

Ricardo Luiz Cordioli

**Efeitos fisiológicos da ventilação de alta frequência usando
ventilador convencional em um modelo experimental de
insuficiência respiratória grave**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de Título
de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2012

Ricardo Luiz Cordioli

**Efeitos fisiológicos da ventilação de alta frequência usando
ventilador convencional em um modelo experimental de
insuficiência respiratória grave**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de Título
de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cordioli, Ricardo Luiz

Efeitos fisiológicos da ventilação de alta frequência usando ventilador convencional em um modelo experimental de insuficiência respiratória grave / Ricardo Luiz Cordioli. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Respiração artificial 2.Lesão pulmonar aguda 3.Síndrome do desconforto respiratório agudo 4.Terapia intensiva 5.Ventilação protetora 6.Ventilação de alta frequência

USP/FM/DBD-171/12

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Gerson e Elisabete, pelo exemplo e por toda educação, amor, paciência, respeito e, sobretudo dedicação incondicional em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, Eduardo e Paulo, pela enorme amizade, companheirismo, carinho e amor.

A minha eterna companheira e esposa, Cécile, por seu amor, apoio, paciência, carinho, incentivo, compreensão e, sobretudo companheirismo, inclusive por ter passado algumas noites junto comigo no laboratório.

AGRADECIMENTOS

Poderia escrever muitos e muitos nomes e certamente faltará alguém..., mas que tenha certeza que em algum momento lhe agradece e novamente lhe agradeço, como os amigos que trocaram plantões, entenderam meu cansaço e minha ausência em eventos para que eu pudesse concluir essa etapa.

A minha família: pai, mãe, irmãos, esposa e também avós, cunhadas, cunhado e sogros pelo apoio, amor, carinho em todos esses anos.

A Susimeire Gomes, pelo trabalho conjunto e conselhos durante essa “batalha”.

A Otília Batista, pela ajuda no preparo dos animais durante os protocolos no LIM-09.

A Roberta Ribeiro de Santis Santiago, Marcelo do Amaral Beraldo, Caroline Nappi Chaves e Takeshi Yoshid, pela ajuda e discussões amigáveis durante os protocolos no LIM-09.

A Neide Ribeiro da Silva, sempre atendendo meus pedidos burocráticos de última hora.

Ao Ernande Xavier dos Santos, Flávio Silva de Novais, Renato Serapiao e Tabatha do Amaral Kalenski por toda ajuda durante os experimentos realizados no Laboratório do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês.

Ao Luciano Azevedo, amigo de congressos e cervejas, pela oportunidade de iniciar minhas pesquisas no Laboratório do Hospital Sírio Libanês, além do apoio durante todo o doutorado.

Ao Eduardo Leite, inteligência e paciência ímpar, por me ensinar o muito que sabe e pela ajuda durante os protocolos.

Ao meu orientador Marcelo Amato, por sua genialidade, conselhos únicos e ensino durante esses anos juntos. Em 2006, cruzou-me em Bruxelas e disse: “Você não é residente de UTI no HC? Na volta, passa no LIM e vamos fazer algo juntos”. Obrigado pela enorme oportunidade e incentivo.

Agradecimento especial ao meu também orientador, Marcelo Park, por muito e ainda algo mais, professor, exemplo durante a residência de terapia intensiva e após, veterano na Santa Casa de São Paulo, companheiro dos protocolos (que deram e não deram certos) desde o começo, incentivador, e acima de tudo grande amigo.

“(Meu filho) Educação nunca é tempo ou dinheiro perdido, no final você sempre sairá ganhando ao investir em aprender algo novo”

Gerson Cordioli, meu eterno e querido pai

Normalização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Síndrome do desconforto respiratório agudo	2
1.2 Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação Mecânica	4
1.3 Diminuição do Volume Corrente	5
1.4 Ventilação de Alta Frequência	8
1.4.1 Ventilação Oscilatória de Alta Frequência.....	11
1.4.2 Ventilação de Alta Frequência com Pressão Positiva..	15
2. HIPÓTESES	19
3. OBJETIVOS	20
4. MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1 Local do estudo	21
4.2 Animais	21
4.3 Delineamento do Estudo	23
4.4 Preparo dos animais	24
4.5 Ventilação Mecânica Basal	27

4.6 Monitorização e coleta de materiais	28
4.7 Otimização Hemodinâmica	29
4.8 Indução da lesão pulmonar	30
4.9 Manobra de recrutamento alveolar (MRA) e titulação da PEEP pela tomografia de impedância elétrica (PEEP – TIE)	32
4.10 Estabilização e titulação da PEEP pela tabela PEEP – FiO ₂ - Estudo ARMA (22)	33
4.11 Randomização	33
4.11.1 Estratégia de ventilação mecânica <i>high-frequency</i> <i>positive-pressure ventilation</i> (HFPPV) e ventilação convencional	35
4.11.2 Estratégia de ventilação mecânica <i>high-frequency</i> <i>positive-pressure ventilation</i> (HFPPV) associada à manobra de recrutamento alveolar e PEEP titulado pela TIE	36
4.11.3 Estratégia de ventilação mecânica <i>high-frequency</i> <i>oscillatory ventilation</i> – HFOV	37
4.12 Sacrifício e descarte de material	37
4.13 Análise da ventilação alveolar e mecânica pulmonar pela tomografia de impedância elétrica	38
4.14 Análise estatística	39
5. RESULTADOS	41

5.1 Estabilização com VT = 6mL/kg e FR = 35 rpm <i>versus</i> HFPPV = 60, 90, 120 ou 150 rpm	42
5.2 HFPPV = 60 <i>versus</i> FR = 30 rpm	49
5.3 HFPPV = 150 <i>versus</i> HFOV = 5 Hertz	50
5.4 HFPPV = 60: com e sem pausa inspiratória, e associada à manobra de recrutamento alveolar e ajuste da PEEP titulado pela TIE	51
6. DISCUSSÃO	59
7. LIMITAÇÕES	72
8. CONCLUSÕES	73
9. ANEXOS	74
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

Lista de Abreviaturas

SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo.
LPA	Lesão pulmonar aguda.
LPIV	Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.
IrPA	Insuficiência Respiratória Aguda.
PEEP	do inglês " <i>Positive End Expiratory Pressure</i> " – pressão expiratória final positiva.
PEEPe	Pressão expiratória final positiva extrínseca.
PEEPi	Pressão expiratória final positiva intrínseca.
PEEPt	Pressão expiratória final positiva total.
MTP	Manobra de Titulação da PEEP.
ΔP	Delta de Pressão Inspiratória.
P _{insp}	Pressão inspiratória em vias aéreas.
P _{platô}	Pressão de platô em vias aéreas.
P _{média}	Pressão média em vias aéreas.
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio.
P/F	Relação entre PaO ₂ /FiO ₂ .
TIE	Tomografia de impedância elétrica.
TC	Tomografia computadorizada.
VT	do inglês " <i>Tidal Volume</i> " – Volume corrente.
PCV	do inglês " <i>Pressure Controlled Ventilation</i> " – modo de ventilação pressão controlada.

VCV	do inglês “ <i>Volume Controlled Ventilation</i> ” – modo de ventilação volume controlada.
HFV	do inglês “ <i>High-Frequency Ventilation</i> ” – modo de ventilação de alta frequência.
HFPPV	do inglês “ <i>High-Frequency Positive Pressure Ventilation</i> ” – modo de ventilação de alta frequência com pressão positiva.
HFOV	do inglês “ <i>High-Frequency Oscillation Ventilation</i> ” – modo de ventilação oscilatória de alta frequência.
VEF	Volume expiratório final.
VIF	Volume inspiratório final.
FR	Frequência respiratória.
MRA	Manobra de recrutamento alveolar.
SF	Solução fisiológica.
RL	Ringer Lactato.
VM	Ventilação Mecânica.
ROI	do inglês “ <i>Region of Interest</i> ” – região de interesse.

Lista de Siglas

cmH ₂ O	Centímetros de água.
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio.
PaCO ₂	Pressão arterial de gás carbônico.
mL	Mililitros.
NaCl	Cloreto de sódio.

KCL	Cloreto de potássio.
mL/kg	Mililitros/kilograma
I:E	Relação do tempo inspiratório e expiratório.
rpm	Respirações por minuto.
mmHg	Milímetros de mercúrio.
Hz	Hertz.
L/s	Litros/segundo.

Lista de Figuras

Figura 1 - Esquema representativo das prováveis curvas da HFV e da ventilação convencional por pressão controlada em vias aéreas distais	11
Figura 2 - Linha do tempo com as fases do estudo	22
Figura 3 - Fases Pré-Randomização: Preparo/Basal, Lavagem Pulmonar e Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação, Manobra de Recrutamento Alveolar e Titulação da PEEP – TIE	23
Figura 4 – Fases Estabilização e Randomização das diferentes estratégias ventilatórias	24
Figura 5 - Distribuição dos eletrodos da TIE ao redor do tórax, posicionados logo abaixo das axilas do animal. Vistas AP (esquerda) e perfil (direita)	27
Figura 6 - Otimização Hemodinâmica	30

Figura 7 - Representação das regiões gravitacionais, utilizadas para avaliar a distribuição da ventilação e complacência regional pela tomografia de impedância elétrica	38
Figura 8 - Variáveis respiratórias durante as estratégias ventilatórias testadas em oito animais, incluindo HFOV	45 - 46
Figura 9 - Variáveis respiratórias durante HFPPV = 60, com e sem pausa inspiratória e após manobra de recrutamento alveolar mais PEEP titulada pela tomografia de impedância elétrica	53 - 54
Figura 10 - Ventilação Regional (distribuição de ar superior e inferior) dos animais medida através da tomografia de impedância elétrica durante as estratégias ventilatórias estudadas	57 - 58

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Variáveis respiratórias durante as estratégias ventilatórias testadas	47
Tabela 2 - Variáveis hemodinâmicas e metabólicas dos oito animais durante as estratégias ventilatórias testadas	48
Tabela 3 - Características respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas dos animais durante HFPPV = 60 com e sem pausa inspiratória e com manobra de recrutamento alveolar	55 - 56

Título: Efeitos fisiológicos da ventilação de alta frequência usando ventilador convencional em um modelo experimental de insuficiência respiratória grave

Resumo

Introdução: A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) apresenta alta incidência e mortalidade em pacientes de terapia intensiva. A ventilação mecânica é o principal suporte para os pacientes que apresentam-se com SDRA, entretanto ainda existe muito debate sobre a melhor estratégia ventilatória a ser adotada, pois a ventilação mecânica pode ser lesiva aos pulmões e aumentar a mortalidade se mal ajustada. Um dos principais mecanismos de lesão pulmonar induzida pela ventilação é o uso de volumes correntes altos, havendo evidência na literatura que a utilização de volumes correntes menores fornece uma ventilação dita protetora, a qual aumenta a probabilidade de sobrevivência. **Objetivo:** Explorar se uma estratégia ventilatória de alta frequência com pressão positiva (HFPPV) realizada através de um ventilador mecânico convencional (Servo-300) é capaz de permitir uma maior redução do volume corrente e estabilização da PaCO₂ em um modelo de SDRA severa, inicialmente ventilado com uma estratégia protetora. **Métodos:** Estudo prospectivo, experimental que utilizou oito porcos que foram submetidos a uma lesão pulmonar através de lavagem pulmonar com soro fisiológico e ventilação mecânica lesiva. Em seguida, os animais foram ventilados com um volume corrente de 6 mL/kg, seguido de uma randomização de sequências

diferentes de frequências respiratórias (30, 60, 60 com pausa inspiratória de 10 e 30%, 90, 120, 150, 60 com manobra de recrutamento alveolar mais titulação da PEEP e HFOV com 5 Hertz), até obter estabilização da PaCO₂ entre 57 – 63 mmHg por 30 minutos. O ventilador Servo-300 foi utilizado para HFPPV e o ventilador SensorMedics 3100B utilizado para fornecer a ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV). Dados são apresentados como mediana [P25th,P75th]. **Principais Resultados:** O peso dos animais foi de 34 [29,36] kg. Após a lesão pulmonar, a relação P/F, o shunt pulmonar e a complacência estática dos animais ficaram em 92 [63,118] mmHg, 26 [17,31] % e 11 [8,14] mL/cmH₂O respectivamente. O PEEP total usado foi de 14 [10,17] cmH₂O durante o experimento. Da frequência respiratória de 35 (e com volume corrente de 6 mL/kg) até a frequência ventilatória de 150 rpm, a PaCO₂ foi 81 [78,92] mmHg para 60 [58,63] mmHg (P=0.001), o volume corrente (VT) progressivamente caiu de 6.1 [5.9,6.2] para 3.8 [3.7,4.2] mL/kg (P<0.001), a pressão de platô de 29 [26,30] para 27 [25,29] cmH₂O (P=0.306) respectivamente. Não houve nenhum comprometimento hemodinâmico ou da oxigenação, enquanto os animais utilizaram a FiO₂ = 1. **Conclusões:** Utilizando-se de uma ventilação mecânica protetora, a estratégia de HFPPV realizada com um ventilador mecânico convencional em um modelo animal de SDRA severa permitiu maior redução do volume corrente, bem como da pressão de platô. Esta estratégia também permitiu a manutenção de PaCO₂ em níveis clinicamente aceitáveis.

Descritores: Descritores: respiração artificial, lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo, terapia intensiva, ventilação protetora e ventilação de alta frequência.

Title: Physiological effects of high frequency ventilation with conventional ventilator in an experimental model of severe respiratory failure

Abstract

Introduction: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has a high incidence and mortality between critical ill patients. The mechanical ventilation is the most important support for these patients with ARDS. However, until now there is an important debate about how is the best ventilatory strategy to use, because the mechanical ventilation if not well set can cause lung injury and increase mortality. The use of high tidal volume is one of the most important mechanics of ventilation induced lung injury and there is evidence in the literature that using low tidal volume is a protective ventilation with better survival. **Objective:** To explore if high frequency positive pressure ventilation (HFPPV) delivered by a conventional ventilator (Servo-300) is able to allow further tidal volume reductions and to stabilize PaCO₂ in a severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) model initially ventilated with a protective ventilation. **Methods:** A prospective and experimental laboratory study where eight *Agroceres* pigs were instrumented and followed by induction of acute lung injury with sequential pulmonary lavages and injurious ventilation. Afterwards, the animals were ventilated with a tidal volume of 6 mL/kg, followed by a randomized sequence of respiratory rates (30, 60, 60 with pauses of 10 and 30% of the inspiratory time, 90, 120, 150, 60 with alveolar recruitment maneuver and PEEP titration and 5 Hertz of HFOV), until PaCO₂ stabilization between 57

– 63 mmHg for 30 minutes. The Servo-300 ventilator was used for HFPPV and the ventilator SensorMedics 3100B was used for HFOV. Data are shown as median (P25th,P75th). **Measurements and Main Results:** Animals weight was 34 [29,36] kg. After lung injury, the P/F ratio, pulmonary shunt and static compliance of animals were 92 [63,118] mmHg, 26 [17,31] % and 11 [8,14] mL/cmH₂O respectively. The total PEEP used was 14 [10,17] cmH₂O throughout the experiment. From the respiratory rates of 35 (while ventilating with 6 mL/kg) to 150 breaths/ minute, the PaCO₂ was 81 [78,92] mmHg and 60 [58,63] mmHg (P=0.001), the tidal volume progressively fell from 6.1 [5.9,6.2] to 3.8 [3.7,4.2] mL/kg (P<0.001), the plateau pressure was 29 [26,30] and 27[25,29] cmH₂O (P=0.306) respectively. There were no detrimental effects in the hemodynamics and blood oxygenation, while the animals were using a FiO₂ = 1. **Conclusions:** During protective mechanical ventilation, HFPPV delivered by a conventional ventilator in a severe ARDS swine model allows further tidal volume reductions. This strategy also allowed the maintenance of PaCO₂ in clinically acceptable levels.

Keywords: Mechanical ventilation, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, critical care unit, protective ventilation and high frequency ventilation.

1. Introdução

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é uma complicação de diversas doenças (1) sejam elas de etiologia pulmonar, como pneumonia, aspiração de conteúdo gástrico, lesão inalatória, contusão pulmonar ou extrapulmonar, como sepses, politransfusão, pancreatite, grandes queimaduras.

A ventilação mecânica (VM) é a terapia principal para tratar pacientes com insuficiência respiratória aguda (IrPA) e que apresentam uma lesão pulmonar aguda (LPA), entretanto, atualmente sabemos que a VM também pode ser lesiva e causar lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIV) (2).

Conseqüentemente, tem se buscado cada vez mais uma ventilação mecânica que seja protetora, ou seja, que não cause ou induza a menor lesão pulmonar possível.

Entretanto, há muito debate e controvérsia na literatura médica sobre qual seria a melhor forma de ajustar a VM de doentes acometidos por LPA/SDRA (3, 4), tais como: alta x baixa pressão expiratória final positiva (PEEP), uso da posição prona, uso de sedação contínua e bloqueador neuromuscular, reposição de fluídos de forma mais liberal ou conservadora, uso de corticoterapia, e aplicação de manobras de recrutamento alveolar (MRA).

Essa discussão perdura, pois essas diferentes opções terapêuticas podem ser benéficas por um lado, mas também podem ser maléficas dependendo a que paciente elas estão sendo aplicadas, e inclusive no mesmo paciente dependendo do momento e forma em que essas estratégias terapêuticas são instituídas (5-11).

1.1 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

A LPA/SDRA é definida usualmente, como uma síndrome de início agudo, com hipoxemia grave e presença de infiltrados pulmonares bilateral, em um paciente sem insuficiência cardíaca esquerda (pressão de oclusão de artéria pulmonar menor que 18 mmHg (12).

A LPA e a SDRA apenas se diferenciam na gravidade da hipoxemia, sendo que na LPA a relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) é inferior a 300, enquanto que na SDRA esta relação é inferior a 200 (13). Esta definição tem sofrido diversas críticas, sendo que uma nova definição foi proposta em Outubro de 2011, durante o 24º Congresso Anual da Sociedade Européia de Medicina Intensiva (24th at the European Society of Intensive Care Medicine Annual Congress - <http://www.esicm.org/07-congress/0A-annual-congress/webTv.asp>).

A fisiopatologia da LPA/SDRA é complexa, não homogênea e multifatorial (14), porém o maior acometimento ocorre ao nível da membrana

alvéolo-capilar, que se torna inflamada, com extravasamento de líquido para o espaço alveolar.

O dano ao epitélio alveolar (15) envolve tanto os pneumócitos tipo I e II bem como a membrana basal culminando com diminuição da produção de surfactante e também com alteração da funcionalidade do mesmo, assim ocorre redução da complacência pulmonar e formação de áreas atelectasiadas, sobretudo nas zonas gravidade dependentes. Já a lesão do endotélio capilar (16) envolve resposta inflamatória, com recrutamento de neutrófilos, liberação de radicais livres de oxigênio, ativação do sistema de coagulação, culminando com a formação de microtrombos dentro da vasculatura pulmonar. Esta resposta inflamatória inicial que caracteriza a LPA/SDRA é seguida de uma fase de reparação, remodelação e enfim fibrose alveolar. Entretanto, vale ressaltar que essas fases se interpõem no decorrer da evolução do quadro, sem haver um evento exato que marque o início ou o fim de uma destas etapas. Por se tratar de uma síndrome e de origem multifatorial se torna difícil o estabelecimento de uma estratégia única que seja sempre adequada para todos os pacientes com SDRA.

A SDRA apresenta alta mortalidade e morbidade para os doentes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) (17-19), sendo que a mortalidade estimada no início deste século era entre 62-71% (20), e apesar de novas tecnologias e esforços realizados durante pesquisas médicas nas últimas décadas aonde se desenvolveram estratégias ventilatórias que receberam o nome de protetoras (21, 22) com redução na mortalidade desta síndrome, até

os dias atuais a SDRA apresenta ainda elevadas taxas de mortalidade, estimada mais recentemente entre 25-45% (19, 23), sendo que esta variação epidemiológica ocorre dependendo da população estudada e aonde a pesquisa é realizada. Estudo mais recente, o estudo ALIEN (24) mostrou uma incidência de 7.2/100.000 habitantes/ano e uma mortalidade dentro da UTI e hospitalar de 42.7% e 47.8% respectivamente, mesmo utilizando-se de estratégias ventilatórias protetoras.

