

Artigo Convidado

Laureado como segundo melhor trabalho no Concurso Cândido Pinto de Melo, do Terceiro Congresso Latino Americano de Engenharia Biomédica – CLAEB'2004. Recebido em 15/12/2004.

Controle automático da ventilação mecânica para minimizar a lesão pulmonar induzida pela ventilação

Automatic control of the mechanical ventilation for minimizing the ventilation induced lung injury

Alexandre Visintainer Pino

Engenharia Elétrica, EEARQ/UCPel
Pelotas, Brasil
Programa de Engenharia Biomédica,
COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: pino@atlas.ucpel.tche.br

Alysson Roncally Carvalho Fernando Lima

Programa de Engenharia Biomédica
COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

Fernando A. Bozza

CTI Hospital Clementino Fraga Filho
UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

Jorge Salluh

Médico da Unidade de Terapia Intensiva
Intituito Nacional do Câncer e Hospital Barra D'or
Rio de Janeiro, Brasil

Fábio Ascoli

Departamento de Fisiologia e Farmacologia Veterinária
UFF, Rio de Janeiro, Brasil

Jõao Henriques Neves Soares

Escola de Medicina Veterinária
Unigranrio, Duque de Caxias, Brasil

Frederico Caetano Jandre Antonio Giannella-Neto

Programa de Engenharia Biomédica
COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

Resumo

O ajuste de parâmetros dos ventiladores mecânicos pulmonares, para evitar a reabertura cíclica de unidades alveolares e pequenas vias aéreas, assim como a hiperdistensão dos septos alveolares, tem sido motivo de atenção nos últimos anos. Este trabalho utiliza um modelo de lesão pulmonar aguda (ALI) em suínos para testar um controlador de ventiladores em malha fechada baseado em regras e modelos discutidos na literatura. Utiliza-se um modelo polinomial da curva pressão-volume do sistema respiratório para o ajuste da pressão positiva ao final da expiração (PEEP), visando evitar a reabertura cíclica de unidades alveolares, e o ajuste do volume corrente, visando evitar a hiperdistensão pulmonar. Um índice de hiperdistensão baseado na identificação de uma elastância não linear para o sistema respiratório permite o uso do controlador com qualquer forma de onda de ventilação controlada. Os resultados do controlador proposto foram confrontados com resultados obtidos na ventilação de um grupo controle, manualmente ventilados com base nas mesmas premissas. Como resultado, o controlador automático obteve valores de PEEP dentro da faixa de valores obtidos no grupo controle, porém com menor dispersão. O índice de hiperdistensão calculado ficou abaixo do limiar de hiperdistensão em 5 dos 6 animais do grupo ventilado automaticamente, e em 3 dos 6 animais ventilados do grupo controle. O controlador se comportou de forma estável e os resultados recomendam seu uso em ALI.

Palavras-chave: Controle automático, Lesão pulmonar, Sistema respiratório, Ventilação mecânica.

Abstract

Setting the parameters of mechanical ventilation to avoid tidal reopening of closed alveolar units and small airways, as well as tissue overdistension, has been receiving attention in the last years. This work uses a swine model of ALI to test an automatic closed-loop ventilation controller, based on rules and models discussed in the literature. A polynomial model of the pressure-volume curve of the respiratory system (RS) is used to set the positive end-expiratory pressure (PEEP), in order to avoid alveolar tidal recruitment. The tidal volume was also set to avoid alveolar tidal overdistension. An index to quantify overdistension based in the identification of a non-linear model of the elastance of the RS allows the use of the controller with any controlled mandatory ventilation waveform. The results of the proposed controller were confronted with the results obtained from a control group, which was manually ventilated based on the same premises. As a result, the automatic controller maintained PEEP in the same range obtained by the manual ventilation procedure, with lower dispersion. The overdistension index calculated for the two groups remained below the overdistension threshold in 5 of 6 animals in the automatic ventilation group and in 3 of 6 animals in the control group. This controller seems to be stable and the results support its use in ALI.

Keywords: Automatic control, Lung injury, Mechanical ventilation, Respiratory system.

