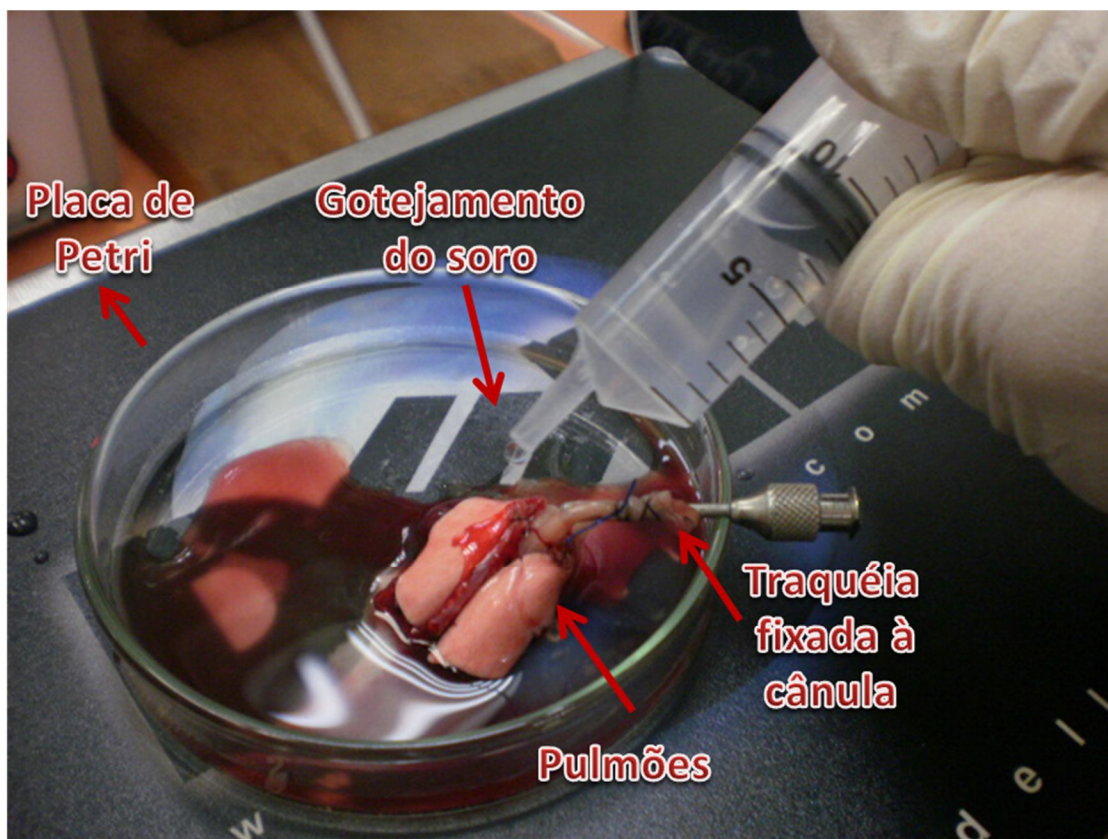


Figura 42 – Protocolo de colapso, pulmões recebendo gotejamento manual.

A cada término do Protocolo de Colapso, nos três experimentos, os pulmões foram colocados no insuflador que foi acionado de forma quasi-estática a velocidade constante (vazão de 0,1ml/s). Esta montagem foi conectada a um transdutor de pressão, que armazenou os dados de volume insuflado e pressão intratraqueal medida com 32 amostras/s no experimento **A**, e após a melhora no sistema de aquisição de dados, foi para 200 amostras/s nos experimentos **A** e **B**. O volume insuflado nos pulmões isolados foi de 20 ml, o limite da seringa de vidro utilizada.

O experimento **A** foi realizado em quatro animais, com seis insuflações para cada pulmão, sendo a primeira escolhida de forma aleatória e, em seguida, alternada entre **CS** e **SS**, intercaladas pelo Protocolo de Colapso. Para o experimento **B** foram feitas duas insuflações em cada um dos dez pulmões, sendo que na primeira insuflação foi feita uma escolha aleatória entre as três frequências e a segunda insuflação sempre foi **SS**.

No primeiro experimento, depois de feitas as curvas P-V das seis insuflações, obteve-se as curvas das médias de **CS** e **SS** em cada pulmão a fim de verificar diferenças nessas duas situações. Para o segundo experimento têm-se a comparação das duas situações, **CS** e **SS**, nos gráficos das curvas P-V de cada um dos pulmões, mostrados isoladamente, as médias em cada uma das frequências e um gráfico para as médias totais.

A seguir tem-se na Tabela 1 um resumo dos dois experimentos apresentados para os testes feitos para a abertura das vias aéreas com som.

Tabela 1 – Esquema dos três experimentos desenvolvidos para o teste com uso de som para abertura das vias aéreas colapsadas.

| Experimento | Número de Animais | Número de insuflações por pulmão | Faixa de frequência do som | Tipo de Insuflação |
|-------------|-------------------|----------------------------------|---|---|
| A | 4 | 6 | 10 kHz a 20 kHz | Intercaladas de CS e SS |
| B | 10 | 2 | 0,1 kHz – 1 KHz (F1), 1 kHz – 10 KHz (F2) e 10 kHz – 20 KHz (F3) | 1ª escolhida aleatória e a segunda sempre SS |

3.5 Conclusão do capítulo

Na primeira parte foi descrito o que foi comum aos três modelos: o local, a aprovação pela comissão de ética e a descrição de todo equipamento utilizado nesta configuração (*setup*). A montagem experimental do insuflador pulmonar, o driver de potência, a alimentação do motor, o equipamento para aquisição e acondicionamento de sinais, o conversor digital analógico e o software para a aquisição dos dados. Na segunda parte foi descrito todos os procedimentos cirúrgicos que foram feitos nos animais durante os experimentos: a anestesia, os procedimentos para tórax aberto, fechado e pulmão isolado, e a realização das medições para cada grupo de experimentos.

4.RESULTADOS

4. Resultados

Os resultados serão apresentados para cada um dos experimentos separadamente.

4.1 Modelo 1 – Influência da caixa torácica na elastância pulmonar: análise de curvas pressão-volume na inspiração

Observou-se, conforme Figura 43, que a abertura do diafragma causa uma desinsuflação dos pulmões.

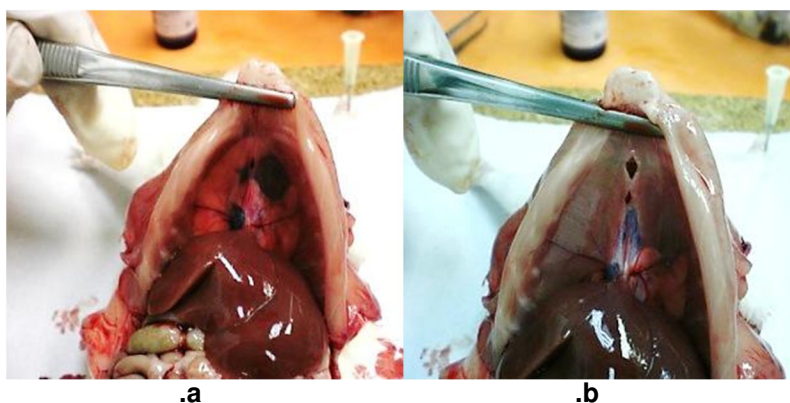


Figura 43- Aparência do pulmão para o diafragma (a) intacto e (b) perfurado.

As curvas P-V obtidas para as seis execuções de cada grupo de experimentos podem ser vistas na Figura 44. As curvas são apresentadas nos gráficos a seguir, nos quais estão representados os seguintes valores: máximo (linha superior), terceiro e primeiro quartil (limites da caixa intermediária), média (círculo central) e mínimo (linha inferior); os valores destoantes são mostrados no

gráfico individualmente (círculos avulsos). Para a Figura 44, são condensados no gráfico dados de uma variação de volume de 0,250ml (2,5s).

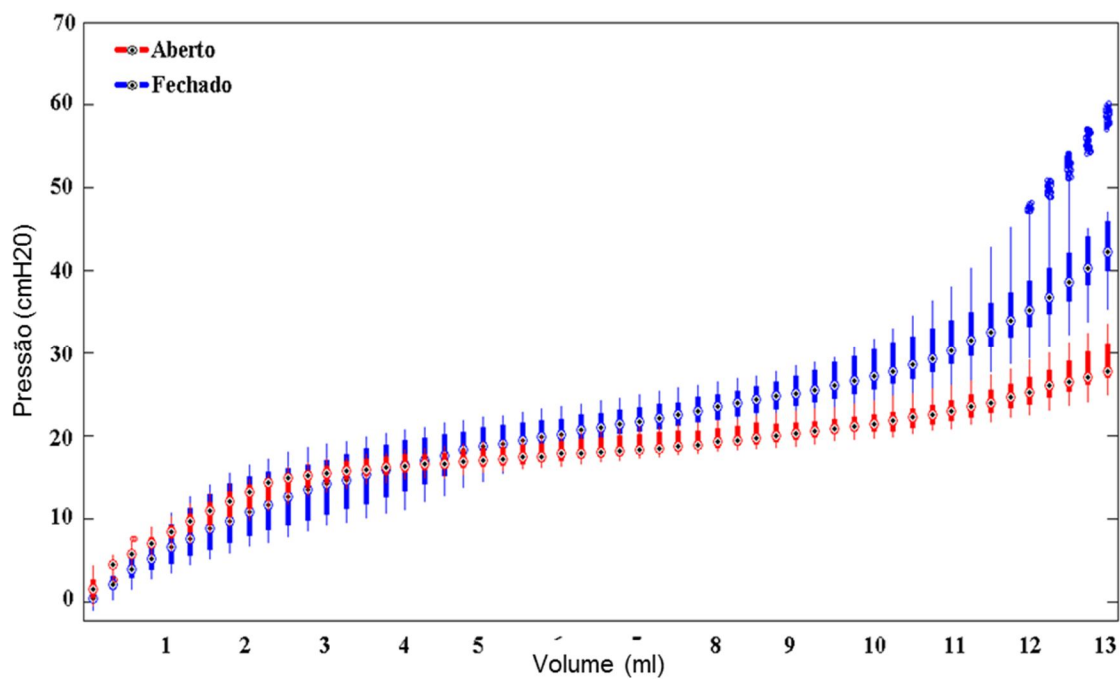


Figura 44 - Curva P-V inspiração (tórax fechado / tórax aberto).

