

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**EFEITOS A CURTO PRAZO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA COM DOIS NÍVEIS DE  
PEEP (BiPEEP) EM PACIENTES COM SÍNDROME DA ANGÚSTIA  
RESPIRATÓRIA AGUDA**

**PAULA CAITANO FONTELA**

**PORTO ALEGRE, 2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**EFEITOS A CURTO PRAZO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA COM DOIS NÍVEIS DE  
PEEP (BiPEEP) EM PACIENTES COM SÍNDROME DA ANGÚSTIA  
RESPIRATÓRIA AGUDA**

**PAULA CAITANO FONTELA**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de mestre.**

**Orientador: Prof. Dr. Gilberto Friedman**

**PORTO ALEGRE, 2017**

CIP - Catalogação na Publicação

Fontela, Paula Caitano  
EFEITOS A CURTO PRAZO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA COM  
DOIS NÍVEIS DE PEEP (BiPEEP) EM PACIENTES COM  
SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA / Paula  
Caitano Fontela. -- 2017.

80 f.

Orientador: Gilberto Friedman.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto  
Alegre, RR-RS, 2017.

1. Ventilação mecânica . 2. Ventilação mecânica  
variável. 3. Pressão positiva expiratória final . 4.  
Síndrome da Angústia Respiratória Aguda. I. Friedman,  
Gilberto, orient. II. Título.

## **DEDICATÓRIA**

A todos os pacientes que internados em Unidades de Terapia Intensiva lutam  
pela vida e pela recuperação da capacidade mais vital para a mesma: respirar de  
forma independente.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter iluminado cada decisão a ser tomada em minha trajetória até aqui.

A minha mãe, por ser uma grande mulher, minha fonte de inspiração. Ao meu pai, por todo apoio e dedicação que me prestou não apenas agora, mas desde o início de minha existência. O amor e a força de vocês me dirigiram pela vida e me deram as asas que precisava para voar.

Ao meu amor, Marcos, que sempre me faz acreditar que tudo é possível, que compartilha ao meu lado, dia-a-dia, angústias, frustações e comemorações.

Aos meus tios-avós, Tio Xote e Nana, que me acolheram de braços abertos em Porto Alegre dando-me todo amor e carinho durante minha permanência nesta cidade.

Aos meus irmãos, Dioza e Paulo Renan, que sempre torceram por mim.

Ao meu orientador, professor Gilberto Friedman, pelo apoio, confiança, valorização e empenho em cada passo dado e enriquecimento do que foi construído com sua experiência e sabedoria.

Ao professor Luiz Alberto Forgiarini Jr., por sua inestimável contribuição no planejamento e execução deste trabalho.

A todos os familiares e amigos, que contribuíram, direta ou indiretamente, para esta conquista.

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	07
Lista de Tabelas.....	09
Lista de Figuras.....	10
Lista de Quadros.....	11
Resumo.....	12
Abstract.....	14
1. Introdução.....	16
2. Referências da Introdução.....	21
3. Referencial Teórico (artigo de revisão).....	26
4. Justificativa.....	47
5. Objetivos.....	48
6. Artigo.....	49
Resumo.....	50
Introdução.....	52
Métodos.....	53
Resultados.....	57
Discussão.....	62
Conclusão.....	65
Referências.....	66
7. Conclusões.....	71
8. Considerações Finais.....	72
Anexos.....	73
Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	73
Anexo 2 – Ficha de Avaliação.....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**BiPEEP:** Dois níveis de pressão positiva expiratória final

**cmH<sub>2</sub>O:** Centímetros de água

**Cst:** Complacência pulmonar estática

**FC:** Frequência cardíaca

**FiO<sub>2</sub>:** Fração inspirada de oxigênio

**FR:** Frequência respiratória

**LPA:** Lesão pulmonar aguda

**mmHg:** Milímetros de mercúrio

**MRA:** Manobra de recrutamento alveolar

**PA:** Pressão arterial

**PaCO<sub>2</sub>:** Pressão arterial de gás carbônico

**PAD:** Pressão arterial diastólica

**PAM:** Pressão arterial média

**PaO<sub>2</sub>:** Pressão arterial de oxigênio

**PAS:** Pressão arterial sistólica

**PCV:** *Pressure controlled ventilation* (Ventilação com pressão controlada)

**PDA:** Pressão de distensão alveolar

**PEEP:** *Positive End Expiratory Pressure* (Pressão positiva expiratória final)

**Ppico:** Pressão de pico

**Pplatô:** Pressão platô

**PSV:** *Pressure support ventilation* (Ventilação com pressão de suporte)

**Rva:** Resistência de vias aéreas

**SaO<sub>2</sub>:** Saturação arterial de oxigênio

**SARA:** Síndrome da angústia respiratória aguda

**SpO<sub>2</sub>**: Saturação da oxihemoglobina

**Ti**: Tempo inspiratório

**UTI**: Unidade de terapia intensiva

**V/Q**: Ventilação/perfusão

**VILI**: *Ventilator induced lung injury* (Lesão pulmonar induzida pelo ventilador)

**VC**: Ventilação convencional

**VCV**: *Volume controlled ventilation* (Ventilação com volume controlado)

**VM**: Ventilação mecânica

**VMin.**: Volume minuto

**VT**: Volume corrente

**VV**: Ventilação variável

**ΔP**: Delta de pressão

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b> Critérios de inclusão e exclusão para o estudo.....	54
<b>TABELA 2.</b> Ajustes ventilatórios para o estudo.....	56
<b>TABELA 3.</b> Dados demográficos.....	58
<b>TABELA 4.</b> Hemodinâmica, troca gasosa e equilíbrio ácido-base.....	59
<b>TABELA 5.</b> Mecânica respiratória.....	60

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>FIGURA 1.</b> Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão.....	28
<b>FIGURA 2.</b> Mecânica respiratória.....	61

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1.</b> Principais características dos estudos experimentais analisando ventilação mecânica variável.....	29
<b>QUADRO 2.</b> Principais características dos estudos clínicos analisando ventilação mecânica variável.....	32
<b>QUADRO 3.</b> Mensagens chave desta revisão sobre o método.....	32

## **RESUMO**

**Fundamento:** A complexidade de ventilar mecanicamente pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) deve-se ao fato do risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (*Ventilator induced lung injury - VILI*). O padrão pulmonar heterogêneo apresenta implicações relacionadas à estratégia ventilatória, tais como a adequação dos valores de pressão positiva expiratória final (PEEP). Estudos recentes demonstram que a ventilação variável (VV) é capaz de induzir o recrutamento pulmonar, e, principalmente, prevenir o desrecrutamento alveolar. Entretanto, nenhum estudo clínico testou como parâmetro oscilatório a PEEP.

**Objetivo:** Avaliar os efeitos em curto prazo da utilização da ventilação mecânica variável com dois níveis de PEEP (BiPEEP) em pacientes com SDRA.

**Métodos:** Ensaio clínico randomizado cruzado com retorno que avaliou 8 pacientes com SARA leve-moderada. Os pacientes foram ventilados mecanicamente durante três horas com ventilação convencional (VC) e BiPEEP, durante uma hora cada, em sequência aleatória. O delta de pressão foi titulado para manter um volume corrente (VT) de 6 ml/kg, frequência respiratória de 20 rpm, tempo inspiratório de 1 segundo e fração inspirada de oxigênio de 100%, em ambos os modos. O nível de PEEP foi de 5 cmH<sub>2</sub>O na VC, e na BiPEEP, a PEEP basal foi de 5 cmH<sub>2</sub>O e a cada quatro ciclos respiratórios foi elevada automaticamente a 10 cmH<sub>2</sub>O. Troca gasosa, hemodinâmica e a mecânica respiratória foram monitorados.

**Resultados:** A BiPEEP não foi associada com quaisquer evento adverso, e foi bem tolerada por todos os pacientes. Troca gasosa, equilíbrio ácido-base, pressão arterial média, VT, volume minuto e pressão nas vias aéreas não diferiram significativamente entre VC e BiPEEP. A BiPEEP aumentou significativamente a

complacência pulmonar estática comparada a VC, enquanto aumentou a pressão platô e a pressão de distensão alveolar.

**Conclusão:** Em curto prazo, a BiPEEP mostrou-se ser segura e viável em pacientes com SARA leve-moderada. Comparada a VC, a BiPEEP melhorou a complacência pulmonar estática, configurando-se como um possível modo ventilatório promissor nesta população, com níveis comparáveis de troca gasosa.

**Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC):** RBR-5bb65v

**Palavras-chave:** Ventilação mecânica; Ventilação mecânica variável; Ventilação pulmonar protetora; Pressão positiva expiratória final; Síndrome da angústia respiratória aguda

# **SHORT TERM EFFECTS OF MECHANICAL VENTILATION WITH TWO LEVELS OF PEEP (BiPEEP) IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME**

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The complexity in providing mechanical ventilation to patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is due to the risk of ventilator induced lung injury (VILI). The heterogeneous lung pattern has implications in the ventilatory strategy, such as maintenance of adequate positive end-expiratory pressure (PEEP) levels. Recent studies have shown that variable ventilation (VV) can induce lung recruitment and prevent alveolar derecruitment. However, none study has tested an oscillatory PEEP in patients.

**Objective:** To evaluate the short term effects of variable mechanical ventilation with two levels of PEEP (BiPEEP) in patients with ARDS.

**Methods:** Randomized crossover clinical trial that evaluated 8 patients with mild-moderate ARDS. The patients were mechanically ventilated during three hours with conventional (CV) and BiPEEP, for one hour each, in random sequence. The delta P was titrated to reach tidal volumes (TV) of 6 mL/kg, respiratory rate of 20 bpm, inspiratory time of 1.0 second and fraction of inspired oxygen of 100%, in both modes. The level of PEEP was of 5 cmH<sub>2</sub>O in CV, and in BiPEEP, the basal PEEP was of 5 cmH<sub>2</sub>O and every four respiratory cycles it was automatically increased to 10 cmH<sub>2</sub>O. Gas exchange, hemodynamics and respiratory mechanics were analyzed.

**Results:** The BiPEEP was not associated with any adverse event, and was well tolerated by all patients. Gas exchange, acid-base balance, mean arterial pressure,

TV, minute volume and airway pressure did not differ significantly between CV and BiPEEP. BiPEEP increased significantly the lung compliance compared to CV, while increasing plateau pressure and alveolar distension pressure.

**Conclusion:** In short term, BiPEEP proved safe and feasible patients with mild-moderate ARDS. Compared to CV, BiPEEP improved the lung compliance, being a possible promising ventilatory mode in this population, with comparable levels of gas exchange.

**Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC): RBR-5bb65v**

**Key words:** Mechanical ventilation; Variable mechanical ventilation; Lung-protective ventilation; Positive end expiratory pressure; Acute respiratory distress syndrome

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) é uma doença caracterizada por hipoxemia aguda ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ ) e presença de infiltrado bilateral na radiografia de tórax, não explicado pela presença de hipertensão atrial esquerda, podendo estar associada com uma quadro de hipoxemia severa.<sup>1</sup> O mecanismo fisiopatológico envolvido é caracterizado por inflamação difusa da membrana alvéolo-capilar, a qual levará ao extravasamento de líquido rico em proteínas para o espaço alveolar. A lesão epitelial alveolar envolve a membrana basal e os pneumócitos tipo I e tipo II, levando à redução da quantidade e alteração da funcionalidade do surfactante, com o consequente aumento da tensão superficial alveolar, resultando em atelectasias e redução da complacência pulmonar.<sup>2,3</sup>

Um aspecto importante na SARA é a variabilidade patológica, que ocorre entre pacientes, ao longo da evolução da doença e, principalmente, entre regiões pulmonares.<sup>4</sup> Estudos que utilizaram tomografia computadorizada demonstraram que a lesão pulmonar na SARA não é homogênea, seus padrões de infiltração, propriedades de insuflação, colapso e expressões fisiopatológicas variam expressivamente.<sup>5,6</sup> É evidente que os pulmões de pacientes com SARA diferem em relação à aparência radiológica, recrutabilidade inerente e histopatologia. No entanto, em um único indivíduo, avaliado no mesmo momento, a anatomo-patologia e a mecânica pulmonar variam de região para região dentro do pulmão lesado.