Extended abstract

Introduction

Despite the advances in treatment, the acute respiratory distress syndrome (ARDS) still has high mortality rates. ARDS patients need mechanical ventilation support, but the best adjustment of tidal volume (V_T) and positive end expiratory pressure (PEEP) are not yet consensual (Esteban et al., 2000). Nowadays, physicians try to set these two parameters in order to avoid mechanical stress in lung tissues.

Low V_T (6-7 ml/kg) strategy has been gaining importance since ARDSNet group demonstrate its efficiency as a lung protective therapy (ARDSNet, 2000), reducing mortality associated with ARDS. The use of low V_T can reduce alveolar overdistension (AO).

PEEP can be set to open the small airways and keep them open, preventing their closure during the respiratory cycle, although it can cause AO.

This work presents a closed loop controller to act over V_T and PEEP in order to open the lung and to avoid AO in a swine model of oleic acid-induced lung injury.

Methods

The protocol was approved by the local Ethical Commission for Assessment of Animal Use in Research (CEUA-FIOCRUZ). Twelve female piglets, (15-20 kg), were anesthetized with cisetamin (10 mg/kg/h), blocked with pancuronium bromide (2 mg/kg/h) and ventilated through an endotracheal tube of 6.0 or 7.0 mm. An Amadeus (Hamilton, Medical Suisse) ventilator was used with an additional VWIF board to allow external ventilator control. ARDS was obtained with oleic acid injections. A control group (6 piglets), was ventilated with low V_T (6-7 ml/kg), inspired oxygen fraction ($F_{I}O_2$) of 1.0, respiratory frequency of 20-30 bpm. PEEP was set to minimize volume-independent elastance (E_v , in equation 1) during a step descendent titration PEEP procedure.

In the automatically ventilated group (6 piglets), PEEP was set to minimize E_1 using a gradient descendent algorithm, as proposed by Jandre and coworkers (Jandre et al., 2004), but the algorithm was modified in order to avoid increasing in the PEEP. The V_T was controlled to maintain the AO index ($\%E_2$ – equation 2) below 30%. V_T was estimated, according to equation 3. The Figure 1 shows the V_T control block diagram.

The Equation 1 parameters and the gradient between

PEEP and E_1 (equations 4, 5 and 6) were obtained by a recursive least square algorithm with a forgetting factor of 20 seconds (Jandre et al., 2004).

The control algorithm (Figure 2) started with a recruitment maneuver, consisting in a continuous positive airway pressure of 30 cmH₂O for 25 seconds. This was followed by a PEEP search, using the gradient descendent method, to minimize E_1 . When the PEEP adjustment was finished, the V_T controller was turned on. The controller remained in a V_T control procedure while $\%E_2$ was less than 30% with a volume greater than a minimum safety value. If it was not possible to avoid AO, the V_T control was turned off and the algorithm went back to the recruitment step.

Results

Figure 3 shows the results for $\%E_2$ and Figure 4 shows the results for PEEP.

Discussion

The $\%E_2 > 30\%$ was present in 3 of 6 piglets in the control group (Figure 3), and in 1 of 6 piglets in the automatically ventilated group. One piglet with AO in the automatically ventilated group presented secretion, which could have contributed for inaccurate estimates of mechanical parameters such as E_1 , E_2 and $\%E_2$. This animal never presented a $\%E_2$ less than 30%.

The mean PEEP obtained in the two groups was similar, but dispersion in the control group was higher. The gradient descendent method seemed to present a better recruitment, which resulted in a more stable lung. The $\%E_2$ index was lower in the automatic ventilation group, despite higher V_T .

Conclusion

The V_T and the PEEP control algorithms were stable and it was possible to control the $\%E_2$ remain below 30%. The use of low V_T may result in AO as observed in 3 of 6 piglets in the control group. These results justify the use of automatic control in order to maintain V_T sufficiently low, aiming to prevent AO.

Acknowledgments

To the Brazilian agencies CNPq and PRONEX for financial support and to Luiz Costa and Luciano Kagami for technical support.

