

## AJUSTE DA PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO PARA MINIMIZAÇÃO DA PRESSÃO DE DISTENSÃO PULMONAR

Bergamini B. C.<sup>1</sup>, Medeiros D.<sup>2</sup>, Bozza F. A.<sup>2</sup>, Giannella-Neto A.<sup>1</sup>, Carvalho A. R. S.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Engenharia Biomédica/COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup> Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>3</sup> Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

curtybergamini@gmail.com

**Resumo:** O volume corrente parece afetar a mortalidade em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA); no entanto, o nível ideal de pressão positiva ao final da expiração (PEEP ótima) ainda é incerto. Após caracterização da SDRA, 23 pacientes em ventilação mecânica protetora realizaram um protocolo de recrutamento pulmonar e titulação decrescente da PEEP. A pressão de distensão (DP), foi medida, ciclo a ciclo, como a diferença entre a pressão de pico e a PEEP. A PEEP de mínima elastância (PEEP<sub>minEsr</sub>) e DP (PEEP<sub>minDP</sub>) foram determinadas e comparadas com o teste t para amostras pareadas com um nível de significância de 0,05. Apesar da diferença significativa na PEEP ótima,  $11,8 \pm 2,7$  cmH<sub>2</sub>O vs  $11,3 \pm 2,2$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0,025$ , somente em 5 pacientes a diferença entre a PEEP<sub>minEsr</sub> e a PEEP<sub>minDP</sub> foi de cerca de 2 cmH<sub>2</sub>O. A DP parece poder ser utilizada para o ajuste da PEEP que minimiza a Esr do sistema respiratório.

**Palavras-chave:** Ventilação Mecânica, Mecânica Respiratória e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

**Abstract:** Tidal volume seems to affect mortality in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS); however, the optimal level of positive end-expiratory pressure (Best PEEP) is still uncertain. After characterization of ARDS, 23 patients performed a recruitment maneuver and descending PEEP titration. The drive pressure (DP) was measured cycle-by-cycle, as the difference between the peak pressure and PEEP. PEEP of minimal Ers (PEEP<sub>minErs</sub>) and DP (PEEP<sub>minDP</sub>) were determined and compared with the t test for paired samples with a significance level of 0.05. Despite the significant difference in the best PEEP,  $11.8$  cmH<sub>2</sub>O  $\pm$   $2.7$  vs.  $11.3$  cmH<sub>2</sub>O  $\pm$   $2.2$ ,  $p = 0.025$ , in only 5 patients the difference between PEEP<sub>minEsr</sub> and PEEP<sub>minDP</sub> was at about 2 cmH<sub>2</sub>O. The DP can apparently be used for adjusting the PEEP which minimizes Ers of the respiratory system.

**Keywords:** Mechanical Ventilation, Respiratory Mechanics and Acute Respiratory Distress Syndrome

### Introdução

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) consiste em um conjunto de sinais e sintomas clínicos relacionados a um processo de lesão pulmonar aguda decorrente de uma variedade de lesões, para os quais o suporte ventilatório é fundamental para reversão da insuficiência respiratória e hipoxemia [1].

Nos pacientes com SDRA, o ajuste da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) e do volume corrente ( $V_T$ ) devem objetivar a minimização do colapso alveolar evitando, ao mesmo tempo, a hiperdistensão das áreas normalmente aeradas.

Atualmente, os parâmetros ventilatórios usualmente empregados no manejo dos pacientes com SDRA baseiam-se no uso de baixos  $V_T$  e níveis de PEEP ajustados de acordo com a oxigenação e/ou mecânica respiratória pulmonar (PEEP ótima) [2,3]. Embora baixos níveis de  $V_T$  sejam aceitos como o principal fator na redução da mortalidade, ainda não há consenso em relação ao nível mais adequado de PEEP e/ou quanto ao uso de manobras de recrutamento pulmonar (MR).