Este padrão mecanicamente heterogêneo do pulmão lesado na SARA reflete a complexidade de ventilar mecanicamente estes pacientes, devido ao risco eminente de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (*ventilator induced lung injury - VILI*). Uma forma de reduzir a VILI é evitar oscilações cíclicas na

pressão e no volume corrente (VT), que levam a distensão excessiva do parênquima pulmonar, e consequentemente atelectrauma. Estudos experimentais mostraram que esforços mecânicos excessivos e repetidos desenvolvidas durante a ventilação mecânica (VM) podem infligir ferimentos, tanto em pulmões normais quanto lesados, e uma vez lesionado, retarda sua cura.<sup>7,8</sup> Esse entendimento, têm importante papel na SARA, pois o pulmão já está lesionado e as estratégias empregadas durante a VM podem piorar e perpetuar a lesão alveolar.

Entretanto, somente num passado relativamente recente, desde a publicação de um artigo marco no *New England Journal of Medicine* pelos investigadores ARDSNet, o qual destacou a importância de uma estratégia de ventilação pulmonar protetora nesta população, demonstrando uma redução da mortalidade de 40 para 31%,<sup>9</sup> que tem havido uma documentação clara que as pressões exercidas no pulmão durante a VM podem ter impacto na morbidade e sobrevida de pacientes com SARA.<sup>9,10</sup>

Antes desses conhecimentos, o principal objetivo da VM era restaurar a normalidade dos gases sanguíneos e fazê-lo o mais rapidamente possível, às custas de intubação precoce, ventilação excessiva e altas pressões. No entanto, com o entendimento de que esse “excesso” desencadeia mais lesão, uma mudança conceitual importante ocorreu e estratégias para minimizar os efeitos secundários da ventilação foram introduzidas como a primeira prioridade.

A partir disso, ocorreu o emprego da hipercapnia permissiva em pacientes com SARA, descrita pela primeira vez por Hickling e cols., em 1990.<sup>11</sup> Uso de níveis superiores de pressão positiva expiratória final (PEEP), posição prona,<sup>12</sup> e bloqueio neuromuscular de curto prazo no início do tratamento.<sup>13</sup>

Apesar de um entendimento incompleto e ainda em evolução, os conhecimentos clínicos aprendidos ao longo das últimas duas décadas permitem o desenvolvimento de um conjunto racional de princípios sobre os quais formula-se uma estratégia eficaz de ventilação.<sup>14-16</sup> Estratégias de VM que utilizam pressão platô (Pplatô) limitada, VT mais baixos e PEEP mais elevada, denominadas coletivamente de ventilação protetora, visam evitar a VILI e, têm sido associadas com aumento da sobrevida em ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes com SARA.<sup>9,10,17,18</sup>

Contudo, a utilização de VT reduzidos pode resultar no desrecrutamento alveolar e hipoxemia arterial caso não haja adequação dos valores de PEEP, a qual é utilizada a fim de prevenir o colapso alveolar. No ensaio *ARDSNet*, os pacientes randomizados para o grupo baixo VT apresentaram menores níveis de pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), possivelmente devido ao desrecrutamento alveolar.<sup>9</sup>

Diversos estudos experimentais têm investigado o efeito do manejo ventilatório no modelo experimental de SARA, uma possível alternativa ventilatória são as manobras de recrutamento alveolar (MRA), as quais são utilizadas para reexpandir o pulmão colapsado, onde a PEEP elevada contém o desrecrutamento alveolar durante a ventilação com VT baixo.<sup>19</sup>

Porém, o grande desafio na SARA não é apenas recrutar o pulmão lesado, mas sim utilizar estratégias para manter o pulmão recrutado, por exemplo, após uma MRA. A utilização de PEEP titulada após MRA tem demonstrado grande potencial em evitar o desrecrutamento alveolar cíclico durante a ventilação com VT baixo.<sup>19</sup> No entanto, MRA e níveis elevados de PEEP podem estar associados ao estresse e distensão excessiva do parênquima pulmonar, resultando ainda em alterações hemodinâmicas significativas.<sup>20,21</sup> A PEEP pode apresentar-se como um fator

protetor contra a VILI, entretanto, esta resposta depende se os valores utilizados efetivamente recrutam unidades alveolares colapsadas ou simplesmente aumentam a Pplatô. Quando se busca a otimização ventilatória na SARA, com intuito de minimizar a inflamação pulmonar, somos obrigados a enfrentar o difícil dilema entre colapso e hiperdistensão, ou seja, o uso da PEEP suficiente para prevenir o colapso expiratório, mas, ao mesmo tempo, a menor possível para evitar a hiperdistensão de regiões pulmonares previamente aeradas.

Estudos pré-clínicos sugerem que a variação de diferentes parâmetros ventilatórios durante a VM melhora a troca de oxigênio e a mecânica pulmonar em modelos experimentais de SARA.<sup>22-25</sup> Dados indicam que a ventilação variável (VV) é capaz de induzir o recrutamento pulmonar,<sup>26</sup> e, principalmente, prevenir o desrecrutamento alveolar.<sup>27,28</sup> Dessa forma, o recrutamento alveolar desencadeado pela VV pode desempenhar um papel importante para a melhora da função pulmonar. Essa hipótese é sustentada não só pelos modelos teóricos,<sup>23</sup> mas também por estudos experimentais.<sup>29</sup> Estudos em modelos animais com SARA utilizando variação de parâmetros ventilatórios, como VT,<sup>30</sup> frequência respiratória (FR)<sup>26</sup> e pressão de suporte (PS)<sup>31</sup> mostram que quando opta-se pela variabilidade há um aprimoramento nos níveis de PaO<sub>2</sub>, complacência pulmonar, níveis de surfactante, aeração pulmonar e ainda, redução do shunt e níveis de pressão arterial de gás carbônico (PaCO<sub>2</sub>).<sup>32</sup>

Forgiarini Jr. e cols.,<sup>33</sup> avaliaram a PEEP como parâmetro oscilatório. Neste estudo, os autores compararam uma estratégia de ventilação protetora com um nível de PEEP versus dois níveis de PEEP em um modelo porcino de SARA. Eles demonstram que a variabilidade da PEEP melhorou a troca gasosa sem ocasionar

novas alterações estruturais pulmonares e inflamatórias. Entretanto, a variação da PEEP não foi testada em pacientes com SARA.

Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar a segurança assim como as alterações relacionadas à troca gasosa e mecânica respiratória desta nova estratégia ventilatória em pacientes com SARA sobre dados gasométricos, hemodinâmicos e de mecânica pulmonar. Nossa hipótese é de que a utilização de dois níveis de PEEP (BiPEEP) em pacientes com SARA resulta em troca gasosa comparável, melhor mecânica pulmonar sem alterar a hemodinâmica, demonstrando um compromisso ótimo entre colapso e hiperdistensão.

## 2. REFERÊNCIAS

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307(23): 2526-33.
2. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006; 27(4): 337-49.
3. Rubenfeld GD. Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003; 31(4 Suppl): S276-84.
4. Marini JJ. Mechanical ventilation in the acute respiratory distress syndrome. In: Tobin MJ. *Principles and practice of Mechanical ventilation*. Medical; 2013.
5. Gattinoni L, Pesenti A, Torresin A, et al: Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imaging*. 1986; 1: 25-30.
6. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, et al: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome: I. Consequences for lung morphology. *CT Scan ARDS Study Group*. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 857-69.
7. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high pressures. *Am Rev Respir Dis*. 1974; 110: 556.
8. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressuring during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135(2): 312-15.

9. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1301-8.
10. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338: 347-54.
11. 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: 372-7.
12. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, et al.; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2159-68.
13. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, et al.; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1107-16.
14. Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of ARDS: a consensus of two. *Crit Care Med.* 2004; 32(1): 250-5.
15. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto De A Girardi C, et al. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004; 101(1): 228-34.

16. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. Crit Care Med. 2010; 38(10 Suppl): S539-48.
17. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end expiratory pressure, low tidal volume ventilator strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. Crit Care Med. 2006; 34: 1311-8.
18. Briel M, Meade M, Mercat A, 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: 865-73.
19. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study Investigators (2008) 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: 637-45.
20. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L, Ranieri VM. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175(2): 160-6.
21. Staffieri F, Franchini D, Carella GL, Montanaro MG, Valentini V, Driessen B, Grasso S, Crovace A. Computed tomographic analysis of the effects of two inspired

oxygen concentrations on pulmonary aeration in anesthetized and mechanically ventilated dogs. Am J Vet Res. 2007; 68(9): 925-31.

22. Mutch WA, Harms S, Lefevre GR, et al: Biologically variable ventilation increases arterial oxygenation over that seen with positive end-expiratory pressure alone in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2000; 28: 2457-64.

23. Suki B, Alencar AM, Sujeer MK, Lutchen KR, Collins JJ, Andrade JS Jr, Ingenito EP, Zapperi S, Stanley HE: Life-support system benefits from noise. Nature. 1998;393:127-8.

24. Boker A, Graham MR, Walley KR, McManus BM, Girling LG, Walker E, et al. Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:456-62.

25. Arold SP, Mora R, Lutchen KR, Ingenito EP, Suki B. Variable tidal volume ventilation improves lung mechanics and gas exchange in a rodent model of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165(3): 366-71.

26. Mutch WA, Harms S, Ruth Graham M, et al: Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 319-23.

27. Ma B, Suki B, Bates JH. Effects of recruitment/derecruitment dynamics on the efficacy of variable ventilation. J Appl Physiol. 2011;110:1319-26.

28. Bellardine CL, Hoffman AM, Tsai L, Ingenito EP, Arold SP, Lutchen KR, Suki B: Comparison of variable and conventional ventilation in a sheep saline lavage lung injury model. Crit Care Med. 2006;34:439-45.
29. Carvalho AR, Spieth PM, Guldner A, Cuevas M, Carvalho NC, Beda A, et al. Distribution of regional lung aeration and perfusion during conventional and noisy pressure support ventilation in experimental lung injury. J Appl Physiol. 2011;110: 1083-92.
30. Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, Hubler M, von Neindorff M, Dassow C, Barrenschee M, Uhlig S, Koch T, Gama de Abreu M: Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:684-93.
31. Spieth PM, Carvalho AR, Guldner A, Kasper M, Schubert R, Carvalho NC, et al. Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. Crit Care Med. 2011;39:746-55.
32. Gama de Abreu M, Spieth PM, Pelosi P, Carvalho AR, Walter C, Schreiber-Ferstl A, et al. Noisy pressure support ventilation: A pilot study on a new assisted ventilation mode in experimental lung injury. Crit Care Med. 2008;36:818-27.
33. Forgiarini Junior LA, Paludo AO, Mariano R, Moraes MM, Bins Pereira R, Forgiarini LF, et al. O efeito da utilização de dois níveis de PEEP (BiPEEP) em modelo suíno de lesão pulmonar aguda. Rev Bras Ter Intensiva. 2012; Supl 1:36-36.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO (ARTIGO DE REVISÃO)**

**Artigo publicado na Revista Brasileira de Terapia Intensiva**

Paula Caitano Fontela<sup>1</sup>, Renata Bernardy Prestes<sup>2</sup>,  
Luiz Alberto Forgiarini Jr.<sup>3</sup>, Gilberto Friedman<sup>4</sup>

## Ventilação mecânica variável

*Variable mechanical ventilation*

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Curso de Mestrado Acadêmico em Biociências e Reabilitação, Centro Universitário Metodista IPA - Porto Alegre (RS), Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação e Reabilitação e Inclusão, Centro Universitário Metodista IPA - Porto Alegre (RS), Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar a literatura em relação à utilização da ventilação variável e aos principais desfechos relacionados à sua utilização.

**Métodos:** Busca, seleção e análise de todos os artigos originais sobre ventilação variável, sem restrição quanto ao período de publicação e ao idioma, nas bases de dados eletrônicas LILACS, MEDLINE® e PubMed, encontrados por meio de busca pelos termos “variable ventilation” OR “noisy ventilation” OR “biologically variable ventilation”.