Introdução

Uma das condições mais críticas a serem tratadas na terapia intensiva é a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA). Indivíduos com SARA necessitam de suporte ventilatório, normalmente realizado por intermédio de ventiladores mecânicos. Porém, não há consenso sobre a estratégia ventilatória a ser implementada nesses pacientes (Esteban *et al.*, 2000). Dois parâmetros, pertinentes ao ajuste dos ventiladores, recebem especial atenção: a ventilação com baixos volumes correntes (V_T - *tidal volume*) e a busca pela melhor pressão positiva ao final de expiração (PEEP - *positive end-expiratory pressure*).

Especula-se que a ventilação na SARA deva proteger o pulmão contra agressões mecânicas (Dos Santos and Slutsky, 2000), utilizando baixos V_T , para minimizar a lesão por hiperdistensão de tecidos, e níveis de PEEP que minimizem a lesão por reabertura cíclica de pequenas vias aéreas e alvéolos.

Na SARA, o uso de baixos V_T (entre 6 e 7 ml/kg), ganhou reconhecimento a partir de um grande estudo envolvendo diferentes hospitais norte americanos (ARDSnet, 2000), por sugerir uma redução na mortalidade associada a estes baixos V_T . Manobras de recrutamento alveolar e a forma de escolha da PEEP ainda não são consensuais, apesar de serem consideradas importantes na terapia (Valente Barbas, 2003).

Alguns trabalhos têm demonstrado a correspondência entre a concavidade da curva de pressão de vias aéreas ao longo da inspiração com fluxo constante e evidências radiológicas de reabertura cíclica e hiperdistensão pulmonar (Grasso *et al.*, 2004). Portanto, a identificação da hiperdistensão, assim como do recrutamento cíclico de unidades alveolares, pode representar um importante critério para o ajuste de parâmetros da ventilação artificial, especialmente os níveis de PEEP e V_T .

Neste trabalho apresentamos um controlador em malha fechada para a ventilação mecânica, atuando sobre o V_T , para evitar hiperdistensão dos septos alveolares, e sobre a PEEP, para evitar a reabertura cíclica de alvéolos e pequenas vias aéreas, em um modelo de ALI induzida por ácido oléico em suínos.

Materiais e Métodos

O protocolo experimental foi aprovado pelo comitê de ética para uso animal em pesquisa (CEUA – FIOCRUZ). Foram utilizadas 12 fêmeas de suínos Landrace/Large White, com peso entre 15 e 20 kg (equivalente a aproximadamente 2 meses de idade). Os animais foram mantidos em jejum sólido por cerca

de 12 horas, sendo posteriormente pré-medicados com cis-quetamina (10 mg/kg), midazolam (0,5 mg/kg) e atropina (0,04 mg/kg) e colocados em posição supina. Os animais foram mantidos com infusão contínua de cis-quetamina a 10 mg/kg/h e brometo de pancurônio a 2 mg/kg/h em bombas de infusão MiniMax (Hartmann, Brasil). O eletrocardiograma foi obtido pelo monitor 410 (Tektronix, EUA) e a pressão arterial foi monitorizada por um transdutor HP1290A (Hewlett Packard, EUA), cujo sinal foi amplificado e condicionado por um aparelho construído para este fim. A gasometria arterial foi realizada por um analisador portátil I-STAT e cartuchos EG7+ (Abbott, EUA). Um cateter uretral número 6,0 foi utilizado para coleta de urina e a temperatura corporal foi monitorizada por um termômetro de coluna de mercúrio (Icoterm, Brasil) via retal. Em seguida os animais foram entubados, com tubo endotraqueal de diâmetro interno entre 6 e 7 mm e conectados ao ventilador Amadeus (Hamilton Medical, Suíça) modificado pela adição de uma placa de controle VWIF.

Inicialmente, os animais ventilaram espontaneamente ou em modo assistido sincronizado, com aplicação de PEEP ou pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP - *continuous positive airway pressure*), até o bloqueio neuromuscular (brometo de pancurônio, 2 mg/kg/h). Após o bloqueio, os animais foram ventilados em volume controlado com onda de fluxo constante (CMV), com V_T entre 8 e 9 ml/kg, frequência respiratória (FR) entre 20 e 30 cpm, PEEP em torno de 5 cmH₂O e fração inspirada de O₂ (F_IO₂) de 1,0. A FR e o V_T foram regulados para manter a PaCO₂ na faixa de 35 a 45 mmHg. O plano anestésico foi continuamente monitorizado e corrigido ao longo do experimento por médicos veterinários.