AMATO *et al.* [3] reportam um benefício em termos da função pulmonar e mortalidade, com o uso de uma estratégia ventilatória baseada na combinação de níveis de  $V_T$ , mínima pressão de distensão pulmonar e PEEP (PEEP ótima) ajustada 2 cmH<sub>2</sub>O acima do ponto de inflexão da curva pressão-volume do sistema respiratório (SR) [3]. Adicionalmente, estudos sugerem que as estratégias de ajuste da PEEP em função da elastância do SR (PEEP de mínima Esr, PEEP ótima) realizadas a partir de uma redução progressiva da PEEP após uma MR podem promover uma melhora das propriedades elásticas do sistema respiratório e das trocas gasosas, enquanto previne o excessivo stress mecânico [4–7].

A partir da monitoração contínua das propriedades mecânicas do SR, o presente estudo visa comparar dois critérios para o ajuste da PEEP ótima após MR e titulação decrescente da PEEP.

### Pacientes e Métodos

No período de Agosto de 2009 à Fevereiro de 2014, foram selecionados vinte e três pacientes sob VM em modo estritamente controlado, do centro de terapia intensiva do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas da

Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro/Brasil e do Hospital Clínico da Pontífice Universidade Católica do Chile - Santiago do Chile/Chile. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dos hospitais e todos os pacientes ou representantes legais, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### Critérios de Inclusão

Assinatura do TCLE; idade  $\geq 18$  e  $\leq 80$  anos; VM  $\geq 24$  horas; preencher os critérios para SDRA [8].

### Critérios de Exclusão

Diagnóstico de SDRA  $> 72$  h; peso  $< 35$  kg; índice de massa corporal  $> 50$ ; intubação como resultado de exacerbação aguda de doença pulmonar crônica; lesão pulmonar primária diagnosticada pré-intubação; prognóstico desfavorável com elevado risco de mortalidade para os 3 meses seguintes; insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV pré-existente ou síndrome coronariana aguda ou taquiarritmias ventriculares persistentes; gravidez confirmada; presença de barotrauma documentado; instabilidade hemodinâmica persistente/choque intratável e lesão torácica penetrante.

### Caracterização da SDRA, Sedação, Bloqueio Neuromuscular e Estabilidade Hemodinâmica

Previamente à MR, todos os pacientes tiveram os parâmetros ventilatórios ajustados para VCV,  $V_T = 4-6$  ml/kg, PEEP  $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O, fração inspiratória de oxigênio ( $F_{iO_2}$ )  $\geq 0,6$  e frequência respiratória (FR) ajustada para manutenção da pressão parcial de dióxido de carbono ( $pCO_2$ ) entre 35 a 60 mmHg. Após 10 minutos, uma amostra sanguínea foi obtida para confirmação do critério gasométrico para SDRA. Em seguida, a sedação foi aprofundada com Midazolam e Fentanil, via intravenosa, até obtenção de um estado adormecido e ausência de resposta a estímulos dolorosos, conforme escala de sedação de Ramsay (Ramsay VI). Caso tenha sido evidenciado a constatação de esforços musculares respiratórios após a sedação, foi realizado o bloqueio neuromuscular com Brometo de Pancurônio, em todos os pacientes. Um nível de lactato sanguíneo  $\leq 2$   $\mu$ mol/L e ou PAM (pressão arterial média)  $\geq 65$  mmHg foram adotados como parâmetros para a estabilidade hemodinâmica.

### Protocolo Ventilatório Experimental

Após confirmação da SDRA e monitoração da estabilidade hemodinâmica foi realizada uma MR em modo pressão controlada (PCV) com PEEP inicialmente ajustada em 25 cmH<sub>2</sub>O, delta de pressão ( $\Delta P$ ) = 15 cmH<sub>2</sub>O,  $T_I = 3$  s, relação tempo inspiratório e expiratório ( $T_I:T_E$ ) = 1:1, FR = 10 ciclos/min e  $F_{iO_2} = 1,0$ . Após cinco ciclos respiratórios, a PEEP foi elevada para 30 cmH<sub>2</sub>O durante mais cinco ciclos. Em seguida, a PEEP novamente foi elevada para 35 cmH<sub>2</sub>O durante mais vinte ciclos. Em seguida, foi realizada a titulação decrescente da PEEP em VCV com uma onda de fluxo quadrada,  $V_T = 4-6$  ml/kg,  $F_{iO_2} = 1,0$ ,