**Resultados:** Foram selecionados 36 artigos na busca. Após a análise, 24 artigos eram originais; destes 21 experimentais e 3 clínicos.

**Conclusões:** Diversos estudos experimentais evidenciaram os efeitos benéficos de variadas estratégias ventilatórias variáveis sobre a função pulmonar em diferentes modelos de lesão pulmonar e em pulmões saudáveis. A ventilação variável parece ser uma estratégia viável para o aprimoramento da troca gasosa e mecânica respiratória, assim como para prevenção de lesão pulmonar associada à ventilação mecânica. Entretanto, estudos clínicos são necessários para investigar o potencial destas estratégias ventilatórias variáveis na melhora clínica dos pacientes submetidos à ventilação mecânica.

**Descritores:** Ventilação mecânica; Troca gasosa pulmonar/métodos; Ventilação pulmonar/fisiologia; Síndrome da angústia respiratória aguda

### INTRODUÇÃO

Os sistemas biológicos saudáveis são capazes de se adaptarem rapidamente às mudanças das condições ambientais e exibem flutuações intrínsecas em suas funções dentro de cada subsistema - por exemplo, nos sistemas cardiovascular<sup>(1)</sup> e respiratório.<sup>(2)</sup> A fisiologia respiratória é caracterizada por uma variabilidade intrínseca dos componentes da respiração, como frequência respiratória (FR), volume corrente (VT), tempos respiratórios, fluxo etc.<sup>(3)</sup> Além disso, a insuflação pulmonar apresenta uma característica de abertura não linear.<sup>(4)</sup> A abordagem típica da ventilação mecânica (VM) com aplicação de pressão positiva e ajustes de parâmetros fixos nos ventiladores mecânicos distancia este recurso da fisiologia do sistema respiratório.

Em sistemas biológicos doentes, no entanto, a flutuação funcional intrínseca (variabilidade) é geralmente reduzida. A redução da variabilidade da FR e do VT em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>(5)</sup> e desmame prolongado<sup>(6)</sup> tem sido documentada. Diferentemente de outros sistemas, a variabilidade do sistema respiratório pode ser facilmente influenciada quando há o

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 15 de maio de 2016  
Aceito em 18 de agosto de 2016

**Autor correspondente:**

Gilberto Friedman  
Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Rua Fernandes Vieira, 181 - Bom Fim  
CEP: 90035-091 - Porto Alegre (RS), Brasil  
E-mail: gfriedman@hcpa.edu.br

**Editor responsável:** Jorge Ibrain Figueira Salluh  
DOI: 10.5935/0103-507X.20170012

esforço para aprimorar sua função.<sup>(7)</sup> Na VM, os parâmetros ventilatórios são modulados pelos ajustes realizados no ventilador mecânico, o qual pode ser programado para realizar flutuações dos parâmetros ventilatórios a fim de reproduzir certas características da ventilação espontânea de indivíduos saudáveis.

A ventilação variável (VV) busca incorporar a base fisiológica da ventilação espontânea durante a VM, sendo definida como uma modalidade ventilatória caracterizada pela oscilação de um ou mais parâmetros ventilatórios. Tem como objetivo mimetizar a variabilidade observada na ventilação fisiológica e no padrão de respiração natural, que se modifica respiração a respiração, assim como os demais ritmos fisiológicos, como frequência cardíaca e pressão arterial.<sup>(8)</sup>

O conceito de VV foi proposto por Wolff et al. em 1992.<sup>(7)</sup> De acordo com os autores, a variação ciclo a ciclo da relação entre os tempos inspiratório e expiratório, assim como do nível de pressão positiva expiratória final (PEEP), resultou em um contínuo recrutamento pulmonar, melhorando a complacência do sistema respiratório e as trocas gasosas, quando comparado à ventilação mecânica convencional (VC).

Como a VM é uma intervenção comum em ambiente de cuidados intensivos, o interesse em modos que possam aumentar a variabilidade do padrão ventilatório tem crescido recentemente. O objetivo deste trabalho é realizar uma análise descritiva da literatura sobre ventilação mecânica variável, de sua aplicação experimental e clínica, e dos principais desfechos relacionados à mesma.

## MÉTODOS

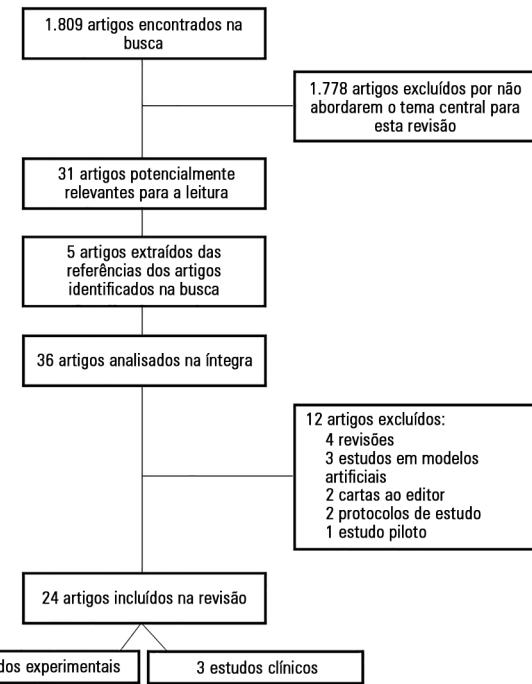
Trata-se de uma revisão da literatura com busca, seleção e análise de todos os artigos originais sobre VV, sem restrição quanto ao período de publicação e ao idioma, nas bases de dados eletrônicas LILACS, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE®) e PubMed, encontrados por meio de busca pelos termos “*variable ventilation*” OR “*noisy ventilation*” OR “*biologically variable ventilation*”.

Os critérios de inclusão definidos previamente foram estudos experimentais ou clínicos que avaliassem o emprego de estratégias de VV. Os critérios de exclusão de artigos compreenderam: cartas ao editor, comunicações breves, relatos de casos, artigos históricos, editoriais, comentários, protocolos de estudos, revisões de literatura, estudo piloto, estudos em modelos artificiais e artigos não concernentes ao emprego de estratégias de VV.

Para selecionar os artigos, as bases de dados foram acessadas por três dos quatro autores, em momentos distintos, que realizaram a seleção dos artigos relacionados com o tema da pesquisa considerando as informações contidas em seus títulos e resumos. A seleção de cada pesquisador foi compartilhada com os demais para conferência. Após, a leitura destes artigos foi realizada na íntegra, e foram analisadas suas referências, na busca de eventuais trabalhos que pudessem também preencher os critérios de inclusão do estudo, e que, porventura, não tivessem sido encontrados na busca inicial.

## RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados selecionadas, 1.809 artigos foram encontrados. Do total de artigos encontrados, 1.778 foram excluídos após a leitura do título e do resumo, por não abordarem o tema central desta pesquisa. Houve distinção quanto ao número de artigos selecionados pelos três autores na busca, a saber: 28, 30<sup>(9,10)</sup> e 31<sup>(9-11)</sup> artigos. Outros cinco artigos foram extraídos das referências dos artigos identificados na busca eletrônica. Após a análise dos 36 artigos, 24 artigos eram originais; destes, 21 eram experimentais e 3 clínicos, os demais eram revisões (4), estudos com modelos matemáticos ou computacionais (3), cartas ao editor (2), protocolos de estudo (2) e um estudo piloto (Figura 1).



**Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão.**

Nos estudos experimentais, os modelos animais utilizados eram suínos, ovinos e ratos, e o tamanho amostral variou entre 10 e 64 animais submetidos a diferentes estratégias de VC e VV. Os artigos selecionados estão apresentados no quadro 1.

O tamanho amostral dos estudos clínicos variou de 13 a 162 indivíduos, de ambos os sexos, com diferentes patologias e condições respiratórias, submetidos às diferentes estratégias de VC e VV. Os artigos selecionados estão apresentados no quadro 2. As mensagens chave desta revisão sobre o método estão resumidas no quadro 3.

**Quadro 1 - Principais características dos estudos experimentais analisando ventilação mecânica variável**

Autor	Amostra (N)	Características da amostra	Objetivo	Intervenção	Conclusão
Thammanomai et al. <sup>(9)</sup>	G1, G2, G3 e G4 = cada grupo com 8 animais com SARA e 8 animais sem SARA	Camundongos (22 - 26g) com e sem SARA ventilados durante 60 minutos	Investigar os efeitos fisiológicos da VV e testar a hipótese de que os efeitos benéficos de VV são devido à variabilidade no VT quanto caracterizada pela sua distribuição, e não apenas pela presença de grandes ventilações	G1: VC (VT 8mL/kg; FR 240rpm; PEEP 3cmH <sub>2</sub> O) G2: VV original (FR e VT variável para manter um VMin igual a VC) G3: VC com suspiros (grandes ventilações, duas vezes a cada minuto) G4: VV nova (FR e VT variável - volume mínimo, pico e máximo - para manter um mesmo VMin)	A VV nova e a VC com suspiros conduziram a um equilíbrio dinâmico estável no recrutamento alveolar que superou significativamente a VC e a VV original. Durante a VV nova, este equilíbrio correspondeu a uma melhora da condição mecânica pulmonar
Berry et al. <sup>(10)</sup>	G1 = 6 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais	Cordeiros prematuros (3,2kg) com 129 dias de gestação, ventilados por 3 horas	Avaliar se a VV seria eficaz para atingir hipercapnia permissiva sem aumentar marcadores de lesão ou inflamação pulmonar comparada com a VC	G1: GC (sem uso de VM). G2: VC (VT para atingir uma PaCO <sub>2</sub> entre 40 - 50mmHg) G3: VV (VT e FR variável para manter um VMin igual a VC)	A VV promove recrutamento e aumenta a eficiência ventilatória sem aumentar a lesão ou inflamação pulmonar
Bellardine et al. <sup>(11)</sup>	G1 = 6 animais G2 = 7 animais	Ovelhas (59,8 ± 10,5kg) com SARA ventiladas por 4 horas	Comparar a VV com a VC em relação à troca gasosa, hemodinâmica e mecânica pulmonar	G1: VC (VT 10mL/kg; FR 16rpm; PEEP 7,5cmH <sub>2</sub> O; FiO <sub>2</sub> 1,0) G2: VV (FR e VT variável para manter o mesmo VMin da VC; PEEP 7,5cmH <sub>2</sub> O; FiO <sub>2</sub> 1,0)	A VV resulta em uma melhoria contínua nas pressões de oxigenação e ventilação, e em geral melhor mecânica pulmonar, enquanto minimiza lesão
Mutch et al. <sup>(12)</sup>	G1 = 10 animais G2 = 10 animais	Porcos (20 - 30kg) ventilados por 7 horas	Comparar a troca gasosa e mecânica respiratória em VC e VV durante anestesia prolongada	G1: VC (FR 15rpm; VMin ajustado para entregar um VT ≈ 10mL/kg) G2: VV (VT e FR variável para igual VMin da VC)	A deterioração da troca gasosa e mecânica respiratória ocorreu na VC, mas não na VV
Mutch et al. <sup>(13)</sup>	G1 = 9 animais G2 = 8 animais	Porcos (20 - 30kg) com SARA ventilados por 4 horas	Estudar se a VV teria efeitos favoráveis se utilizada com PEEP	G1: VC (FR 15rpm; PEEP 10cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (FR variável com mudanças recíprocas do VT; PEEP 10cmH <sub>2</sub> O)	A VV com PEEP de 10cmH <sub>2</sub> O melhorou a oxigenação arterial quando comparado com a VC com o mesmo valor de PEEP
Arold et al. <sup>(14)</sup>	G1 = 4 animais G2 = 10 animais	Porcos da índia (500 - 600g) com SARA ventilados por 3 horas	Testar se a capacidade da VV em aprimorar a mecânica pulmonar e oxigenação depende da quantidade de variabilidade adicionado ao VT	G1: VC (FR 60rpm; VT 5,1mL/kg; PEEP 3cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (diferentes variações do VT - 10, 20, 40 e 60% da média -, ajuste da FR para igual VMin da VC)	A VV é efetiva no aprimoramento da função pulmonar e troca gasosa em modelo de SARA
Boker et al. <sup>(15)</sup>	G1 = 8 animais G2 = 9 animais	Porcos com SARA ventilados mecanicamente por 5 horas	Mensurar mudanças na PaO <sub>2</sub> , complacência pulmonar e citocinas pró-inflamatórias para comparar a VM com e sem variabilidade biológica, usando o protocolo ARDSnet <sup>(16)</sup>	G1: VC (FR 30rpm; VT 6mL/kg) G2: VV (FR e VT variável na mesma média)	A variabilidade adicionada ao protocolo ARDSnet melhora a oxigenação, reduz fração de shunt, pressão pico nas vias aéreas e concentrações de IL-8 no aspirado traqueal
Arold et al. <sup>(17)</sup>	G1 = 6 animais G2 = 5 animais G3 = 5 animais	Porcos da índia (500 - 600g) ventilados por 3 horas	Testar se a VV é capaz de promover a liberação de surfactante <i>in vivo</i>	G1: VC (FR 60 rpm; VT 5mL/kg; PEEP 3cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (FR e VT variável para manter o mesmo VMin da VC) G3: GC (Sem uso de VM)	A VV promove a liberação de surfactante, reduzindo a lesão pulmonar, e aprimorando a oxigenação do sangue

Continua...