Os animais foram mantidos em CMV pelo menos por 15 minutos quando uma gasometria era realizada. Se a gasometria indicasse níveis de PaO₂ > 500 mmHg iniciava-se a injeção do ácido oléico. Em caso contrário, escolhia-se uma nova combinação de parâmetros para o ventilador, e refazia-se a gasometria. Se os animais apresentassem indícios de lesão pulmonar (PaO₂ abaixo de 300 mmHg), o experimento era cancelado.

Os sinais de mecânica ventilatória foram obtidos com um módulo de transdutores de pressão, acoplados a amplificadores e filtros passa-baixas de 33 Hz e 4 pólos, construídos especialmente para este fim. A pressão de abertura de vias aéreas foi medida com um transdutor 163PC01D48 (Honeywell, EUA), em uma conexão entre o pneumotacógrafo e o TET. A vazão foi medida pela conexão de um transdutor de

pressão diferencial 176PC07HD2 (Honeywell, EUA) ao pneumotacógrafo do ventilador.

A SARA foi induzida por injeção de 0,05 ml/kg de ácido oléico, diluídos em 10 ml de sangue, durante um período que variou de 10 a 30 minutos. Decorridos cerca de 15 minutos após a injeção, uma gasometria era realizada. Até que a PaO₂ estivesse abaixo de 200 mmHg, novas injeções de ácido oléico, em doses de 0,025 ml/kg, eram administradas. Se, em algum momento, o animal apresentasse instabilidade hemodinâmica (alteração significativa da pressão arterial ou da frequência cardíaca), a injeção era interrompida. O experimento só tinha continuidade após a PaO₂ estar abaixo de 200 mmHg.

Após a instalação da SARA, os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, um com ventilação manual (grupo controle) e outro com ventilação automática. No grupo com ventilação automática utilizou-se um sistema de controle em malha fechada, detalhado a seguir, para o ajuste do V_T e da PEEP. Os limites para V_T foram de 6 a 7 ml/kg, para o grupo controle, e entre 6 e 9 ml/kg, para o grupo de ventilação automática. No grupo controle, o ajuste da PEEP foi realizado por um procedimento manual de titulação da PEEP (diminuição gradativa da PEEP em patamares de valores fixos). O critério utilizado para a escolha da PEEP nos dois grupos foi a minimização da elastância não dependente de volume, identificada pelo modelo de Kano e colaboradores (Kano *et al.*, 1994), de acordo com a equação 1:

$$P(t) = R \cdot \dot{V}(t) + [E_1 + E_2 \cdot V(t)] \cdot V(t) + PEEP \quad (1)$$

onde E₁ é um termo de elastância independente do volume, E₂ é um termo de elastância dependente de volume, R é a resistência do sistema respiratório, P é a pressão de boca, \dot{V} é o fluxo aéreo e V é o volume.

Os parâmetros da equação 1 foram obtidos por um algoritmo de mínimos quadrados recursivo (RLS - *recursive least square*), com tempo de esquecimento de 20 segundos (Lauzon and Bates, 1991).

A mecânica respiratória foi medida a cada 30 minutos, a menos que uma titulação da PEEP estivesse em andamento, sendo a medida, neste caso, realizada após a manobra. A gasometria arterial foi realizada a cada 60 minutos. Após a instalação da ALL, o experimento apresentou uma duração de cerca de 4 horas, quando então o animal era sacrificado.

O controlador automático do V_T foi baseado na avaliação da hiperdistensão, utilizando-se o índice proposto por Kano e colaboradores (Kano *et al.*, 1994). Para isso, foi identificada a mecânica do sistema respi-

ratório (SR) pela equação 1. Com estes parâmetros foi calculado o índice de hiperdistensão pela equação 2:

$$\%E_2 = \frac{100 \cdot (E_2 \cdot V_T)}{(E_1 + E_2 \cdot V_T)} \quad (2)$$

e determinado o máximo V_T que pode ser solicitado ao ventilador, sem causar hiperdistensão de tecidos, pela equação 3.

$$V_T = \frac{(0,3 \cdot E_1)}{(0,7 \cdot E_2)} \quad (3)$$

Antes de ser enviado ao ventilador, este V_T foi limitado entre 6 e 9 ml/kg.