As curvas de elastância associada às curvas P-V foram obtidas e podem ser vistas na Figura 45.

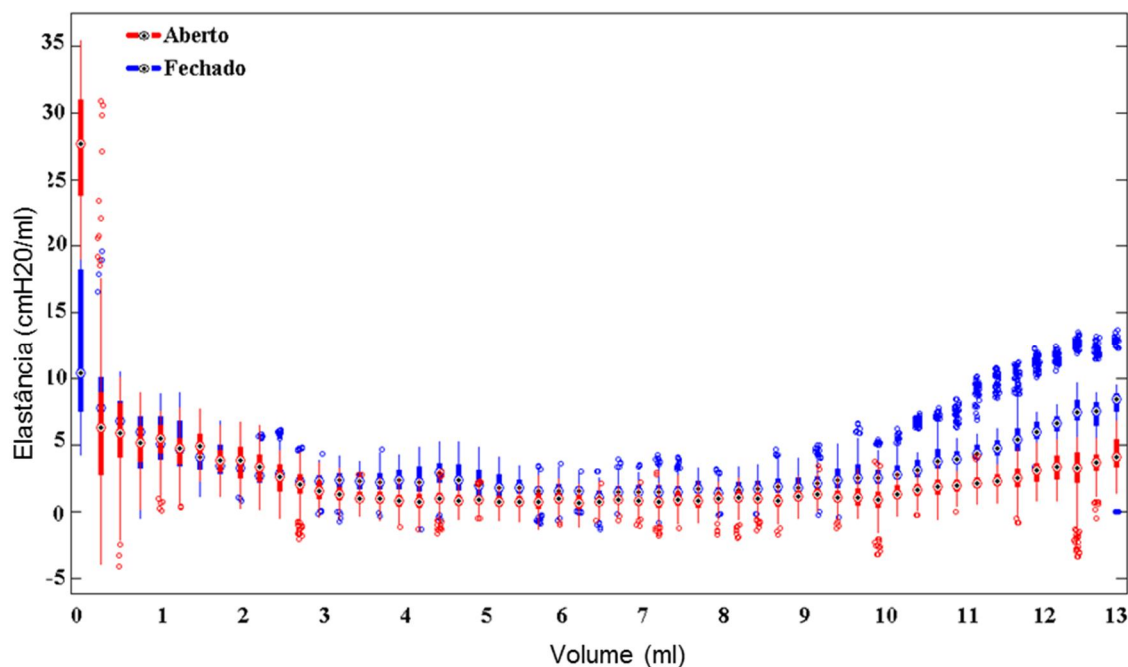


Figura 45 - Elastância inspiração (tórax fechado / aberto).

Foi observada uma diferença significativa na curva de elastância no trecho inicial da insuflação para os dois grupos de experimentos, a qual pode ser vista na Figura 46. Nesta figura são condensados os dados de uma variação de volume de 0,00625 ml; permitindo assim a visualização dos detalhes do início da curva de inspiração.

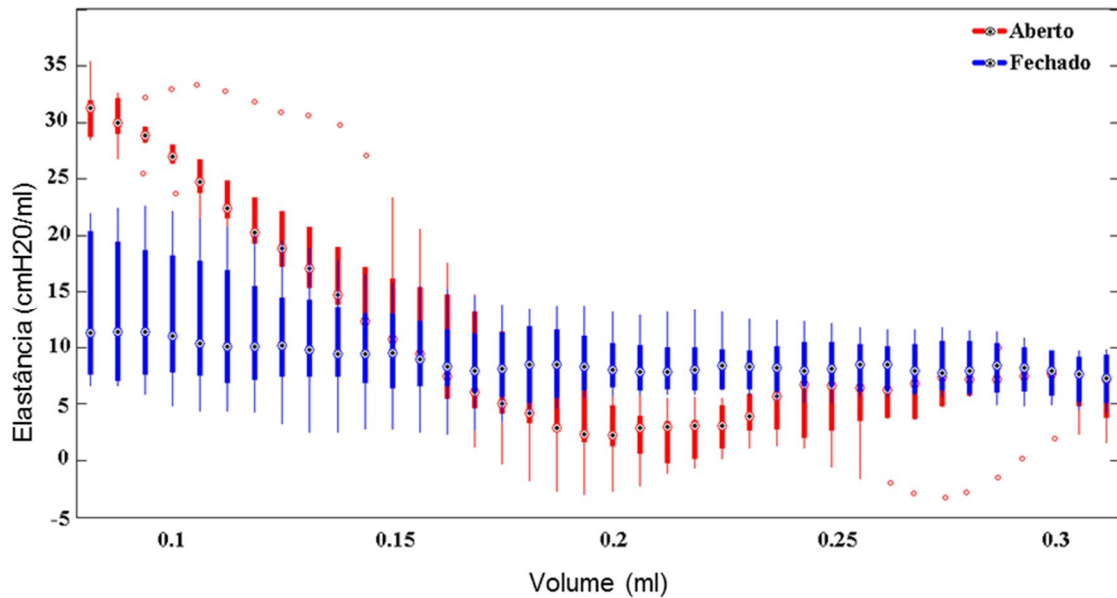
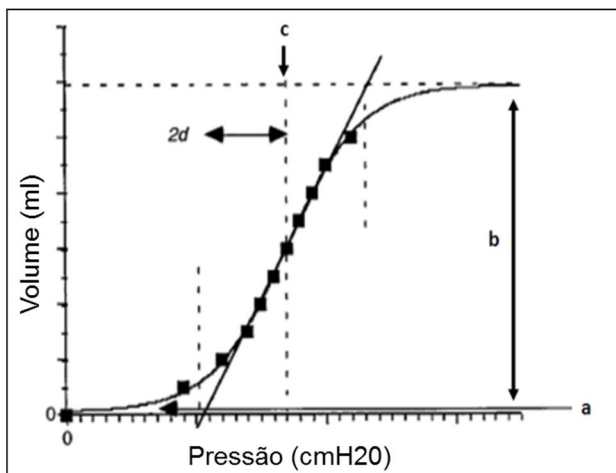


Figura 46 -Elastância no início da inspiração 0-0,3ml (tórax fechado / aberto).

As curvas P-V obtidas foram ajustadas à Equação da Sigmóide (Equação 3), mostrada na Figura 14, pag. 20), mostradas aqui novamente na Figura 47, onde V é o volume de insuflação, P é a pressão na abertura das vias aéreas, a corresponde à posição do volume residual no eixo de volume utilizado, b aproxima a CV (capacidade vital), c é a pressão no ponto de inflexão da curva sigmóide e também corresponde à pressão no ponto de maior complacência e o parâmetro d é proporcional ao intervalo de pressão no qual a maior parte da mudança de volume ocorre. Esta equação é utilizada para ajuste do ramo inspiratório da curva P-V.



$$V = a + \left[\frac{b}{1 + e^{\frac{-(P-c)}{d}}} \right]$$

Figura 14 (pag. 23) - Curva P-V – modelo sigmoidal para uma escolha arbitrária de parâmetros.

As sigmóides associadas aos valores médios dos parâmetros observados são apresentadas na Figura 47. Os parâmetros obtidos para as seis execuções de cada grupo de experimentos estão mostrados nas Tabelas 2 e 3.

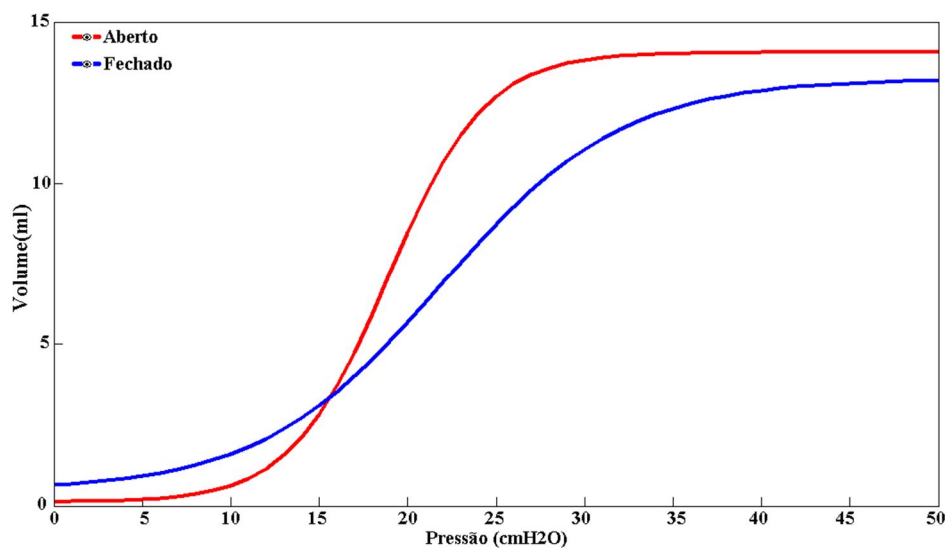


Figura 47 - Sigmóides obtidas pelos parâmetros médios dos experimentos do grupo ABERTO e FECHADO para curva P-V de inspiração.

Tabela 2 - Parâmetros da equação da sigmóide para os seis experimentos do grupo FECHADO

| Exp | a | B | c | D | r ² |
|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|----------------|
| 1 | -0,76 | 14,88 | 19,79 | 6,96 | 100% |
| 2 | -0,49 | 12,52 | 21,18 | 5,20 | 99% |
| 3 | -0,19 | 14,06 | 20,08 | 6,86 | 99% |
| 4 | -0,30 | 13,98 | 24,66 | 5,77 | 99% |
| 5 | -0,55 | 14,78 | 18,46 | 6,94 | 100% |
| 6 | 0,17 | 13,36 | 23,52 | 5,31 | 99% |
| Média | -0,35 | 13,93 | 21,28 | 6,17 | |
| SD* | 0,30 | 0,81 | 2,16 | 0,77 | |

*SD – Standard Deviation (Desvio Padrão)

Tabela 3 - Parâmetros da equação da sigmóide para os seis experimentos do grupo ABERTO

| Exp | a | B | c | D | r ² |
|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|----------------|
| 1 | 0,22 | 14,14 | 21,37 | 3,76 | 99% |
| 2 | -0,01 | 14,56 | 18,18 | 3,79 | 99% |
| 3 | -0,35 | 15,63 | 18,49 | 3,03 | 98% |
| 4 | 0,14 | 14,66 | 18,34 | 3,39 | 99% |
| 5 | 0,31 | 15,11 | 21,00 | 3,41 | 99% |
| 6 | -0,41 | 14,98 | 19,53 | 3,79 | 98% |
| Média | -0,02 | 14,85 | 19,49 | 3,53 | |
| SD | 0,27 | 0,47 | 1,28 | 0,28 | |

4.2 Modelo 2 - Cálculo de elastância em curvas pressão-volume em pulmões lesados por *Paraquat*: modelo de lesão pulmonar aguda

As curvas P-V obtidas são apresentadas nos gráficos a seguir, nos quais estão representados os seguintes valores: máximo (linha superior), terceiro e primeiro quartil (limites da caixa intermediária), média (círculo central) e mínimo (linha inferior). Nos gráficos são condensadas medidas da variação de volume normalizado de 0,001ml/g. As mesmas considerações se aplicam aos gráficos de elastância.