PEEP = 25 cmH<sub>2</sub>O e FR ajustada para manter uma  $pCO_2$  entre 35 a 60 mmHg. Durante a titulação, a PEEP foi gradualmente reduzida de 25 cmH<sub>2</sub>O até 9 cmH<sub>2</sub>O, com passos de 2 cmH<sub>2</sub>O e 180 segundos em cada nível de PEEP. Ao final de cada nível de PEEP, uma amostra sanguínea de 5 ml foi coletada para avaliação gasométrica.

Em seguida foi realizada uma MR em PCV com PEEP = 30 cmH<sub>2</sub>O,  $\Delta P = 15$  cmH<sub>2</sub>O,  $T_I = 3$  s,  $T_I:T_E = 1$ , FR = 10 ciclos/min e  $F_{iO_2} = 1,0$ , durante 120 segundos.

Ao final do protocolo ventilatório experimental, os parâmetros ventilatórios retornaram aos valores pré-protocolo, com exceção da PEEP que era ajustada 3 cmH<sub>2</sub>O acima da PEEP de melhor elastância estimada durante a titulação decrescente da PEEP.

### Aquisição e processamento dos dados

A pressão de vias aéreas (Paw) foi medida a partir de uma conexão disposta na entrada do tubo endotraqueal conectado a um transdutor de pressão 163PC01D48 (Honeywell, EUA), e o fluxo ( $\dot{V}$ ) por um pneumotacógrafo de orifício variável (Hamilton Medical, Suíça) conectado a um transdutor diferencial 173PC07HD2 (Honeywell, EUA), posicionado entre a tomada da Paw e o "Y" do circuito. A pressão arterial e o electrocardiograma foram, continuamente, adquirido com um monitor de parâmetros multi-fisiológico (LifeWindow™ LW6000 Digicare Biomedical Technology, EUA)

Todos os sinais foram amplificados e filtrados em 33 Hz por filtros ativos passa-baixas Butterworth de 4ª ordem com saída entre  $\pm 5$  volts, digitalizados via conversor analógico-digital (A/D) e armazenados em um computador portátil pelo programa *Data acquisition system* (DAS) [9], operando em *LabView®* (National Instruments, Austin, TX, EUA).

A frequência de amostragem da placa A/D foi fixada em 1000 Hz por canal. Os sinais, salvos pelo DAS, foram importados e processados pelo *software* MECANICA [10], operado em *Matlab* versão 2006, (MathWorks Inc., Natick, MA, EUA) sendo o volume (V) calculado pela integral numérica do  $\dot{V}$ . Os sinais Paw,  $\dot{V}$  e V foram utilizados para estimativa dos parâmetros de mecânica ventilatória com o método dos mínimos quadrados, considerando um modelo unicompartimental homogêneo (equação 1).

$$Paw = R_{SR} \cdot \dot{V} + E_{SR} \cdot V + PEEP \quad (1)$$

onde  $R_{SR}$  e  $E_{SR}$  são, respectivamente, Elastância e Resistência do Sistema Respiratório e PEEP, Pressão Positiva ao Final da Expiração.

A pressão de distensão (PD) foi estimada pela diferença da pressão de pico (Ppico) e pressão expiratória positiva ao final da expiração (equação 2).

$$PD = Ppico - PEEP \quad (2)$$

Ressalta-se que para a estimativa dos parâmetros da

mecânica respiratória, foram utilizados os últimos 40 ciclos, em cada degrau de PEEP.

A PEEPminEsr foi caracterizada como sendo a pressão de menor valor do polinômio de terceira ordem ajustado à curva da elastância em função da PEEP; e a PEEPminDP como sendo a pressão de menor valor do polinômio de terceira ordem ajustado à curva da distensão pulmonar em função da PEEP.

### Análise Estatística

A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk. Para as comparações entre as PEEPs, foi utilizado o teste paramétrico de Student para amostras pareadas, com um  $p < 0,05$  para significância estatística. Os valores foram expressos como média e desvio padrão.