O diagrama em blocos do controlador PID, utilizado para o controle do V_T, é apresentado na Figura 1.

O ajuste da PEEP mais adequada foi realizado em duas etapas: um procedimento de reexpansão do pulmão (recrutamento alveolar) e a titulação propriamente dita.

O recrutamento foi realizado pela aplicação de CPAP de 30 cmH₂O, por 30 segundos.

Logo após o recrutamento o ventilador retornou para o modo CMV, com PEEP de 20 cmH₂O, e o procedimento de titulação teve início. A busca da PEEP, com o objetivo de minimizar o valor de E₁, foi implementada de acordo com a equação 4:

$$E_1(PEEP) = \varepsilon \cdot PEEP + \text{Constante} \quad (4)$$

onde ε é a variação de E₁ com relação à PEEP. A identificação de ε foi realizada por um RLS com tempo de

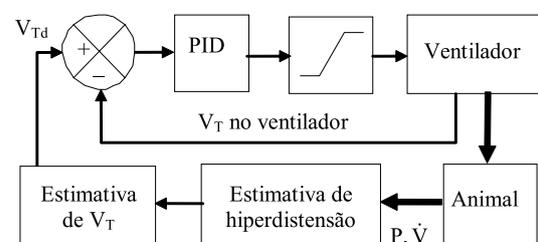


Figura 1. Esquema do controlador de volume. PID é o controlador proporcional + integral + derivativo, V_{Td} é o máximo volume corrente para evitar hiperdistensão, P é a pressão na boca e \dot{V} é o fluxo de ar. **Figure 1.** The V_T control block diagram. PID is the proportional + integral + derivative controller, V_{Td} is the maximum tidal volume to avoid over distention, P is the mouth pressure and \dot{V} is the airflow. “V_T no ventilador” means V_T on ventilator, “Ventilador” means Ventilator, “Estimativa de V_T” means V_T estimate, “Estimativa de hiperdistensão” means over-distension estimate.

esquecimento de 20 segundos. A atualização da PEEP, pelo método de descida de gradiente, foi implementada pelas equações 5 e 6, com base nas proposições de Jandre *et al.* (2004) porém limitando as variações da PEEP de acordo com a equação 6 para impedir o aumento da PEEP:

$$\text{aux} = \frac{-[\text{sgn}(\varepsilon) \cdot \min(|\varepsilon|, 10)]}{120} \quad (5)$$

$$\text{PEEP}(t) = \text{PEEP}(t - \Delta t) + \min(\text{aux}, 0) \quad (6)$$

onde a função “sgn” retorna o sinal do argumento e a função “min” retorna o menor dentre os argumentos. Calculada desta forma, a PEEP nunca sobe, mas pode diminuir numa taxa máxima de 5 cmH₂O/min.

Após 30 segundos sem alteração da PEEP, o algoritmo de titulação era desligado e o algoritmo de controle do V_T era ativado. Se, após 30 minutos de funcionamento, o controlador do V_T não conseguisse evitar a hiperdistensão segundo o critério de Kano e colaboradores (Kano *et al.*, 1994), nem com o menor V_T permitido, então, o controle do V_T era desligado e uma nova manobra de reexpansão era solicitada.

O algoritmo do controle é apresentado no fluxograma da Figura 2.

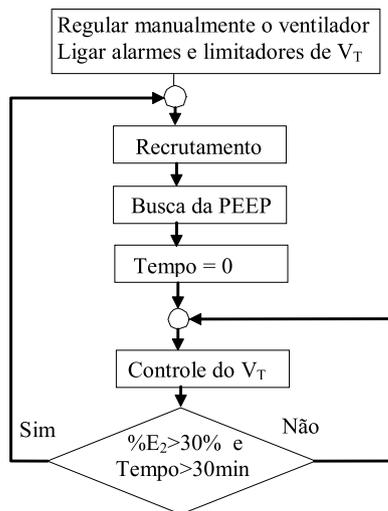


Figura 2. Fluxograma de operação do controlador. V_T é volume corrente e %E₂ é o índice de hiperdistensão (%E₂>30% corresponde a hiperdistensão).