1.2 Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação Mecânica

Atualmente, sabemos que a ventilação mecânica (VM) apesar de constituir a arma fundamental no suporte dos pacientes vítimas de LPA/SDRA, pode se ajustada de forma inadequada, induzir lesão pulmonar e contribuir para uma maior probabilidade de o paciente evoluir a óbito (2, 25).

Os mecanismos determinantes da lesão pulmonar induzida pela ventilação (LPIV) são múltiplos e complexos, que se explicam através de processos mecânicos (26, 27), bioquímicos e celulares (28-30), ou melhor, barotrauma, volutrauma, atelectrauma e biotrauma, ao passo que a LPIV produz mediadores inflamatórios (31) que comprometem a homeostase de órgãos à distância.

Embora haja debate na literatura (32) sobre a melhor forma de mensurar os possíveis ajustes ventilatórios promotores da LPIV, há consenso sobre prováveis estratégias ditas como protetoras, ou seja, aquelas estratégias de VM

que se utilizam de baixos volumes correntes ($VT \leq 6\text{mL/kg}$ de peso corporal predito) e com limitação da pressão de platô ($\leq 30 - 32 \text{ cm H}_2\text{O}$) (33, 34), inclusive em consenso nacional sobre o tema (35).

1.3 Diminuição do Volume Corrente

A VM tem sido a terapia de suporte para os pacientes vítimas de IrPA a décadas, sendo que inicialmente tinha como objetivo a normalização dos gases arteriais, mesmo que fosse necessário o uso de altos volumes correntes (20mL/kg do peso corporal medido) e assim acabava ocorrendo excessiva distensão do parênquima pulmonar através do uso de altas pressões em vias aéreas e altos volumes correntes.

Trabalhos da década de 70 (36, 37) já apontavam para os efeitos nocivos a nível pulmonar quando altas pressões transpulmonares eram utilizadas, e que o fato de evitar tais pressões elevadas e altos volumes correntes levaria a uma diminuição da lesão em membrana alvéolo-capilar e consequentemente diminuição do edema pulmonar (38).

Após a comunidade científica ter conhecimento da existência da entidade LPiV, e já conhecedora que a ventilação pulmonar não é algo uniforme, sobretudo em pacientes vítimas de patologia pulmonar (39), iniciaram-se diversos estudos de laboratório (27, 38, 40) na tentativa de se encontrar uma “ventilação protetora” a qual poderia ajudar a diminuir a mortalidade dos doentes que se apresentavam com LPA/SDRA.

Estudo retrospectivo de 1990 (41), adotou uma estratégia ventilatória “protetora” limitando a pressão inspiratória pulmonar (P_{insp}) para < 40 ou 30 cmH_2O e limitando o volume corrente para 4 a 7 mL/kg , mesmo que a instituição dessas essas medidas culminasse com hipercapnia e discreta queda dos níveis de oxigenação. Esse modelo ventilatório foi capaz de reduzir em 60% a mortalidade prevista pelo APACHE II em 70 pacientes com SDRA severa.

Alguns conceitos extraídos desses trabalhos de laboratório e observações clínicas advindas de ensaios clínicos (42, 43), contribuíram para a formulação de estratégias ventilatórias protetoras, sendo que em 1998, ocorreu a publicação da primeira pesquisa clínica randomizada (21) que conseguiu demonstrar uma redução significativa da taxa de mortalidade, com redução relativa para a ocorrência de óbito em 40% ao longo de 28 dias em pessoas vítimas de SDRA, aonde se comparou duas estratégias de VM, uma convencional para a época, com parâmetros de $VT = 12$ mL/kg calculado pelo peso medido, $PEEP = 6-8$ $cm H_2O$, $P_{platô}$ aproximadamente de 46 cmH_2O *versus* $VT = 6$ mL/kg calculado pelo peso medido, altas PEEPs $15-20$ $cm H_2O$ ajustadas conforme observação de uma curva da relação pressão-volume em vias aéreas, $P_{insp} < 40$ cmH_2O , hipercapnia permissiva e $P_{platô} < 30$ $cm H_2O$.

Entretanto, logo após o estudo marco do Dr. Amato (21), seguiram-se três estudos clínicos aonde não foi possível demonstrar um benefício em termos de redução de mortalidade quando se comparou uma estratégia com altos volumes correntes *versus* estratégia com baixos volumes correntes (44-46).

Em contrapartida, já em 2000 foi publicado outro estudo pelo grupo ARDSnet (22), porém agora com um número muito maior de participantes (n = 861) em relação aos *trials* anteriores nos quais o número de participantes foi de 52 (46) até 120 (44), que comparou 432 pacientes com estratégia com VT de 6mL/kg e limite de Pplatô < 30 cmH₂O *versus* 429 pacientes ventilados com VT de 12 mL/kg e Pplatô < 50 cmH₂O, sendo que o grupo ventilado com baixos volumes correntes apresentou mortalidade de 31.0% *versus* 39.8% no grupo com ventilação convencional (P = 0.007), além de mais dias fora da VM 12±11 *versus* 10±11; P=0.007, respectivamente, quando analisado os primeiros vinte e oito dias de VM.

Entretanto, vale ressaltar que a forma de se calcular o volume corrente alvo, ou seja, quanto seria o VT utilizado através do cálculo do peso foi diferente entre os estudos (47), pois o estudo do Dr. Amato (21) utilizou o peso medido para tal cálculo, o trabalho do grupo ARDSnet (22) e do Dr. Brower (46) utilizou o peso predito, já o trabalho do Dr. Brochard (45) usou o peso seco corporal e a pesquisa do Dr. Stewart (44) utilizou o peso corporal ideal, o que dificulta a comparação exata entre os diferentes volumes adotados nos respectivos grupos estudados.

Muito debate ocorreu após esses estudos, havendo a publicação inclusive de uma meta-análise aonde o autor (48) sugere que devido ao fato desses cinco estudos anteriormente citados terem tido metodologias muito diferentes, ficaria muito difícil uma conclusão sobre o real benefício de uma estratégia que adotasse um VT baixo *versus* uma estratégia com VT alto, e qual

seria o valor exato de um volume corrente dito protetor. Inclusive o autor desta meta-análise formula uma figura, por modelos matemáticos (figura número 3 da meta-análise do Dr. Eichacker) (48) aonde a diminuição do volume corrente poderia aumentar a mortalidade caso essa manobra levasse a uma diminuição importante da pressão de platô. Essa meta-análise recebeu diversas críticas (49-51), como por exemplo, o editorial do Dr. Brower (50) que demonstra através de uma regressão logística que a diminuição progressiva da pressão de platô, quando é mantido o VT e o APACHE III constante, tende a culminar com uma redução progressiva da mortalidade em SDRA/LPA.

Atualmente, os trabalhos mais recentes (52, 53) em LPA/SDRA adotaram tanto para o grupo controle quanto para o grupo protocolo a ser estudado o mesmo VT de 6mL/kg de peso corporal predito, demonstrando a credibilidade, o consenso atual de que não há razão científica para utilizar estratégias ventilatórias com VT maiores.

1.4 – Ventilação de alta frequência – “*high-frequency ventilation*” (HFV)

A ventilação de alta frequência foi idealizada na década de 60, como um novo modelo no intuito de melhorar a ventilação e oxigenação, e ainda evitar as complicações existentes durante a ventilação por volume controlado (54, 55), sendo introduzido inicialmente, durante a anestesia pelo Dr. Heijman (56).

Há diferentes definições para HFV, como a definição descrita pelo Dr. Smith (57), ventilação de alta frequência com pressão positiva - *High-*

Frequency Positive Pressure Ventilation” (HFPPV) realizada historicamente com ventiladores convencionais adaptados ou ventiladores desenhados especialmente para poder fornecer altas frequências ventilatórias, sendo a FR fixada entre 60-110 respirações por minuto (rpm), ventilação oscilatória de alta frequência - *High-Frequency Oscillation Ventilation* (HFOV) com FR entre 2,5 a 15 Hertz, ou seja, entre 150 - 900 rpm e ventilação a jato de alta frequência – *High-Frequency Jet Ventilation* (HFJ) através de ventiladores a jato que fornecem uma FR entre 110-400 rpm. Dr. Drazen e Dr. Slutsky (55) sugerem uma definição mais simples e fisiológica aonde HFV seria definido como uma ventilação com frequência respiratória (FR) quatro vezes ou mais acima da FR do indivíduo em questão sob condições de repouso, ou seja, em adultos em repouso, a FR fica em torno de 15 a 20 respirações por minutos, assim HFV seria definido como qualquer modo ventilatório aonde a FR seria > 60-80 rpm.

O mecanismo de transporte gasoso durante HFV é complexo envolvendo diferentes mecanismos de convecção e/ou difusão (55, 58).

O uso de uma ventilação de alta frequência tem diversos possíveis benefícios, em pacientes com SDRA, quando comparado à ventilação convencional (59), no que concerne a menor probabilidade de causar LPIV.

- Uso de baixíssimos volumes correntes, impedindo uma lesão por um alto volume inspiratório final, ou seja, evita hiperdistensão alveolar.
- A frequência respiratória por ser muito alta, pode levar a normalização ou quase dos níveis de PaCO₂, evitando assim a ocorrência de uma acidose

respiratória importante e nociva, mesmo durante a ventilação com baixíssimos volumes correntes.

- Uso de pressões médias em vias aéreas maiores, potencialmente facilitando a oxigenação e evitando a ocorrência de atelectrauma, apesar do uso de baixos volumes correntes.
- Oportunidade de se utilizar maior pressão expiratória final positiva em vias aéreas, assim levando a um maior volume expiratório final, com potencial efeito de recrutamento alveolar, porém evitando picos de pressão inspiratória em vias aéreas devido à possibilidade do uso de reduzido volume corrente.

Torna-se claro que com esses potenciais benefícios, a estratégia de se utilizar ventiladores com altas frequências ventilatórias passou a ser defendido por alguns autores (60).

A Figura 1 demonstra, resumidamente, a curva da ventilação com HFV, comparada à curva da ventilação em estratégia convencional, em via aérea distal. Podem-se notar os potenciais benefícios da HFV, como: possibilidade de volumes correntes extremamente baixos, com menor pressão de pico em via aérea, apesar de maior pressão média em sistema respiratório, e possivelmente equilibrando a ventilação alveolar através do uso de frequências respiratórias altas.

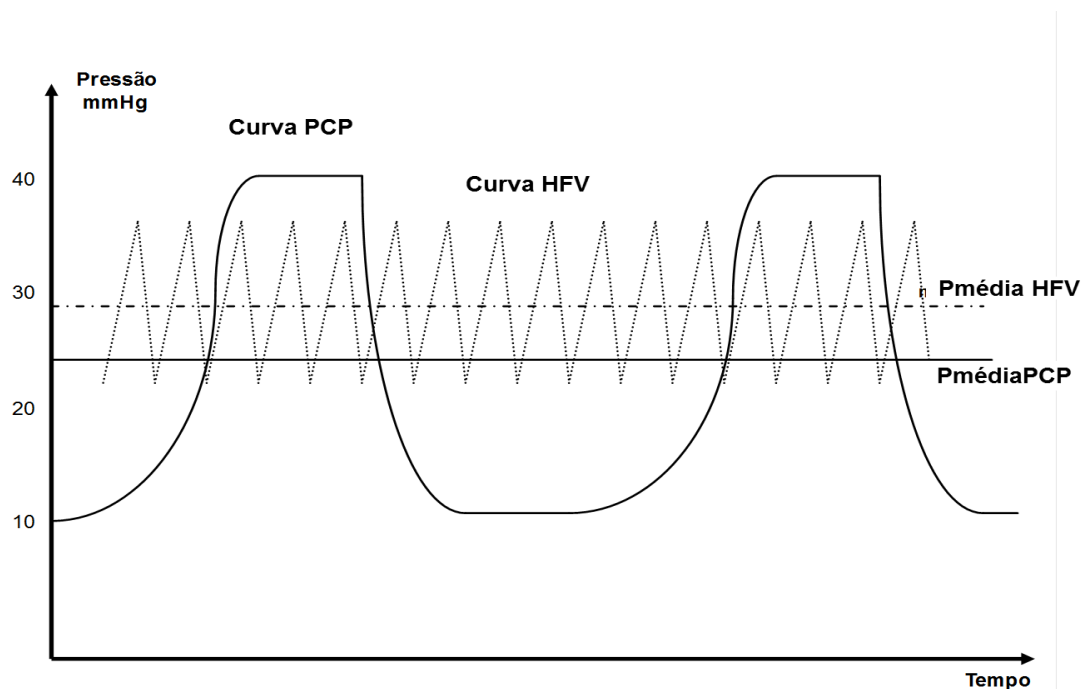


Figura 1 - Esquema representativo das prováveis curvas da HFV e da ventilação convencional por pressão controlada em vias aéreas distais

1.4.1 - Ventilação oscilatória de alta frequência - *High-Frequency Oscillation Ventilation (HFOV)*

A HFOV é um dos métodos de ventilação mecânica com alta frequência respiratória, e que utiliza altas pressões médias em vias aéreas, porém o que diferencia este modelo dos outros modos de ventilação de alta frequência é o fato que na HFOV a expiração ocorre de forma ativa, e assim diminuindo a probabilidade de ocorrer o fenômeno de aprisionamento de gás (fenômeno de *gas trapping*), que pode ser prejudicial à ventilação mecânica (59). Durante a respiração em HFOV, a oxigenação dependerá principalmente da FiO_2 e da pressão média do sistema respiratório (ou volume pulmonar), já a ventilação terá uma relação inversa com a frequência respiratória e direta com a amplitude

de pressão (ΔP) de oscilação regulada no ventilador. O uso de alto fluxo de gás, associado à resistência do tubo traqueal, leva a uma atenuação importante das oscilações pressóricas nas vias aéreas distais, o que permite maiores pressões médias em vias aéreas, levando a um potencial maior de recrutamento alveolar, e também a manutenção de uma pressão média constante durante inspiração e expiração pode prevenir o colapso alveolar no final da expiração (61), assim com menor efeito de abertura e fechamento alveolar, ou seja, menor efeito de recrutamento e derecrutamento alveolar.

Algumas estratégias são descritas na literatura como estratégias para serem utilizadas em casos de hipoxemia refratária, como: PEEP muito alto associado á manobras de recrutamento alveolar, posição PRONA, inalação de óxido nítrico, bloqueio neuromuscular, membrana de oxigenação extra-corpórea e HFOV (62).

O uso de HFOV já vem ocorrendo na população pediatria, especialmente, na neonatologia há 03 décadas, apresentando bons resultados (63).

Há diversos estudos, em modelos animais, que já demonstraram benefício com o uso de ventilação de alta frequência oscilatória quando comparado à ventilação convencional, com indução inclusive de menor resposta inflamatória (64-66).

Estudo em ratos, com modelo de SDRA por lavagem pulmonar, demonstrou que os ratos ventilados com HFOV tanto com baixo volume expiratório final (VEF) quanto alto VEF, apresentaram menor mortalidade,

menor lesão histológica a nível pulmonar do que quando comparado com os ratos ventilados com ventilação convencional, e ainda demonstrou-se neste estudo que os ratos que foram ventilados em HFOV e com alto VEF apresentaram menor injúria pulmonar, melhores níveis de oxigenação do que os ratos ventilados em HFOV e baixo VEF (67). Entretanto, a maioria dos estudos utilizando HFOV em animais, ocorreu em animais de baixo porte, e acredita-se que em adultos acaba sendo necessário o uso de VT maiores e pressões maiores, o que poderia diminuir os efeitos benéficos encontrados nestes estudos (68). O primeiro estudo (69) publicado sobre o uso de HFOV em adultos com SDRA ocorreu em 1997. Durante este trabalho observou-se que os pacientes com SDRA que não sobreviveram, os quais totalizaram 53% dos 17 adultos estudados, demoraram mais para iniciar a ventilação oscilatória de alta frequência quando comparado com os pacientes que sobreviveram, sugerindo que talvez a HFOV pudesse ser mais eficaz se iniciada precocemente durante o processo de SDRA.

Derdak e col.(70), publicaram um estudo randomizado, multicêntrico e prospectivo, comparando HFOV *versus* ventilação convencional com volume controlado. Avaliou-se 148 adultos com SDRA, com relação PaO_2/FiO_2 em torno de 110, os quais foram randomizados entre esses dois modos ventilatórios e os principais achados foram: uma melhora mais precoce da relação PaO_2/FiO_2 no grupo HFOV, que porém não permaneceu por mais de 24 horas, taxa de eventos adversos baixa e semelhante entre os dois grupos, e uma tendência a

menor mortalidade em 30 dias no grupo tratado com HFOV quando comparado ao grupo que recebeu ventilação convencional (37% x 52%, respectivamente, $P = 0.102$). Todavia, este estudo foi publicado antes do trabalho do grupo ADRSnet, assim o grupo de ventilação convencional utilizou altos volumes correntes ($VT = 10\text{mL/kg}$) com altas pressões inspiratórias.

Outro estudo randomizado e prospectivo (71), incluiu somente 61 pacientes, e mostrou uma tendência a maior mortalidade quando se utilizou a HFOV quando comparada a ventilação convencional (43% x 33%, respectivamente), porém este trabalho recebeu várias críticas, como número pequeno de pacientes incluídos, fim do estudo precoce, diferenças iniciais entre os dois grupos randomizados em relação ao nível de oxigenação, falta de protocolos bem definidos em relação ao modelo de ventilação empregado, e alta taxa de *crossover* - 18% dos pacientes.

Em 2005, foi publicado o estudo TOOLS, aonde pacientes com SDRA e hipoxemia grave eram submetidos precocemente a manobras de recrutamento alveolar associado HFOV, e foi mostrado que a associação entre HFOV e manobras de recrutamento alveolar (MRA) foi segura, e proporcionou em uma melhora rápida e sustentável dos níveis de oxigenação (72).

Algumas questões permanecem: qual o tempo ideal para se iniciar a HFOV, qual o melhor ajuste do aparelho, em que paciente vale a pena utilizar este modo ventilatório (73), sendo que existem autores que defendem o uso

desta estratégia em pacientes com SDRA (74), e outros que não defendem o mesmo conceito (75).

1.4.2 – Ventilação de alta frequência com pressão positiva - *High-Frequency Positive Pressure Ventilation* – HFPPV

Revisão publicada em 1980 realizada pelo Dr. Sjostrand sobre HFPPV, relata que essa estratégia seria capaz de promover uma ventilação alveolar adequada através de volume corrente baixo e alta frequência ventilatória, além de reduzir tanto o espaço morto anatômico quanto o alveolar, utilizando menores pressões inspiratórias em sistema respiratório, com possível menor interferência na hemodinâmica do paciente, porém esta mesma revisão ressalta que a HFPPV foi mais estudada em procedimentos de laringoscopia e broncoscopia (76-78), havendo poucos estudos que avaliaram o uso de HFPPV para suporte de pacientes com SDRA.

Estudo (79) publicado em 1983 avaliou 12 pacientes com insuficiência respiratória que foram ventilados com um ventilador convencional e frequência respiratória (FR) de 20 rpm e com um ventilador desenhado para proporcionar HFV, sendo escolhido uma frequência de 20 rpm (H-20) e outra de 60 rpm (HFV-60) neste aparelho adaptado. Todos os pacientes receberam de forma intermitente as três estratégias de VM, sendo que o início de uma ou outra era aleatório. Com o sistema de HFV-60 rpm o VT foi de $290 \pm 102\text{mL}$, por volta de 46% (ventilação convencional; $539 \pm 153\text{mL}$) e 50% (H-20 rpm; $576 \pm 191\text{mL}$)

menor que o VT necessário para atingir normoventilação quando a FR foi de 20 rpm. Ocorreu também uma redução significativa de pressão média de vias aéreas com HFV-60 rpm. A necessidade de sedativo, testada em quatro pacientes, foi menor na HFV-60 do que na ventilação convencional bem como a sincronia paciente e ventilador foi melhor na HFV-60. Não houve neste estudo diferença no transporte de oxigênio e nos parâmetros hemodinâmicos obtidos durante os três modos de VM testados.