As curvas P-V obtidas para as cinco execuções de cada grupo de experimentos podem ser vistas na Figura 48 (inspiração) e Figura 49 (expiração), sendo que os valores de volume foram normalizados pelo peso dos animais.

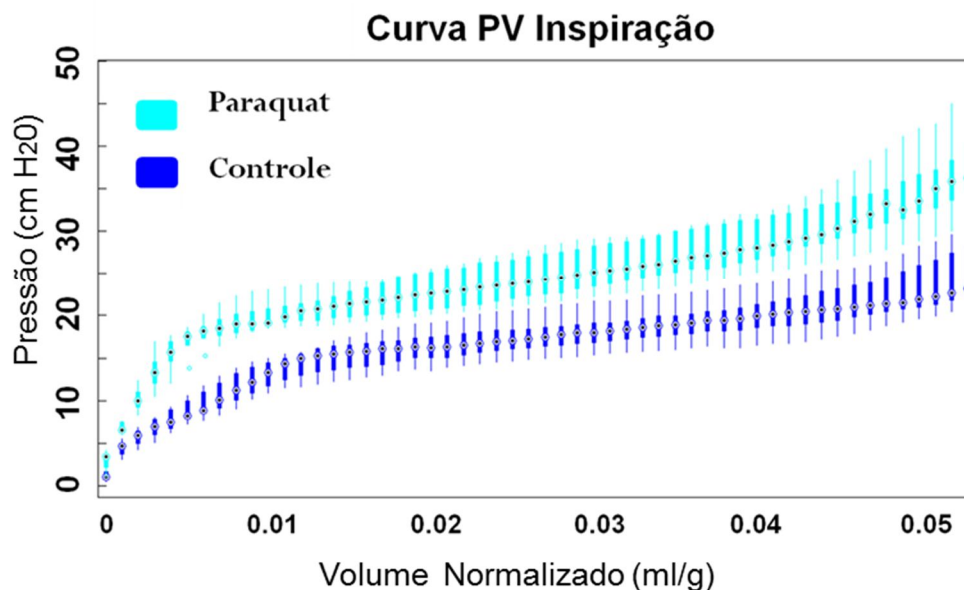


Figura 48 - Curva P-V inspiração para os dois grupos.

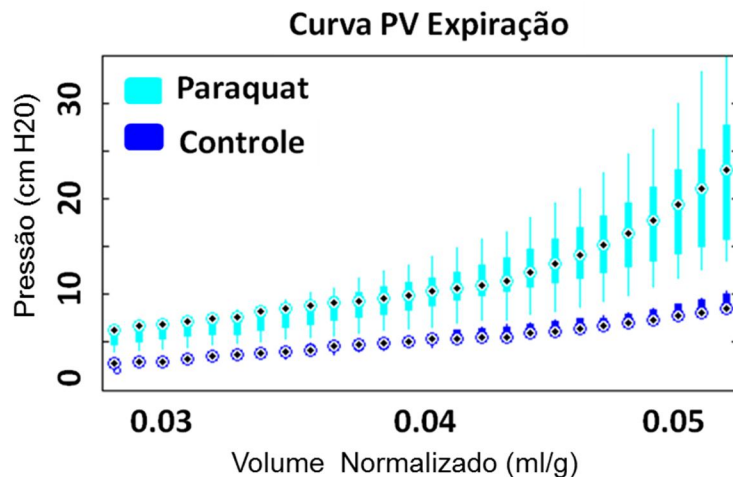


Figura 49 - Curva P-V expiração para os dois grupos.

Foram obtidas as curvas de elastância para as cinco execuções de cada grupo de experimentos, as quais podem ser vistas na Figura 50 (inspiração) e Figura 51 (expiração), sendo que os valores de volume foram normalizados pelo peso dos animais

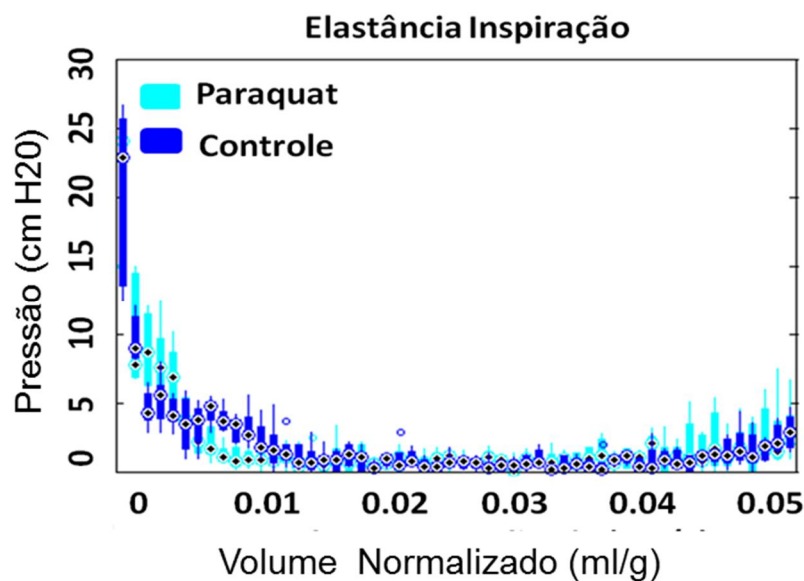


Figura 50 - Elastância inspiração para os dois grupos

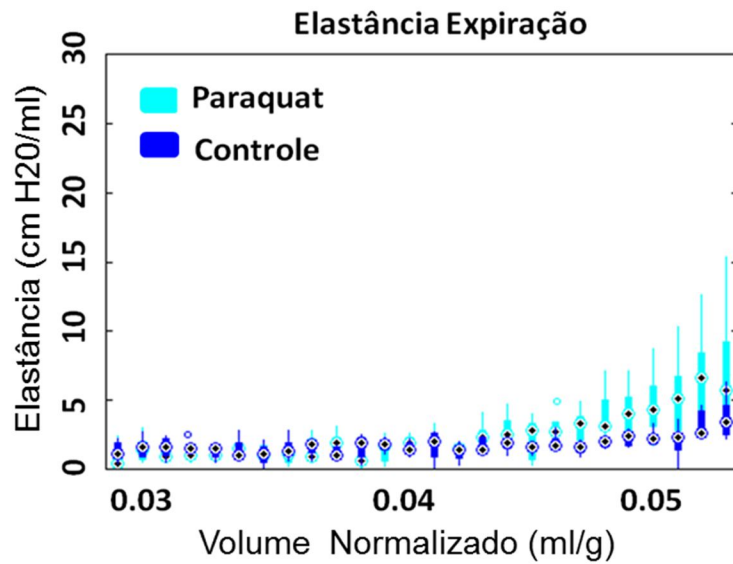


Figura 51 - Elastância expiração para os dois grupos

Na Figura 52 é mostrado o início da curva de elastância (0 – 0.01ml/g), na qual observamos uma significativa alteração para os animais expostos a Paraquat.

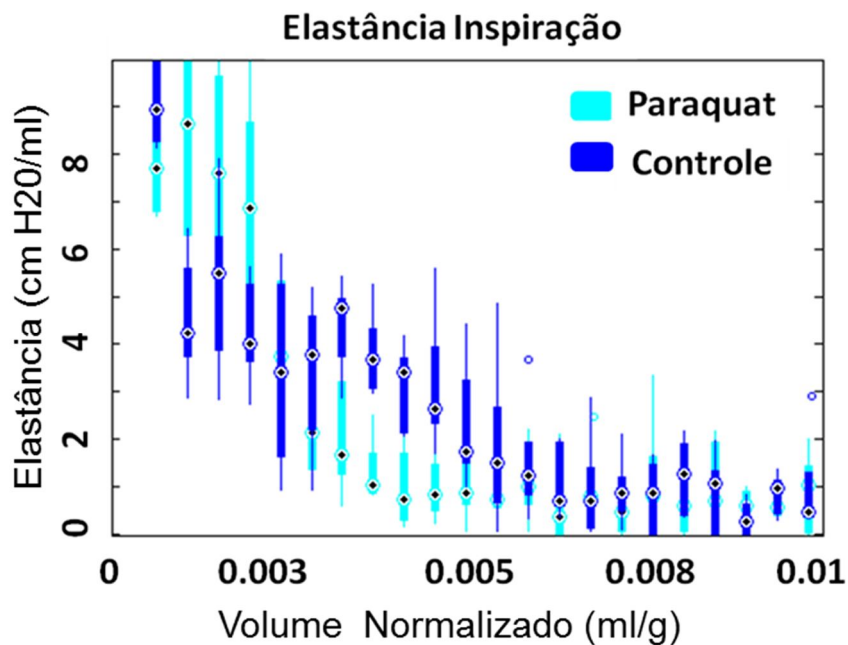


Figura 52 - Início da curva de elastância – inspiração.

Na Figura 53 é mostrado o início da expiração (0,05-0,04ml/g), na qual observamos uma significativa alteração para os animais expostos a Paraquat.