...continuação

Funk et al. <sup>(18)</sup>	G1 = 8 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais	Porcos (20 - 30kg) com SARA ventilados por 5 horas	Comparar três estratégias de ventilação em relação à troca gasosa, mecânica respiratória, níveis inflamatórios e função do surfactante	G1: VC (VT 7mL/kg; FR 30rpm; PEEP 10cmH <sub>2</sub> O) G2: VC com MRA (40cmH <sub>2</sub> O durante 40 segundos a cada hora) G3: VV (VT variável; FR 30rpm; PEEP 10cmH <sub>2</sub> O)	A VV com um arquivo de variabilidade humana foi superior a VC e a VC com MRA para a melhoria sustentada da troca gasosa e mecânica respiratória
Mutch et al. <sup>(19)</sup>	10 animais	Porcos (30 - 40kg) primeiramente com pulmões hígidos e após com SARA	Testar se a imposição de sinal respiratório variável com a adição do ruído fisiológico poderia influenciar nos osciladores cardiorrespiratórios	Os animais foram submetidos à VM por 4 - 5 minutos em cada modo ventilatório - VC e VV (FR e VT variáveis para manter um VMin igual da VC) - pré e pós-SARA	A VV aumentando a arritmia sinusal respiratória pode ser uma abordagem para melhorar o reacoplamento dos sistemas orgânicos
McMullen et al. <sup>(20)</sup>	G1 = 8 animais G2 = 8 animais	Porcos (25 - 30kg) submetidos à VM seletiva no pulmão dependente durante 90 minutos e por mais 60 minutos após restauração da ventilação em ambos os pulmões	Comparar a VV com a VC quanto à troca gasosa e à mecânica pulmonar durante ventilação seletiva e após MRA e reestabelecimento da ventilação em ambos os pulmões	G1: VC (VT 12mL/kg; FR 20rpm; PEEP 5cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (algoritmo de variabilidade da FR e VT para assegurar o mesmo VMin da VC)	No modelo de ventilação seletiva, a VV resultou em superior troca gasosa e mecânica respiratória quando comparado a VC. A melhor complacência estática na VV persistiu com a restauração da ventilação em ambos os pulmões
Mutch et al. <sup>(21)</sup>	G1 = 9 animais G2 = 9 animais	Porcos (25 - 30kg) com broncoespasmo ventilados por 4 horas	Comparar a VV com a VC examinando a troca gasosa, mecânica respiratória, exalação de CO <sub>2</sub> e citocinas inflamatórias no lavado brônquico	G1: VC (VT 10mL/kg) G2: VV (FR e VT variável para manter um VMin constante)	A VV foi superior a VC na troca gasosa e mecânica respiratória durante broncoespasmo severo, sem diferenças em relação às citocinas inflamatórias
Spieth et al. <sup>(22)</sup>	G1 = 9 animais G2 = 9 animais G3 = 9 animais G4 = 9 animais	Porcos (23,8 - 37kg) com SARA ventilados por 6 horas	Determinar o impacto da VV na função pulmonar e seus efeitos no parênquima pulmonar comparado a estratégias de VM protetora convencional	G1: VC - ARDSnet <sup>(16)</sup> G2: VV - ARDSnet <sup>(16)</sup> (VT variável) G3: VC - OLA <sup>(23)</sup> G4: VV - OLA <sup>(23)</sup> (VT variável)	O uso de VT variável melhora a função respiratória e reduz danos histológicos durante VM de acordo com os protocolos ARDSnet e OLA, sem aumentar a inflamação pulmonar e o estresse mecânico
Spieth et al. <sup>(24)</sup>	G1 = 8 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais	Porcos (27,2 - 37,0kg) com SARA ventilados durante 6 horas	Testar se a PSV e a PSV variável melhoram a oxigenação e reduzem a lesão pulmonar associada à VM em comparação a PCV, e se a PSV variável melhora ainda mais a oxigenação e reduz lesão pulmonar comparada a PSV convencional	G1: VC - (PCV; FR para alcançar um pH > 7,25; VT ≈ 6mL/kg; PEEP 8cmH <sub>2</sub> O) G2: VC - (PSV - FR livre; VT ≈ 6mL/kg; PEEP 8cmH <sub>2</sub> O) G3: VV - (PSV variável - pressão de suporte com variação de 30% para atingir um VT ≈ 6mL/kg)	A PSV e a PSV variável reduziram lesões pulmonares e inflamação e melhoraram a troca gasosa em relação à PCV protetora. A PSV variável melhorou ainda mais a oxigenação e reduziu esforço inspiratório com menos edema alveolar e infiltrado inflamatório em relação à PSV convencional
Ruth Graham et al. <sup>(25)</sup>	G1 = 6 animais G2 = 8 animais G3 = 6 animais G4 = 8 animais	Porcos (10 - 15kg) com SARA ventilados por 4 horas	Testar se aeração, troca gasosa e mecânica pulmonar seriam melhoradas quando a administração de surfactante foi combinada com a VV	G1: VC (FR 30rpm; VT 7,5mL/kg; PEEP 10cmH <sub>2</sub> O) G2: VC com reposição de surfactante G3: VV (FR e VT variável) G4: VV com reposição de surfactante	A VV isolada foi a mais eficaz no reestabelecimento da troca gasosa e mecânica pulmonar e demonstrou efeito positivo maior no recrutamento pulmonar
Graham et al. <sup>(26)</sup>	G1 = 8 animais G2 = 8 animais	Porcos (22 - 30 kg) com SARA ventilados por 4 horas	Testar se o recrutamento alveolar e respirações periódicas com baixo VT, observados com a VV, poderiam resultar em um aumento da resolução do edema na SARA	G1: VC (VT < 7,5mL/kg; PEEP 10cmH <sub>2</sub> O; VMin fixo) G2: VV (FR variável com mudanças recíprocas do VT para manter um VMin; PEEP 10cmH <sub>2</sub> O)	A TC sugere que a redistribuição salutar e a depuração melhorada do edema pulmonar contribuem para os efeitos benéficos da VV
Pillow et al. <sup>(27)</sup>	G1 = 7 animais G2 = 9 animais G3 = 9 animais	Cordeiros prematuros com 129 dias de gestação, ventilados por 2 horas	Testar se a VV melhoraria a oxigenação arterial, a eficiência ventilatória e a complacência pulmonar	G1: VC (PRVC - VT 11mL/kg; FR 50rpm; pressão inspiratória pico máxima de 40cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (VT e FR variável para manter um VMin igual a VC) G3: GC (Sem uso de VM)	A VV melhora a complacência pulmonar e a eficiência ventilatória comparado a VC

Continua...

...continuação

Carvalho et al. <sup>(28)</sup>	12 animais	Porcos (33,1 - 46,6kg) com SARA ventilados por 1 hora em cada modo	Avaliar os efeitos da PSV e PSV variável comparada com a PCV em relação à distribuição regional de aeração, reaeração e hiperinsuflação corrente, bem como a distribuição da ventilação e fluxo sanguíneo pulmonar	VC - (PCV - VT ≈ 6mL/kg; FR para manter o pH > 7,3; PEEP 8cmH <sub>2</sub> O) VC - (PSV - VT ≈ 6mL/kg; FR livre; PEEP 8cmH <sub>2</sub> O) VV - (PSV variável - pressão de suporte com variação de 20% para atingir um VT ≈ 6mL/kg)	A PSV e PSV variável melhoraram a oxigenação e o shunt intrapulmonar comparado a PCV. Comparado com PSV, a PSV variável redistribui a perfusão de zonas caudais para craneais, melhorando adicionalmente a oxigenação
Spieth et al. <sup>(29)</sup>	G1 = 8 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais	Porcos (26,8 - 34,4kg) com SARA ventilados por 6 horas	Determinar os efeitos da PAV, PSV variável e PSV convencional na função pulmonar, no padrão respiratório e no dano pulmonar	G1: VC - (PAV - fluxo assistido 60%; VT assistido ajustado para atingir um VT alvo ≈ 6mL/kg) G2: VC - (PSV - pressão de suporte configurada para atingir um VT ≈ 6mL/kg) G3: VV - (PSV variável - pressão de suporte com variação de 30% para atingir um VT ≈ 6mL/kg)	A PAV e a PSV variável aumentaram a variabilidade do VT e melhoraram a oxigenação e a mistura venosa sem influenciar na sincronia paciente-ventilador ou afetar a lesão pulmonar comparada com a PSV convencional. Comparado com a PAV, a PSV e a PSV variável foram associadas com redução do esforço inspiratório
Thammanomai et al. <sup>(30)</sup>	G1 = 8 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais G4 = 8 animais	Ratos (22 - 26g) com SARA	Investigar os efeitos combinados de modos de ventilação e PEEP na mecânica, troca gasosa e biologia do pulmão, incluindo surfactante e integridade da célula epitelial, em dois níveis de PEEP	G1: VC (VT 8mL/kg; FR 240rpm) com PEEP 3 e 6cmH <sub>2</sub> O. G2: VC com suspiros (grandes ventilações, duas a cada minuto) com PEEP 3 e 6cmH <sub>2</sub> O G3: VV nova (FR e VT variável - volume mínimo, pico e máximo - para manter um mesmo VMin da VC) com PEEP 3 e 6 cmH <sub>2</sub> O G4: GC (receberam somente a ventilação inicial após a lesão pulmonar) com PEEP 3 e 6cmH <sub>2</sub> O	A PEEP teve um efeito significativo sobre o desempenho de todos os modos ventilatórios. A PEEP maior protegeu o pulmão do colapso e reduziu a heterogeneidade tecidual. No entanto, a PEEP menor protegeu melhor o epitélio e teve um efeito positivo sobre o surfactante, especialmente durante a VV
Samary et al. <sup>(31)</sup>	G1 = 12 animais G2 = 12 animais	Ratos Wistar (365 ± 55g) com SARA pulmonar e extrapulmonar ventilados por 1 hora	Comparar a VV versus a VC	G1: VC (VCV - VT 6mL/kg; PEEP 5cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (VCV - VT variável, coeficiente de variação de 30%; PEEP 5cmH <sub>2</sub> O)	A VV melhorou a função pulmonar em ambos. Entretanto, a VV levou a efeitos benéficos mais marcados sobre a expressão de marcadores biológicos na SARA pulmonar que na SARA extrapulmonar

G - grupo; SARA - síndrome da angústia respiratória aguda; VV - ventilação variável; VT - volume corrente; VC - ventilação convencional; FR - frequência respiratória; PEEP - pressão positiva expiratória final; VMin - volume-minuto; GC - grupo controle; VM - ventilação mecânica; ; PaO<sub>2</sub> - pressão arterial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub> - pressão arterial de dióxido de carbono; FiO<sub>2</sub> - fração inspirada de oxigênio; ARDSnet - acute respiratory distress syndrome network; IL - interleucina; MRA - manobra de recrutamento alveolar; OLA - open lung approach; PSV - ventilação com pressão de suporte; PCV - ventilação controlada a pressão; TC - tomografia computadorizada; PRVC - ventilação com volume controlado e pressão regulada; PAV - ventilação assistida proporcional; VCV - ventilação controlada a volume.