Outro trabalho (80) comparou 21 pacientes com insuficiência respiratória grave após trauma: 11 pacientes ventilados simultaneamente com HFPPV e ventilação convencional de baixa frequência *versus* 10 pacientes em ventilação convencional em modo volume controlado com PEEP. Os pacientes em HFPPV apresentaram melhor sincronia ventilador e paciente, ficaram mais acordados e colaborativos não necessitando de sedativos ou relaxantes musculares. Os índices de oxigenação foram significativamente melhores com HFPPV *versus* (vs) ventilação convencional, além de menor quantidade de shunt pulmonar no grupo HFPPV ($13,1 \pm 4,7\%$ x $20,4 \pm 6,4\%$), além de menor tempo de VM no grupo HFPPV ($4,2 \pm 0,91$) vs VC ($6,1 \pm 0,8$ dias). Entretanto, o próprio autor do trabalho conclui que a HFPPV apresentou benefícios em relação à ventilação convencional, embora a sua realização utilizando ventiladores adaptados tenha sido complicado.

Estudo do Dr. El-Baz (81) avaliou a combinação de HFPPV e HFOV em sete pacientes com SDRA grave, que foram incluídos quando a $PaO_2 < 50$

mmHg, FiO_2 de 1 e PEEP > 15 cm H_2O , em ventilação com pressão positiva intermitente, ou melhor, ventilação convencional. Esse trabalho demonstrou uma melhora importante nos níveis de PaO_2 (em torno de 280 mmHg), adequada ventilação com $PaCO_2$ em torno de 32 mmHg, ausência de interferência no débito cardíaco, e com boa tolerância dos pacientes que conseguiam se comunicar com os familiares, entretanto no final do estudo cinco dos sete (71%) dos pacientes faleceram devido falência de múltiplos órgãos apesar de níveis adequados de oxigenação.

Observa-se que sempre o número de pacientes incluídos em estudos com HFPPV foi pequeno.

Os potenciais benefícios da ventilação de alta frequência já foram citados anteriormente, e associado aos mesmos devemos lembrar-nos das potenciais limitações em relação ao uso de HFOV, sobretudo, no que concerne em relação ao custo-benefício de uma instituição em adquirir esta nova tecnologia que necessita de um ventilador mecânico específico com limitada aplicação para outros pacientes em VM que não os pacientes com SDRA ou outras causas específicas como fístulas aéreas, além do alto barulho do aparelho de HFOV, e falta de experiência e necessidade em treinar a equipe multidisciplinar em manusear um novo dispositivo.

Somado a estes fatores discutidos anteriormente, deve-se o fato que os principais estudos randomizados em SDRA, sempre utilizaram em seus protocolos de ventilação uma frequência respiratória menor que 35 incursões

por minuto, assim nunca nos grandes *trials*, o uso de frequências ventilatórias altas foi testado.

2. Hipóteses:

1. O uso da HFPPV realizado através de um ventilador convencional é capaz de diminuir o volume corrente, diminuir a pressão de distensão em vias aéreas, e a pressão de platô, porém mantendo estáveis os níveis de pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2) para valores clinicamente aceitáveis.
2. Adição de uma pausa inspiratória durante HFPPV pode ter um efeito adicional em conseguir reduzir volume corrente, mantendo estáveis os níveis de PaCO_2 .
3. A manobra de recrutamento alveolar (MRA) somado à titulação de PEEP pela tomografia de impedância elétrica (TIE) poderá potencializar os efeitos benéficos da HFPPV.

3. Objetivos

OBJETIVO PRIMÁRIO:

- I. Descrever a possibilidade do uso de altas frequências respiratórias no ventilador mecânico convencional, para compensação da pressão parcial de dióxido de carbono arterial em um modelo suíno de lesão pulmonar aguda com volumes correntes acentuadamente reduzidos.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- I. Comparar três estratégias ventilatórias: a HFOV *versus* HFPPV *versus* Ventilação Convencional em modelo animal de SDRA em relação às seguintes características:
 - a. Oxigenação e ventilação alveolar
 - b. Efeitos hemodinâmicos
 - c. Distribuição da ventilação regional nos pulmões
- II. Avaliar os possíveis benefícios na mecânica respiratória ao realizar uma manobra de recrutamento alveolar e ajuste da PEEP pela TIE associado à HFPPV.
- III. Avaliar os possíveis benefícios na mecânica respiratória, em se aplicar uma pausa inspiratória durante a HFPPV.

4. Material e método

Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês de São Paulo e 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 protocolo nº 270/11.

4.1. Local do estudo

Foi realizado no Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês e no Laboratório de Investigação Médica, LIM-09, da Disciplina de Pneumologia, localizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo durante o ano de 2011 e 2012.

4.2. Animais

Tratou-se de um estudo prospectivo e randomizado em modelo animal de SDRA. Foram utilizados porcos *Agrocercus*, com peso entre 25 a 44 kg.

A escolha por esses animais deveu-se a grande semelhança morfológica de seus pulmões com os pulmões humanos (82), além dos mesmos apresentarem um comportamento hemodinâmico bem próximo ao comportamento dos humanos (83).

4.3. Delineamento do estudo:

Estudo prospectivo, randomizado, experimental que consta das seguintes fases (Figura 2).

PROTOCOLO de ESTUDO

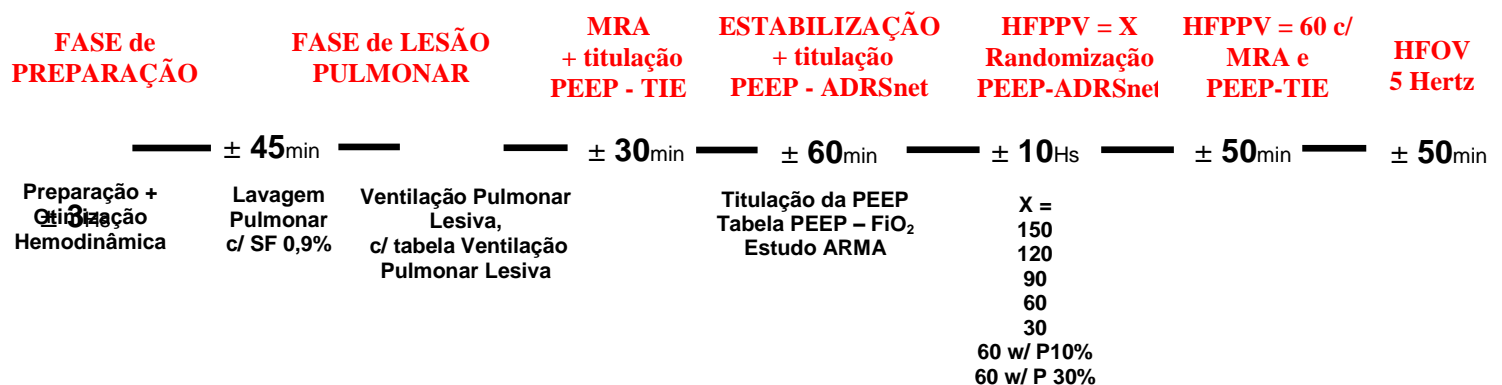


Figura 2 – Linha do tempo com as fases do estudo

• **Preparo, Lesão-Pulmonar e Manobra de Recrutamento Alveolar seguido de Titulação da PEEP pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) (Figura 3):**

- Preparo do animal - cerca de 3 horas
- Lavagem - cerca de 45 – 60 minutos
- Ventilação Lesiva – cerca de 3 – 5 horas
- MRA + Titulação da PEEP pela TIE – cerca de 30 minutos

- Estabilização e Titulação da PEEP pela tabela PEEP – FiO₂ conforme estudo ARMA (22) – cerca de 60 minutos (Figura 4)
- Randomização – tempo estimado por volta de 10 horas (Figura 4)
- HFPPV = 60 c/MRA + PEEP – TIE – cerca de 50 minutos (Figura 4)
- HFOV com 5 Hertz – cerca de 50 minutos (Figura 4)
- Sacrifício do animal – minutos (Figura 4)

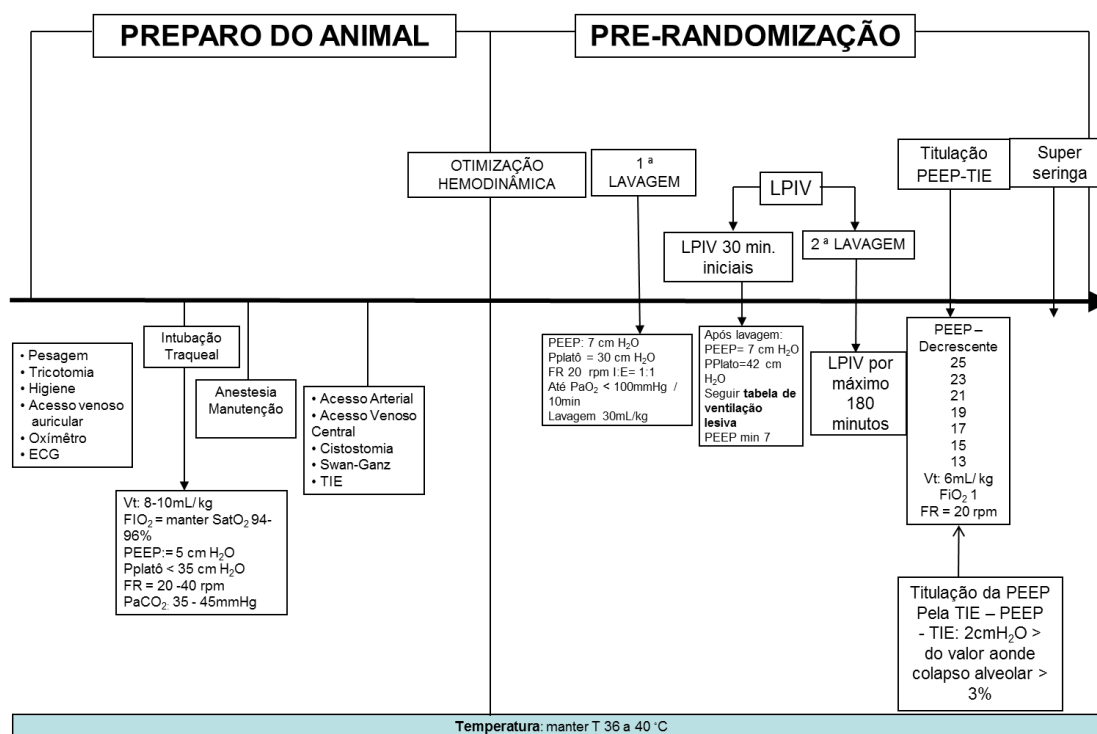


Figura 3 - Fases Pré-Randomização: Preparo/Basal, Lavagem Pulmonar e Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação, Manobra de Recrutamento Alveolar e Titulação da PEEP – TIE

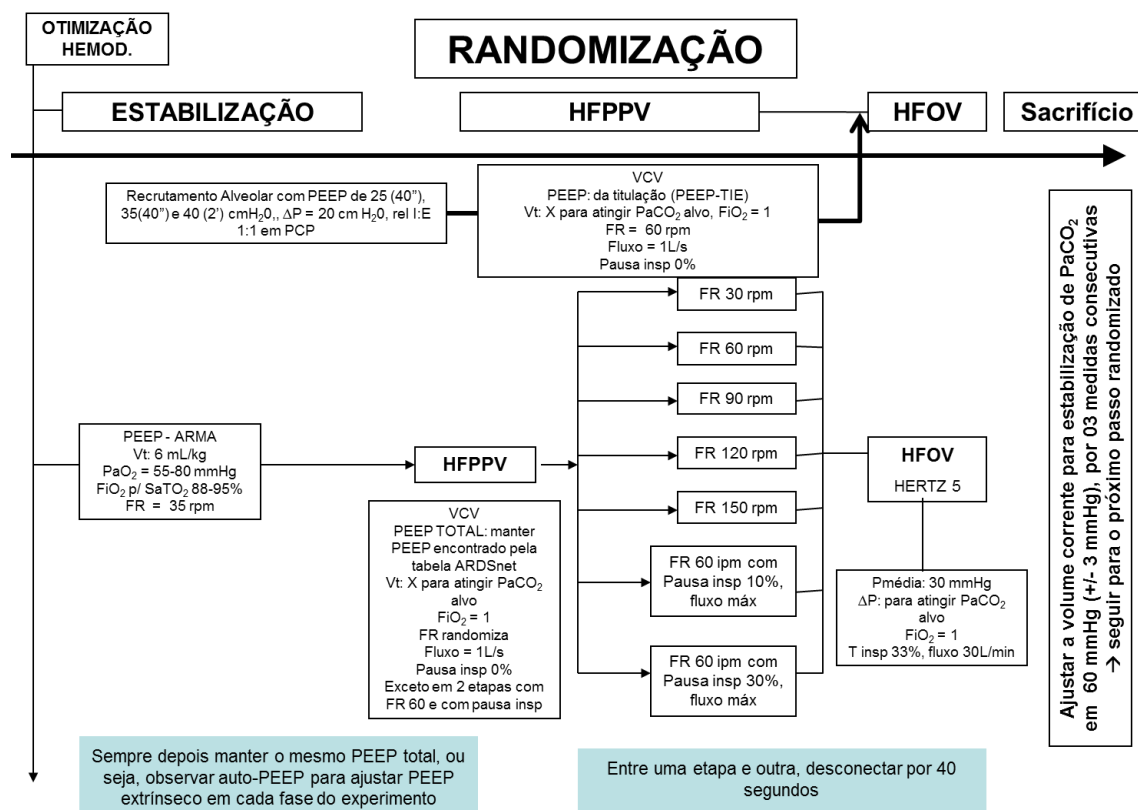


Figura 4 - Fases Estabilização e Randomização das diferentes estratégias ventilatórias

4.4. Preparo dos animais

Os animais eram alimentados na noite anterior com acesso livre à água. A anestesia e sedação inicial foram feitas por injeção intramuscular de midazolam (0.3 mg/kg; Dormonid[®], Roche, Brasil) e acepromazina (0.5 mg/kg; Acepran[®], Andrômaco, Brasil). Através de um acesso venoso auricular, a anestesia foi induzida com tionembutal (12 mg/kg; Tiopental[®], Abbott, Brasil) e relaxamento muscular com brometo de pancurônio (0.1 mg/kg; Pavulon[®], AKZO Nobel, Brasil). O animal foi monitorado através de eletrocardiograma e

oximetria utilizando o monitor multiparamétrico Dixtal[®] Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil) e oxigenado com auxílio de máscara nasal conectada a uma fonte de oxigênio a 100%. Após sedação, foi realizada a intubação orotraqueal com cânula endotraqueal nº7,5 French com “cuff” e o animal era conectado ao ventilador mecânico Servo-300 (Maquet, Rastatt, Alemanha), o qual foi utilizado durante todo o protocolo, excetuando no final quando foi empregada a estratégia ventilatória HFOV. A anestesia era mantida durante o estudo com midazolam (0.3 mg/kg/h), citrato de fentanil (5 mcg/kg/h; Fentanyl[®], Janssen-Cilag, Brasil) e pancurônio (0.2 mg/kg/h) como relaxante muscular ministrados através de bomba de infusão (B.Braun[®]) durante o experimento. O nível adequado de anestesia durante o procedimento cirúrgico era avaliado com observação das variáveis fisiológicas como frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistêmica além de observação de reflexos (corneal e flexão de membros inferiores). A veia jugular interna direita foi canulada com introdutor 9-French (Arrow, Reading, PA, EUA) e para a determinação contínua da saturação de oxigênio venoso misto (SvO₂), débito cardíaco (DO) pressão venosa central (PVC), pressão de artéria pulmonar (PAP) e pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) foi utilizado cateter na artéria pulmonar (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA).

A artéria femoral foi canulada para a monitorização de pressão arterial invasiva e coleta de amostras de sangue, que foram analisadas através do gasômetro por co-oximetria ABL800FLEX[™] (Radiometer © Medical Aps,

Dinamarca), onde foram medidos a PO_2 , PCO_2 arteriais e venosos mistos, SaO_2 , SvO_2 , pH, lactato e excesso de base arteriais. A veia jugular interna esquerda foi canulada para infusão de medicamentos e volumes conforme necessidade.

Por meio de incisão na região inferior do abdômen realizou-se a cistostomia para introdução de sonda do tipo Foley na bexiga para controle do débito urinário. Foi conectado o transdutor do monitor $NICO_2^{\text{®}}$ (Respironics-Philips, Murrysvile, EUA) para monitorização da capnometria, mensuração do volume corrente e de pressões e fluxo nas vias aéreas proximais.

Os eletrodos da tomografia de impedância elétrica (TIE) (Dixtal-Philips, São Paulo, Brasil) foram aplicados num plano correspondente entre o 4 - 5^o espaço intercostal com 32 eletrodos (Figura 5) sobre a pele previamente tricotomizada para monitorização da distribuição da ventilação regional pulmonar, e utilizado o software Labview (National Instruments, EUA), para monitorização do volume corrente e de pressões e fluxo nas vias aéreas proximais.



Figura 5 – Distribuição dos eletrodos da TIE ao redor do tórax, posicionados logo abaixo das axilas do animal. Vistas AP (esquerda) e perfil (direita)

4.5. Ventilação Mecânica Basal

Durante o preparo cirúrgico e 60 minutos após o fim do mesmo, os animais eram ventilados em VCV, sendo utilizado os seguintes parâmetros: VT = 8 – 10 mL/kg, FR = 20 - 30 rpm para manter PaCO₂ entre 35 a 45 mmHg, FiO₂ para manter uma saturação arterial de oxigênio pela oximetria (SaTO₂) = 94 – 96 % e fluxo = 1 Litro/segundo (L/s). No fim deste período eram colhidos os respectivos dados desta fase.

4.6. Monitorização e coleta de materiais

Durante todas as fases do estudo foram obtidos e anotados dados de parâmetros fisiológicos tais como variáveis hemodinâmicas, metabólicas, de mecânica respiratória, gases sanguíneos e imagens por TIE. Os seguintes dados monitorizados foram registrados.

- Hemodinâmicos: frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DO), pressão arterial média (PAm), pressão média de artéria pulmonar (PAPm), pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP), SvO₂ e uso de noradrenalina (Nor).
- Respiratórias: pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂), pressão final de dióxido de carbono expirado (EtCO₂), volume corrente (VT), pressão de pico em vias aéreas ou pressão inspiratória máxima em vias aéreas (P_{insp}), pressão de platô em vias aéreas (P_{platô}) obtida através de oclusão da valva expiratória e pausa inspiratória por 2 segundos, pressão expiratória final positiva intrínseca (PEEP_i) obtida através de oclusão da valva expiratória e pausa expiratória por 4 segundos, pressão expiratória final positiva extrínseca (PEEP_e), pressão média em vias aéreas (P_{média}), fluxo inspiratório (Fluxo), tempo inspiratório (T_{insp}), e dados da tomografia de impedância elétrica (TIE).

- Metabólicos: pH, excesso de bases (BE), lactato arterial, dose de fluido infundido e balanço hídrico final em cada etapa randomizada.

Outras variáveis foram calculadas a partir de fórmulas padrão (Anexo I), bem como para o cálculo do espaço morto respiratório modificado (Vd/VT), utilizamos a seguinte fórmula adaptada:

$$\text{Vd/VT (\%)} = \frac{\text{PaCO}_2 - \text{EtCO}_2}{\text{PaCO}_2} \times 100$$

4.7. Otimização Hemodinâmica

Durante a fase de preparação e lesão pulmonar do animal, foi infundido Ringer Lactato 1000mL/hora. Durante a fase de estabilização e randomização, foi infundido 5mL/kg/h de Ringer Lactato como forma de hidratação. Conforme nosso fluxograma (Figura 6) havia uma estratégia de “otimização” hemodinâmica.

Objetivos da estratégia de “otimização”:

- Manter uma SvO₂ > 60%
- Manter PAm > 65 mmHg

Conforme necessário era infundido Ringer Lactato ou drogas vasoativas: noradrenalina (até dose máxima de 200 µg/kg/min) e/ou dobutamina (5 – 20 µg/kg/min).