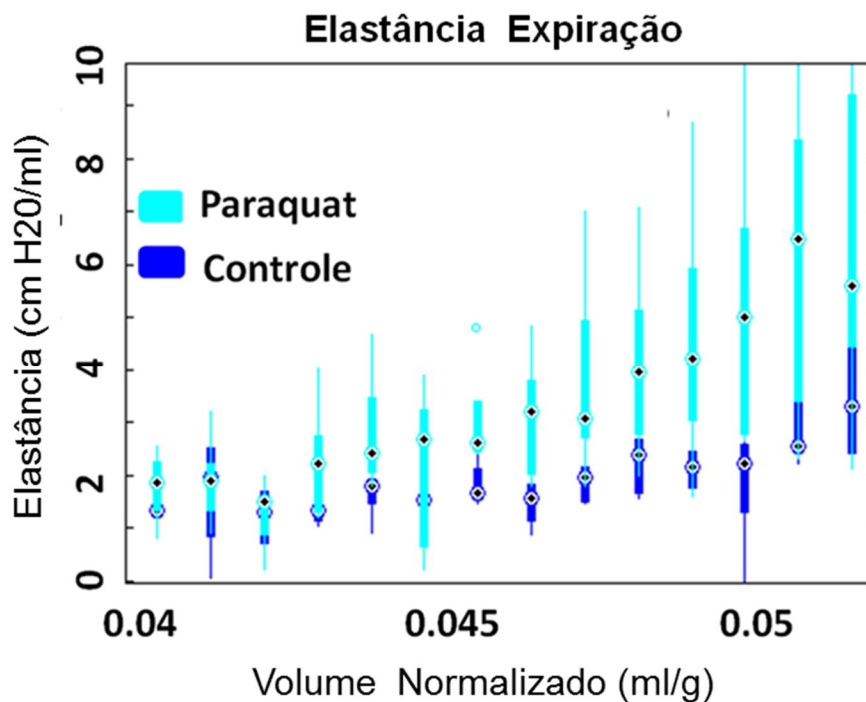


Figura 53 - Início da curva de elastância – expiração.

Foi calculada a diferença quadrática média entre as elastâncias dos grupos PARAQUAT e CONTROLE para as várias regiões das curvas de inspiração e expiração (Tabela 4). Este valor foi normalizado pela média da elastância em cada região. Estes dados confirmam as observações do comportamento distinto entre os grupos PARAQUAT e CONTROLE no início da inspiração e expiração e comportamento similar nas outras regiões.

Tabela 4 – *Standart Deviation- SD* (Desvio Padrão) normalizada entre grupos PARAQUAT e CONTROLE.

| Ramo | Região | Volume Normalizado (ml/g) | <i>SD</i> Normalizada |
|-------------|---------------|----------------------------------|------------------------------|
| Inspiração | Início | 0-0,014 | 0,96 |
| Inspiração | Meio | 0,015-0,04 | 0,24 |
| Inspiração | Fim | 0,041-0,054 | 0,25 |
| Expiração | Início | 0,054-0,041 | 1,20 |
| Expiração | Meio | 0,029-0,04 | 0,22 |

4.3. Modelo 3 – “Determinação do efeito da aplicação de ondas sonoras na árvore pulmonar de roedores durante uma curva pressão-volume”

4.3.1 – A - Experimento utilizando ondas sonoras na árvore pulmonar.

O primeiro experimento foi realizado em quatro animais, sendo seis insuflações alternadas entre com e sem som, utilizando-se a faixa de frequência de 10 kHz - 20kHz , intercaladas pelo Protocolo de Colapso.

Nas curvas P-V obtidas durante as insuflações pulmonares dos grupos **Com Som** e **Sem Som** não foi possível observar alterações da elastância. Conforme se observa nas curvas nas Figuras 54, 55, 56 e 57, sendo que as curvas pretas representam as médias do grupo feito com som (**CS**) e vermelho às médias do grupo sem som (**SS**).

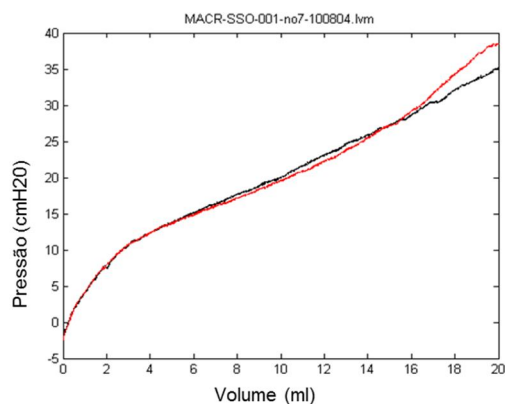


Figura 54 – Média curvas P-V animal 1,

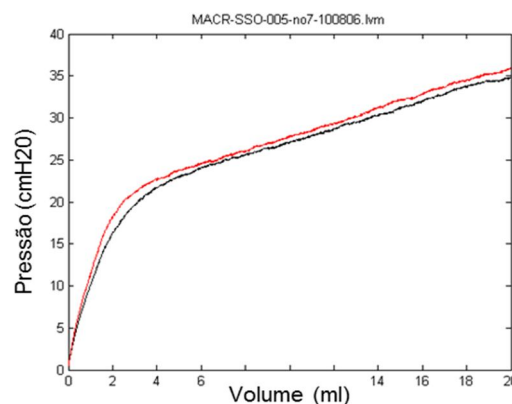


Figura 55 – Média curvas P-V animal 2.

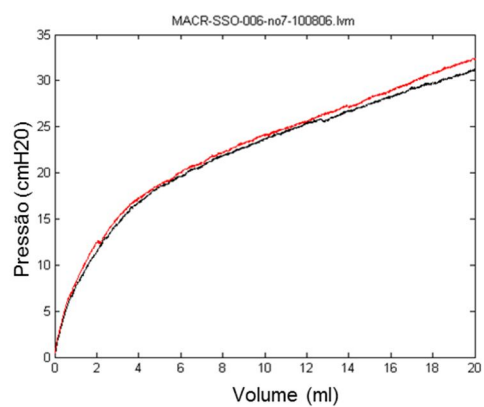


Figura 56 – Média curvas P-V animal 3.

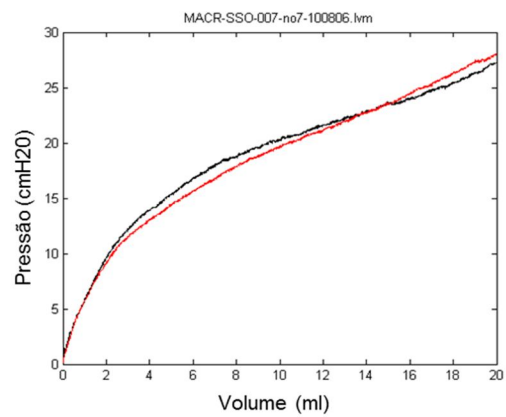


Figura 57 – Média curvas P-V animal 4.

4.3.2 – B - Experimento utilizando ondas sonoras na árvore pulmonar

No segundo experimento foram utilizadas três frequências: **F1**: 0,1kHz – 1kHz, **F2**: 1kHz – 10 kHz e **F3**: 10kHz – 20 kHz. Foram utilizados 10 animais, sendo que cada pulmão teve duas insuflações, sendo que a primeira frequência utilizada foi escolhida de forma aleatória com uma das três frequências citadas acima e segunda insuflação sem som, portanto a primeira foi sempre **CS** e a segunda sempre **SS**. Abaixo seguem os gráficos de cada uma das insuflações com a respectiva frequência, sempre intercaladas pelo Protocolo de Colapso.

Serão apresentadas sequencialmente, **F1**, **F2** e **F3**, sendo o gráfico individual de cada animal, seguido da média do grupo com o desvio padrão e para finalizar a média total das três frequências sonoras.

Gráficos da frequência **F1** – Primeira insuflação com **F1** (0,1 kHz -1kHz) e segunda sem som, feita nos animais 1, 5 e 8 (Figura 58,59 e 60).

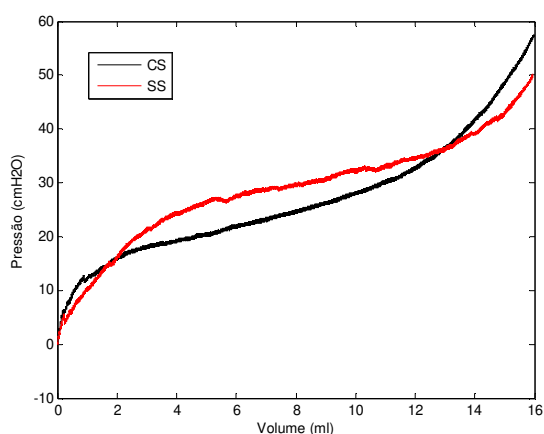


Figura 58 –Animal 1 (F1).

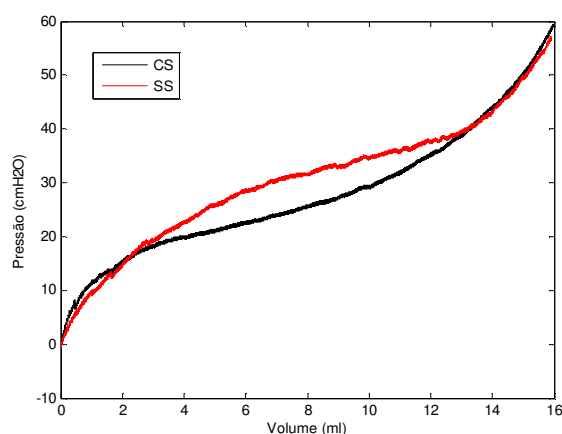


Figura 59 – Animal 5 (F1).

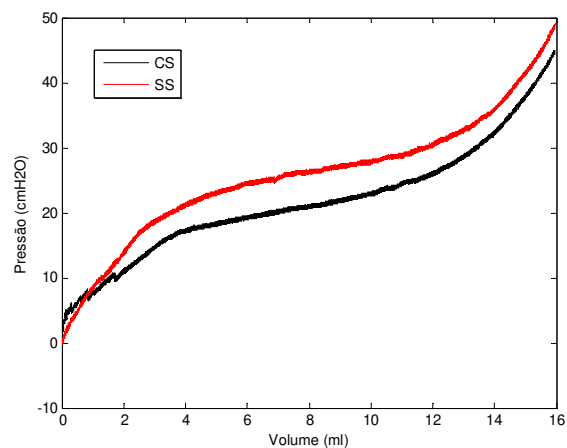


Figura 60- Animal 8 (F1).

Gráfico das médias, acrescido do desvio padrão, dos três animais que receberam a frequência **F1**: 0,1 kHz – 1kHz (Figura 61).