### Resultados

A amostra foi constituída por vinte e três indivíduos sendo 14 do sexo masculino, com idade de  $43,2 \pm 15,3$  anos, peso corporal predito de  $62,4 \pm 9,0$  kg e índice de massa corporal de  $26,5 \pm 6,0$  kg/cm<sup>2</sup>. O tempo de VM foi de  $4,3 \pm 5,8$  dias, até o início do desenvolvimento da SDRA, sendo o protocolo realizado  $33,4 \pm 14,0$  horas após o desenvolvimento da lesão pulmonar. As principais causas para o desenvolvimento da SDRA foram o choque séptico (43,4 %) e pneumonia (39,1 %).

A avaliação do critério gasométrica da SDRA foi realizada com uma PEEP de  $12,2 \pm 1,7$  cmH<sub>2</sub>O e enquanto 35% dos pacientes estudos exibiram uma acometimento pulmonar leve, PaO<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>O<sub>2</sub> =  $233,7 \pm 26,2$  mmHg; 52% apresentaram um acometimento pulmonar moderado, PaO<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>O<sub>2</sub> =  $142,4 \pm 21,9$  mmHg e 13% uma lesão pulmonar grave, PaO<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>O<sub>2</sub> =  $85,1 \pm 5,7$  mmHg (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 – Exame gasométrico para caracterização da SDRA

Variável	Valor
pH	$7,3 \pm 0,1$
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	$48,0 \pm 14,2$
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	$116,2 \pm 58,7$
F <sub>1</sub> O <sub>2</sub> (%)	$0,7 \pm 0,2$
PaO <sub>2</sub> /F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	$169,4 \pm 61,0$
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (μmol/L)	$25,3 \pm 8,2$
Lactato (μmol/L)	$1,5 \pm 0,8$
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	$12,2 \pm 2,7$

pH, potencial hidrogeniônico; PaCO<sub>2</sub>, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub>, pressão parcial arterial de oxigênio; F<sub>1</sub>O<sub>2</sub>, fração inspiratória de oxigênio; PaO<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>O<sub>2</sub>, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, íon bicarbonato e PEEP, pressão positiva ao final da expiração.

Tabela 2 – Estratificação da SDRA

SDRA	Pacientes	PaO <sub>2</sub> /F <sub>1</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)
Leve	8 (34,8%)	$233,7 \pm 26,2$
Moderada	12 (52,2%)	$142,4 \pm 21,9$
Severa	3 (13,0%)	$85,1 \pm 5,7$

SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; PaO<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>O<sub>2</sub>, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio.

No geral, durante o período de *Baseline*, observou-se uma Esr de  $37,8 \pm 16,0$  cmH<sub>2</sub>O/L e Ppico de  $30,0 \pm 7,1$  cmH<sub>2</sub>O (Tabela 3). Ressalta que não foi constatado quaisquer comprometimento hemodinâmico que inviabiliza-se a realização do protocolo ventilatório.

Tabela 3 – Mecânica respiratória no período de *Baseline*.

Variável	
Ers (cmH <sub>2</sub> O/L)	$37,8 \pm 16,0$
Rrs (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	$7,3 \pm 2,4$
V <sub>T</sub> (mL/kg)	$5,9 \pm 0,4$
Ppico (cmH <sub>2</sub> O)	$30,0 \pm 7,1$
Pmédia (cmH <sub>2</sub> O)	$15,8 \pm 3,2$
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	$12,2 \pm 2,7$
R <sup>2</sup>	$0,99 \pm 0,01$

Ers, elastância do sistema respiratório; Rrs, resistência do sistema respiratório; V<sub>T</sub>, volume corrente; Ppico, pressão de pico de vias aéreas; Pmédia, pressão média de vias aéreas; R<sup>2</sup>, coeficiente de determinação.