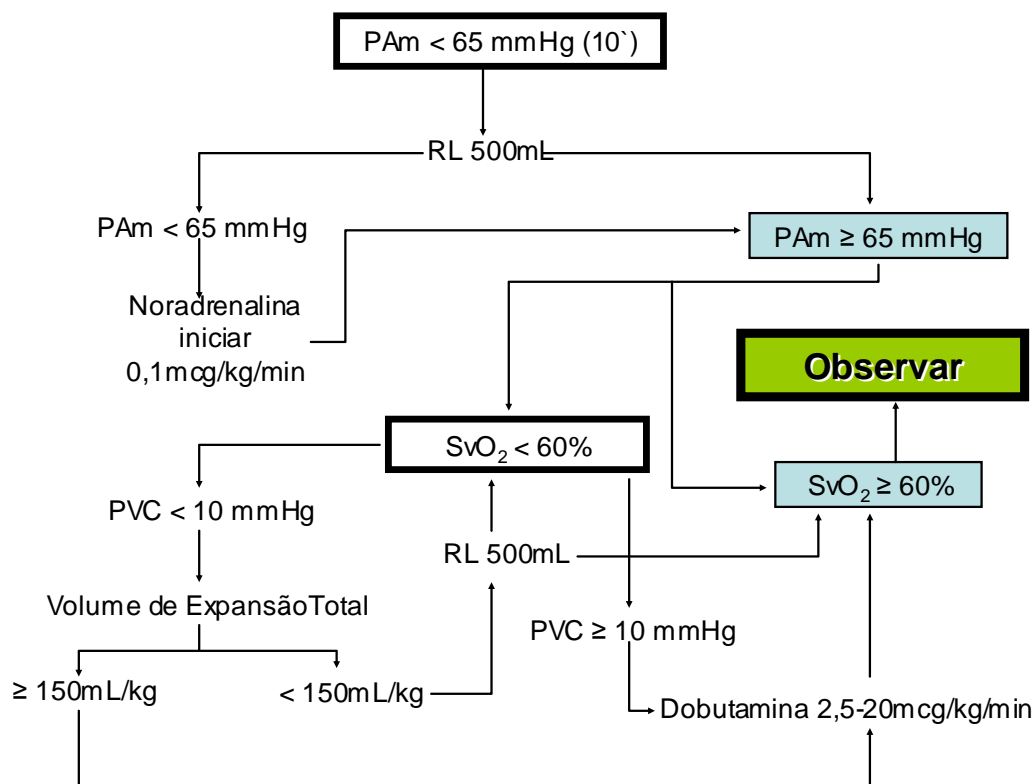


Figura 6 - Otimização Hemodinâmica

4.8. Indução da lesão pulmonar

Após final do preparo cirúrgico e seguida estabilização dos parâmetros respiratórios e hemodinâmicos, era induzida a lesão pulmonar por meio do método de lavagem do surfactante pulmonar com 01 litro de solução salina (SF) 0,9%, aquecido a 37°C, com intuito de depleção do surfactante.

O tubo traqueal era desconectado do ventilador e realizava-se a instilação de SF 0,9% através de uma mangueira de 25 cm conectada a um

funil. Após, o líquido era drenado por gravidade. Eram realizadas lavagens com SF 0,9% até que se obtivesse lesão pulmonar, definida como $\text{PaO}_2 < 100$ mmHg estável por no mínimo 10 minutos.

Posteriormente, o animal era submetido à ventilação lesiva com alto volume corrente e PEEP de 7 cmH₂O, P_{insp} de 42 cmH₂O e FR = 20 a 30 rpm, relação tempo inspiratório/tempo expiratório (I:E) 1:1 e FiO₂ = 1 durante 30 minutos. Após este período, para retirar resíduos de surfactante no pulmão, era realizada manobra de recrutamento alveolar com PEEP de 35 cmH₂O e delta de pressão inspiratória (ΔP) de 15 cmH₂O, seguido de única nova lavagem com 01 litro de SF 0,9%, aquecido a 37°C, após a qual a ventilação era retomada seguindo uma tabela de PEEP e P_{platô} (Anexo II – ventilação pulmonar lesiva), sendo colhido gasometria arterial a cada 15 minutos para ajuste da ventilação por um período de três horas ou por tempo inferior, caso o animal evoluísse com sinais de grave comprometimento hemodinâmico ou piora acentuada da mecânica respiratória, definido como:

- Pressão média de artéria pulmonar > 50 mmHg
- Complacência estática pulmonar < 10mL/cmH₂O (com PEEP = 10 cmH₂O e VT = 6 mL/kg)
- PEEPe persistentemente ≥ 15 cmH₂O após duas gasometrias arteriais consecutivas
- Pressão arterial média < 70 mmHg, apesar do uso de noradrenalina em doses maiores que 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

4.9. Manobra de recrutamento alveolar (MRA) e titulação da PEEP pela tomografia de impedância elétrica (PEEP – TIE)

Após o final da lesão pulmonar, realizava-se uma manobra de recrutamento alveolar em degraus ascendentes, utilizando modo de ventilação pressão controlada (PCV) com: FR = 10 - 20 rpm, I:E= 1:1, FiO₂= 1.0; com delta de pressão inspiratória, acima da PEEP, fixa em 20 cmH₂O e valores crescentes de PEEPs de 25, 35 e 40 cmH₂O, sendo que os dois primeiros passos duravam 40 segundos cada e a última etapa durava 2 minutos. Após o recrutamento alveolar, ocorria a titulação da PEEP pela TIE no modo VCV, com VT = 6 mL/kg, pausa inspiratória de 5%, FR = 20 rpm, FiO₂ = 1.0 e iniciando-se com PEEP de 25 cmH₂O, seguindo de diminuição progressiva de 2 cmH₂O no valor da PEEP a cada 3 minutos até que ocorresse um colapso alveolar > 3%. Para o cálculo da PEEP ideal, ou seja, a PEEP titulada pela TIE, era considerado o valor no qual ocorresse um colapso alveolar > 3% acrescido de 2 cmH₂O (84).

Depois da titulação da PEEP – TIE, era feito uma calibração da TIE com super-seringa de 500mL, com clampeamento do tubo endotraqueal para conexão da super-seringa e desconexão do ventilador.

4.10. Estabilização e titulação da PEEP pela tabela PEEP – FiO₂ -

Estudo ARMA (22)

Após a fase de MRA e titulação da PEEP – TIE iniciava-se a fase de estabilização durante no mínimo 30 minutos, na modalidade VCV com: VT: 6 mL/kg, FiO₂ para obter uma saturação arterial de oxigênio na oximetria (SaTO₂) de 88-95% ou PaO₂ entre 55 – 80 mmHg, FR = 35 rpm, e titulação da PEEP seguindo a tabela PEEP do estudo ARMA (22) do grupo ADRSnet (PEEP – ADRSnet) (anexo III) sendo para isso colhido amostras de gasometria arterial, a cada 10 minutos para ajuste da PEEP, e quando ocorresse a estabilização dos valores de PEEP, FiO₂ e PaCO₂ em três gasometrias arteriais consecutivas, com variação máxima de 5% entre os valores obtidos da PaCO₂, finalizava a fase de estabilização e começava a randomização.

4.11. Randomização

Inicialmente, quatro sequências com as estratégias ventilatórias ajustadas com FR = 30, 60 (três estratégias diferentes: com ou sem pausa inspiratória), 90, 120 ou 150 rpm foram randomizadas, e após outras duas estratégias ventilatórias eram estudadas:

- FR = 60 rpm, associada à manobra de recrutamento alveolar e PEEP titulada pela TIE conforme descrito anteriormente (HFPPV = 60, c/ MRA e titulação da PEEP – TIE).

- HFOV = 5 Hertz, utilizando-se o ventilador Sensormedics 3100B (Yorba Linda, CA, EUA).

Assim, a randomização foi realizada utilizando-se um envelope selado contendo a proporção de 1:1:1:1 das seguintes seqüências de frequências respiratórias estudadas, sempre alternando frequências mais altas com frequências mais baixas.

- Sequência 1 (60, 150, 90, 60 c/P10%, 120, 30 e 60 c/P30%).
- Sequência 2 (90, 30, 60 c/P30%, 120, 60, 150 e 60 c/P10%).
- Sequência 3 (120, 60 c/P10%, 150, 60 c/P30%, 90, 30 e 60).
- Sequência 4 (150, 60 c/P30%, 90, 30, 60 c/P10%, 120 e 60).

Após essa fase de randomização entre diferentes etapas de HFPPV e ventilação mecânica com FR = 30 rpm, nas quais a PEEP total tinha que ser igual a PEEP titulada pela tabela PEEP – FiO₂ do estudo ARMA (22), seguia-se uma fase também no modo HFPPV, com FR = 60 rpm, porém antes era realizado MRA e a PEEP ajustada era a PEEP titulada pela tomografia de impedância elétrica (PEEP – TIE).

Após essa última fase de HFPPV, o animal era ventilado no modo HFOV com 5 Hertz.

A cada 10 minutos, uma amostra de sangue arterial era obtida e para passar de uma etapa para outra da randomização, era necessário a obtenção

de uma PaCO_2 entre 57 – 63 mmHg, que perdurasse por três medidas consecutivas, para assim prosseguir para etapa seguinte.

No final de cada etapa randomizada, os dados hemodinâmicos, respiratórios e metabólicos citados anteriormente, assim como imagens da TIE eram registrados.

Entre o final de uma etapa e início de outra fase da randomização, o animal era desconectado da ventilação mecânica por até 40 segundos, caso não ocorresse nenhuma instabilidade clínica durante a desconexão, com o objetivo de evitar um recrutamento alveolar tempo dependente e consequente interferência entre as fases estudadas (fenômeno de *carry-over*).

4.11.1. Estratégia de ventilação mecânica *high-frequency positive-pressure ventilation* (HFPPV) e ventilação convencional

Os animais eram ventilados em modo volume controlado (VCV) utilizando-se o ventilador Servo-300. A frequência respiratória durante HFPPV foi randomizada entre 60 (três vezes), 90, 120 e 150 rpm, e ventilação com FR = 30 rpm, por se tratar de um valor comumente aceito como máximo ou quase máximo em serviços de terapia intensiva para adultos. Em todo protocolo, ajustou-se a FiO_2 em 1.0 e fluxo de 1L/s, excetuando-se em duas etapas, ambas com a FR de 60 rpm, sendo uma etapa ajustada com pausa inspiratória estática de 10% do tempo inspiratório e outra etapa com pausa inspiratória

estática de 30% do tempo inspiratório, as quais acabavam tendo um fluxo inspiratório > 1 L/s.

Nessa fase do estudo, em todas as etapas randomizadas com HFPPV e em ventilação mecânica com FR = 30 rpm, era calculado a PEEP intrínseca (auto-PEEP) e ajustado a PEEP extrínseca para que a PEEP_{total} fosse a mesma PEEP encontrada durante a fase de estabilização (PEEP – ADRSnet).

O volume corrente era ajustado para se atingir uma PaCO₂ de 60 mmHg (+/- 3 mmHg), que tinha que perdurar por três medidas consecutivas, para assim passar para etapa seguinte, lembrando-se de realizar a desconexão por 40 segundos entre uma etapa e outra.

4.11.2. Estratégia de ventilação mecânica *high-frequency positive-pressure ventilation* (HFPPV) associada à manobra de recrutamento alveolar e PEEP titulado pela TIE

Após a realização de todas as fases descritas acima (item 4.11.1), era realizado uma manobra de recrutamento alveolar (MRA), da mesma forma que a MRA realizada no início do protocolo, e em seguida o animal era ventilado na modalidade VCV, com FR = 60 rpm, FiO₂ de 1.0, fluxo de 1L/s, e PEEP titulada pela TIE.

O volume corrente era ajustado para se atingir uma PaCO₂ de 60 mmHg (+/- 3 mmHg), que tinha que perdurar por três medidas consecutivas nas

amostras de gasometria arterial, para assim passar para a etapa HFOV, sendo que antes o animal era desconectado do ventilador mecânico por 40 segundos.

4.11.3. Estratégia de ventilação mecânica *high-frequency oscillatory ventilation* - HFOV

Foi utilizado o ventilador Sensormedics 3100B. Os seguintes parâmetros eram ajustados: 5 Hertz, tempo inspiratório 33%, FiO₂ de 1.0; fluxo 30 L/min, pressão média de vias aéreas de 30 cmH₂O, e com uma amplitude de pressão (ΔP), inicialmente de 80 cmH₂O, a qual era conseqüentemente ajustada para se atingir uma PaCO₂ de 60 mmHg (+/- 3 mmHg), que devia perdurar por três medidas consecutivas. Não era feita nenhuma manobra de recrutamento alveolar.

4.12. Sacrifício e descarte de material

No final do experimento, a anestesia era aprofundada e a eutanásia dos animais era realizada com *bolus* de 10mL de cloreto de potássio 19,1%. Posteriormente, havia o descarte dos animais, conforme o protocolo recomendado pelo Biotério do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês ou conforme protocolo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.13. Análise da ventilação alveolar e mecânica pulmonar pela tomografia de impedância elétrica

Os dados de mecânica pulmonar foram obtidos através do monitor NICO2® conectado ao computador com um aplicativo desenvolvido no software LabView (National Instruments, EUA) que armazenava os dados de fluxo, volume corrente e pressão.

Para avaliarmos a distribuição da ventilação regional, utilizamos as imagens gravadas pela TIE e, posteriormente ao estudo, realizamos análise dessas imagens. Através do software da TIE, foi possível escolher as regiões de interesse (ROI do inglês “region of interest”) e obter dados de desvio padrão (variação da impedância elétrica em cada região escolhida). Para avaliação da ventilação regional, dividimos a imagem do pulmão em quatro regiões isogravitacionais e avaliamos o desvio padrão (variação de impedância elétrica) referentes entre as regiões 1 + 2 (superior) *versus* regiões 3 + 4 (inferior) (figura 7).

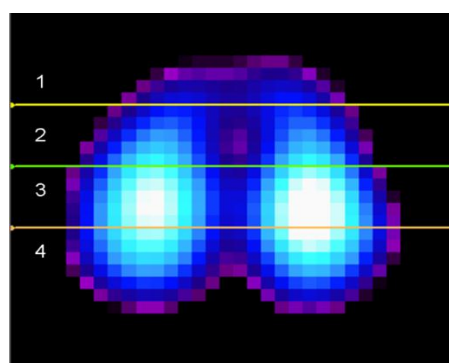


Figura 7 - Representação das regiões gravitacionais, utilizadas para avaliar a distribuição da ventilação e complacência regional pela tomografia de impedância elétrica

4.14. Análise estatística

As análises estatísticas e os gráficos foram realizados utilizando o programa SigmaPlot 12.0 (Systat Software, Inc. San Jose, California, EUA).

Para todas as variáveis quantitativas foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk que evidenciou uma distribuição não-paramétrica presente na maioria das variáveis, e por isso os dados são reportados como mediana (percentil 25% - 75%).

O teste de Wilcoxon signed-ranks foi utilizado para verificar a significância das diferenças encontradas antes e após a indução da lesão pulmonar e para comparar a distribuição da ventilação regional analisada pela TIE entre as regiões superior e inferior do pulmão. A fim de evitar um erro tipo II, foi utilizada uma correção de Bonferroni modificada para múltiplas comparações entre as regiões superior e inferior. Consequentemente, o P considerado significativo foi de 0.007 quando se comparou as regiões superior e inferior durante as diversas frequências respiratórias estudadas e 0.012 quando comparou o efeito das pausas inspiratórias e da manobra de recrutamento alveolar com a frequência respiratória de 60 respirações por minuto.

O comportamento das diversas variáveis contínuas em cada grupo foi comparado no tempo através da análise “ANOVA para medidas repetidas em ranks” (teste de Friedman) e após foi realizado uma análise *post-hoc* usando o teste de Student-Newman-Keuls.

A hipótese nula (ausência de efeito) foi rejeitada para um $P < 0.05$, sendo este considerado estatisticamente significante.

5. Resultados

Oito animais foram utilizados para estudar as nove estratégias ventilatórias testadas, sete estratégias em HFPPV, uma estratégia com frequência respiratória de 30 rpm e uma estratégia com HFOV.

O peso mediano dos oito animais foi de 34 (29,39) kg, a injúria pulmonar foi induzida utilizando 10 (7,16) litros de SF 0,9% durante lavagem pulmonar e posteriormente ventilação pulmonar lesiva durante 210 (140, 225) minutos, sendo que nenhum animal apresentou instabilidade hemodinâmica durante esse período.

Foi realizada uma lesão pulmonar importante em todos os animais, como demonstra a relação P/F, shunt pulmonar, complacência estática e resistência em vias aéreas obtidas no final da fase de preparação (fase basal) e os valores obtidos após indução da lesão pulmonar: 427 (368,473) vs 97 (67,130) mmHg ($P = 0.001$), 13 (12,15) vs 23 (16,32) % ($P = 0.016$), 27 (15,30) vs 12 (9,14) mL/cmH₂O ($P = 0.008$) e 8 (7,10) vs 18 (14,26) cmH₂O/L/sec ($P = 0.008$), respectivamente.

O tempo mediano despendido para obter a estabilização de PaCO₂ em cada etapa foi: com VT (6 mL/kg e FR = 35 rpm) = 60 (55,65) minutos, FR (30) = 45 (40,55) minutos, HFPPV (60) = 50 (40,75) minutos, HFPPV (90) = 50 (40,55) minutos, HFPPV (120) = 40 (40,60) minutos, HFPPV (150) = 50 (35,50)

minutos, HFOV = 65 (60,75) minutos, HFPPV (60 c/ P10%) = 40 (40,55) minutos, HFPPV (60 c/ P30%) = 45 (35,50) minutos e HFPPV (60 c/ MRA) = 40 (40, 45) minutos. As possíveis sequências com as diferentes estratégias ventilatórias randomizadas, conforme apresentado na metodologia, foram assim sorteadas: três vezes a sequência 1, duas vezes a sequência 2, uma vez a sequência 3 e duas vezes a sequência 4.

5.1. Estabilização com VT = 6mL/kg e FR = 35 rpm versus HFPPV = 60, 90, 120 ou 150 rpm

Durante o protocolo, observamos inicialmente que não foi possível a manutenção da PaCO₂ em níveis clinicamente aceitáveis (41) durante a fase de estabilização com VT = 6mL/kg e FR = 35 rpm, cujo valor mediano da PaCO₂ foi de 81 [77,94] mmHg *versus* 60 [58,61], 59 [59,60], 61 [60,62] e 60 [58,63] mmHg (P = 0.017), com HFPPV = 60, 90, 120 e 150, respectivamente, apresentando significância estatística em todas as etapas na análise *post-hoc* (figura 8).

Apesar de ter atingido durante a HFPPV um valor de PaCO₂ estatisticamente menor quando comparado a estabilização, foi possível com HFPPV uma redução progressiva do volume corrente conforme se aumentou a frequência respiratória: VT mediano de 5.2 [5.0,5.9], 4.7 [4.2,5.7], 4.3 [3.9,4.6] e 3.8 [3.6,4.3] mL/kg com HFPPV = 60, 90, 120 e 150, respectivamente (Figura 8), sendo que VT observado com HFPPV = 150 foi estatisticamente

significativamente menor que o VT observado em todas as outras etapas acima citadas ($P < 0.001$). Entre as diferentes etapas de HFPPV aqui citadas, foi possível uma redução progressiva da pressão de platô com aumento da frequência respiratória. O valor mediano da Pplatô na HFPPV = 60 rpm foi de 30 [28,32] cmH₂O, caindo até 27 [25,30] cmH₂O na HFPPV = 150 rpm ($P = 0.088$), e durante a estabilização (VT = 6 mL/kg) a pressão de platô ficou em 29 [26,31] cmH₂O (Figura 8), embora sem diferença estatística.

A pressão de distensão em vias aéreas ou pressão de distensão inspiratória (ΔP) teve comportamento semelhante à pressão de platô, sendo que seu valor foi de 16 [14,18] cmH₂O com HFPPV = 60 rpm e 13 [12,16] cmH₂O com HFPPV = 120 rpm, etapa esta que apresentou a menor mediana de ΔP entre as etapas de HFPPV aqui citadas, mas sem diferença estatística entre as mesmas (Figura 8).

Outros dados interessantes comparando HFPPV = 60, 90, 120 e 150 rpm *versus* estabilização com VT = 6 mL/kg e FR = 35 rpm são apresentados nas Tabelas 1 e 2, sendo importante salientar que não houve prejuízo na oxigenação durante HFPPV. O espaço morto respiratório (Vd/VT) aumentou progressivamente e as complacências estática e dinâmica diminuíram progressivamente com o aumento da frequência respiratória.