## DISCUSSÃO

A utilização da VV e os principais desfechos a ela relacionados foram revisados. A VV foi testada em estudos experimentais, os quais mostram efeitos benéficos em relação à melhora da função pulmonar, troca gasosa e/ou mecânica respiratória, sem ocasionar danos e/ou inflamação no tecido pulmonar, comparada à VC. Apesar disso, a VV foi pouco explorada no cenário clínico e encontramos somente três estudos clínicos que apresentavam objetivos distintos e resultados conflitantes em relação à troca gasosa.

Os efeitos benéficos dos modos ventilatórios variáveis ocorrem devido à utilização de um sistema não linear para mimetizar a variabilidade fisiológica do sistema respiratório. Tais modos podem aumentar o VT com base nas

características de abertura não linear de alvéolos colapsados<sup>(8)</sup> e normais.<sup>(36)</sup>

Há dois epifenômenos principais, que constituem a base para melhora da função pulmonar durante a VV: recrutamento e estabilização de regiões pulmonares, contribuindo para a troca gasosa; e melhoria na ventilação-perfusão correspondente.

A amplificação de regiões pulmonares ventiladas é atingida principalmente pelo recrutamento de alvéolos previamente colapsados. Suki et al.<sup>(37)</sup> demonstraram que, uma vez alcançada a pressão crítica de abertura das vias aéreas, todas as ramificações subsequentes e com menores pressões críticas de abertura serão abertas, de forma semelhante a uma “avalanche”. Uma vez que os valores das pressões críticas de abertura das vias aéreas fechadas e

**Quadro 2 - Principais características dos estudos clínicos analisando ventilação mecânica variável**

Autor	Amostra (N)	Características da amostra	Objetivo	Intervenção	Conclusão
Boker et al. <sup>(32)</sup>	G1 = 21 pacientes G2 = 20 pacientes	Pacientes submetidos à cirurgia eletiva de aneurismectomia da aorta abdominal	Comparar a VC com a VV em relação à troca gasosa pulmonar, à mecânica respiratória ou à evidência radiológica de atelectasia	G1: VC (VT 10mL/kg; FR 10rpm; PEEP 0cmH <sub>2</sub> O; FiO <sub>2</sub> 0,6). G2: VV (modo com um divisor de volumes - mudanças na FR resultaram em mudanças recíprocas do VT para entregar o mesmo VMin da VC)	A VV melhorou significativamente a função pulmonar quando comparada à VC
Spieth et al. <sup>(33)</sup>	13 pacientes	Pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda submetidos à ventilação com PSV convencional e PSV variável por 1 hora cada, de forma aleatória	Comparar a PSV variável com a PSV convencional em relação à função pulmonar e ao melhor conforto do paciente	PSV convencional - FR espontânea; pressão de suporte para alcançar um VT ≈ 8mL/kg; PEEP e FiO <sub>2</sub> de acordo com a terapia atual. PSV variável - pressão de suporte com variação de 30% para atingir um VT ≈ 8mL/kg	A PSV variável comprovou ser segura e viável comparada à PSV convencional; ela aumenta a variabilidade do VT e foi associada com melhor sincronia paciente-ventilador, com níveis comparáveis de troca gasosa
Wang et al. <sup>(34)</sup>	G1 = 83 pacientes G2 = 79 pacientes	Pacientes idosos submetidos à ressecção eletiva de tumor gastrintestinal via laparotomia com duração > 2 horas	Comparar duas estratégias de VM protetora na disfunção cognitiva pós-operatória em pacientes idosos 1 semana após cirurgia abdominal aberta	G1: VC (VCV - VT 8mL/kg; FR para alcançar normocapnia; PEEP 5cmH <sub>2</sub> O; FiO <sub>2</sub> 0,35). G2: VV (VCV - VT ≈ 8mL/kg com variação aleatória de 30% respiração a respiração)	VV versus VC protetora diminuiu a incidência de delirium pós-operatório e disfunção cognitiva pós-operatória pela redução da resposta pró-inflamatória sistêmica

VC - ventilação convencional; VV - ventilação variável; G - grupo; VT - volume corrente; FR - frequência respiratória; PEEP - pressão positiva expiratória final; FiO<sub>2</sub> - fração inspirada de oxigênio; VMin - volume-minuto; PSV - ventilação com pressão de suporte; VCV - ventilação controlada a volume.

**Quadro 3 - Mensagens chave desta revisão sobre o método**

Ventilação mecânica variável
<b>Benefícios</b>
Melhora da troca gasosa (evidência experimental <sup>[9,11-15,17,18,20-22,24,25,28-31]</sup> e clínica <sup>(32)</sup> )
Melhora da mecânica respiratória (evidência experimental <sup>[9,11,13-15,18,19,22,24-26,30]</sup> e clínica <sup>(32)</sup> )
Melhora da relação ventilação/perfusão (evidência experimental <sup>[13,15,18,22,25,28,29,35]</sup> )
Liberação de surfactante (evidência experimental <sup>[17]</sup> )
Redução da resposta inflamatória (evidência experimental <sup>[15,17,24]</sup> e clínica <sup>(34)</sup> )
Redução da lesão pulmonar (evidência experimental <sup>[11,17,22]</sup> )
Melhor sincronia paciente-ventilador (evidência clínica <sup>(33)</sup> )
<b>Lacunas de conhecimento</b>
Investigação clínica, por meio de ensaios clínicos controlados randomizados, em diferentes situações clínicas, incluindo pacientes com e sem comprometimento pulmonar agudo

o tempo para atingir esses valores podem diferir entre as regiões pulmonares, a adição de padrões de VM que produzam pressões das vias aéreas e tempos inspiratórios diferentes pode ser vantajosa para maximizar o recrutamento pulmonar e a estabilização alveolar, em comparação aos padrões ventilatórios convencionais.

Para a estabilização destas regiões pulmonares abertas e a prevenção do colapso durante a VM em pulmões saudáveis, a produção e a liberação de surfactante são cruciais.<sup>(38)</sup> A liberação de surfactante aumenta exponencialmente com estiramento das células alveolares tipo II.<sup>(39)</sup> Assim, os VT altos gerados intermitentemente durante a VV podem

aumentar o estiramento alveolar e, consequentemente, estimular a liberação de surfactante a partir das células alveolares tipo II. Em cobaias saudáveis, as variações aleatórias do VT promovem liberação endógena de surfactante, observada pelo aumento na concentração de fosfolipídeos surfactante-associado e pela redução na concentração de fosfolipídeos membrana-associado, e aprimoram a estabilidade alveolar, reduzindo a lesão pulmonar.<sup>(17)</sup> Em contraponto, em um modelo de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) por ácido oleico, a VM controlada variável não apresentou efeitos positivos na tensão superficial de surfactante avaliada pela surfactometria capilar do fluido broncoalveolar.<sup>(18)</sup>

Durante a VV, o aumento da troca gasosa é usualmente uma consequência da melhoria da relação ventilação/perfusão, a qual resulta tanto da redistribuição da ventilação para áreas perfundidas, como da redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar para zonas pulmonares melhor ventiladas. Em modelo experimental de SARA, foi observada a redistribuição da perfusão de regiões pulmonares dependentes para não dependentes.<sup>(28)</sup> Outro estudo, também em modelo porcino de SARA,<sup>(22)</sup> analisando o fluxo sanguíneo pulmonar por meio da técnica de microesferas fluorescentes, mostrou que a variabilidade do VT associado a estratégias de VM protetora redistribuiu o fluxo sanguíneo pulmonar em direção a zonas caudais e periféricas. Nesse sentido, a VV, reduzindo a pressão média das vias aéreas em áreas ventiladas e recrutando outras áreas previamente colapsadas, pode reduzir a impedância vascular e a vasoconstricção hipóxica, contribuindo, consequentemente, para a adequação da ventilação e da perfusão.

Tem sido observado que, durante a VM assistida variável (ventilação com pressão de suporte - PSV - *pressure support ventilation*, variável), a oxigenação aumenta apesar da ausência de melhora da aeração em zonas pulmonares dependentes. A PSV variável não teve efeitos no recrutamento ou na redistribuição da aeração em um modelo de lavagem pulmonar salina quando comparada à VM assistida convencional (PSV convencional), houve apenas redistribuição da perfusão de regiões pulmonares dependentes para não dependentes.<sup>(28)</sup> Já, durante a VM controlada variável em diferentes modelos de SARA, houve redução do *shunt* pulmonar<sup>(13,15,18,22,25,35)</sup> sem influência importante no espaço morto,<sup>(15,26)</sup> sugerindo que, durante a VM controlada variável, a redução do *shunt* é mais proeminente que a redução do espaço morto. Semelhantemente, a mistura venosa foi reduzida na PSV variável, mas não na PSV convencional.<sup>(29)</sup>

Mutch et al.<sup>(19)</sup> demonstraram que a aplicação da VV, antes e após lesão pulmonar induzida por ácido oleico, aumentou a arritmia sinusal respiratória com a adição da variabilidade, quando comparada ao mesmo período de VM com VT controlado. A perda da arritmia sinusal respiratória, que ocorre em condições patológicas, é uma consequência do desacoplamento de variáveis biológicas importantes. Desta forma, medidas que restarem ou aumentem o acoplamento destas variáveis são vantajosas, pois o aumento na arritmia sinusal respiratória está relacionado com a diminuição do *shunt* intrapulmonar e com menor espaço morto.<sup>(40)</sup>

A VM controlada variável apresentou melhor oxigenação arterial que a VM controlada convencional em 14 dos 17 estudos experimentais, incluindo modelos de

SARA,<sup>(9,11,13-15,18,22,25,30,31)</sup> não SARA,<sup>(17)</sup> anestesia prolongada,<sup>(12)</sup> ventilação seletiva<sup>(20)</sup> e broncoespasmo.<sup>(21)</sup> Em três estudos, incluindo modelo experimental de SARA induzida por ácido oleico<sup>(26)</sup> e cordeiros prematuros,<sup>(10,27)</sup> a VM controlada variável não melhorou a oxigenação arterial em comparação à VM controlada convencional. O aprimoramento na troca gasosa também é evidenciada durante PSV variável comparada a PSV convencional em modelos de SARA.<sup>(24,28,29)</sup> Apesar disto, nos dois estudos clínicos<sup>(32,33)</sup> que avaliaram a troca gasosa, somente o publicado por Boker et al.,<sup>(32)</sup> realizado com pacientes submetidos à aneurismectomia da aorta abdominal, apresentou melhora significativa deste desfecho durante a VV, comparado ao grupo submetido à VC. Já o estudo realizado por Spieth et al.<sup>(33)</sup> em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, a troca gasosa foi comparável para PSV convencional e variável. No entanto, este estudo era um ensaio clínico randomizado cruzado com duração de apenas 1 hora em cada modalidade ventilatória, o que pode explicar os achados semelhantes.