Na Figura 1 observar-se o *bland-altman* entre a PEEPminEsr e PEEPminDP e na Tabela 4 os valores das PEEPs (PEEPminEsr versus PEEPminDP). Embora tenha sido observada uma diferença estatisticamente significativa entre as PEEPs,  $11,3 \pm 2,2$  versus  $11,8 \pm 2,7$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0,0215$ , está não teve relevância clínica significativa. Constatou-se também uma significativa correlação positiva entre as PEEPs,  $R = 0,71$  e  $p < 0,001$  (Figura 2).

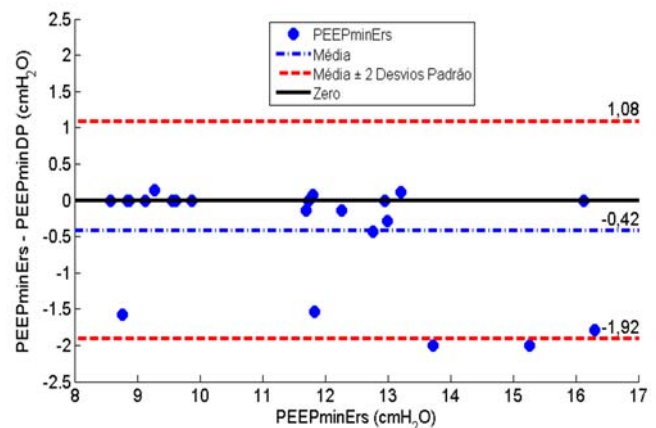


Figura 1 – *Bland-altman* da diferença entre os valores da PEEP de mínima Elastância do Sistema Respiratório (PEEPminEsr) e mínima Distensão Pulmonar (PEEPminDP). O círculo em azul representa o valor da diferença entre a PEEPminEsr e PEEPminDP de cada paciente e a linha tracejada em azul a média da diferença entre a PEEPminEsr e PEEPminDP. As linhas tracejadas em vermelho representam a média  $\pm$  dois desvios padrão da diferença entre a PEEPminEsr e PEEPminDP e, finalmente, a linha contínua em preto representa a ausência de diferença entre a PEEPminEsr e PEEPminDP.

Tabela 4: Valores da PEEPminEsr e PEEPminDP

	PEEP (cmH <sub>2</sub> O)
PEEPminEsr	$11,3 \pm 2,2^*$
PEEPminDP	$11,8 \pm 2,7$

PEEPminEsr, valor da PEEP de mínima elastância; PEEPminDP, valor da PEEP de mínima distensão Pulmonar. \* Diferença estatisticamente significativa em relação a PEEPminDP,  $p = 0,0215$ .

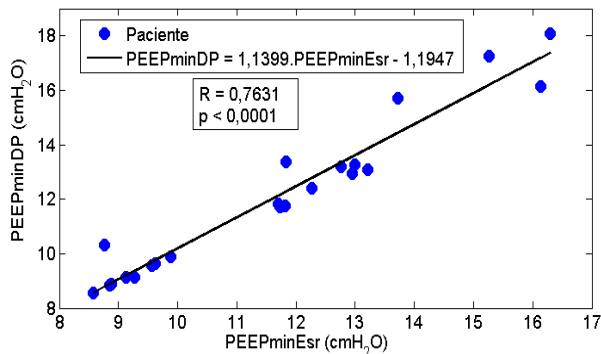


Figura 2 – Correlação entre os valores da PEEP de mínima Elastância do Sistema Respiratório (PEEPminEsr) e mínima Distensão Pulmonar (PEEPminDP). O círculo em azul representa os valores individuais da PEEPminEsr e PEEPminDP e a linha contínua em preto representa a reta de regressão linear entre as PEEPs.

### Discussão

Neste estudo, observou-se uma significativa diferença entre as PEEPminEsr vs PEEPminDP,  $11,3 \pm 2,2$  vs  $11,8 \pm 2,7$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0,0215$ , sem quaisquer relevância clínica significativa. Constatou-se também, uma significativa correlação positiva entre PEEPminEsr e PEEPminDP;  $R = 0,76$  e  $p < 0,001$ .

Sob a ótica das propriedades mecânicas do SR, o ajuste da PEEP baseado nas propriedades elásticas do tem como fundamentação teórica a determinação de uma PEEP capaz de minimizar a hiperdistensão e o recrutamento cíclico de unidades alveolares [4,6,7].