Como já era esperado, com aumento da frequência respiratória, os animais começaram a evoluir com pressão expiratória final positiva intrínseca,

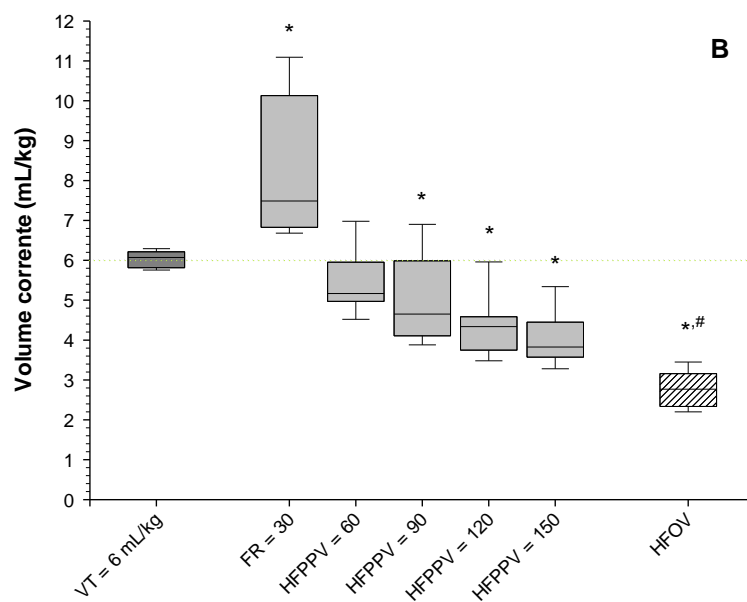
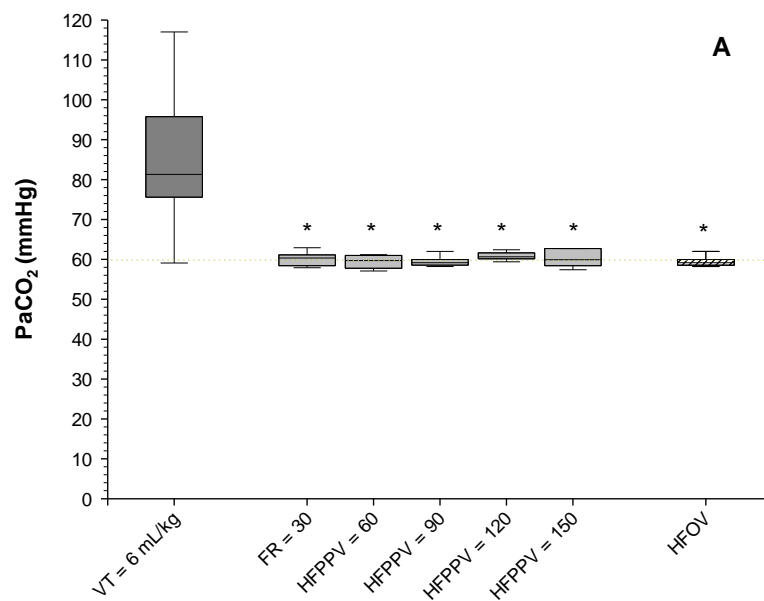
chegando a um nível significativo com HFPPV = 150, na qual a PEEPi foi de 2 [1,3] cmH₂O (P < 0.001).

A pressão média foi significativamente maior durante todas as fases de HFPPV quando comparadas com a fase de estabilização (P < 0.001) e o volume minuto bem como a relação entre tempo inspiratório e o tempo total do ciclo respiratório aumentaram progressivamente com o aumento da frequência respiratória (P < 0.001) (tabela 1).

Em relação às variáveis hemodinâmicas, observa-se que não houve comprometimento hemodinâmico durante HFPPV e a pressão média de artéria pulmonar foi significativamente menor na HFPPV do que durante a estabilização (Tabela 2).

Conforme ocorreu um aumento da frequência respiratória, a distribuição da ventilação foi se concentrando cada vez mais na região superior do pulmão quando comparado à região inferior (Figura 10).

A fase com VT = 6 mL/Kg e FR = 35 rpm, apresentou um pH arterial significativamente menor do que todas as fases de HFPPV (Tabela 2).



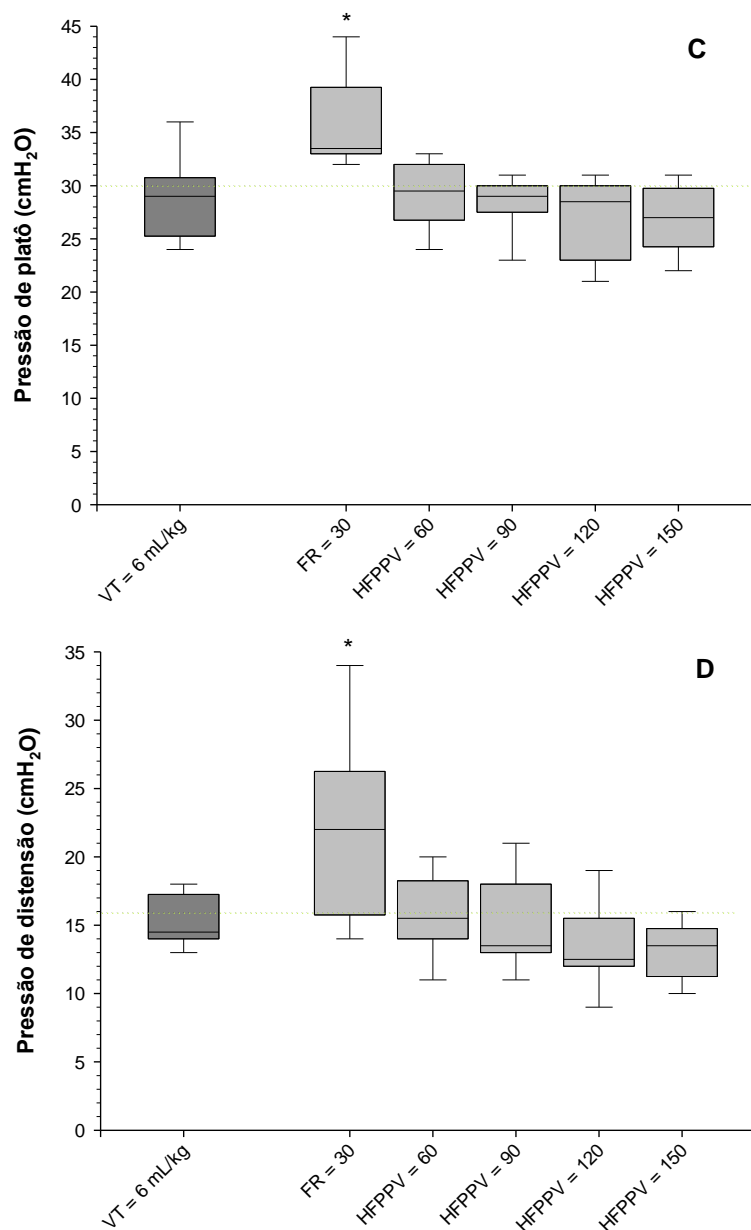


Figure 8: Variáveis respiratórias durante as estratégias ventilatórias testadas com 8 animais, incluindo HFOV. **Painel A** mostra a PaCO₂ (teste de Friedman, P = 0.011). **Painel B** mostra o volume corrente (teste de Friedman, P < 0.001). **Painel C** mostra a pressão de platô (teste de Friedman, P < 0.001). **Painel D** mostra a pressão de distensão em vias aéreas (teste de Friedman, P < 0.001).

VT, FR, HFPPV e HFOV significa volume corrente, frequência respiratória, ventilação de alta frequência com pressão positiva, ventilação oscilatória de alta frequência, respectivamente.

Os *whiskers* significam o P10th e P90th.

* Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs VT = 6 mL/kg

Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs HFPPV = 150

Tabela 1: Variáveis Respiratórias durante as estratégias ventilatórias testadas

Variável	VT=6mL/kg	FR=30	HFPPV=60	HFPPV=90	HFPPV=120	HFPPV=150	HFOV	Valor P [¶]
Relação P/F – mmHg	95 [87,105]	151 [117,181]*	141 [102,189]*	132 [95,169]*	111 [86,162]*	112 [90,171]*	193 [146,216]*.#	P = 0.003
Gradiente (A-a)O ₂	480 [465,493]	396 [383,452]*	427 [378,468]*	427 [394,466]	455 [406,481]	458 [394,478]	365 [350,420]*.#	P = 0.014
Ventilação minuto– L/min	6.9 [6.6,8.8]	8.7 [7.4,10.0]	11.1 [11.0,11.5]*	15.6 [14.0,17.5]*	18.6 [13.0,19.2]*	20.2 [19.5,21.3]*	27 [23.5,28.4]*.#	P < 0.001
Shunt - %	43 [41,45]	29 [26,34]*	34 [30,40]	31 [28,44]	34 [31,45]	38 [30,43]	27 [25,32]*.#	P = 0.003
Vd/Vt - %	52 (39,64)	59 (50,77)*	62 (45,69)*	62 (54,84)*	64 (50,82)*	74 (69,84)*	85 (80,95) *.*.#	P < 0.001
EtCO ₂ - mmHg	58 [52,60]	43 [32,47]*	41 [37,49]*	40 [30,45]*	40 [31,48]*	34 [28,36]*	27 [23,30]*.#	P < 0.001
C _{estatic} – mL/cmH ₂ O	12 [10,14]	12 [9,14]	10 [9,13]	10 [9,12]*	10 [7,11]*	9 [8,11]*	-----	P = 0.001
C _{din} – mL/cmH ₂ O	8 [7,9]	9 [6,10]	7 [6,9]	7 [6,8]	6 [5,7]*	6 [5,7]*	-----	P < 0.001
Resistência – cmH ₂ O/L/sec	8 [8,10]	10 [9,12]*	9 [8,9]*	9 [8,9]*	8 [8,11]*	9 [8,13]*	17[13,20]*.#	P < 0.001
PEEP total – cmH ₂ O	14 [11,17]	14 [10,17]	14 [10,17]	13 [10,16]	13 [10,17]	13 [10,17]	-----	P = 0.744
PEEP intrínseco – cmH ₂ O	0	0	0	0 [0,1]	0 [0,1]	2 [1,3]*	-----	P < 0.001
PEEP extrínseco – cmH ₂ O	14 [11,16]	14 [11,16]	13 [10,17]	13 [10,16]	13 [10,16]	12 [9,14]	-----	P < 0.001
Pressão de pico– cmH ₂ O	45 [44,48]	54 [47,58]*	44 [42,47]	44 [41,45]	41 [38,44]	41 [38,43]	59 [51,79]*.#	P < 0.001
Pressão média– cmH ₂ O	17 [15,20]	18 [16,22]*	18 [15,22]*	20 [18,23]*	20 [18,24]*	20 [17,23]*	29 [28,30]*.#	P < 0.001
Fluxo inspiratório – L/sec	1	1	1	1	1	1	-----	P = 1.000
T _{insp} /T _{tot} - %	15 [14,17]	19 [14,22]	24 [20,28]*	34 [30,37]*	38 [33,44]*	42 [37,49]*	56 [50,67]*.#	P < 0.001

VT, FR, HFPPV e HFOV significa volume corrente, frequência respiratória, ventilação de alta frequência com pressão positiva, ventilação oscilatória de alta frequência, respectivamente.

Outras abreviações: Vd/Vt – Espaço morto respiratório, EtCO₂ – medida do CO₂ expirado, C_{estatic} e C_{din} – complacência estática e dinâmica, PEEP = pressão expiratória final positiva e T_{insp}/T_{tot} – tempo inspiratório / tempo total do ciclo respiratório.

¶ O valor de P foi obtido através do teste de Friedman

* Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs VT = 6 mL/kg

Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs HFPPV = 150

Tabela 2: Variáveis hemodinâmicas e metabólicas dos oito animais durante as estratégias ventilatórias testadas

Variável	VT=6mL/kg	FR=30	HFPPV=60	HFPPV=90	HFPPV=120	HFPPV=150	HFOV	Valor P [¶]
Hemodinâmica								
FC - bpm	144 (125,165)	165 (124,182)	173 (144,181)	169 (130,189)	164 (128,196)	173 (142,196)	145 (122,155)	P = 0.210
IC - mL/kg/min	138 (128,153)	126 (121,145)	145 (120,169)	127 (115,158)	141 (118,166)	132 (116,168)	126 (101,142)	P = 0.363
VS - mL	28 (26,42)	27 (24,41)	27 (26,35)	26 (23,44)	27 (26,34)	30 (26,35)	31 (22,44)	P = 0.916
ISV - mL/kg	0.9 (0.8,1.0)	0.8 (0.7,1.2)	0.8 (0.8,1.0)	0.8 (0.7,1.1)	0.8 (0.7,0.9)	0.8 (0.7,1.1)	0.9 (0.7,1.2)	P = 0.878
PAm - mmHg	90 (75,107)	86 (75,112)	84 (72,97)	91 (77,100)	83 (70,112)	78 (69,105)	82 (72,98)	P = 0.320
PAPm - mmHg	43 (38,52)	34 (31,37)*	34 (28,36)*	36 (33,37)*	33 (30,47)*	38 (30,43)*	31 (30,40)*	P = 0.018
PVC - mmHg	9 (9,12)	8 (7,12)	8 (6,10)	9 (6,10)	8 (7,10)	9 (7,10)	11 (10,12) [#]	P = 0.017
POAP - mmHg	12 (11,15)	12 (11,15)	12 (9,14)	12 (10,14)	12 (10,15)	12 (10,15)	14 (12,17)	P = 0.042
SvO ₂ - mmHg	54 (47,70)	70 (49,79)	68 (48,71)	63 (48,66)	64 (43,74)	65 (55,73)	65 (50,75)	P = 0.140
IRVS - dinas.s ⁻¹ .(cm ⁶) ⁻¹ .kg	51.8 (41.8,56.4)	47.1 (39.8,65.6)	47.0 (35.0,50.9)	52.7 (36.7,61.4)	41.7 (33.4,63.6)	42.4 (28.8,66.5)	50.4 (31.6,55.8)	P = 0.558
IRVP - dinas.s ⁻¹ .(cm ⁶) ⁻¹ .kg	22.3 (17.5,25.7)	15.7 (13.0,16.8)	15.6 (10.9,17.7)	16.7 (13.9,17.7)	14.2 (12.4,20.8)	16.8 (12.0,20.7)	13.6 (10.9,18.2)	P = 0.133
ITSVE - (mL.mmHg)/kg.batim	1.0 (0.7,1.5)	0.8 (0.7,1.2)	0.7 (0.6,1.2)	0.9 (0.7,1.2)	0.8 (0.7,1.1)	0.8 (0.7,1.2)	1.0 (0.6,1.2)	P = 0.682
ITSVD - (mL.mmHg)/kg.batim	0.4 (0.3,0.6)	0.3 (0.2,0.3)	0.2 (0.2,0.4)	0.3 (0.2,0.4)	0.3 (0.2,0.4)	0.3 (0.2,0.5)	0.3 (0.1,0.3)	P = 0.032
DO ₂ - mL/min	427 (406,506)	430 (464,554)	519 (448,673)	495 (453,528)	458 (390,670)	470 (445,599)	433 (384,552)	P = 0.268
VO ₂ - mL/min	161 (116,211)	125 (112,227)	161 (118,228)	157 (103,248)	137 (118,229)	134 (122,176)	172 (127,207)	P = 0.940
TEO ₂ - %	35 (24,45)	33 (23,46)	32 (22,47)	37 (28,47)	31 (27,45)	27 (25,38)	35 (26,48)	P = 0.512
Animais com Nor - n(%)	0	0	1	0	1	1	1	
Nor dose - mcg/kg/min	0	0	2,4	0	2,9	2,9	3,2	
Metabólico								
SBE - mEq/L	-3.2 (-6.3,-0.7)	-1 (-3.0,3.9)*	-1.7 (-4.1,5.6)*	-1.3 (-3.9,4.2)*	-2.8 (-4.6,2.9)*	-1.5 (-4.5,3.8)*	-1.2 (-4.9,5.7)*	P = 0.038
Lactato - mEq/L	1.7 (1.1,2.1)	1.3 (0.8,1.7)	1.6 (0.8,2.0)	1.7 (1.1,2.0)	1.4 (1.0,1.9)	1.6 (0.9,2.3)	1.5 (1.1,1.8)	P = 0.762
pH	7.13 (7.08,7.2)	7.25 (7.24,7.33)*	7.25 (7.24,7.35)*	7.26 (7.23,7.33)*	7.27 (7.2,7.3)*	7.26 (7.21,7.34)*	7.25 (7.2,7.32)*	P = 0.002
Temperature - °C	38.6 (37.3,39.2)	39.7 (38.0,39.8)*	39.4 (37.6,39.6)*	39.2 (38.1,39.6)*	38.8 (37.6,39.6)*	39.0 (37.8,39.5)*	39.2 (38.1,39.8)*	P = 0.007
Fluído infundido - mL	180 (150,215)	300 (185,375)	150 (105,188)	162 (153,320)	150 (105,190)	200 (100, 315)	200 (163,215)	P = 0.316
Balanco hídrico - mL	-50 (-242,-5)	170 (101,278) [‡]	40 (-22,102)	100 (67,110)	60 (5,108)	40 (-58,88)	30 (-21,50)	P = 0.044

VT, FR, HFPPV e HFOV significa volume corrente, frequência respiratória, ventilação de alta frequência com pressão positiva, ventilação oscilatória de alta frequência, respectivamente. Outras abreviações: FC – frequência cardíaca, IC – índice cardíaco, VS – volume sistólico, PAm – pressão arterial média, PAPm – pressão média de artéria pulmonar, PCV – pressão venosa central, POAP – pressão de oclusão de artéria pulmonar, SvO₂ – saturação venosa mista de oxigênio, IRVS – índice de resistência vascular sistêmica, IRVP – índice de resistência vascular pulmonar, ITSVE – índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo, ITSVD – índice de trabalho sistólico de ventrículo direito, DO₂ - oferta de oxigênio, VO₂ - consumo de oxigênio, TEO₂ – taxa de extração de oxigênio, Nor – noradrenalina e SBE – excesso de bases standard.

¶ O valor de P foi obtido através do teste de Friedman

* Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs VT = 6 mL/kg

Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs HFPPV = 150

5.2. HFPPV = 60 versus FR = 30 rpm

Ao analisar os resultados dos oito animais, houve a estabilização da PaCO₂ no mesmo valor mediano de 60 mmHg em ambas as etapas, e a única diferença no ajuste da ventilação ocorreu na frequência respiratória sendo uma com 30 rpm e em outra com 60 rpm. Em ambas, todos os outros parâmetros foram iguais: mesmo ventilador mecânico, modo volume controlado, FiO₂ = 1.0, fluxo inspiratório = 1L/s, PEEPt 14 [10,17] cmH₂O, Entretanto, observamos importantes diferenças (Figura 8) nos resultados obtidos entre a FR = 30 rpm em VCV e a HFPPV = 60 rpm quando observamos os valores de volume corrente: 7.5 [6.9,9.8] vs 5.2 [5.0,5.9] mL/kg (P = < 0.001), pressão de platô: 34 [33,39] vs 30 [28,32] cmH₂O (P = < 0.001), pressão de distensão inspiratória: 22 [17,26] vs 16 [14,18] cmH₂O (P = < 0.001), respectivamente comparando a FR de 30 rpm vs FR de 60 rpm.

Observa-se ainda outras diferenças como um aumento significativo do espaço morto respiratório e diminuição significativa da pressão de pico em vias aéreas (Tabela 1) com o aumento da frequência respiratória de 30 para 60 rpm, sendo que em ambas as etapas as variáveis hemodinâmicas e metabólicas tiveram comportamento semelhante, exceto em um único animal aonde foi necessário o uso de droga vasoativa durante HFPPV = 60 rpm (Tabela 2).