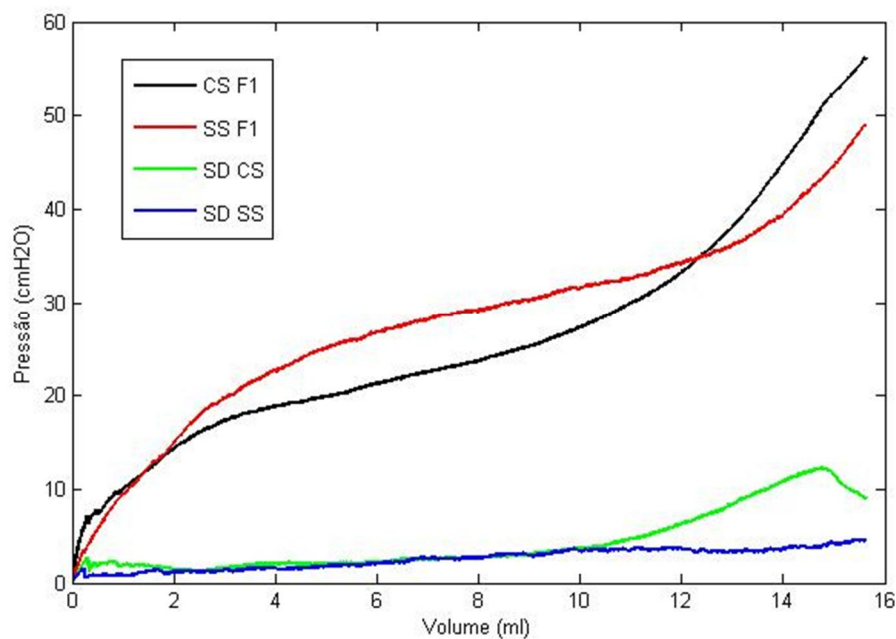


Figura 61 - Gráfico das médias e SD dos três animais que receberam **F1**.

Gráficos da frequência **F2** – Primeira insuflação com **F2** (1 kHz - 10kHz) e segunda sem som, feita nos animais 3,4,7 e 10 (Figura 62, 63, 64 e 65) .

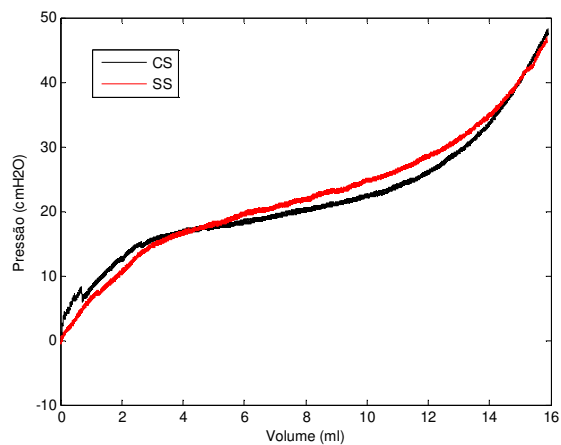


Figura 62 – Animal 3 (F2) .

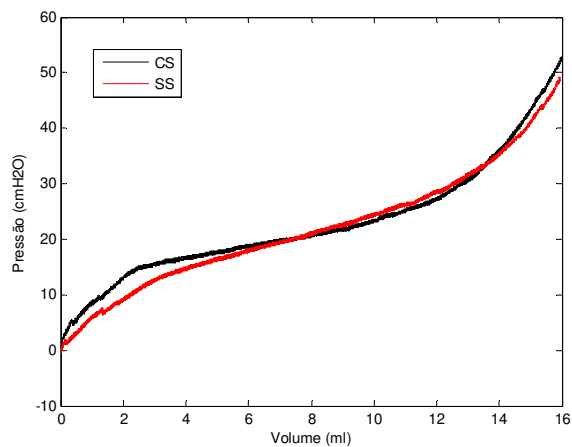


Figura 63 – Animal 4 (F2).

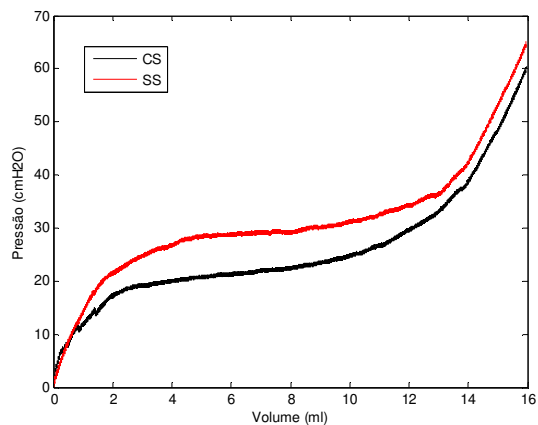


Figura 64 – Animal 7 (F2).

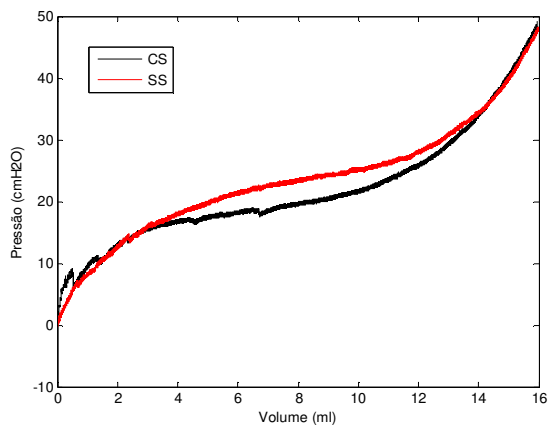


Figura 65 – Animal 10 (F2).

Gráfico das médias acrescido do desvio padrão dos três animais que receberam a frequência **F2**: 1 kHz – 10kHz (Figura 66).

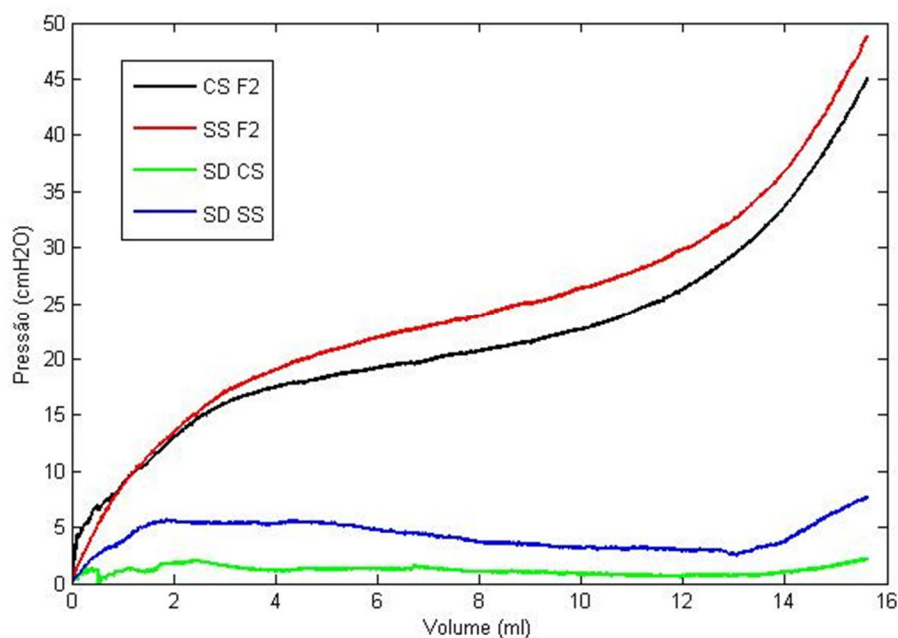


Figura 66 - Gráfico das médias e SD dos quatro animais que receberam **F2**.

Gráficos da frequência **F3** – Primeira insuflação com **F3** (10 kHz - 20kHz) e segunda sem som, feita nos animais 2, 6 e 9 (Figura 67,68 e 69).

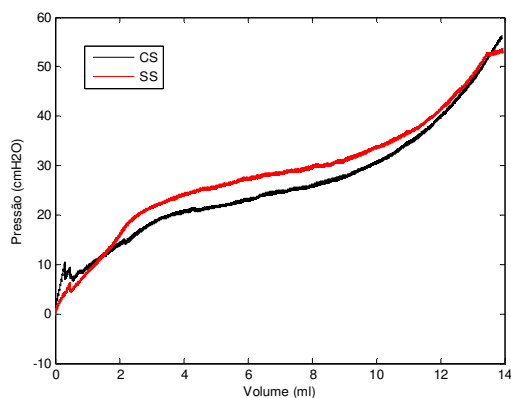


Figura 67 – Animal 2 (F3).

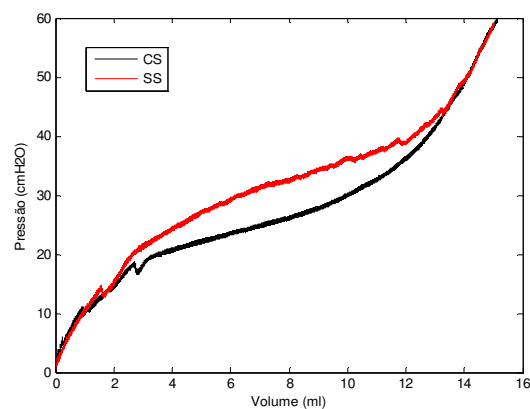


Figura 68 – Animal 6 (F3).

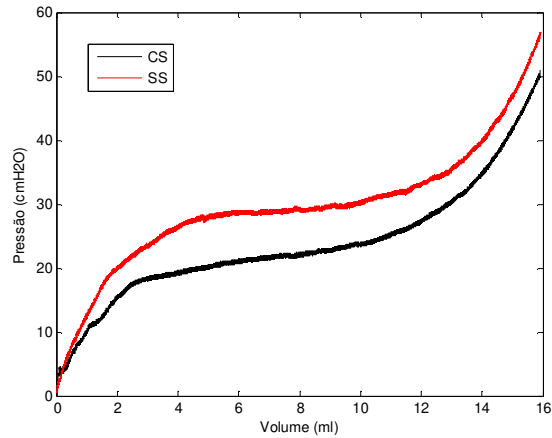


Figura 69 – Animal 9 (F3).

Gráfico das médias, acrescido do desvio padrão, dos três animais que receberam a frequência **F3**: 10 kHz – 20 kHz (Figura 70).