Em vários estudos utilizando modelos experimentais de SARA,<sup>(9,11,13-15,18,19,22,24-26,30)</sup> a mecânica respiratória foi positivamente influenciada pela VV. Há evidências clínicas consideráveis na SARA<sup>(16,41)</sup> e também fora dela,<sup>(42-44)</sup> de que, proporcionalmente, maiores VT e pressão inspiratória podem piorar ou desencadear a lesão pulmonar induzida pela ventilação, pois a abertura e o fechamento cíclicos podem aumentar o estresse de cisalhamento, e piorar a resposta inflamatória, agravando ou desencadeando a lesão pulmonar. Como, na VV, maiores VT são gerados de forma aleatória e intermitente, as pressões críticas de abertura de diferentes vias aéreas e alvéolos são alcançadas, e regiões pulmonares são abertas. Deste modo, tem sido demonstrado que, embora pressões contínuas elevadas possam ser prejudiciais, altas pressões pontuais resultantes da utilização de um modo de VV podem não ser, e estas podem manter os alvéolos abertos e ajudar a abrir alvéolos colapsados.<sup>(35,45)</sup>

Experimentalmente, Boker et al.<sup>(15)</sup> sugerem que a VV pode ser mais protetora do que a VC. Eles observaram que a concentração de interleucina-8 (IL-8) no aspirado traqueal após 5 horas de VV é menor se comparada a VM protetora convencional, embora semelhantes em relação ao edema pulmonar. Corroborando tal achado, Arold et al.<sup>(17)</sup> demonstraram que, após 3 horas de VV em cobaias sem lesão pulmonar, houve redução nas concentrações de IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) no lavado broncoalveolar. Observaram também que a VV resultou em uma quantidade de fosfolipídeos no lavado broncoalveolar similar à do grupo controle, enquanto que,

na VC, esse índice diminuiu significativamente, sugerindo um papel protetor potencial da lesão pulmonar associada à ventilação, por parte da VV.

Em contraste, vários grupos não encontraram diferença na resposta inflamatória entre VV e VC. Em modelos animais de SARA,<sup>(18)</sup> broncoespasmo severo<sup>(21)</sup> e prematuridade,<sup>(27)</sup> as concentrações de IL-8, IL-6 e IL-10 e conteúdo proteico total no lavado broncoalveolar foram similares entre VM controlada variável e convencional. Não houve diferenças na lesão pulmonar em amostras de tecido pulmonar em um modelo animal de SARA induzida por ácido oleico.<sup>(18)</sup> No entanto, em SARA induzida por depleção do surfactante, a VM controlada variável reduziu o dano alveolar quando comparada à VC e foi associada à redução do edema intersticial, hemorragia e disfunção epitelial.<sup>(22)</sup> A VV aprimora a função pulmonar sem causar danos estruturais aos pulmões ou aumentar a resposta inflamatória em modelo experimental e, no cenário clínico, está associada à redução significativa da resposta pró-inflamatória sistêmica, comparada à VM controlada convencional, no pós-operatório de cirurgia abdominal aberta.<sup>(34)</sup> Fica evidente que, mesmo com a utilização de VT e/ou pressão não fixos durante a VV, estes não acarretam alterações inflamatórias e estruturais, e, ainda, os resultados benéficos observados, quando utilizado esta modalidade, são resultantes desta variabilidade.

A maioria dos estudos utilizados nesta revisão empregou a variabilidade da FR com um VT variável corresponde, ou vice-versa, para entregar uma ventilação minuto fixa,<sup>(9-15,17-22,25-27,30-32,34)</sup> exceto três estudos experimentais<sup>(24,28,29)</sup> e o estudo clínico realizado por Spieth et al.<sup>(33)</sup> Recentemente, a variabilidade da PEEP<sup>(46)</sup> foi avaliada preliminarmente em modelo porcino de SARA, comparando uma estratégia de VM controlada protetora com uma estratégia semelhante, porém, utilizando dois níveis de PEEP. A variabilidade da PEEP melhorou a troca gasosa sem ocasionar novas alterações estruturais pulmonares e inflamatórias.

Estudo que comparou a variabilidade respiratória resultante da avaliação de 10 sujeitos normais (sequência de 1.587 respirações) àquela gerada aleatoriamente por um sistema computacional, objetivando avaliar a taxa de variabilidade relacionada ao VT e o impacto desta na troca gasosa e mecânica pulmonar, demonstrou que a natureza da variabilidade escolhida não teve nenhum efeito sobre a função pulmonar. Os autores concluíram que o percentual de variabilidade respiratória, mas não o padrão, são cruciais para o sucesso de VV.<sup>(47)</sup>

Os estudos analisados na presente revisão sugerem que a VV é viável e pode ser uma estratégia ventilatória eficaz

na melhora da função pulmonar, especialmente em pulmões com lesão pulmonar, visto que a maioria dos estudos pré-clínicos utilizou modelos de SARA. As evidências clínicas acerca da VV são apresentadas em apenas três estudos clínicos,<sup>(32,34)</sup> sendo que estes apresentam limitações como o fato de não haver cegamento do pesquisador e equipe envolvida nos cuidados do paciente, avaliação apenas a curto prazo, ausência de desfechos clinicamente relevantes, e o reduzido número de pacientes incluídos. Além disso, somente dois estudos clínicos apresentam dados sobre hemodinâmica<sup>(32,33)</sup> e sedação,<sup>(33,34)</sup> sendo este último com informações apenas sobre tipo e prevalência de cada sedativo, sem nenhuma informação sobre necessidade e doses utilizadas. Esses fatores certamente impossibilitam sua inserção na prática clínica, apesar dos bons resultados encontrados nos estudos analisados nesta revisão.

Embora estudos pré-clínicos sugiram benefícios da VV em pulmões lesados com grandes regiões colapsadas e re-crutáveis, não há dados disponíveis sobre o emprego da VV em pacientes com SARA. O nosso grupo tem investigado o papel da variação da PEEP na troca gasosa em pacientes com SARA leve ou moderada (RBR-5bb65v).

Pesquisas clínicas com o emprego da VV em outras populações também estão em andamento.<sup>(48,49)</sup> Em 2014, foi publicado um protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado<sup>(48)</sup> em pacientes submetidos à cirurgia abdominal aberta com duração mínima de 3 horas. Este estudo emprega a variação de 30% do VT a partir do volume médio de 6mL/kg/peso predito. O desfecho primário do estudo é a capacidade vital forçada no primeiro dia de pós-operatório. Os desfechos secundários incluem novos testes de função pulmonar, nível plasmático de citocinas, distribuição espacial da ventilação avaliada por meio de tomografia por impedância elétrica e complicações pulmonares no pós-operatório. Outro estudo clínico multicêntrico, controlado e randomizado avalia a PSV variável em pacientes com diferentes patologias internados em unidades de terapia intensiva, com o objetivo de comparar a duração do desmame da VM com a modalidade PSV convencional.<sup>(49)</sup> A partir destes estudos que apresentam um delineamento mais apropriado e avaliando desfechos mais consistentes, espera-se encontrar evidências sobre o uso da VV para sua possível inserção na prática clínica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ventilação variável é provavelmente uma das estratégias ventilatórias que mais tem sido investigada em modelos animais de doenças. Estudos experimentais têm apresentado efeitos benéficos de diferentes estratégias

ventilatórias variáveis na melhora da função pulmonar e redução do dano em lesão pulmonar leve e moderada, em curto prazo. A ventilação variável parece ser uma estratégia viável para o aprimoramento da troca gasosa e mecânica respiratória, assim como para prevenção de lesão pulmonar associada à ventilação mecânica. No entanto, há poucas

evidências baseadas em estudos clínicos comparativos com delineamento apropriado, número adequado de pacientes e desfechos clínicos relevantes. Portanto, estudos clínicos com o emprego da ventilação variável são necessários para investigar o potencial das estratégias ventilatórias variáveis na melhora da evolução clínica dos pacientes submetidos à ventilação mecânica.

## ABSTRACT

**Objective:** To review the literature on the use of variable mechanical ventilation and the main outcomes of this technique.

**Methods:** Search, selection, and analysis of all original articles on variable ventilation, without restriction on the period of publication and language, available in the electronic databases LILACS, MEDLINE®, and PubMed, by searching the terms “variable ventilation” OR “noisy ventilation” OR “biologically variable ventilation”.

**Results:** A total of 36 studies were selected. Of these, 24 were original studies, including 21 experimental studies and three clinical studies.

**Conclusion:** Several experimental studies reported the beneficial effects of distinct variable ventilation strategies on lung function using different models of lung injury and healthy lungs. Variable ventilation seems to be a viable strategy for improving gas exchange and respiratory mechanics and preventing lung injury associated with mechanical ventilation. However, further clinical studies are necessary to assess the potential of variable ventilation strategies for the clinical improvement of patients undergoing mechanical ventilation.

**Keywords:** Ventilation, artificial/methods; Pulmonary gas exchange/methods; Pulmonary ventilation/physiology; Acute respiratory distress syndrome

## REFERÊNCIAS

- Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*. 1999;399(6735):461-5.
- Frey U, Silverman M, Barabási AL, Suki B. Irregularities and power law distributions in the breathing pattern in preterm and term infants. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(3):789-97.
- Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Chest*. 1983;84(2):202-5.
- Alencar AM, Arold SP, Buldyrev SV, Majumdar A, Stamenović D, Stanley HE, et al. Physiology: Dynamic instabilities in the inflating lung. *Nature*. 2002;417(6891):809-11.
- Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1260-4.
- Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2076-83.
- Wolff G, Eberhard L, Guttmann J, Bertschmann W, Zeravik J, Adolph M. Polymorphous ventilation: a new ventilation concept for distributed time constants. In: Rügheimer E, Mang H, Tchaikowsky K, editors. *New aspects on respiratory failure*. Berlin: Springer; 1992. p.235-52.
- Suki B, Alencar AM, Sujeer MK, Lutchen KR, Collins JJ, Andrade JS Jr, et al. Life-support system benefits from noise. *Nature*. 1998;393(6681):127-8.
- Thammanomai A, Hueser LE, Majumdar A, Bartolák-Suki E, Suki B. Design of a new variable-ventilation method optimized for lung recruitment in mice. *J Appl Physiol* (1995). 2008;104(5):1329-40.
- Berry CA, Suki B, Polglase GR, Pillow JJ. Variable ventilation enhances ventilation without exacerbating injury in preterm lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2012;72(4):384-92.
- Bellardine CL, Hoffman AM, Tsai L, Ingenito EP, Arold SP, Lutchen KR, et al. Comparison of variable and conventional ventilation in a sheep saline lavage lung injury model. *Crit Care Med*. 2006;34(2):439-45.
- Mutch WA, Eschun GM, Kowalski SE, Graham MR, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000;84(2):197-203.
- Mutch WA, Harms S, Lefevre GR, Graham MR, Girling LG, Kowalski SE. Biologically variable ventilation increases arterial oxygenation over that seen with positive end-expiratory pressure alone in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2457-64.
- Arold SP, Mora R, Lutchen KR, Ingenito EP, Suki B. Variable tidal volume ventilation improves lung mechanics and gas exchange in a rodent model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(3):366-71.
- Boker A, Graham MR, Walley KR, McManus BM, Girling LG, Walker E, et al. Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):456-62.
- 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.
- Arold SP, Suki B, Alencar AM, Lutchen KR, Ingenito EP. Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(2):L370-5.
- Funk DJ, Graham MR, Girling LG, Thliveris JA, McManus BM, Walker EK, et al. A comparison of biologically variable ventilation to recruitment manoeuvres in a porcine model of acute lung injury. *Respir Res*. 2004;5:22.
- Mutch WA, Graham MR, Girling LG, Brewster JF. Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia. *Respir Res*. 2005;6:41.
- McMullen MC, Girling LG, Graham MR, Mutch WA. Biologically variable ventilation improves oxygenation and respiratory mechanics during one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2006;105(1):91-7.