5.3. HFPPV = 150 versus HFOV = 5 Hertz

Quando comparamos essas duas estratégias ventilatórias, que utilizam inclusive ventiladores mecânicos diferentes, tanto HFPPV = 150 quanto a HFOV = 5 Hertz obtiveram estabilização da PaCO₂: 60 [58,63] e 61 [60,63] mmHg, respectivamente, porém durante HFOV foi utilizado um volume corrente menor de 2.8 [3.2,2.3] vs 3.8 [3.6,4.3] mL/kg em HFPPV = 150 (P = < 0.001) (Figura 8). Tanto a pressão média em vias aéreas, quanto a pressão de pico foram significativamente maiores durante HFOV vs HFPPV = 150. (Tabela 1)

A estratégia de ventilação oscilatória de alta frequência apresentou diversos resultados de outras variáveis respiratórias com diferença estatística em relação tanto à HFPPV = 150 quanto também à estabilização com VT = 6 mL/kg e FR = 35 rpm, tais como melhores níveis de oxigenação, menor gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, menor shunt pulmonar, maior resistência em vias aéreas e sobretudo, maior espaço morto respiratório (Tabela 1).

Nenhuma variável hemodinâmica ou metabólica apresentou diferença estatística entre HFPPV = 150 rpm vs HFOV = 5 Hertz, embora o valor mediano da pressão média de artéria pulmonar ter sido mais baixa durante HFOV (Tabela 2).

A distribuição da ventilação durante HFOV foi mais homogênea entre a região superior e inferior do pulmão quando comparado a todas as fases de HFPPV e FR = 30, porém esse fenômeno pode ter ocorrido em virtude da maior pressão média em via aérea durante HFOV (Figura 10).

5.4. HFPPV = 60: com e sem pausa inspiratória, e associada à manobra de recrutamento alveolar e ajuste da PEEP titulado pela TIE

A figura 9 e a Tabela 3, apresentam os principais resultados comparando HFPPV = 60 sem pausa inspiratória, HFPPV = 60 com pausa de 10 % do tempo inspiratório (HFPPV = 60 c/ P10%), com pausa de 30 % do tempo inspiratório (HFPPV = 60 c/ P30%) e HFPPV = 60 associado à MRA sendo a PEEP utilizada exclusivamente nessa etapa a PEEP titulada pela TIE (PEEP – TIE), que inclusive foi significativamente maior que a PEEP_{total} das outras fases ($P = 0.005$), bem como, durante HFPPV = 60 c/RMA e PEEP titulada pela TIE, a relação P/F foi significativamente maior e o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e o Vd/Vt foi significativamente menor quando comparado com as outras etapas que utilizaram uma frequência respiratória de 60 rpm (Tabela 3).

Em relação aos dados hemodinâmicos, vale ressaltar que durante HFPPV = 60 c/MRA e PEEP – TIE, a PAP_m foi significativamente menor ($P = 0.040$), porém também foi significante menor o índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD) durante esta etapa quando comparada em relação às outras etapas com HFPPV = 60 sem MRA e com PEEP – ARDSnet.

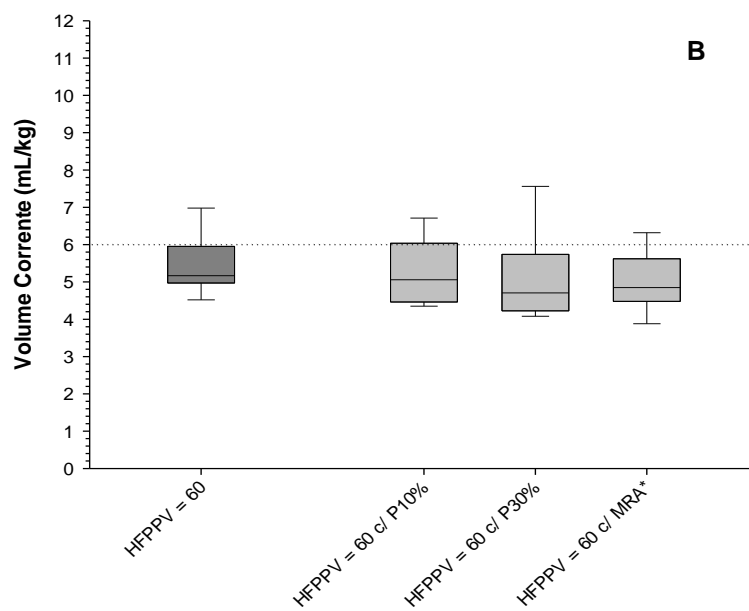
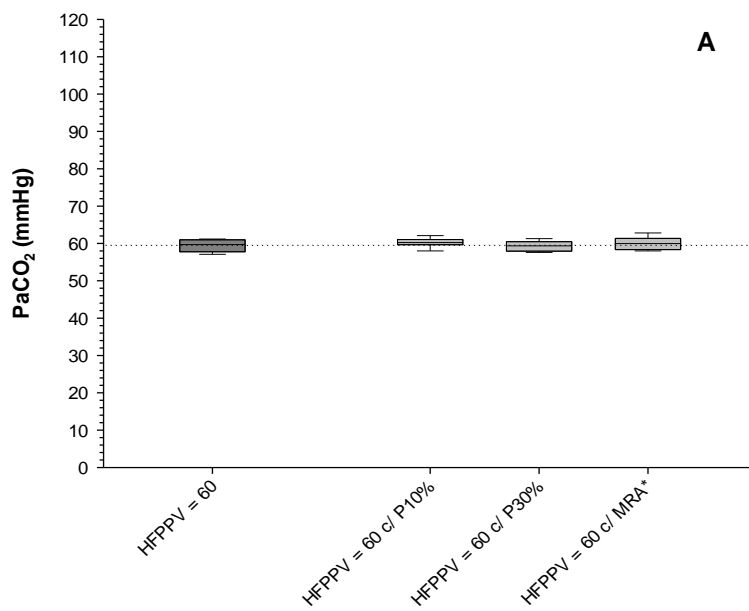
A realização de pausa no tempo inspiratório apresentou como única diferença um maior fluxo inspiratório, que foi significante maior quando comparado com as etapas sem pausa inspiratória. As variáveis metabólicas não

apresentaram nenhuma diferença estatística quando comparamos todas as etapas com HFPPV = 60 rpm (Tabela 3).

Ainda comparando apenas as quatro estratégias que utilizaram a frequência respiratória de 60 rpm, observa-se que todas conseguiram estabilizar a PaCO₂ em valores muito semelhantes sendo a mediana da pressão parcial de dióxido de carbono arterial entre 59 a 60 mmHg nessas etapas, com pressão de platô com mediana de 30 cmH₂O em todas as fases com HFPPV = 60 rpm e volume corrente muito semelhantes: 5.2 [5.0,5.9], 5.1 [4.5,6.0], 4.7 [4.2, 5.7] e 4.8 [4.5,5.6] mL/kg (P = 0.092) durante as fases de HFPPV = 60, HFPPV = 60 c/ P10%, HFPPV = 60 c/ P30% e HFPPV = 60 c/ MRA + PEEP – TIE, respectivamente.

Entretanto, durante a HFPPV = 60 c/ MRA + PEEP – TIE, a pressão de distensão de vias aéreas foi significativamente menor em relação às outras etapas com a FR = 60, com os respectivos valores: 16 [14,18], 15 [13,18], 14 [13,15] e 13 [10,13] cmH₂O (P = 0.009) durante as fases de HFPPV = 60, HFPPV = 60 c/ P10%, HFPPV = 60 c/ P30% e HFPPV = 60 c/ MRA + PEEP – TIE, respectivamente.

A distribuição da ventilação alveolar foi mais homogênea durante HFPPV = 60 associado à manobra de RMA e PEEP titulada, quando comparado às outras estratégias com frequência respiratória de 60 respirações por minuto (Figura 10).



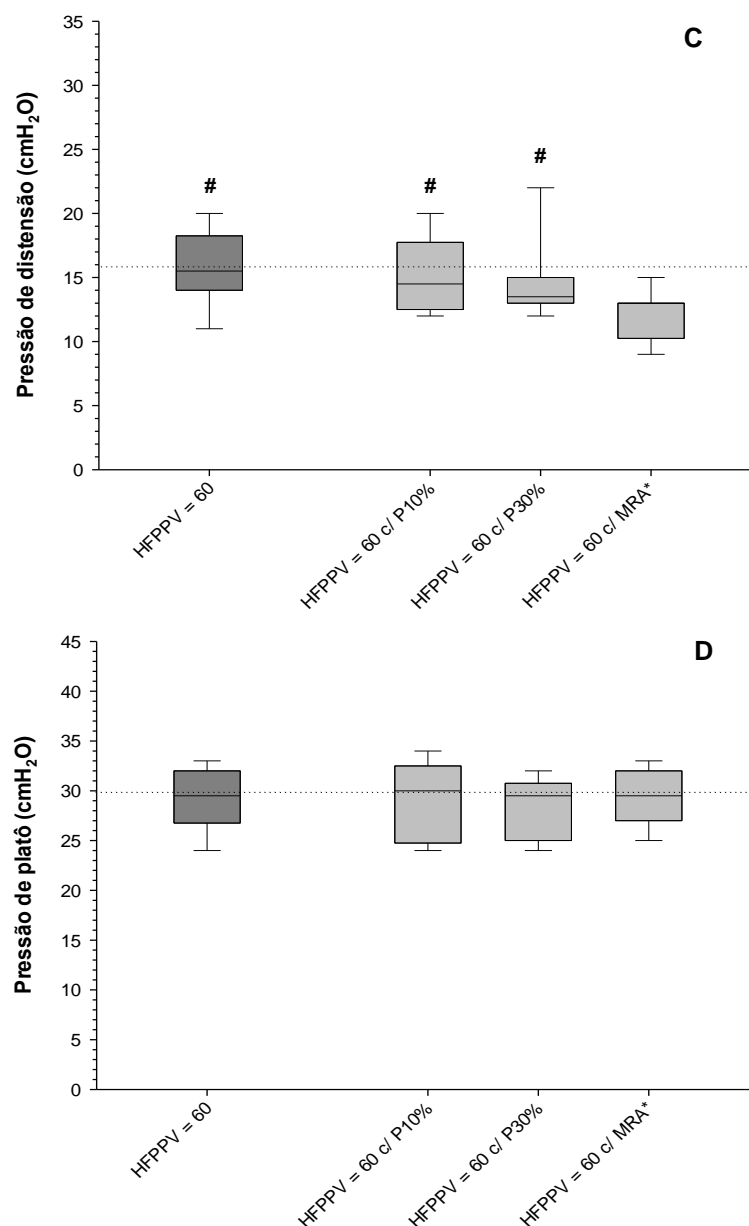


Figure 9: Variáveis respiratórias durante HFPPV = 60, com e sem pausa inspiratória e após manobra de recrutamento alveolar mais PEEP titulada pela tomografia de impedância elétrica. **Painel A** mostra a PaCO₂ (teste de Friedman, P = 0.522). **Painel B** mostra o volume corrente (teste de Friedman, P = 0.092). **Painel C** mostra a pressão de distensão em vias aéreas (teste de Friedman, P = 0.009). **Painel D** mostra a pressão de platô (teste de Friedman, P = 0.847).

HFPPV significa ventilação de alta frequência com pressão positiva.

P10% e P30% significa pausa inspiratória estática de 10 e 30% do tempo inspiratório respectivamente.

MRA* significa manobra de recrutamento alveolar.

Os *whiskers* significam o P10th e P90th.

Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs HFPPV = 60 c/ MRA

Tabela 3: Características respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas dos animais durante HFPPV = 60 com e sem pausa inspiratória e com manobra de recrutamento alveolar.

Variáveis	HFPPV=60	HFPPV=60 c/ P10%	HFPPV=60 c/ P30%	HFPPV=60 c/ MRA	Valor P [¶]
Respiratória					
Relação P/F – mmHg	141 (102,189)	124 (90,179)	140 (100,165)	213 (203,271)*	P = 0.001
Gradiente (A-a)O ₂	427 (378,468)	444 (389,479)	431 (406,467)	356 (254,364)*	P = 0.002
Ventilação minuto– L/min	11.1 (11.0,11.5)	10.5 (9.5,13.6)	11.2 (9.7,12.9)	10.4 (8.9,11.7)	P = 0.093
Shunt - %	34 (30,40)	35 (29,42)	31 (26,42)	29 (25,31)	P = 0.272
Vd/Vt - %	62 (45,69)	54 (39,65)	62 (47,73)	40 (24,46)*	P = 0.002
EtCO ₂ - mmHg	41 (37,49)	46 (40, 53)	41 (35,49)	54 (51,62)*	P = 0.002
C _{estatic} – mL/cmH ₂ O	10 (9,13)	11 (9,13)	12 (10,13)	12 (11,15)	P = 0.070
C _{din} – mL/cmH ₂ O	7 (6,9) [#]	4 (4,6)	5 (4,6)	8 (6,9)*	P < 0.001
Resistência – cmH ₂ O/L/sec	9 (8,9) ^{#, §}	11 (9,13)	11 (9,13)	8 (8,9) [#]	P < 0.001
PEEP total – cmH ₂ O	14 (10,17)	13 (10,16)	13 (10,17)	17 (16,19)*	P = 0.005
PEEP intrínseco – cmH ₂ O	0	0 (0,1)	0 (0,1)	0	P = 0.081
PEEP extrínseco – cmH ₂ O	13 (10,17)	13 (10,17)	13 (10,16)	17 (16,19)	P = 0.098
Fluxo inspiratório – L/sec	1 [#]	1.68 (1.41,2.01)	1.58 (1.30,1.87)	1 [#]	P = 0.006
T _{insp} /T _{tot} - %	24 (20,28)	27 (25,31)	33 (27,35)*	25 (19,27)	P = 0.001
Hemodinâmica					
FC – bpm	173 (144,181)	167 (144,189)*	155 (128,187)	147 (134,172)	P = 0.029
IC - mL/kg/min	145 (120,169)	139 (112,166)	139 (122,153)	128 (115,167)	P = 0.704
VS – mL	27 (26,35)	26 (24,34)	28 (24,40)	29 (27,38)	P = 0.522
ISV - mL/kg	0.8 (0.8,1.0)	0.8 (0.7,1.0)	0.8 (0.9,1.1)	0.8 (0.8,1.2)	P = 0.522
PAm – mmHg	84 (72,97)	83 (72,110)	85 (72,110)	79 (67,112)	P = 0.927
PAPm – mmHg	34 (28,36)	35 (30,39)	35 (32,40)	28 (26,31)*	P = 0.040
PVC – mmHg	8 (6,10)	9 (7,9)	9 (6,11)	10 (9,12)*	P = 0.006
POAP – mmHg	12 (9,14)	12 (10,14)	12 (10,15)	12 (10,14)	P = 0.920
SvO ₂ – mmHg	68 (48,71)	68 (41,77)	63 (54,78)	66 (53,81)	P = 0.248
IRVS – dinas.s ⁻¹ .(cm ⁵) ⁻¹ .kg	47 (35,51)	45 (33,62)	47 (35,62)	47 (29,63)	P = 0.930
IRVP – dinas.s ⁻¹ .(cm ⁵) ⁻¹ .kg	16 (11,18)	15 (11,18)	15 (13,17)	11 (7,14)*	P = 0.041
ITSVE – (mL.mmHg)/kg.batim	1.3 (1.0,2.1)	2.3 (1.7, 3.1)	2.1 (1.8,3.1)	2.4 (1.4,3.1)	P = 0.717
ITSVD – (mL.mmHg)/kg.batim	0.2 (0.2,0.4)	0.2 (0.2, 0.4)	0.3 (0.2,0.4)	0.2 (0.1,0.1)*	P = 0.003
DO ₂ - mL/min	519 (448,673)	484 (467,588)	488 (389,606)	546 (468,590)	P = 0.789
VO ₂ - mL/min	161 (118,228)	143 (137,228)	133 (75,230)	199 (101,207)	P = 0.717
TEO ₂ - %	32 (22,47)	28 (24,49)	34 (20,42)	36 (21,43)	P = 0.930
Animais com Nor – n(%)	1	1	0	1	
Nor dose - mcg/kg/min	2,4	2,4	0	2,4	
Metabólico					
SBE – mEq/L	-1.7 (-4.1,5.6)	-1.8 (-5.2,3.8)	-0.4 (-3.7,5.7)	0.2 (-4.2,5)	P = 0.920
Lactato – mEq/L	1.6 (0.8,2.0)	1.5 (1.1,1.8)	1.7 (1.1,2.0)	1.5 (0.9,2.5)	P = 0.942
pH	7.25 (7.24,7.35)	7.25 (7.21,7.32)	7.26 (7.23,7.35)	7.28 (7.23,7.34)	P = 0.801
Temperature – °C	39.4 (37.6,39.6)	39.2 (37.9,39.6)	39.0 (38.3,39.6)	39.7 (38.1,39.6)	P = 0.146

Fluído infundido – mL	150 (105,188)	150 (128,200)	150 (140,200)	130 (98,238)	P = 0.568
Balanço hídrico – mL	40 (-22,102)	50 (37,220)	20 (-15,102)	50 (8,76)	P = 0.635

HFPPV, HFPPV c/P e HFPPV c/MRA significa ventilação de alta frequência com pressão positiva, ventilação de alta frequência com pressão positiva e com pausa inspiratória, ventilação de alta frequência com pressão positiva e com manobra de recrutamento alveolar, respectivamente.

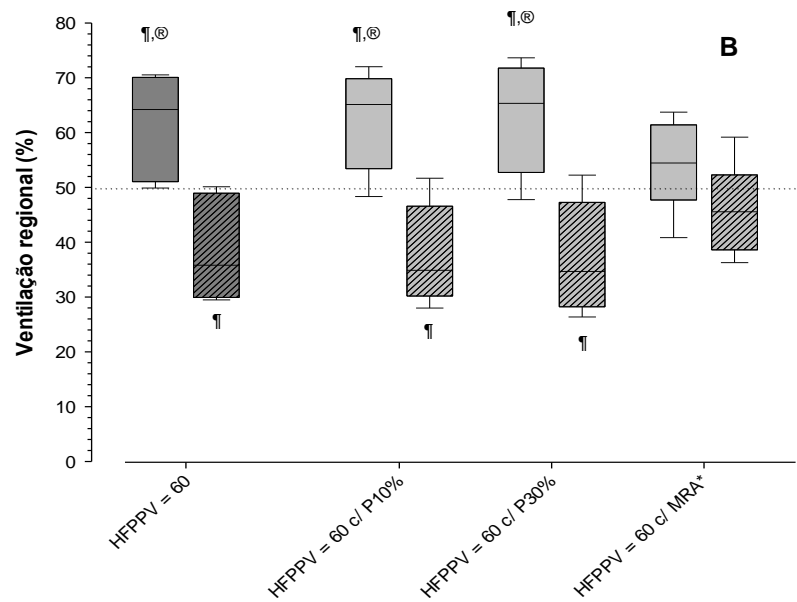
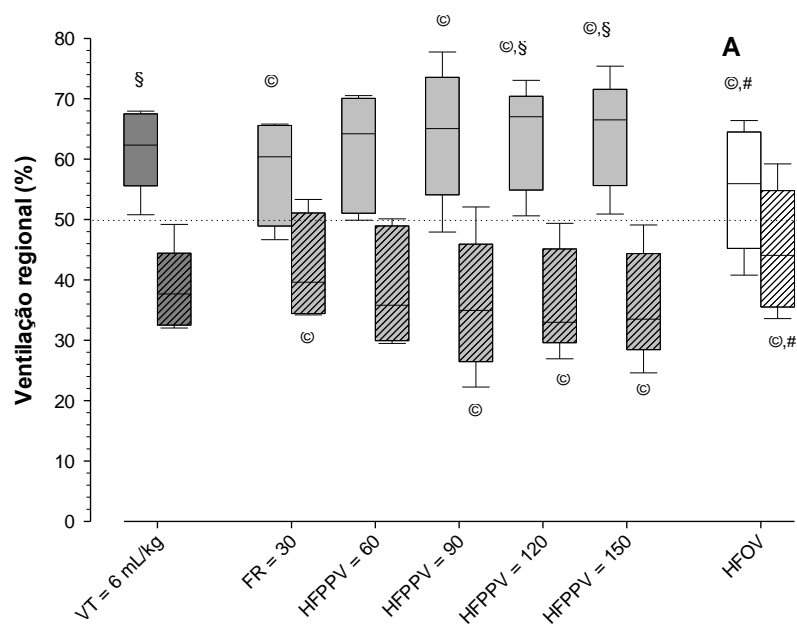
Outras abreviações: Vd/Vt – Espaço morto respiratório modificado, EtCO₂ – pressão final do CO₂ expirado, C_{estatic} e C_{din} – complacência estática e dinâmica, PEEP = pressão expiratória final positiva, T_{insp}/T_{tot} – tempo inspiratório / tempo total do ciclo respiratório, FC – frequência cardíaca, IC – índice cardíaco, VS – volume sistólico, PAm – pressão arterial média, PAPm – pressão média de artéria pulmonar, PCV – pressão venosa central, POAP – pressão de oclusão de artéria pulmonar, SvO₂ – saturação venosa mista de oxigênio, IRVS – índice de resistência vascular sistêmica, IRVP – índice de resistência vascular pulmonar, ITSVE – índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo, ITSVD – índice de trabalho sistólico de ventrículo direito, DO₂ - oferta de oxigênio, VO₂ - consumo de oxigênio, TEO₂ – taxa de extração de oxigênio, Nor – noradrenalina e SBE – excesso de bases standard.