Concentrando-se sob as propriedades elásticas do sistema respiratória, a progressiva redução da PEEP após MR permite a titulação da PEEP sob o ramo expiratório da curva PV, e com isso, a obtenção do menor nível de PEEP (PEEP ótima) capaz de prevenir o colapso alveolar ao final da expiração [11–13]. Assim, a PEEP ótima pode ser reconhecida como a pressão que minimiza as propriedades elastância do SR [13,14].

É sabido que no modo VCV o  $V_T$  permanece, relativamente, constante enquanto a  $Paw$  varia conforme a mecânica respiratória do paciente. Caso a  $Esr$  ou  $Rrs$  aumentem, a pressão necessária para liberar o  $V_T$  pré-ajustado aumenta e conseqüentemente maior será a pressão de distensão pulmonar. Assim, na ausência de alterações da  $Rsr$ , o menor nível de PEEP capaz de promover a menor pressão de distensão pulmonar (PEEPminDP) deveria permitir a identificação da pressão que a pressão que minimiza as propriedades elastância do SR.

De fato, apesar da diferença significativa entre as PEEPs,  $11,3 \pm 2,2$  vs  $11,8 \pm 2,7$ ,  $p = 0,0215$ , somente em 5 pacientes a diferença entre as PEEPminEsr e PEEPminDP foi superior a 0,5 e inferior a 1,5 cmH<sub>2</sub>O (Figura 1), resultando em uma significativa correlação positiva entre as PEEPs,  $R = 0,76$  e  $p < 0,001$  (Figura 2).

Destaca-se também a simplicidade da determinação dos valores da DP em relação a estimativa da  $Esr$ . Enquanto na determinação das propriedades elásticas do SR é necessário a utilização do modelo matemático unicompartimental homogêneo; na estimativa da DP somente é preciso a mensuração da  $Paw$  durante o ciclo

respiratório. Este fato torna-se uma vantagem na utilização da DP na identificação da pressão que minimiza o estresse mecânico pulmonar

### Conclusão

A PEEPminDP pode identificar e estratificar os pacientes com SDRA que necessitam de altos níveis de PEEP, e apresenta valores próximos aos da PEEPminEsr.

### Agradecimentos

Ao CNPq, FAPERJ e CAPES pelo apoio financeiro.

### Referências

1. Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. *The Lancet*. 1967 Aug;290(7511):319–23.
2. 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*. 2000 May 4;342(18):1301–8.
3. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347–54.
4. Rodriguez PO, Bonelli I, Setten M, Attie S, Madorno M, Maskin LP, et al. Transpulmonary pressure and gas exchange during decremental PEEP titration in pulmonary ARDS patients. *Respir Care*. 2013 May;58(5):754–63.
5. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009;13(1):R22.
6. Badet M, Bayle F, Richard J-C, Guérin C. Comparison of optimal positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during lung-protective mechanical ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2009 Jul;54(7):847–54.
7. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and hemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009;13(2):R59.
8. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA J Am Med Assoc*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
9. Pino AV, Kagami LT, Jandre FC. DAS - um Programa de Aquisição e Processamento de Sinais para Engenharia Pulmonar. Proceedings of the III Congresso Latino Americano de Engenharia Biomédica. 2004. p. 765–8.
10. PINO A, COSTA J, JANDRE F, GIANNELLA-NETO A. Mecânica-um sistema para análise do sistema respiratório. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. 2002. p. 253–7.
11. Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):69–78.
12. Harris RS, Hess DR, Venegas JG. An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2):432–9.
13. Carvalho AR, Bergamini BC, Carvalho NS, Cagido VR, Neto AC, Jandre FC, et al. Volume-independent elastance: a useful parameter for open-lung positive end-expiratory pressure adjustment. *Anesth Analg*. 2013 Mar;116(3):627–33.
14. Carvalho ARS, Jandre FC, Pino AV, Bozza FA, Salluh J, Rodrigues R, et al. Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(4):R86.