21. Mutch WA, Buchman TG, Girling LG, Walker EK, McManus BM, Graham MR. Biologically variable ventilation improves gas exchange and respiratory mechanics in a model of severe bronchospasm. *Crit Care Med.* 2007;35(7):1749-55.
22. Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(8):684-93.
23. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino GP, 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.
24. Spieth PM, Carvalho AR, Guldner A, Kasper M, Schubert R, Carvalho NC, et al. Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. *Crit Care Med.* 2011;39(4):746-55.
25. Ruth Graham M, Goertzen AL, Girling LG, Friedman T, Pauls RJ, Dickson T, et al. Quantitative computed tomography in porcine lung injury with variable versus conventional ventilation: Recruitment and surfactant replacement. *Crit Care Med.* 2011;39(7):1721-30.
26. Graham MR, Gulati H, Kha L, Girling LG, Goertzen A, Mutch WA. Resolution of pulmonary edema with variable mechanical ventilation in a porcine model of acute lung injury. *Can J Anesth.* 2011;58(8):740-50.
27. Pillow JJ, Musk GC, McLean CM, Polglase GR, Dalton RG, Jobe AH, et al. Variable ventilation improves ventilation and lung compliance in preterm lambs. *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1352-9.
28. Carvalho AR, Spieth PM, Guldner A, Cuevas M, Carvalho NC, Beda A, et al. Distribution of regional lung aeration and perfusion during conventional and noisy pressure support ventilation in experimental lung injury. *J Appl Physiol (1985).* 2011;110(4):1083-92.
29. Spieth PM, Guldner A, Beda A, Carvalho N, Nowack T, Krause A, et al. Comparative effects of proportional assist and variable pressure support ventilation on lung function and damage in experimental lung injury. *Crit Care Med.* 2012;40(9):2654-61.
30. Thammanomai A, Hamakawa H, Bartolák-Suki E, Suki B. Combined effects of ventilation mode and positive end-expiratory pressure on mechanics, gas exchange and the epithelium in mice with acute lung injury. *PLoS One.* 2013;8(1):e53934.
31. Samary CS, Moraes L, Santos CL, Huhle R, Santos RS, Ornellas DS, et al. Lung Functional and Biologic Responses to Variable Ventilation in Experimental Pulmonary and Extrapulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44(7):e553-62.
32. Boker A, Haberman CJ, Girling L, Guzman RP, Louridas G, Tanner JR, et al. Variable ventilation improves perioperative lung function in patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy. *Anesthesiology.* 2004;100(3):608-16.
33. Spieth PM, Guldner A, Huhle R, Beda A, Bluth T, Schreiter D, et al. Short-term effects of noisy pressure support ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care.* 2013;17(5):R261.
34. Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21208-14.
35. Mutch WA, Harms S, Ruth Graham M, Kowalski SE, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):319-23.
36. Alencar AM, Arold SP, Buldyrev SV, Majumdar A, Stamenović D, Stanley HE, et al. Physiology: Dynamic instabilities in the inflating lung. *Nature.* 2002;417(6891):809-11.
37. Suki B, Barabási AL, Hantos Z, Peták F, Stanley HE. Avalanches and power-law behaviour in lung inflation. *Nature.* 1994;368(6472):615-8.
38. Lutz D, Gazdhar A, Lopez-Rodriguez E, Ruppert C, Mahavadi P, Günther A, et al. Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;52(2):232-43.
39. Wirtz HR, Dobbs LG. Calcium mobilization and exocytosis after one mechanical stretch of lung epithelial cells. *Science.* 1990;250(4985):1266-9.
40. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonar gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation.* 1996;94(4):842-7.
41. 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.
42. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):950-7.
43. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, Friedman G, Gajic O, Goldstein JN, Linko R, Pinheiro de Oliveira R, Sundar S, Talmor D, Wolthuis EK, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; PROtective Ventilation Network Investigators. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and individual patient data analysis. *Crit Care Med.* 2015;43(10):2155-63. Review.
44. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care.* 2010;14(2):R39.
45. Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, Hess D, Amato MB, Kacmarek RM. Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2001;29(8):1579-86.
46. Forgiarini Junior LA, Paludo A, Mariano R, Moraes MM, Pereira RB, Forgiarini LF, et al. O efeito da utilização de dois níveis de PEEP (BiPEEP) em modelo suíno de lesão pulmonar aguda. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;Supl 1:36.
47. Froehlich KF, Graham MR, Buchman TG, Girling LG, Scafetta N, West BJ, et al. Physiological noise versus white noise to drive a variable ventilator in a porcine model of lung injury. *Can J Anaesth.* 2008;55(9):577-86.
48. Spieth PM, Guldner A, Uhlig C, Bluth T, Kiss T, Schultz MJ, et al. Variable versus conventional lung protective mechanical ventilation during open abdominal surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:155.
49. Kiss T, Guldner A, Bluth T, Uhlig C, Spieth PM, Markstaller K, et al. Rationale and study design of ViPS - variable pressure support for weaning from mechanical ventilation: study protocol for an international multicenter randomized controlled open trial. *Trials.* 2013;14:363.

Paula Caitano Fontela<sup>1</sup>, Renata Bernardy Prestes<sup>2</sup>,  
Luiz Alberto Forgiarini Jr.<sup>3</sup>, Gilberto Friedman<sup>4</sup>

## Variable mechanical ventilation

*Ventilação mecânica variável*

1. Postgraduate Program in Penumological Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brazil.
2. Master Course in Biosciences and Rehabilitation, Centro Universitário Metodista IPA - Porto Alegre (RS), Brazil.
3. Postgraduate Program in Biosciences and Rehabilitation, and Rehabilitation and Inclusion, Centro Universitário Metodista IPA - Porto Alegre (RS), Brazil.
4. Postgraduate Program in Pneumological Sciences, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brazil.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the literature on the use of variable mechanical ventilation and the main outcomes of this technique.

**Methods:** Search, selection, and analysis of all original articles on variable ventilation, without restriction on the period of publication and language, available in the electronic databases LILACS, MEDLINE®, and PubMed, by searching the terms “variable ventilation” OR “noisy ventilation” OR “biologically variable ventilation”.

**Results:** A total of 36 studies were selected. Of these, 24 were original studies, including 21 experimental studies and three clinical studies.

**Conclusion:** Several experimental studies reported the beneficial effects of distinct variable ventilation strategies on lung function using different models of lung injury and healthy lungs. Variable ventilation seems to be a viable strategy for improving gas exchange and respiratory mechanics and preventing lung injury associated with mechanical ventilation. However, further clinical studies are necessary to assess the potential of variable ventilation strategies for the clinical improvement of patients undergoing mechanical ventilation.

**Keywords:** Ventilation, artificial/methods; Pulmonary gas exchange/methods; Pulmonary ventilation/physiology; Acute respiratory distress syndrome

### INTRODUCTION

Healthy biological systems can quickly adapt to changing environmental conditions and present intrinsic functional fluctuations within each subsystem, including the cardiovascular<sup>(1)</sup> and respiratory systems.<sup>(2)</sup> Respiratory physiology is characterized by intrinsic variability in the respiratory components, including the respiratory rate (RR), tidal volume (TV), respiratory times, and respiratory flow.<sup>(3)</sup> Moreover, pulmonary insufflation has a non-linear opening characteristic.<sup>(4)</sup> The typical approach to mechanical ventilation (MV) involving the application of positive pressure and adjustments of fixed parameters on mechanical ventilators distinguishes MV from the physiology of the respiratory system.

However, in pathological biological systems, the intrinsic functional fluctuation (variation) is usually lower. The decrease in the variability of RR and TV in patients with chronic obstructive pulmonary disease<sup>(5)</sup> and prolonged weaning from MV<sup>(6)</sup> has been documented. In contrast with other systems,

**Conflicts of interest:** None.

Submitted on May 15, 2016  
Accepted on August 18, 2016

**Corresponding author:**

Gilberto Friedman  
Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Rua Fernandes Vieira, 181 - Bom Fim  
Zip code: 90035-091 - Porto Alegre (RS), Brazil  
E-mail: gfriedman@hcpa.edu.br

**Responsible editor:** Jorge Ibrain Figueira Salluh  
DOI: 10.5935/0103-507X.20170012

the variability of the respiratory system can be easily affected by efforts to improve its function.<sup>(7)</sup> In MV, ventilatory parameters are modulated by adjustments to the mechanical ventilator, which can be programmed to provide fluctuating ventilatory parameters to replicate some characteristics of spontaneous ventilation in healthy subjects.

Variable mechanical ventilation (VV) attempts to incorporate the physiological basis of spontaneous ventilation during MV and is defined as a ventilatory mode characterized by the oscillation of one or more respiratory parameters. It aims to mimic the variability observed in physiological ventilation and the natural breathing pattern, which changes from cycle to cycle, as well as other physiological parameters, including heart rate and blood pressure.<sup>(8)</sup>

The concept of VV was proposed by Wolff et al. in 1992.<sup>(7)</sup> The authors postulated that the cycle-to-cycle variation in the relationship between the inspiratory and expiratory times and the level of positive-end expiratory pressure (PEEP) resulted in continuous lung recruitment, thus improving respiratory compliance and gas exchange compared with conventional mechanical ventilation (CV).

Considering that MV is a commonly used intervention in intensive care units, interest in strategies that can increase the variability of the respiratory pattern has grown recently. The objective of this study was to perform a descriptive analysis of the literature on VV, its clinical and experimental application, and the main outcomes of this technique.

## METHODS

This literature review involved the search, selection, and analysis of all original articles on VV, without restriction on the period of publication and language, available in the electronic databases LILACS, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), and PubMed by searching for the terms “variable ventilation” OR “noisy ventilation” OR “biologically variable ventilation”.

The inclusion criteria were experimental and clinical studies that evaluated the use of VV strategies. The exclusion criteria were letters to the editor, brief communications, case reports, historical articles, editorials, commentaries, study protocols, literature reviews, pilot studies, studies using artificial models, and studies not related to the use of VV strategies.

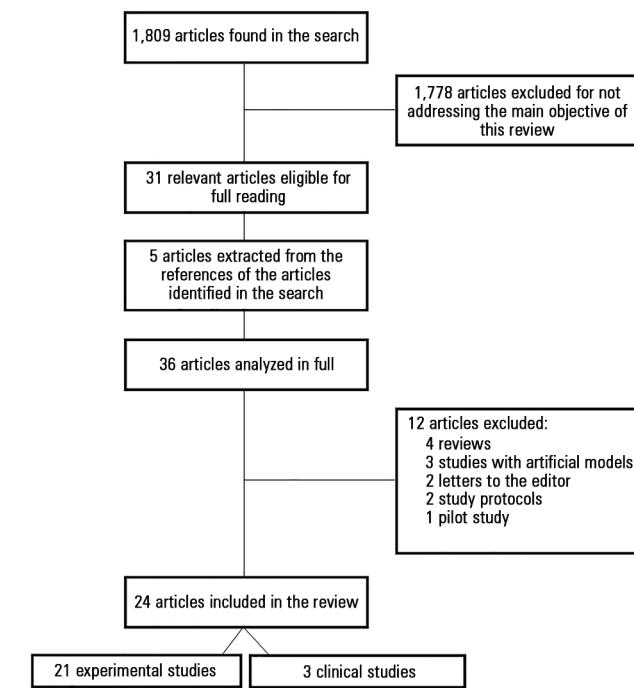
The databases were accessed by three of the four authors at different times, and the articles related to the

research topic were selected based on the information contained in the title and abstract. The studies that each researcher selected were shared with the other researchers for confirmation. After that, the selected articles were read in full, and their references were searched to identify other studies that could meet the inclusion criteria and that might not have been identified in the initial search.

## RESULTS

A total of 1,809 articles were found after searching the selected databases. Of these, 1,778 were excluded after reading the title and abstract because they did not address the central theme of the study. There were discrepancies in the number of articles (28, 30<sup>(9,10)</sup> and 31<sup>(9-11)</sup>) selected by the three examiners. Five other articles were extracted from the references of the articles identified in the electronic search. The analysis of the 36 articles revealed that 24 were original studies; of these, 21 were experimental studies and three were clinical trials. The remaining were review studies (4), studies that used mathematical or computer models (3), letters to the editors (2), study protocols (2), and pilot studies (1) (Figure 1).

Among the experimental studies, the animal models used were pigs, sheep, and mice, the sample sizes varied between 10 and 64 animals, and the study groups were



**Figure 1** - Flowchart of the selection of the studies included in the review.

subjected to different CV and VV strategies. The selected items are shown in table 1.

The sample size of the clinical studies ranged from 13 to 162 individuals of both sexes. These studies evaluated

different diseases and respiratory conditions and different CV and VV strategies. The selected items are shown in table 2. The main findings of this review pertaining to the method are summarized in table 3.