¶ O valor de P foi obtido através do teste de Friedman

* Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs outras

Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs HFPPV = 60 c/ P10% and vs HFPPV = 60 c/ P30%

§ Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, P < 0.05 vs HFPPV = 60 c/ MRA



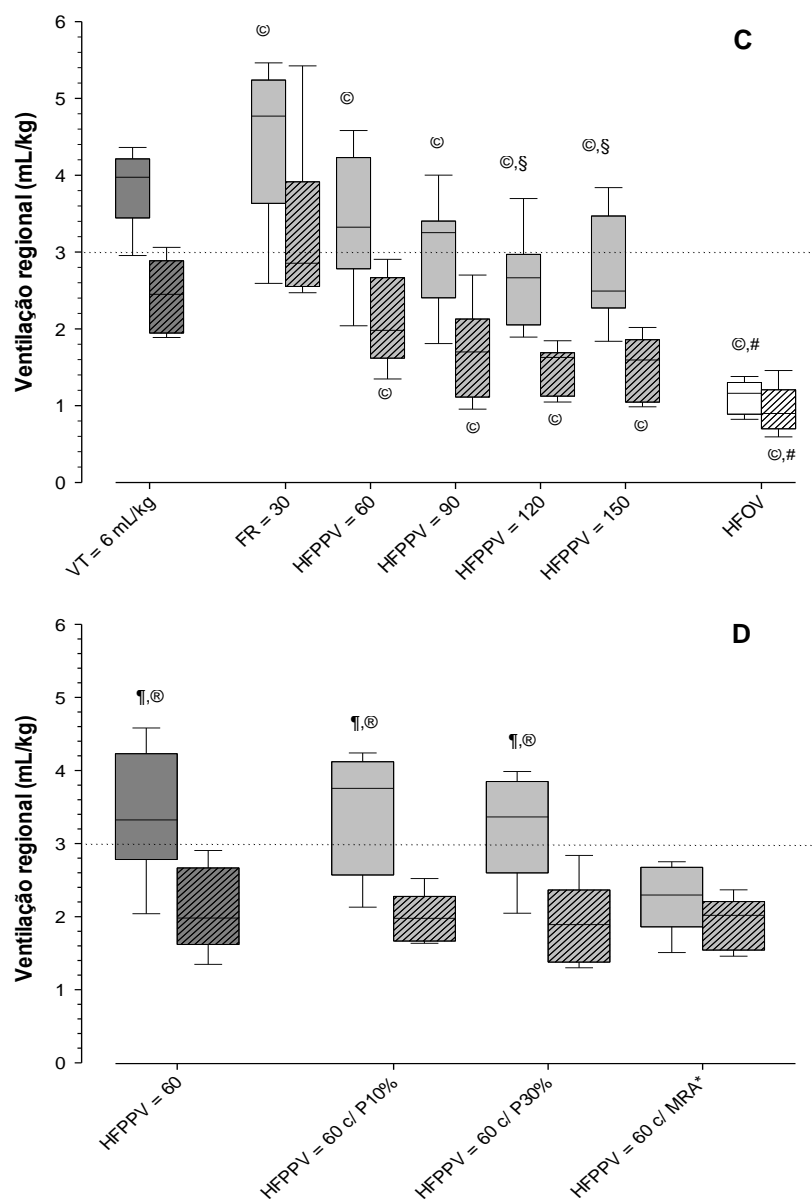


Figura 10: Ventilação Regional (distribuição de ar superior e inferior) dos animais medida através da tomografia de impedância elétrica durante as estratégias ventilatórias estudadas. **Painel A** - distribuição da ventilação relacionada ao volume corrente (VT) da região de interesse (ROI) entre as diversas frequências testadas; **Painel B** - distribuição da ventilação relacionada ao VT da (ROI) entre as FR de 60 rpm com e sem pausas inspiratórias e após RMA com titulação da PEEP; **Painel C** - VT por kg das regiões superior e inferior durante as diversas frequências testadas e **Painel D** - VT por kg das regiões superior e inferior entre as FR de 60 rpm com e sem pausas inspiratórias e após RMA com titulação da PEEP.

Os whiskers significam o P10th e P90th.

Caixas listradas representam as regiões (inferiores) gravitacionais dependentes.

Caixas não listradas representam as regiões (superiores) não-gravitacionais dependentes.

© (teste de Friedman, $P < 0.001$). Student-Newman-Keuls análise *post-hoc*, $P < 0.05$ vs VT = 6 mL/kg

(teste de Friedman, $P < 0.001$). Student-Newman-Keuls análise *post-hoc*, $P < 0.05$ vs HFPPV = 150

§ teste de Wilcoxon, $P < 0.007$ (correção de Bonferroni para múltiplas comparações) vs inferior

¶ (teste de Friedman, $P = 0.014$). Student-Newman-Keuls' análise *post-hoc*, $P < 0.05$ vs HFPPV = 60 c/ MRA*

© teste de Wilcoxon, $P < 0.012$ (correção de Bonferroni para múltiplas comparações) vs inferior

6. Discussão

O estudo confirmou nossa principal hipótese que durante uma ventilação mecânica protetora de um modelo animal com SDRA severo, o emprego de uma ventilação de alta frequência respiratória com pressão positiva realizada com um ventilador convencional, no caso Servo-300, permitiu uma redução maior no volume corrente, mantendo a PaCO_2 em valores clinicamente aceitáveis, e além desse potencial benefício, foi ainda possível uma redução significativa na pressão de platô e na pressão de distensão de vias aéreas com o aumento da frequência respiratória, sendo que não foi observado um comprometimento hemodinâmico significativo e nem prejuízo nos níveis de oxigenação quando os animais foram ventilados com a $\text{FiO}_2 = 1$.

Embora, sabemos que a ventilação mecânica (VM) constitua o principal suporte no tratamento dos pacientes vítimas de SDRA, atualmente é bem estudado e reconhecido a lesão pulmonar induzida pela ventilação (LPIV) que constitui um importante mecanismo promotor de disfunção de múltiplos órgãos e conseqüente óbito (29). Um dos principais mecanismos indutores de LPIV é o uso de altos volumes correntes. Clássico estudo do Dr. Dreyfuss (27) analisou critérios de injúria pulmonar avaliando edema pulmonar e aumento da permeabilidade da microvasculatura pulmonar, tal trabalho foi realizado em ratos saudáveis, que foram submetidos a três tipos de VM diferentes: com baixo ou alto volume corrente, porém com mesmo valor de pressão inspiratória (P_{insp}) =

45 cmH₂O, e outro grupo com altos VTs, porém com pressões negativas em vias aéreas, utilizando neste grupo pulmões de aço, sendo evidenciado que o tipo de VM que causou menos edema pulmonar e conseqüentemente menos LPIV, foi a estratégia ventilatória com baixo volume corrente, mesmo quando se usou altas pressões, e embora a estratégia com altas pressões e altos volumes correntes tenha sido a mais indutora de edema pulmonar, a ventilação com baixa pressão e alto VT foi mais lesiva do que a estratégia que limitou VT e não P_{insp}, parecendo ser mais benéfico então limitar o volume corrente do que pressões em vias aéreas.

Outro estudo em ratos (85), em que se testou a hipótese que uma redução progressiva do volume corrente poderia levar a diminuição da lesão em epitélio alveolar e à barreira endotelial, foi realizado induzindo lesão pulmonar via infusão de ácido clorídrico e foram testadas quatro tipos de estratégias ventilatórias: com VT de 12 mL/kg, de 6 mL/kg e de 3 mL/kg, mantendo fixo a PEEP = 10 cmH₂O em três grupos e apenas em um grupo que utilizou VT de 12 mL/kg optou por diminuir a PEEP de 10 para 5 cmH₂O, com o intuito de limitar lesão pulmonar por aumento de pressões em vias aéreas, a FR foi ajustada para manter pH entre 7,3 a 7,45. Foi observado um acúmulo progressivo de água no pulmão com o aumento da VT: 210 µL/h, 310 µL/h até 690 µL/h com VT de 3, 6 e 12 mL/kg, respectivamente. O valor plasmático de RTI40, marcador de lesão do pneumócito tipo I, foi progressivamente menor com a diminuição do volume corrente, com queda de 33% quando comparados os

grupos VT = 3 mL/kg *versus* VT = 6mL/kg (P < 0.05), além de ter sido observado melhores índices de *clearance* do fluído alveolar com a redução progressiva do VT, demonstrando pelo menos neste estudo, que uma redução do VT de 6 para 3 mL/kg promoveu uma proteção adicional a microestrutura pulmonar, com menor lesão em epitélio alveolar, sendo que em ambos os grupos, com VT de 3 e VT de 6mL/kg, os sinais de lesão endotelial foram parecidos porém significativamente menores que nos dois grupos ventilados com VT = 12 mL/kg. Vale ressaltar que o grupo de animais ventilados com VT = 3 mL/kg tiveram uma menor pressão de platô e maior frequência respiratória, com significância estatística quando comparado com o grupo de ratos ventilados com VT = 6 mL/kg: 16 vs 21 cmH₂O e 167 vs 70 rpm, respectivamente.

Em revisão da Cochrane (86) sobre benefício de uma estratégia de VM com VT baixa *versus* VT alta, o autor sugere que há evidência que demonstre benefício em redução de mortalidade em 28 dias e redução da mortalidade hospitalar quando se utiliza uma VM com baixo volume corrente, já uma análise de subgrupos evidenciou-se que pacientes ventilados com uma estratégia com VT ≤ 7 mL/kg de peso medido e Pplatô > 31 cm H₂O ainda se mantinha esse benefício (n=1009), já no grupo em que a pressão de platô ficou < 31 cm H₂O (n=288), o uso de VT ≤ 7 mL/kg de peso medido ou VT convencional (em torno de 10 mL/kg de peso medido) não apresentou diferença estatística significativa na taxa de mortalidade. Entretanto, o autor desta revisão sugere que VM com

VT baixo na melhor das hipóteses é melhor que uma VM com VT alta, e na pior das hipóteses ambas as estratégias são semelhantes, já a VM com VT alta na melhor das hipóteses é tão efetiva quanto a VM com VT baixa, e na pior das hipóteses a VM com VT alta é associada a aumento de mortalidade.

Em estudo clínico, no qual 30 pacientes com SDRA foram avaliados (87) observou-se que em 1/3 destes pacientes, mesmo com a aplicação de uma ventilação dita como protetora, ou seja, com $VT = 6\text{mL/kg}$ pelo peso predito e $P_{\text{platô}} < 30\text{ cmH}_2\text{O}$, ocorreu hiperdistensão pulmonar avaliado pelo tomografia de tórax, com liberação de maior quantidade de citocinas inflamatórias, sugerindo que esses pacientes mais graves poderiam se beneficiar de volumes correntes ainda menores que 6mL/kg de VT calculado pelo peso predito.

Entretanto, apesar de ser reconhecido que uma diminuição do volume corrente pode trazer benefícios por menor indução de LPIV, um dos possíveis efeitos potencialmente adverso dessa técnica de redução do volume corrente seria o aparecimento de uma acidose respiratória (88). Publicação do Dr.Hager (89) sugere que há um benefício em diminuir o VT, independente do valor da pressão de platô, entretanto esse mesmo autor cita não sugerir uma estratégia ventilatória com $VT < 6\text{ mL/kg}$ de peso predito, devido aos possíveis efeitos deletérios de uma hipercapnia importante, tais como hipertensão intracraniana, hipertensão pulmonar, depressão da contratilidade miocárdica, diminuição do fluxo renal, e liberação de catecolaminas (90, 91). Há trabalho na literatura que demonstrou prejuízo na oxigenação e formação de maior shunt pulmonar (90)

quando se instituiu uma estratégia com diminuição do VT de 10 para 6 mL/kg e consequente aumento da PaCO₂ de 45 para 67 mmHg. Em contrapartida, estudo do Dr. Carvalho (43) evidenciou que uma estratégia ventilatória com uso de baixo VT e consequente hipercapnia levava a aumento da pressão média de artéria pulmonar e um estado hiperdinâmico agudo nos pacientes, porém com atenuação progressiva de tais efeitos durante as primeiras 36 horas após início da hipercapnia e sem maiores consequências hemodinâmicas ou comprometimento renal. Estudo clássico, publicado em 1990, (41) demonstrou benefício de uma estratégia ventilatória com conceitos de ventilação protetora, com limitação da pressão inspiratória, se possível para < 30 cmH₂O, e no máximo com P_{isnp} até 40 cmH₂O, mesmo que fosse para isso necessário diminuir VT e aumentar FR, esse mesmo trabalho promoveu o conceito da hipercapnia permissiva na condução dos pacientes com SDRA, sendo que o valor médio da PaCO₂ foi de 59 mmHg nos pacientes que sobreviveram e foram ventilados com essa técnica, resultando em uma mortalidade de 16%, muito menor do que a mortalidade prevista para esse grupo pelo APACHE II, evidenciando-se que um valor de PaCO₂ = 60 mmHg é clinicamente aceitável (92) com potenciais benefícios hemodinâmicos e respiratórios (43, 93). No nosso estudo, começando com uma PaCO₂ de 81 [79,92] mmHg, em animais com SDRA severa e ventilados com FR = 35 rpm e VT = 6 mL/kg, conseguimos a redução do volume corrente para 3.8 [3.7,4.2] mL/kg e estabilização da PaCO₂ para 60 [58,63] mmHg apenas com o aumento da frequência respiratória até 150 rpm.

Embora exista estudo na literatura (94) demonstrando que o aumento da frequência respiratória pode levar a aumento de índices de lesão pulmonar, vale salientar que esse trabalho comparou, utilizando pulmões isolados e perfundidos de ratos, três estratégias ventilatórias: uma com $FR = 20$ rpm e $P_{insp} = 20$ cmH₂O, uma com $FR = 3$ rpm e $P_{insp} = 35$ cmH₂O e outra com $FR = 20$ rpm e $P_{insp} = 35$ cmH₂O, sendo que a ventilação que apresentou sinais de maior lesão pulmonar foi a ventilação com alta frequência ventilatória mas também altas pressões inspiratórias em vias aéreas, além de altos volumes correntes, fato que não ocorreu em nosso estudo, pelo contrário, conseguimos redução progressiva da pressão de pico em vias aéreas e do VT com o aumento progressivo da frequência respiratória, sendo que esse mesmo estudo (94) evidenciou que a ventilação com frequência respiratória mais alta ($FR = 20$) porém menor pressão inspiratória ($P_{insp} = 20$ cmH₂O) foi a ventilação com menores sinais de lesão pulmonar, assim demonstrando que mais importante do que limitar a frequência respiratória seja limitar as pressões e volume em vias aéreas.

Há ainda evidência na literatura que o aumento da frequência respiratória leve a diminuição da complacência estática pulmonar (94), fato que também ocorreu em nosso estudo bem como diminuição progressiva da complacência dinâmica com o acréscimo progressivo na FR (Tabela 1), acontecimento que provavelmente se sucedeu devido ao padrão da distribuição da ventilação alveolar regional, com diminuição progressiva do volume corrente incidindo principalmente na ventilação das regiões gravitacionais dependentes (Figura 10

– Painel C), apesar de uma redução menos acentuada na ventilação das regiões não gravitacionais dependentes, sendo que esse padrão de distribuição da ventilação resulta numa distribuição mais anterior da ventilação com menor distensão pulmonar global e assim provável efeito protetor. Há evidência na literatura (95) que quanto menor a complacência pulmonar pior o efeito de altos VTs em produzir edema pulmonar, entretanto apesar de a complacência pulmonar ter diminuído e o V_d/V_t ter aumentado com o aumento da FR durante HFPPV, conseguimos diminuir o VT e estabilizar a $PaCO_2$, provavelmente devido ao aumento da importância dos mecanismos de convecção em produzir uma ventilação efetiva durante HFPPV (55).

Outro possível efeito nocivo do uso de baixos volumes correntes seria a lesão por abertura e fechamento de vias aéreas terminais, porém estudo recente (96), utilizando a tomografia por emissão de prótons para estudar o metabolismo em pacientes com SDRA, evidenciou que as aéreas pulmonares aonde ocorriam um fenômeno de recrutamento-derecrutamento cíclico não apresentavam maior metabolismo do que as regiões continuamente colapsadas, questionando o conceito de lesão por atelectrauma ao se utilizar baixos volumes correntes.

Importante ressaltar que os principais ensaios clínicos em SDRA, testaram estratégias ventilatórias limitando a frequência respiratória até 35 respirações por minuto (21, 22, 46, 52, 53, 97) e caso ocorresse uma acidemia

importante era permitido aumento do volume corrente e/ou uso de bicarbonato de sódio, fato não necessário no nosso estudo.

Há estudos na literatura mostrando que o uso de altas frequências respiratórias e baixos VTs, como na HFOV, proporciona menor lesão pulmonar e menor resposta inflamatória (64, 65, 98), conseqüentemente a redução no estiramento pulmonar parece ser uma importante medida de proteção ao tecido pulmonar; assim apesar de ser possível o uso de baixas frequências respiratórias através da utilização de altos volumes correntes, o aumento da FR pode constituir uma manobra potencialmente protetora por permitir a aplicação de baixos VTs, evitando a estiramento pulmonar e ainda permitindo uma ventilação alveolar efetiva.

A HFOV constitui um dos tipos de estratégia ventilatória de alta frequência, sendo a mesma já mais estudada e aceita para o suporte de pacientes com SDRA (70) do que a HFPPV. Recente meta-análise (99) que incluiu oito estudos randomizados, totalizando 419 pacientes adultos ou pediátricos, demonstrou redução de mortalidade, quando se utilizou HFOV *versus* ventilação convencional, risco relativo para ocorrência de mortalidade de 0.77 (95% de intervalo de confiança, 0.61 - 0.98), além de menor taxa de falência terapêutica incluindo hipoxemia refratária com risco relativo de 0.67 (95% de intervalo de confiança, 0.46 - 0.99).

A aplicação da estratégia de HFPPV utilizando-se aparelhos convencionais é pouco investigada, sobretudo em pacientes adultos com SDRA

e não há trabalhos na literatura que comparem este modelo ventilatório em relação à HFOV, conseqüentemente decidimos estudar e comparar as duas estratégias. Os resultados, deste estudo, mostram que a HFOV = 5 Hertz foi capaz de estabilizar a PaCO₂ com volumes correntes menores do que todas as etapas de HFPPV (Figura 8). A pressão média da HFOV foi significante maior do que em relação às outras estratégias, pois foi ajustada em 30 cmH₂O no ventilador da HFOV. Essa Pmédia maior, durante HFOV, pode explicar os melhores índices de oxigenação que essa modalidade apresentou em nosso estudo (Tabela 1).

Como era esperado (100), houve o fenômeno de aprisionamento de gás (*gas trapping*) e conseqüente aparecimento de PEEPi durante HFPPV = 150, entretanto a quantidade mensurada com a técnica de oclusão da válvula expiratória não foi clinicamente relevante (Tabela 1), sendo que a PEEP total foi a mesma durante todas as etapas da HFPPV, exceto durante HFPPV = 60 com MRA e PEEP – TIE (Tabela 1 e 3).