Figure 2. Flowchart of the control system. V_T is the tidal volume and %E₂ is the overdistension index (%E₂>30% indicate overdistension). From top box to bottom: 1) manually adjust ventilator. Turn on alarms and V_T limiters. 2) Recruitment. 3) Search for PEEP. 4) Time=0. 5) V_T controller. 6) %E₂>30% and Time>30min (“Sim” means Yes, “Não” means No).

Como forma de garantir a segurança do sistema, os controles do ventilador, que limitam a pressão de pico e o volume minuto foram regulados pelo usuário e permaneceram ativos durante o controle automático. O controle era encerrado em caso de falha na comunicação entre o controlador e o ventilador, alteração dos valores do painel do ventilador, ou quando o controlador era desligado pelo usuário. Nestes casos, o ventilador assumia o controle da ventilação com a regulagem estabelecida em seu painel.

Resultados

Os valores do %E₂ e da PEEP, ao longo de cada experimento, para os animais do grupo controle e ventilados no modo automático, são apresentados nas figuras 3 e 4.

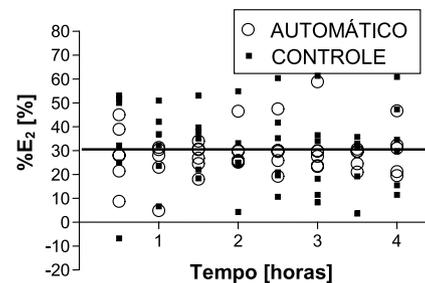


Figura 3. Índice de hiperdistensão (%E₂) ao longo das 4 horas de cada experimento. Valores acima de 30% indicam hiperdistensão pulmonar. **Figure 3.** Overdistension index (%E₂) over 4 hour experiments. Values over 30% indicate overdistension. “Tempo [horas]” means Time [hours], “Automático” means Automatic, “Controle” means Control.

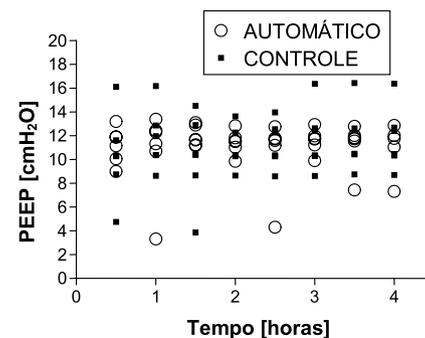


Figura 4. Pressão positiva ao fim da expiração (PEEP) ao longo de 4 horas de experimento. **Figure 4.** Positive end expiratory pressure (PEEP) over the 4 hours of the experiments. “Tempo [horas]” means Time [hours], “Automático” means Automatic, “Controle” means Control.

Discussão

A hiperdistensão pulmonar, avaliada segundo o critério estabelecido (Kano *et al.*, 1994), esteve presente em metade dos animais do grupo controle, mesmo com a utilização de baixos V_T (Figura 3). Cinco animais do grupo com ventilação automática não apresentaram hiperdistensão (o valor do $\%E_2$ ficou abaixo de 30%) ao longo das quatro horas de experimento. Apenas 1 animal apresentou hiperdistensão, que perdeu por todo o experimento, mesmo com a realização de 5 recrutamentos e titulações. Este animal apresentou muita secreção, o que pode ter comprometido a qualidade da medida de fluxo e volume, além de comprometer a estimativa da mecânica respiratória e o desempenho do controlador.

A PEEP obtida pelo procedimento de titulação manual (com degraus de PEEP) apresentou mais dispersão que o método de descida de gradiente. Os valores de PEEP, obtidos pelo controlador automático, estão contidos no intervalo de valores de PEEP obtidos pela titulação manual. Somente no animal que apresentou hiperdistensão no grupo com ventilação automática, a PEEP esteve fora da faixa de 9 a 14 cmH_2O , reforçando a hipótese de que a qualidade das medidas foi comprometida neste experimento.