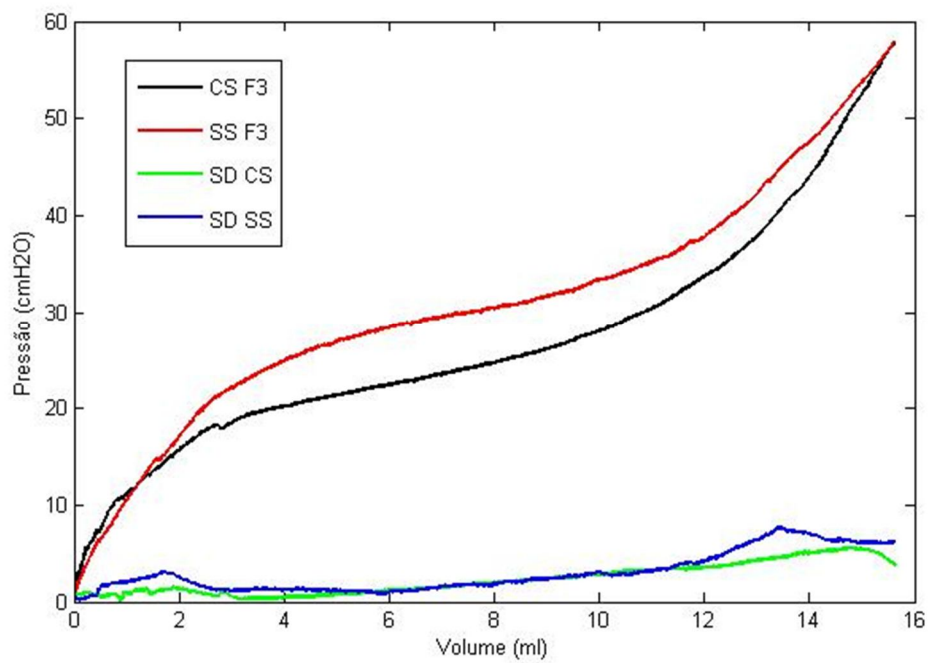


Figura 70 - Gráfico das médias e *SD* dos três animais que receberam **F3**.

Média total das insuflações feitas com **F1**, **F2** e **F3**, sendo uma com som (**CS** – cor preta) e outra sem som (**SS** – cor vermelha), em cada um dos dez pulmões (Figura 71).

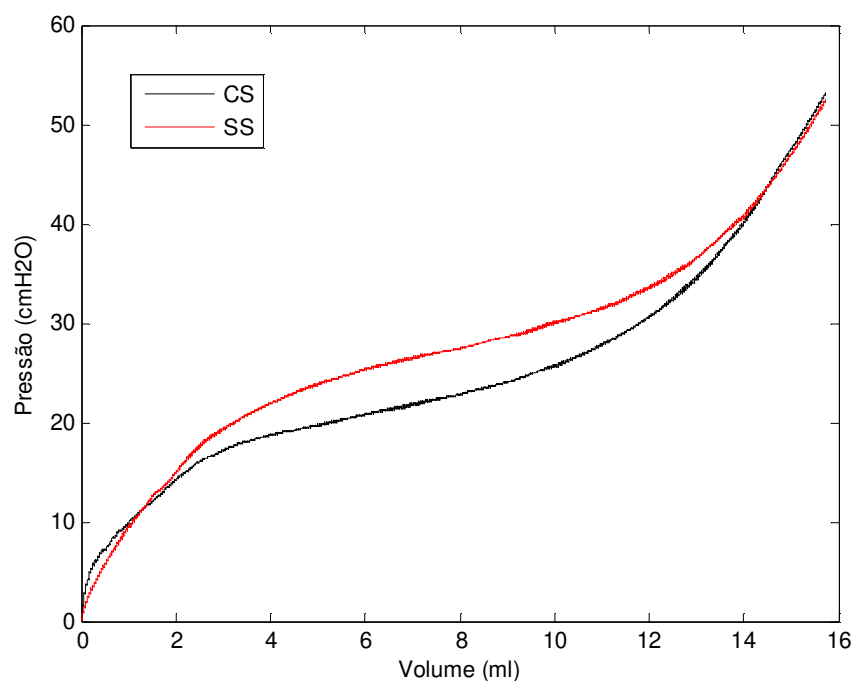


Figura 71 – Média total das insuflações feitas nos três grupos **F1**, **F2** e **F3**.

4.4 Conclusão do Capítulo

Nesse capítulo foram mostrados os resultados, sendo que o mais significativos para o primeiro experimento estão na Figura 43 e 44, para o segundo experimento está na Figura 48 e 50 e para o terceiro experimento está na Figura 71.

5.CONCLUSÃO

5. Conclusão

A tese é composta pela demonstração de três modelos experimentais inéditos que utilizaram uma configuração (*setup*) composta por um insuflador para animais de pequeno porte (roedores), e analisou o comportamento de curvas P-V em três situações.

Em relação ao primeiro modelo para obtenção das medidas de mecânica pulmonar por meio de curva P-V, observou-se que a presença ou não da parede torácica modificou as medidas feitas, conforme o observado na literatura [12].

Foi avaliado o início da curva de inspiração (0 – 0,3 ml) e observou-se que, nos experimentos do grupo ABERTO, a elastância é maior que nos experimentos do grupo FECHADO, como mostrado na Figura 46.

Estas medidas são corroboradas pelo observado na Figura 43 (a e b), que indicaram que o arcabouço íntegro da parede torácica dá sustentação aos pulmões. Esta sustentação pode ter um papel importante na redução da elastância no início da curva de inspiração.

No restante da curva de inspiração, este comportamento se inverte (maior elastância nos experimentos do grupo FECHADO) como mostrado na Figura 44. Este comportamento reflete o papel restritivo que a caixa torácica oferece no restante da inspiração.

Este papel restritivo está refletido na diferença entre os parâmetros que ajustam a sigmóide às medições do grupo ABERTO e FECHADO.

O parâmetro ***d*** apresenta variação significativa entre os dois grupos (vide Tabelas 2,3), sendo que este parâmetro no grupo FECHADO ($6,17 \pm 0,77$) é 75% superior ao do grupo ABERTO ($3,53 \pm 0,28$). Isto denota uma expansão mais íngreme do volume nos experimentos do grupo ABERTO, como podemos ver na Figura 48.

Esta expansão mais íngreme do volume também pode ser descrita como um menor intervalo de pressão associado à maior variação de volume, conforme definição do parâmetro ***d*** proposta em [50,51]. Este comportamento indica uma menor elastância do grupo ABERTO (menor variação de pressão) durante o meio da inspiração, o que é compatível com o observado na Figura 48.

No início da inspiração (0 – 0,3ml), os valores de elastância medidos e as observações da aparência dos pulmões (Figura 43) permitiram constatar o papel de sustentação que a caixa torácica intacta oferece nesta etapa.

Para o restante da inspiração, a caixa torácica apresenta um papel restritivo, o que é suportado pelas medições de volume, pressão e elastância apresentados. Este papel restritivo fica evidenciado de forma significativa nas diferenças observadas entre o parâmetro ***d*** da sigmóide de caixa aberta e caixa fechada.

Sendo assim, em experimentos realizados com caixa torácica aberta, por exemplo, animal com patologia pulmonar na forma aguda sugere-se que estes efeitos sejam levados em consideração.

Com relação ao segundo modelo que desenvolveu uma LPA induzida por *Paraquat*, a fim de se evidenciar o colapso das vias aéreas, se obteve resultados semelhantes ao demonstrado por Silva [60,61].

A intoxicação por *Paraquat* em ratos é um modelo de LPA com grande instabilidade alveolar. Esta instabilidade gera maior colapso e necessidade de maior pressurização para abertura dos alvéolos, principalmente em menores volumes pulmonares. Isto é compatível com o incremento da elastância no início da inspiração em animais do grupo PARAQUAT (Figura 52, Tabela 4).

Esta heterogeneidade da arquitetura pulmonar é minimizada pelo recrutamento de áreas colapsadas após pressurização. Isto é compatível com a similaridade entre as elastâncias dos grupos PARAQUAT e CONTROLE nas regiões média e final da inspiração (Figura 50, Tabela 4).

Este comportamento reproduz a região de inflexão inferior da curva P-V (início da inspiração) que é aceita como a região de maior recrutamento alveolar possível. Após o final do início da inspiração ainda pode existir o recrutamento de algumas unidades alveolares, mas a maior variação de volume se dá por aumento dos espaços aéreos já abertos. Esta ideia é corroborada pela não variação de elastância nas regiões média e final da inspiração (Figura 50).

Durante a deflação, logo no início há novamente uma diferença significativa na elastância entre os grupos PARAQUAT e CONTROLE decorrente do fechamento de unidades alveolares altamente instáveis e dependentes de pressurização para se manterem recrutadas (Figura 53), Tabela 4). Após cerca de

20% de desinsuflação os valores de elastância em ambos os grupos novamente se aproximam (Figura 51, Tabela 4) devido a, possivelmente, uma melhor distribuição do volume pulmonar, após o recrutamento inicial na inspiração.

A análise do comportamento dos valores de elastância obtidos nas curvas P-V dos grupos PARAQUAT e CONTROLE nos fornecem um meio de qualificar e quantificar a mecânica pulmonar do modelo de Lesão Pulmonar Aguda aqui avaliada. Os comportamentos deste modelo descrito na literatura foram refletidos na análise dos valores de elastância dos dois grupos deste segundo experimento. Sendo assim, este comportamento de mecânica pulmonar apresentado é compatível com a descrição histopatológica apresentada por Silva [60,61].

Em relação ao terceiro modelo, que promoveu o recrutamento das vias áreas previamente colapsadas dos pulmões, por meio de aplicação de ondas sonoras, foram efetuados dois experimentos (**A** e **B**). Nas medições efetuadas no experimento **A**, após as insuflações realizadas nos grupos de **CS** (faixa de frequência de 10 kHz – 20 kHz) e **SS**, não foram observadas diferença nas curvas P-V obtidas para os grupos **CS** e **SS**; os experimentos realizados nos quatros animais são mostrados nas Figuras 54, 55, 56 e 57.

Para o experimento **B** foi feita uma melhora no equipamento: pela diminuição do espaço morto no equipamento utilizado para emissão do som e aumento na aquisição de dados; conseguiu-se um ganho na coleta de dados de 32 para 200 amostras/s. Nesse foram utilizadas três frequências, sendo elas: **F1**: 0,1kHz – 1 kHz, **F2**: 1 kHz – 10 kHz e **F3**: 10 kHz – 20 kHz. Foram feitas duas

insuflações, na qual a primeira sempre foi **CS**, com escolha aleatória da frequência, e a segunda sempre **SS**. Notou-se que o som ajudou a abrir as vias aéreas colapsadas na parte inicial, o que não pode ser observado no final. Esse fenômeno pode ser observado nos gráficos feitos para os dez animais.