Há possíveis limitações em relação ao uso de HFOV (101): potencial comprometimento hemodinâmico, o que não foi demonstrado em importante *trial* (70), e experiência de outro grupo canadense (102) demonstrou não ser frequente tal complicação, assim como não foi em nosso estudo (Tabela 2), diminuição do retorno venoso, dificuldade em se reconhecer pneumotórax devido à dificuldade em auscultar o paciente em HFOV, necessidade de maior

sedação e bloqueio neuro-muscular com respectivos potenciais prejuízos (103) e dificuldade em transportar o paciente para fora da UTI.

Outro inconveniente em relação ao uso de HFOV se deve a falta de um filtro expiratório específico para este aparelho, o que torna seu uso um potencial fator de risco para transmissão de doenças através da disseminação de aerossóis (104).

Há ainda como fator limitante ao uso rotineiro da HFOV, além do barulho do ventilador, a necessidade de adquirir um aparelho de ventilação mecânica com uso limitado para situações específicas, além dos gastos para treinar uma equipe multidisciplinar que saiba utilizar a HFOV, tornando a relação custo-benefício um fator questionável sobre o possível benefício em uma instituição investir na compra de um ventilador específico para a realização de ventilação oscilatória de alta frequência, sendo possível utilizar um ventilador convencional que proporciona, caso seja optado, uma estratégia ventilatória de alta frequência com pressão positiva.

Resolvemos estudar também se a adição de uma pausa estática no tempo inspiratória associado à HFPPV seria capaz de possibilitar uma redução ainda maior da VT, mantendo estáveis os níveis de PaCO₂, pois durante a ventilação mecânica a realização de uma pausa inspiratória prolonga o tempo médio de distribuição do gás inspirado, permitindo um tempo maior para a difusão de CO₂ para vias aéreas centrais (105), resultando em redução do espaço morto fisiológico e conseqüentemente da PaCO₂ (106), sendo este

efeito mais acentuado quando se utiliza baixos volumes correntes (107). Entretanto, o uso de uma pausa inspiratória durante o ajuste do ventilador com altas frequências respiratórias não foi ainda estudado. Em nosso modelo animal de SDRA severo, a adição de uma pausa inspiratória não facilitou de forma significativa à eliminação de CO_2 . Podemos concluir sobre a provável ausência de um efeito da pausa inspiratória associada à HFPPV, pois não conseguimos reduzir significativamente o volume corrente (Figura 9), bem como o espaço morto respiratório também não diminuiu de forma significativa durante as estratégias com pausa inspiratória (Tabela 3). Essa falta de um efeito significativo em aumentar a eliminação de CO_2 quando se realiza pausa inspiratória durante uma ventilação de alta frequência, talvez se deva ao fato que durante a HFV embora o tempo inspiratório total seja maior, o tempo inspiratório a cada ciclo seja muito curto não permitindo esse possível prolongamento no tempo médio de distribuição do gás inspirado.

Conforme já discutido previamente, há muito debate na literatura sobre o ajuste ideal da PEEP (5) e o possível efeito benéfico de manobras de recrutamento alveolar (6) durante a condução dos pacientes com SDRA. No estudo do Dr. Amato (21), o grupo ventilado de forma protetora teve além da redução do volume corrente, o ajuste da VM utilizando uma PEEP titulada conforme a curva pressão-volume em vias aéreas associada à manobra de recrutamento alveolar. Recente revisão (9) sugere que os pacientes com SDRA mais graves apresentam uma tendência a menor mortalidade quando ventilados

com PEEPs mais altas. A adição da PEEP pode levar a um aumento do volume inspiratório final (VIF) por aumento da capacidade residual funcional, e se o volume corrente não alterar com o acréscimo da PEEP, pode acabar ocorrendo hiperdistensão pulmonar (108), entretanto caso a adição da PEEP não cause aumento do VIF por possibilitar redução do VT e estabilização das unidades terminais, esse aumento da PEEP terá um provável efeito benéfico diminuindo também a lesão por atelectrauma (109, 110), conforme clássico conceito Dr. Lachmann (111) de abrir o pulmão e mantê-lo aberto.

Em nosso estudo, ocorreu uma melhor homogeneização da ventilação alveolar com a manobra de recrutamento alveolar e titulação da PEEP pela tomografia de impedância elétrica (Figura 10 Painel B e D), o que causou uma melhora já esperada nos níveis de oxigenação, menor shunt pulmonar, bem como diminuição do espaço morto respiratório (V_d/V_t) e da pressão de distensão em vias aéreas (Tabela 3 e Figura 9). Entretanto, embora tenha até ocorrido uma diminuição na mediana do volume corrente durante a HFPPV = 60 com RMA e titulação da PEEP – TIE *versus* HFPPV = 60, a mesma não foi estatisticamente significativa, explicado ou pelo número pequeno de animais estudados, ou pela mesma eficiência da ventilação entre as diferentes estratégias com HFPPV = 60, ou devido a maior produção de CO_2 que ocorreu nessa etapa devido discreto aumento observado na temperatura corporal durante HFPPV = 60 com RMA e titulação da PEEP (Tabela 3),

A oxigenação não alterou durante as diferentes frequências respiratórias testadas, entretanto apresentou uma melhora após manobra de recrutamento alveolar e com o uso de maiores pressões médias em vias aéreas (112, 113) sendo que um efeito do shunt não pode ser descartado, pois a FiO_2 durante as etapas testadas foi de 1.0 (114).

7. Limitações

Nosso estudo apresenta diversas limitações:

1. Número pequeno de animais, entretanto os resultados foram consistentes, apesar dos dados terem apresentados uma distribuição não-paramétrica.
2. Pode ter ocorrido um fenômeno de “*transporte*” (fenômeno de carry-over) entre as diferentes etapas estudadas, porém tentou-se prevenir tal ocorrência através da randomização das fases, através da desconexão do ventilador entre as etapas e através de um novo equilíbrio da PaCO₂ durante 30 minutos em cada etapa.
3. Os achados fisiológicos do nosso estudo não excluem a possibilidade de um dano histológico ao tecido pulmonar e consequente resposta inflamatória.
4. Não podemos extrapolar esses achados experimentais aos pacientes

8. Conclusões

1. HFPPV realizado através de ventilador convencional, em modelo animal de SDRA severa, é capaz de reduzir volume corrente e a pressão de distensão em vias aéreas, mantendo PaCO₂ em valores clinicamente estáveis.
2. A HFOV permitiu uma maior redução do VT quando comparado a HFPPV, mantendo estáveis os níveis de PaCO₂, em um modelo animal de SDRA severa.
3. A adição de uma pausa inspiratória à HFPPV, pelo menos em nosso estudo, não aumentou a eliminação do CO₂, ou seja, não foi capaz de reduzir o volume corrente.
4. A adição de MRA e titulação da PEEP associada à HFPPV melhorou a oxigenação, promovendo uma distribuição mais homogênea da ventilação, com redução da pressão de distensão em vias aéreas e redução da pressão média de artéria pulmonar, com potencial mecanismo benéfico em relação a uma ventilação protetora.
5. A estratégia de HFPPV não causou comprometimento hemodinâmico e nem prejuízo nos níveis de oxigenação.

Anexo I - Fórmulas padrão utilizada para cálculo de diversas variáveis

- **Índice cardíaco (IC) = débito cardíaco / peso** mL/kg/min
- **Volume Sistólico (VS) = débito cardíaco / frequência cardíaca**
mL/min
- **Volume Sistólico indexado (IVS) = índice cardíaco / frequência cardíaca** mL/kg
- **Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) = (PAm – PVC) x 80 / IC** $\text{dinas.s}^{-1} \cdot (\text{cm}^5)^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$
- **Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) = (PAPm – POAP) x 80 / IC** $\text{dinas.s}^{-1} \cdot (\text{cm}^5)^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$
- **Índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo (ITSVE) = (PAm – POAP) x IVS x 0.0136** (mL.mmHg)/kg.batimento
- **Índice de trabalho sistólico de ventrículo direito (ITSVD) = (PAPm – PVC) x IVS x 0.0136** (mL.mmHg)/kg.batimento
- **Conteúdo de oxigênio arterial (CxO₂) = PxO₂ x 0.0031 + 1.36 x Hb x SxO₂** unidades ml O₂/dl
- **Oferta de oxigênio (DO₂) = DO x conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) x 10** mL/min
- **Consumo oxigênio (VO₂) = C(a-v)O₂ x DO x 10** mL/min

- **Taxa de extração de oxigênio (TEO_2) = $(C(a-v)O_2) \times 100 / CaO_2$**
%
- **Volume minuto = volume corrente x frequência respiratória**
mL/min
- **Pressão positiva expiratória final total (PEEPt) = PEEPe + PEEPi** cmH₂O
- **Pressão de distensão em vias aéreas ou dela de pressão inspiratório (ΔP) = Pplatô – PEEPt** cmH₂O
- **Pressão parcial de oxigênio alveolar (PAO_2) = $(PB - PH_2O) \times FiO_2/100 - (PaCO_2/0.8)$** mmHg, sendo PB = pressão barométrica, em São Paulo de 690 cmH₂O e pressão de água de 47 cmH₂O
- **Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio {Gradiente (A-a) O_2 = $PAO_2 - PaO_2$**
- **Conteúdo de oxigênio em capilar pulmonar (CcO_2) = $PAO_2 \times 0.0031 + 1.36 \times Hb \times SATO_2$** unidades ml O₂/dl
- **Shunt Pulmonar = $(CcO_2 - CaO_2) \times 100 / CcO_2 - CvO_2$** %
- **Complacência Estática ($C_{estática}$) = $VT / (Pplatô - PEEPtotal)$**
mL/cmH₂O
- **Complacência Dinâmica (C_{din}) = $VT / (P_{insp} - PEEPtotal)$**
mL/cmH₂O

- **Resistência em vias aéreas (Resist) = (P_{insp} – P_{platô}) / Fluxo**
cmH₂O/L/sec

Anexo II – Tabela PEEP - Pressão de Platô, durante fase de indução da lesão pulmonar

Ventilação pulmonar lesiva

	PEEP	—	Pplatô
	3	—	42
Frequência respiratória para $\text{PaCO}_2 < 50$ mmHg	5	—	42
$\text{PaO}_2 = 55 - 80$ mmHg	7	—	44
	9	—	46
Se $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg $\rightarrow \uparrow$ PEEP 4	11	—	48
	13	—	48
Se $\text{PaO}_2 > 80$ mmHg $\rightarrow \downarrow$ PEEP 2	15	—	48
	17	—	48
	19	—	48

Anexo III – Tabela PEEP - FiO₂ – estudo ARMA

PEEP	FiO₂
5	0,3
5	0,4
8	0,4
8	0,5
10	0,5
10	0,6
10	0,7
12	0,7
14	0,7
14	0,8
14	0,9
16	0,9
18	0,9
18	1,0
20	1,0
22	1,0
24	1,0

10. Referências bibliográficas

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
2. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med*. 2006;32(1):24-33.
3. Marini JJ. Unproven clinical evidence in mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):1-7.
4. McIntyre RC, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28(9):3314-31.
5. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-73.

6. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1156-63.
7. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):568-73.
8. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1233-9.
9. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1098-105.
10. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1671-84.

11. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
12. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, 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*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, 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*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
14. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(4):337-49.
15. Gropper MA, Wiener-Kronish J. The epithelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(1):11-5.
16. Maniatis NA, Orfanos SE. The endothelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(1):22-30.

17. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007;369(9572):1553-64.
18. Hough CL, Herridge MS. Long-term outcome after acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):8-15.
19. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest*. 2007;131(2):554-62.
20. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-55.
21. Amato MB, Barbas CS, 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.
22. 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. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.

23. MacCallum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(1):43-9.
24. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1932-41.
25. de Prost N, Ricard JD, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):28.
26. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1327-34.
27. 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*. 1988;137(5):1159-64.
28. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with

acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(1):54-61.

29. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003;289(16):2104-12.

30. Uhlig S, Ranieri M, Slutsky AS. Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):314-5; author reply 5.

31. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*. 1997;99(5):944-52.

32. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl*. 2003;47:15s-25s.

33. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.

34. Slutsky AS. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest*. 1993;104(6):1833-59.
35. Amato MB, Carvalho CR, Isola A, Vieira S, Rotman V, Moock M, et al. [Mechanical ventilation in Acute Lung Injury (ALI)/Acute Respiratory Discomfort Syndrome (ARDS)]. *J Bras Pneumol*. 2007;33 Suppl 2S:S119-27.
36. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970;28(5):596-608.
37. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(5):556-65.
38. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):294-323.
39. FOWLER WS. Lung function studies; uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1949;2(6):283-99.

40. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(4):880-4.
41. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990;16(6):372-7.
42. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino GeP, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, 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.* 1995;152(6 Pt 1):1835-46.
43. Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1458-66.
44. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med.* 1998;338(6):355-61.

45. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1831-8.
46. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999;27(8):1492-8.
47. Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD003844.
48. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(11):1510-4.
49. Brower RG, Rubenfeld G, Thompson BT. Meta-analysis of tidal volumes in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):255-6.

50. Brower RG, Matthay M, Schoenfeld D. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(11):1515-7.
51. Amato M, Brochard L, Stewart T, Brower R. Metaanalysis of tidal volume in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):612; author reply -3.
52. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):646-55.
53. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):637-45.
54. Slutsky AS. Nonconventional methods of ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(1):175-83.
55. Drazen JM, Kamm RD, Slutsky AS. High-frequency ventilation. *Physiol Rev.* 1984;64(2):505-43.

56. Heijman K, Heijman L, Jonzon A, Sedin G, Sjöstrand U, Widman B. High frequency positive pressure ventilation during anaesthesia and routine surgery in man. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1972;16(3):176-87.
57. Smith RB. Ventilation at high respiratory frequencies. High frequency positive pressure ventilation, high frequency jet ventilation and high frequency oscillation. *Anaesthesia*. 1982;37(10):1011-8.
58. Chang HK. Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol*. 1984;56(3):553-63.
59. Krishnan JA, Brower RG. High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS. *Chest*. 2000;118(3):795-807.
60. Froese AB, Bryan AC. High frequency ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(6):1363-74.
61. Downar J, Mehta S. Bench-to-bedside review: high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2006;10(6):240.
62. Pipeling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2010;304(22):2521-7.

63. Froese AB, Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience. *Crit Care Med.* 2005;33(3 Suppl):S115-21.
64. Muellenbach RM, Kredel M, Said HM, Klosterhalfen B, Zollhoefer B, Wunder C, et al. High-frequency oscillatory ventilation reduces lung inflammation: a large-animal 24-h model of respiratory distress. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1423-33.
65. Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, Kawano T, Slutsky AS, Miyasaka K. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol.* 2001;91(4):1836-44.
66. Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1550-4.
67. McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(5):1185-92.

68. Ferguson ND, Villar J, Slutsky AS. Understanding high-frequency oscillation: lessons from the animal kingdom. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1316-8.
69. Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome--a pilot study. *Crit Care Med.* 1997;25(6):937-47.
70. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(6):801-8.
71. Bollen CW, van Well GT, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit Care.* 2005;9(4):R430-9.
72. Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM, Hallett DC, Mehta S, Findlay GP, et al. Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: the Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study. *Crit Care Med.* 2005;33(3):479-86.

73. Chan KP, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest*. 2007;131(6):1907-16.
74. Ferguson ND, Slutsky AS. Point: High-frequency ventilation is the optimal physiological approach to ventilate ARDS patients. *J Appl Physiol*. 2008;104(4):1230-1.
75. Kacmarek RM. Counterpoint: High-frequency ventilation is not the optimal physiological approach to ventilate ARDS patients. *J Appl Physiol*. 2008;104(4):1232-3; discussion 3-5.
76. Borg U, Eriksson I, Lyttkens L, Nilsson LG, Sjostrand U. High-frequency positive pressure ventilation (HFPPV) applied in bronchoscopy under generalanesthesia- experimental study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1977:69-81.
77. Borg U, Eriksson I, Sjostrand U. High-frequency positive pressure ventilation (HFPPV) - A review based upon ita use during bronchoscopy and for laryncoscopy and microlaryngeal surgery under general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 1980;59(8):594-603.

78. Eriksson I, Sjöstrand U. Effects of high-frequency positive-pressure ventilation (HFPPV) and general anesthesia on intrapulmonary gas distribution in patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Anesth Analg.* 1980;59(8):585-93.
79. Wattwil LM, Sjöstrand UH, Borg UR. Comparative studies of IPPV and HFPPV with PEEP in critical care patients. I: A clinical evaluation. *Crit Care Med.* 1983;11(1):30-7.
80. Barzilay E, Lev A, Ibrahim M, Lesmes C. Traumatic respiratory insufficiency - comparison of conventional mechanical ventilation to high-frequency positive pressure with low-rate ventilation. *Critical Care Medicine.* 1987;15(2):118-21.
81. El-Baz N, Faber LP, Doolas A. Combined high-frequency ventilation for management of terminal respiratory failure: a new technique. *Anesth Analg.* 1983;62(1):39-49.
82. Hedenstierna G, Hammond M, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Functional lung unit in the pig. *Respir Physiol.* 2000;120(2):139-49.
83. Swindle MM. Swine as replacements for dogs in the surgical teaching and research laboratory. *Lab Anim Sci.* 1984;34(4):383-5.

84. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1132-7.
85. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):242-9.
86. Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD003844.
87. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):160-6.
88. Fuchs H, Mandler MR, Scharnbeck D, Ebsen M, Hummler HD. Very low tidal volume ventilation with associated hypercapnia--effects on lung injury in a model for acute respiratory distress syndrome. *PloS one.* 2011;6(8):e23816.

89. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, Network ACT. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1241-5.
90. Feihl F, Eckert P, Brimiouille S, Jacobs O, Schaller MD, Mélot C, et al. Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):209-15.
91. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1722-37.
92. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med.* 1994;22(10):1568-78.
93. Nichol AD, O'Cronin DF, Howell K, Naughton F, O'Brien S, Boylan J, et al. Infection-induced lung injury is worsened after renal buffering of hypercapnic acidosis. *Crit Care Med.* 2009;37(11):2953-61.
94. Hotchkiss JR, Jr., Blanch L, Murias G, Adams AB, Olson DA, Wangensteen OD, et al. Effects of decreased respiratory frequency on

ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):463-8.

95. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1568-75.

96. Bellani G, Guerra L, Musch G, Zanella A, Patroniti N, Mauri T, et al. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1193-9.

97. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-36.

98. Krebs J, Pelosi P, Tsagogiorgas C, Zoeller L, Rocco PR, Yard B, et al. Open lung approach associated with high-frequency oscillatory or low tidal volume mechanical ventilation improves respiratory function and minimizes lung injury in healthy and injured rats. *Crit Care.* 2010;14(5):R183.

99. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory

distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2327.

100. Hird M, Greenough A, Gamsu H. Gas trapping during high-frequency positive pressure ventilation using conventional ventilators. 1990;22(1):51-6.

101. Ip T, Mehta S. The role of high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of acute respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):70-9.

102. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest*. 2004;126(2):518-27.

103. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-7.

104. Sweeney AM, Lyle J, Ferguson ND. Nursing and infection-control issues during high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33(3 Suppl):S204-8.

105. Astrom E, Uttman L, Niklason L, Aboab J, Brochard L, Jonson B. Pattern of inspiratory gas delivery affects CO₂ elimination in health and after acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2008;34(2):377-84.
106. Mercat A, Diehl JL, Michard F, Anguel N, Teboul JL, Labrousse J, et al. Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29(1):40-4.
107. Devaquet J, Jonson B, Niklason L, Si Larbi AG, Uttman L, Aboab J, et al. Effects of inspiratory pause on CO₂ elimination and arterial PCO₂ in acute lung injury. *J Appl Physiol.* 2008;105(6):1944-9.
108. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(5):1194-203.
109. Corbridge TC, Wood LD, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(2):311-5.
110. de Prost N, Roux D, Dreyfuss D, Ricard JD, Le Guludec D, Saumon G. Alveolar edema dispersion and alveolar protein permeability during high volume

ventilation: effect of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):711-7.

111. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992;18(6):319-21.

112. Hager DN, Fessler HE, Kaczka DW, Shanholtz CB, Fuld MK, Simon BA, et al. Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35(6):1522-9.

113. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):268-78.

114. Dolci DT, Fuentes CB, Rolim D, Park M, Schettino GP, Azevedo LC. Time course of haemodynamic, respiratory and inflammatory disturbances induced by experimental acute pulmonary polystyrene microembolism. *European journal of anaesthesiology.* 2010;27(1):67-76.