As alterações realizadas no algoritmo de busca da PEEP, com relação ao trabalho de Jandre *et al.* (2004), impedindo a PEEP de subir, tinham como objetivo evitar oscilações nesta pressão. Com isso desejava-se maior estabilidade na estimativa da PEEP de mínima E_1 e uma estabilização mais duradoura dos valores de E_1 ao longo do experimento. Parece que este procedimento em conjunto com o fato de que muitas descidas de gradiente mantinham a pressão inicial por mais tempo que na titulação manual, contribuíram para uma melhor homogeneização do pulmão, resultando em valores de $\%E_2$ menores.

O $\%E_2$ foi utilizado anteriormente em pacientes com SARA (Bersten, 1998; Edibam *et al.*, 2003), apresentando resultados satisfatórios em ventilação controlada a volume e a pressão; entretanto, este índice sofre influência da mecânica respiratória. A presença significativa de um componente inercial, ou de resistência dependente do fluxo, pode alterar, de forma significativa, o valor do $\%E_2$. A presença de tubo endotraqueal pode ser responsável por um diferença de ± 10 pontos no valor de $\%E_2$ (Kano *et al.*, 1994). Ainda assim, o emprego do $\%E_2$ tem sido recomendado, inclusive para o uso pediátrico (Nevè *et al.*, 2001), onde os tubos endotraqueais têm dimensões semelhantes aos utilizados no presente protocolo.

Conclusão

Os controladores de $\%E_2$ e o de PEEP se mostraram estáveis. Valores do $\%E_2$ acima de 30% foram comuns nos animais do grupo controle, o que justifica o controle proposto. O critério de ajuste da PEEP realizado pelo algoritmos de descida de gradiente tornou a mecânica pulmonar mais estável.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e PRONEX pelo apoio financeiro e a Luiz Costa e Luciano Kagami pelo apoio técnico.

Referências

- ARDSNet (2000), "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network", *The New England Journal of Medicine*, v. 342, n. 18, p. 1301-1308.
- Bersten, A.D., (1998), "Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury", *European Respiratory Journal*, v. 12, n. 3, p. 526-532.
- Dos Santos, C.C., Slutsky, A.S. (2000), "Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective", *Journal of Applied Physiology*, v. 89, n. 4, p. 1645-1655.
- Edibam, C., Rutten, A.J., Collins, D.V., Bersten, A.D., (2003), "Effect of inspiratory flow pattern and inspiratory to expiratory ratio on nonlinear elastic behavior in patients with acute lung injury", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 167, n. 5, p. 702-707.
- Esteban, A., Anzueto, A., Alia, I., Gordo, F., Apezteguia, C., Palizas, F., Cide, D., Goldwasser, R., Soto, L., Bugedo, G., Rodrigo, C., Pimentel, J., Raimondi, G., Tobin, M.J. (2000), "How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 161, n. 5, p. 1450-1458.
- Grasso, S., Terragni, P., Mascia, L., Fanelli, V., Quintel, M., Herrmann, P., Hedenstierna, G., Slutsky, A.S., Ranieri, V.M. (2004), "Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury", *Critical Care Medicine*, v. 32, n. 4, p. 1018-1027.
- Jandre, F.C., Pino, A.V., Lacorte, I., Soares, J.H.N., Giannella-Neto, A. (2004), "A closed-loop mechanical ventilation controller with explicit objective functions", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 51, n. 5, p. 823-831.
- Kano, S., Lanteri, C.J., Duncan, A.W., Sly, P.D. (1994), "Influence of nonlinearities on estimates of respiratory mechanics using multilinear regression analysis", *Journal of Applied Physiology*, v. 77, n. 3, p. 1185-1197.
- Lauzon, A.M., Bates, J.H. (1991), "Estimation of time-va-

- rying respiratory mechanical parameters by recursive least squares", *Journal of Applied Physiology*, v. 71, n. 3, p. 1159-1165.
- Nevè, V., Leclerc, F., De La Roque, D., Leteurtre, S., Riou, Y., (2001), "Overdistension in ventilated children", *Critical Care*, v. 5, n. 4, p. 196-203.
- Valente Barbas, C.S. (2003), "Lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and facilitating resolution", *Critical Care Medicine*, v. 31, n. 4 Suppl, p. S265-S271.