Esses gráficos foram apresentados individualmente e depois como médias por grupo, com o desvio padrão (*SD*), e finalizando com a média total do grupo das três frequências.

O gráfico da média da frequência **F1** é mostrado na Figura 61, o gráfico da média da frequência **F2** é mostrado na Figura 66 e o gráfico da média da frequência **F3** é mostrado Figura 70; em todas se tem o desvio padrão representado. Todos eles evidenciam a capacidade do som em ajudar na abertura das vias aéreas colapsadas, especialmente no início da curva P-V.

A Figura 71 mostra o gráfico para a média total, isto é, a média das três frequências utilizadas. Neste observa-se o som ajudando a abrir as vias aéreas, especialmente no terço medial e não acontecendo o mesmo no terço final da curva P-V. Uma das explicações possíveis para esse fenômeno deve-se à vibração que o som faz nessa primeira parte da curva; essas vibrações propiciam as aberturas na árvore pulmonar que, durante a propagação, podem ser absorvidas pelo sistema. Dessa forma, essas vibrações não chegam até a parte final, na base pulmonar, sendo assim, não são evidenciadas no final da curva.

Os resultados mostraram-se promissores para a continuidade de novos testes, pois os modelos desenvolvidos foram totalmente validados. Para os estudos futuros indica-se a melhora do equipamento de emissão sonora pela

diminuição do espaço morto do sistema, testes com outras frequências, testes com um número maior de insuflações, com a finalidade de testar a acomodação pulmonar e melhora do método de colapso dos pulmões. Outra sugestão seria a escolha de animais com maior calibre de traqueia, já que no demonstrado por Alencar (1999), foi utilizado em animal com traqueia maior, no caso cachorro.

Em suma, pode-se concluir que:

- Com relação ao primeiro modelo para obtenção das medidas de mecânica pulmonar por meio de curva P-V, observou-se que a presença ou não da parede torácica modificou as medidas feitas conforme o observado na literatura.
- Com relação ao segundo modelo que desenvolveu uma LPA induzida por Paraquat, a fim de se evidenciar o colapso das vias aéreas, se obteve resultados semelhantes ao demonstrado por Silva [60,61].
- Em relação ao terceiro modelo que promoveu o recrutamento das áreas previamente colapsadas dos pulmões por meio de aplicação de ondas sonoras, as medições efetuadas nas frequências citadas no experimento **A** não foi encontrado nenhuma diferença no resultado. Já para o experimento **B**, após a diminuição do espaço morto no equipamento emissor de som e melhora na aquisição de dados de 32 para 200 amostras/s, notou-se que o som ajudou a abrir as vias aéreas colapsadas na parte inicial, o que não pode ser observado no terço final, como mostra a figura 71. Os resultados obtidos neste experimento mostraram-se promissores para a continuidade dos estudos.

REFERÊNCIAS

- [1] Alencar A.M., Criticalidade e fenômenos de transporte em estruturas ramificadas, *Tese de Doutorado, Universidade Federal do Ceará*, Brasil, 1999.
- [2] West J.B., Challenges in teaching the mechanics of breathing to medical and graduate students. *Adv Physiol Educ*, Vol. 32, p.177–184, 2008.
- [3] West J.B., Fisiologia Respiratória, 8ª Edição, *Editora Artmed*, São Paulo, 2010.
- [4] Molinaro, L.C., A enfermagem e a avaliação dos parâmetros oxihemodinâmicos diante da aspiração traqueal de pacientes com ventilação mecânica, *Tese de mestrado, Escola de Enfermagem Anna Nery, Universidade Federal do Rio de Janeiro*, Brasil, 2009.
- [5] Rehder K., Marsh M., Respiratory mechanics during anesthesia and mechanical ventilation. In: Macklem PT, Head J, eds. Handbook of physiology section 3, volume III: Mechanics of breathing part 2. *Bethesda MD: American Physiological Society*, p.737–52, 1986.
- [6] Bates J.H.T., Lutchen K.R., The interface between measurement and modeling of peripheral lung mechanics. *Respir Physiol Neurobiol*, Vol.148, p.153–164, 2005.
- [7] Brochard L., What is a pressure-volume curve? *Crit Care*, Vol.10, n.4,p.156, 2006.
- [8] Salazar E., Knowles J.H., An Analysis of Pressure-Volume characteristics of the lung, *J Appl Physiol*, Vol.19, p.97-104, 1964.
- [9] Saraiva, R.A., Mecânica respiratória e controle da ventilação. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 46, n. 3, p. 164-74. 1996.
- [10] Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M. & Stanton, B.A. Fisiologia, 5ª ed., *Ed. Elsevier*, Rio de Janeiro, RJ. 2006.
- [11] Vieira, S.R.R., Curvas de complacência ou curvas pressão-volume na insuficiência respiratória aguda, *J. Pneumologia*, Vol. 25, n.6, p.335-339, 1999.
- [12] Hirai T., McKeown K.A., Gomes R.F.M., Bates J.H.T. Effects of lung volume on lung and chest wall mechanics in rats, *J Appl Physiol*, Vol. 86, p.16-21, 1999.
- [13] Faustino, E.A., Mecânica pulmonar de pacientes em suporte ventilatório na unidade de terapia intensiva: conceitos e monitorização, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, Vol. 19, n.2, p.161-69, 2007

- [14] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med*, Vol. 342, p. 1301-8, 2000
- [15] Nardelli L.M., Garcia C.S.N.B., Pássaro C.P., Rocco P.R.M. Entendendo os mecanismos determinantes da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica: [revisão], *Rev Bras Ter Intensiva*, Vol.19, n. 4, p. 469-74, 2007.
- [16] Webb H.H., Tierney D.F., Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressure: protection by positive end-expiratory pressure, *Am Rev Respir Dis*, Vol. 110, p. 556–65, 1974.
- [17] Dash S.A.E., Estudo tomográfico de pressões de colapso alveolar e níveis isogravitacionais em pulmões de pacientes com SDRA e LPA. *Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, Brasil, 2009.
- [18] Murray J.F. and the staff of the Division of Lung Diseases, National Heart, Lung and Blood Institute, Mechanisms of acute respiratory failure, *Am Rev Respir Dis.*, Vol. 115, p.1071-8, 1977.
- [19] Alencar A.M., Hantos Z., Peták F., Tolnai J., Asztalos T., Zapperi S., Andrade J.S., Buldyrev S.V., Stanle, H.E., Suki B., Scaling behavior in crackle sound during lung inflation, *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, Vol.60, n.4 Pt B, p.4659-4663, 1999.
- [20] Alencar A.M., Arold S.P., Buldvrev S.V., Stamenovic A.M.D., Stanley H.E., Suki B., Dynamic Instabilities in the inflating lung, *Nature* (London), Vol. 417, p. 809-811, 2002.
- [21] Weibel E R. Morphometry of the Human Lung, Springer Verlag and Academic Press, Berlin, New York, 1963.
- [22] www.uam.es/fisiologia (acessado em 06/05/2011)
- [23] <http://biologiacompleta.blogspot.com/2011/05/sistema-respiratorio.htm>
(acessado em 06/05/2011)
- [24] <http://odontoup.com.br/fisiologia/sistema-respiratorio-parte1.htm>
(acessado em 06/05/2011)

- [25] Rehder K. e Marsh M., Respiratory mechanics during anesthesia and mechanical ventilation. Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing. *Am. Physiol. Soc. Bethesda*, MD seção. 3, Vol. III, pt. 2, cap. 43, p. 737–752, 1986.
- [26] www.anestesiologia.unifesp.br/fisio_resp (acessado em 06/05/2011)
- [27] Mendenhall R.M, Sun G.N., Surface Lining of lung alveoli as a structure, *Nature*, Vol. 15, n. 201, p. 713–714, 1964.
- [28] <http://www.ecenter.com.br/lacc/pacientes/cancer.php?parte=pulmao>
(acessado em 06/05/2011)
- [29] Beacheley W., Respiratory care anatomy and physiology, 1st *Ed St Louis*, Mosby, p.1-239, 1998.
- [30] White R.T, Damm D., Miller J. ,Spratt K., Schilling J.,Hawgood S.,Benson B.,Cordell B., Isolation and characterization of the human pulmonary surfactant apoprotein gene, *Nature*, Vol. 317, p. 361–363, 1985.
- [31] Arold S.P, Suki B., Alencar A.M., Lutchen K.R., Ingenito E.P., Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* , Vol. 285, p. L370–L375, 2003.
- [32] Bates J.H.T., Lung Mechanics: an inverse modeling approach, *Cambridge University Press*, New York, NY, 2009.
- [33] <http://cissalaval.blogspot.com/2011/08/o-cantar.htm> (acessado em 06/05/2011)
- [34] Wilmore J.H., A simplified method for determination of residual lung volume, *J Appl Physiol*, Vol. 27, p. 96-100, 1969.
- [35] <http://fisioterapiarespirotoria.blogspot.com/2010> (acessado em 06/05/2011)
- [36] Morgan K.C., The assessment of ventilatory capacity (committee recommendations), *Chest*, Vol. 67, p. 95–97, 1975.
- [37] Miller M.R., Handinson J., Brusasco V., et al.,Standardisation of spirometry, *Eur Respir J*, Vol., 26, p.319-338, 2005.
- [38] Pulmonary terms and symbols: a report of the ACCP-ATS Joint Committee on Pulmonary Nomenclature, *Chest*, Vol. 67, p. 583–593, 1975.
- [39] Pellegrino R., Viegi G., Enright P.,et al., Interpretative strategies for lung function tests, *Eur Respir J* , Vol. 26, n. 5., p. 948-968, 2005.

- [40] Rocco P.R.M., Negri E.M., Kurtz P.M., Vasconcellos F.P., Silva G.H., Capelozzi V.L., Romero P.V., and Zin W.A., Lung tissue mechanics and extracellular matrix in acute lung injury, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 164, p. 1067–107, 2001.
- [41] Bone R.C., Diagnosis of causes for acute respiratory distress by pressure-volume curves, *Chest*, Vol. 70, p. 740-746, 1976.
- [42] Okuno E., Caldas I.L., Chow C., Física para Ciências Biológicas e Biomédicas, São Paulo, *Harbra*, 1982.
- [43] Silva, M.B., Duvidier D.H, Votion D., Art T., Lekeux P., Aerossolterapia nas doenças respiratórias em equinos, *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, Vol.38, n. 2, 2001.
- [44] Godoy A.C.F., Física básica aplicada à fisioterapia respiratória, *Arq Ciênc Saúde*, Vol. 13, n. 2, p. 101-106, 2006.
- [45] Matamis D., Lemaire F., Harf A., Brun-Buisson C., Ansquer J.C., Atlan G., Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome, *Chest*, vol. 86, p. 58–66, 1984.
- [46] Harris R., Pressure–volume curves of the respiratory system, *Respir Care*, Vol. 50, p. 78–98, 2005.
- [47] Grinnan D.C., Truwit J.D., Clinical review: respiratory mechanics in spontaneous and assisted ventilation, *Critical Care*, vol. 9, p. 472-484. 2005.
- [48] Harris R.S., Hess D.R., Venegas J.G., An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome, *Am J Respir Crit Care Med*, vol.161, p. 432-9, 2000.
- [49] Tobin M.J., Advances in mechanical ventilation, *N Engl J Med*, Vol. 344, p. 1986–1996, 2001.
- [50] Paiva M., Yernault J.C., Van Eerdeweghe P., Englert M. A, Sigmoide model of the static volume-pressure curve of human lung, *Respiration Physiology*, Vol. 23, n. 3, p. 317-323, 1975.
- [51] Venegas J.G., Harris R.S., Simon B.A., A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve, *J Appl Physiol*, Vol. 84, p. 389–395, 1998.

- [52] Gattinoni L., Pesenti A., Avalli L., Rossi F., Bombino M., Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure, *Am Rev Respir Dis*, Vol. 136, p. 730-736, 1987.
- [53] Silva, M.F.R., Configuração dos espaços aéreos distais em diferentes pressões do ciclo respiratório: um estudo em pulmões isolados obtidos de ratos normais e intoxicados com paraquat, Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, Brasil, 1998.
- [54] Erickson S.E., Martin S.G., Davis J.L., Matthay M.A., Eisner M.D., For the NIH NHLBI ARDS Network Recent trends in acute lung injury mortality: 1996–2005*, *Crit Care Med*, Vol. 37, p. 1574 –1579, 2009.
- [55] Gattinoni L., Carlesso E., Valenza F., Chiumello D., Caspani M.L., Acute respiratory distress syndrome, the critical care paradigm: what we learned and what we forgot, *Curr Opin Crit Care*, Vol. 10, p. 272-278, 2004.
- [56] Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L. et al., The American-European Consensus Conference on ARDS, Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 149, n. 3Pt1, p. 818-24, 1994.
- [57] Júnior J.H.P.L., Zin W.A., Rocco P.R.M., Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo de Etiologia Pulmonar e Extrapulmonar, *Rev Bras Ter Intensiva*, Vol. 14, n. 3, p. 114, 2002.
- [58] Diep B.A., Chan L., Tattevin P., Kajikawa O., Martin T.R., Basuino L., Mai T.T., Marbach H., Braughton K.R., Whitney A.R., Gardner D.J., Fan X., Tseng C.W., Liu G.Y., Badiou C., Etienne J., Lina G., Matthay M.A., DeLeo F.R., Chambers H.F., Polymorphonuclear leukocytes mediate *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury. *Proc Natl Acad Sci*, vol. 23, n. 107, p. 5587-92, 2010.
- [59] Barbosa M.C.M., Barbosa A.P., Rocco P.R.M., Uso de corticosteróide na síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes pediátricos, *Rev Bras Ter Intensiva*, Vol. 22, n. 4, p. 384-394, 2010.
- [60] Silva M.F.R., Saldiva P.H.N., Paraquat poisoning: an experimental model of dose-dependent acute lung injury due to surfactant dysfunction, *Braz J Med Biol Res*, Vol. 31, n. 3, p. 445-450, 1998.
- [61] Silva M.F.R., Zin W.A., Saldiva P.H.N., Airspace configuration at different transpulmonary pressures in normal and paraquat-induced lung injury in rats, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 158, p. 1230–1234, 1988.

- [62] Borges J.B., Carvalho C.R., Amato M.B., Lung recruitment in patients with ARDS, *N Engl J Med*, Vol. 355, n. 3, p. 319-20, author reply 21-2, 2006.
- [63] Rothen H.U., Sporre B., Engberg G., Wegenius G., Hedenstierna G., Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect, *Acta Anaesthesiol Scand*, Vol. 39, p. 118–125, 1995.
- [64] Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., Magaldi R.B., Schettino G.P., Lorenzi-Filho G., et al., Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med*, Vol. 338, n. 6, p. 347-54, 1998.
- [65] Suki B., Alencar A.M., Sujeer M.K., Lutchen K.R., Collins J.J., Andrade J.S., Ingenito E.P., Zapperi S., Stanley H.E., Life support system benefits from noise, *Nature*(London), Vol. 393, p.127–128, 1998.
- [66] Lachmann B., Open up the lung and keep the lung open, *Intensive Care Med*, vol.1, p. 319–32, 1992.
- [67] Azeredo, C.A., Fisioterapia Respiratória no Hospital Geral, 2ª ed. Rio de Janeiro, *Manole*, 2001.
- [68] Stocker R., Neff T., Stein S., Ecknauer E., Trentz O., Russi E., Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS, *Chest*, Vol. 111, p. 1008–1017, 1997.
- [69] Oliveira J.C.A., Jardim J.R.B., Rufino R., I Consenso brasileiro de doença pulmonar obstrutiva crônica, *J Pneumol*, Vol. 26, supl 1, 2000.
- [70] Pelosi P., Cadringer P., Bottino N., Panigada M., Carrieri F., Riva E., Lissoni A., Gattinoni L., Sigh in acute respiratory distress syndrome, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol.159, p. 872–880, 1999.
- [71] Ranieri V.M., Eissa N.T., Corbeil C., Chassé M., Braidy J., Matar N., Milic-Emili J., Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome, *Am Rev Resp Dis*, Vol. 144, p. 544-551, 1991.
- [72] Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., Ranieri V.M., Quintel M., Russo S., Patroniti N., Cornejo R., Bugedo G., Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med*, Vol. 354, n.17, p. 1775-86, 2006.

- [73] Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., Schettino G.P., Lorenzi Filho G., Kairala R.A., Deheinzelin D., Morais C., Fernander E.O., Takagaki T.Y. et al., Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. a prospective randomized study on mechanical ventilation, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 152, p. 1835-46, 1995.
- [74] Dreyfuss D., Soler P., Basset G., Saumon G., High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end expiratory pressure, *Am Rev Respir Dis*, Vol. 137, p. 1159–1164, 1998.
- [75] Tsuno K., Prato P., Kolobow T., Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures, *J Appl Physiol*, Vol. 69, p. 956-96, 1991.
- [76] Dreyfuss, D., Saumon G., Ventilation-induced injury, In M. J. Tobin, editor. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. *MacGraw-Hill Publishing Co.*, New York, p. 793–811, 1994.
- [77] Pasterkamp, H., Kraman, S.S., Wodicka, G.R., Respiratory sounds: advances beyond the stethoscope, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 156, p. 974-987, 1997.
- [78] Carvalho V.O., Souza G.E.C., O estetoscópio e os sons pulmonares: uma revisão de literatura, *Rev Med (São Paulo)*, Vol. 86, n. 4, p. 224-231, 2007.
- [79] Loudon R.G., Murphy R.L., Lung sounds, *Am Rev Respir Dis* Vol. 130, p. 663–67, 1984.
- [80] Gavriely N., Grotberg J.B., Flow limitation and wheeze in a constant flow and volume lung preparation, *J Appl Physiol*, Vol. 64, p. 17-20, 1988.
- [81] Valenga M.H., Sistema eletrônico para captação de sons respiratórios adventícios em animais submetidos à ventilação mecânica, *Tese de mestrado, Universidade Tecnológica Federal do Paraná*, Brasil, 2009.
- [82] Alencar A.M., Hantos Z., Petak F., Tolnai J., Asztalos T., Zapperi S., Andrade J.S., Buldyrev S.V., Stanley H.E., Suki B., Scaling behavior in crackle sound during lung inflation, *Phys. Rev. E*. Vol. 60, n. 4, p. 4659-4663, 1999.
- [83] Mishima M., Hirai T., Itoh H., Nakano Y., Sakai H., Muro S., Nishimura K., Oku Y., Chin K., Ohi M., Nakamura T., Bates J.H.T., Alencar A.M., Suki B., Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung CT in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Pro Natl Acad Sci USA*, Vol.96, p. 8829–8834, 1999.

- [84] Majumdar A., Alencar A.M., Buldyrev S.V., Hantos Z., Stanley H.E., Suki B., Characterization of the branching structure of the lung from “macroscopic” pressure-volume measurements, *Phys Rev Lett*, Vol. 8705, p. 8102– 8105, 2001.
- [85] Neves, L.A., Frère, A.F. (2002), “Modelagem computadorizada das vias aéreas pulmonares”, In: *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, São José dos Campos, Brasil, p. 69-74.
- [86] Horsfield, K., Dart, G., Olson, D. E., Filley, G.E., Cumming, G. (1971), “Models of the human bronchial tree”, *Journal of Applied Physiology*, v. 31, n.2, p. 207-21
- [87] Suki B., Fluctuations and power laws in pulmonary physiology, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 166, p. 133-137, 2002.
- [88] Alencar A.M., Buldyrev S.V., Majumdar A., Stanley H.E., Suki B. Avalanche dynamics of crackle sound in the lung. *Phys Rev Lett*, Vol. 8708, p.8101– 8104, 2001.
- [89] National Research Council, Guide for the care and use of laboratory animals. Rev. ed. Washington, District of Columbia: *National Academy Press*, 140 p, 1996.
- [90] Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Princípios éticos na experimentação animal, São Paulo, *COBEA*, 1991.
- [91] Cano, D.P., Kim, S.S.B., Silva, T.H.G., Ferreira M.Z.J., Alencar, A.M., Morya, H.T., Instrumentación Virtual Para La Generación De Curvas De Presión-Volumen En Pequeños Roedores. In: XXII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, Tiradentes, 2010.
- [92] Serra A., Domingos F., Martins Prata M., Intoxicação por Paraquat, *Acta Médica Port*, Vol. 16, p. 25-32, 2003.