**Table 1** - Main characteristics of the experimental studies that evaluated variable mechanical ventilation

Author	Sample (N)	Sample characteristics	Objective	Intervention	Conclusion
Thammanomai et al. <sup>(9)</sup>	G1, G2, G3, and G4 = 8 animals in each group with ARDS and 8 animals without ARDS	Mice (22 - 26g) with and without ARDS ventilated for 60 minutes	To investigate the physiological effects of VV and test the hypothesis that the beneficial effects of VV are due to the variability in TV considering its distribution and not simply the presence of large ventilation volumes	G1: CV (TV of 8mL/kg; RR of 240rpm; PEEP of 3cmH <sub>2</sub> O) G2: Original VV (variable RR and TV to maintain the V <sub>min</sub> of CV) G3: CV with sighs (large breaths, two ventilations per minute) G4: New VV (variable RR and TV - minimum, peak, and maximum volumes - to keep the same V <sub>min</sub> )	The new VV and CV with sighs led to stable dynamic equilibrium in alveolar recruitment that significantly outperformed the CV and the original VV. During the new VV, this balance improved pulmonary mechanics
Berry et al. <sup>(10)</sup>	G1 = 6 animals G2 = 8 animals G3 = 8 animals	Premature lambs (3.2 kg) with 129 days of gestation, ventilated for 3 hours	To assess whether VV is effective for achieving permissive hypercapnia without increasing injury markers or pulmonary inflammation compared with CV	G1: CG (without the use of MV) G2: CV (TV to achieve a PaCO <sub>2</sub> of 40 - 50mmHg) G3: VV (variable TV and RR to maintain the V <sub>min</sub> of CV)	VV promoted recruitment and increased ventilatory efficiency without increasing pulmonary inflammation or injury
Bellardine et al. <sup>(11)</sup>	G1 = 6 animals G2 = 7 animals	Sheep (59.8 ± 10.5kg) with ARDS ventilated for 4 hours	To compare VV with CV in terms of gas exchange, hemodynamics, and lung mechanics	G1: CV (TV of 10mL/kg; RR of 16bpm; PEEP of 7.5cmH <sub>2</sub> O; FiO <sub>2</sub> of 1.0) G2: VV (variable RR and TV to maintain the V <sub>min</sub> of CV; PEEP of 7.5cmH <sub>2</sub> O; FiO <sub>2</sub> of 1.0)	VV provided continuous improvement in oxygenation and ventilation pressures and overall better pulmonary mechanics while minimizing pulmonary damage
Mutch et al. <sup>(12)</sup>	G1 = 10 animals G2 = 10 animals	Pigs (20 - 30kg) ventilated for 7 hours	To compare gas exchange and respiratory mechanics in CV and VV during prolonged anesthesia	G1: CV (RR of 15rpm; V <sub>min</sub> adjusted to deliver a TV of approximately 10mL/kg) G2: VV (variable TV and RR to maintain the V <sub>min</sub> of CV)	Deterioration of gas exchange and respiratory mechanics occurred with CV but not in VV
Mutch et al. <sup>(13)</sup>	G1 = 9 animals G2 = 8 animals	Pigs (20 - 30kg) with ARDS ventilated for 4 hours	To assess whether VV had positive effects when used with PEEP	G1: CV (RR of 15rpm; PEEP of 10cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (variable RR with reciprocal changes of TV; PEEP of 10cmH <sub>2</sub> O)	VV with PEEP of 10cmH <sub>2</sub> O improved arterial oxygenation compared with CV with the same PEEP value
Arold et al. <sup>(14)</sup>	G1 = 4 animals G2 = 10 animals	Guinea pigs (500 - 600g) with ARDS ventilated for 3 hours	To test whether the ability of VV to improve oxygenation and pulmonary mechanics depends on the amount of variability added to TV	G1: CV (RR of 60bpm; TV of 5.1mL/kg, PEEP of 3cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (different variations of VT - 10%, 20%, 40%, and 60% of the average - adjustment of RR to maintain the V <sub>min</sub> of CV)	VV was effective in improving lung function and gas exchange in an ARDS model
Boker et al. <sup>(15)</sup>	G1 = 8 animals G2 = 9 animals	Pigs with ARDS mechanically ventilated for 5 hours	To measure changes in PaO <sub>2</sub> , lung compliance, and proinflammatory cytokines in MV with and without biological variability using an ARDSnet protocol <sup>(16)</sup>	G1: CV (RR of 30bpm; TV of 6mL/kg) G2: VV (variable RR and TV in the same average)	The variability added to the ARDSnet protocol improved oxygenation and reduced the shunting fraction, peak airway pressure, and IL-8 concentrations in the tracheal aspirate
Arold et al. <sup>(17)</sup>	G1 = 6 animals G2 = 5 animals G3 = 5 animals	Guinea pigs (500 - 600g) ventilated for 3 hours	To test whether VV promoted the release of surfactant in vivo	G1: CV (RR of 60rpm; TV of 5mL/kg, PEEP of 3cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (variable RR and TV to maintain the V <sub>min</sub> of CV) G3: CG (Without the use of MV)	VV promoted the release of surfactant, reduced lung damage, and improved blood oxygenation

Continue...

... continuation

Funk et al. <sup>(18)</sup>	G1 = 8 animals G2 = 8 animals G3 = 8 animals	Pigs (20 - 30kg) with ARDS ventilated for 5 hours	To compare three ventilation strategies in terms of gas exchange, respiratory mechanics, inflammatory levels, and surfactant function	G1: CV (TV of 7mL/kg; RR of 30bpm; PEEP of 10cmH <sub>2</sub> O) G2: CV with ARM (40cmH <sub>2</sub> O for 40 seconds every hour) G3: VV (variable TV; RR of 30bpm; PEEP of 10cmH <sub>2</sub> O)	VV with a human variability file was greater than CV, and CV with ARM was used for the sustained improvement of gas exchange and respiratory mechanics
Mutch et al. <sup>(19)</sup>	10 animals	Pigs (30 - 40kg) initially with healthy lungs and then with ARDS	To test whether the imposition of a variable respiratory signal with the addition of physiological noise affected cardiorespiratory oscillators	The animals were subjected to MV for 4 to 5 minutes for each ventilation mode - CV and VV (variable RR and TV to maintain the $V_{min}$ of CV) - before and after ARDS	The increase of respiratory sinus arrhythmia by VV may be used to improve the recoupling of organic systems
McMullen et al. <sup>(20)</sup>	G1 = 8 animals G2 = 8 animals	Pigs (25 - 30kg) subjected to selective MV in the dependent lung for 90 minutes and for another 60 minutes after the restoration of ventilation in both lungs	To compare VV with CV in terms of gas exchange and pulmonary mechanics during selective ventilation and after ARM and the reestablishment of ventilation in both lungs	G1: CV (TV of 12mL/kg; RR of 20rpm; PEEP of 5cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (algorithm of variability of RR and TV to ensure the $V_{min}$ of CV)	In the selective ventilation model, VV improved gas exchange and respiratory mechanics compared with CV. A better static compliance in VV persisted with the restoration of ventilation in both lungs
Mutch et al. <sup>(21)</sup>	G1 = 9 animals G2 = 9 animals	Pigs (25 - 30kg) with bronchospasm ventilated for 4 hours	To compare VV with CV in terms of gas exchange, respiratory mechanics, CO <sub>2</sub> exhalation, and inflammatory cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid	G1: CV (TV of 10mL/kg) G2: VV (variable RR and TV to maintain a constant $V_{min}$ )	VV performed better than CV in terms of gas exchange and respiratory mechanics during severe bronchospasm but without significant differences regarding inflammatory cytokines
Spieth et al. <sup>(22)</sup>	G1 = 9 animals G2 = 9 animals G3 = 9 animals G4 = 9 animals	Pigs (23.8 - 37kg) with ARDS ventilated for 6 hours	To determine the impact of VV on pulmonary function and its effect on pulmonary parenchyma compared with conventional protective MV strategies	G1: CV - ARDSnet <sup>(16)</sup> G2: VV - ARDSnet <sup>(16)</sup> (variable TV) G3: CV - OLA <sup>(23)</sup> G4: VV - OLA <sup>(23)</sup> (variable TV)	The use of variable TV improved respiratory function and reduced histologic damage during MV according to ARDSnet and OLA protocols without increasing pulmonary inflammation and mechanical stress
Spieth et al. <sup>(24)</sup>	G1 = 8 animals G2 = 8 animals G3 = 8 animals	Pigs (27.2 - 37kg) with ARDS ventilated for 6 hours	To test whether PAV and variable PSV improved oxygenation and reduced the lung damage associated with MV compared with PCV and whether variable PSV further improved oxygenation and reduced lung lesions compared with conventional PSV	G1: CV - (PCV; RR to achieve a pH > 7.25; TV of approximately 6mL/kg, PEEP of 8cmH <sub>2</sub> O) G2: CV - (PSV - free RR, TV of approximately 6mL/kg, PEEP of 8cmH <sub>2</sub> O) G3: VV - (variable PSV - support pressure with a variation of 30% to achieve a TV of approximately 6mL/kg)	PSV and variable PSV reduced lung injury and inflammation and improved gas exchange in relation to protective PCV. Variable PSV further improved oxygenation and reduced inspiratory effort with less alveolar edema and inflammatory infiltration compared to conventional PSV
Ruth Graham et al. <sup>(25)</sup>	G1 = 6 animals G2 = 8 animals G3 = 6 animals G4 = 8 animals	Pigs (10 - 15kg) with ARDS ventilated for 4 hours	To test whether aeration, gas exchange, and pulmonary mechanics were improved when administration of the surfactant was combined with VV	G1: CV (RR of 30rpm; TV of 7.5mL/kg, PEEP of 10cmH <sub>2</sub> O) G2: CV with surfactant replacement G3: VV (variable RR and TV) G4: VV with surfactant replacement	Isolated VV was more effective in reestablishing gas exchange and pulmonary mechanics and had a positive effect on lung recruitment
Graham et al. <sup>(26)</sup>	G1 = 8 animals G2 = 8 animals	Pigs (22 - 30kg) with ARDS ventilated for 4 hours	To test whether alveolar recruitment and periodic breathing with low TV, as observed with VV, increased the resolution of edema in ARDS	G1: CV (TV < 7.5mL/kg, PEEP of 10cmH <sub>2</sub> O; fixed $V_{min}$ ) G2: VV (variable RR with reciprocal changes in TV to maintain a $V_{min}$ ; PEEP of 10cmH <sub>2</sub> O)	The CT suggested that the beneficial redistribution and enhanced clearance of pulmonary edema contributed to the beneficial effects of VV
Pillow et al. <sup>(27)</sup>	G1 = 7 animals G2 = 9 animals G3 = 9 animals	Premature lambs with 129 days of gestation ventilated for 2 hours	To test whether VV improved arterial oxygenation, ventilatory efficiency, and lung compliance	G1: CV (PRVC - TV of 11mL/kg; RR of 50rpm; maximum peak inspiratory pressure of 40cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (variable TV and RR to maintain the $V_{min}$ of CV) G3: CG (without the use of MV)	VV improved lung compliance and ventilatory efficiency compared with CV

Continue...

... continuation

Carvalho et al. <sup>(28)</sup>	12 animals	Pigs (33.1 - 46.6Kg) with ARDS ventilated for 1 hour in each mode	To evaluate the effect of PSV and variable PSV compared to PCV in the regional distribution of aeration, reaeration, and current hyperinflation, and the distribution of ventilation and pulmonary blood flow	CV - (PCV - TV $\approx$ 6mL/kg; RR to maintain pH > 7.3; PEEP of 8cmH <sub>2</sub> O) CV - (PSV - TV $\approx$ 6mL/kg; free RR; PEEP of 8cmH <sub>2</sub> O) VV - (variable PSV - support pressure with 20% variation to achieve a TV of $\approx$ 6mL/kg)	PSV and variable PSV improved oxygenation and intrapulmonary shunting compared with PCV. Compared with PSV, variable PSV redistributed the perfusion of caudal to cranial zones, further improving oxygenation
Spieth et al. <sup>(29)</sup>	G1 = 8 animals G2 = 8 animals G3 = 8 animals	Pigs (26.8 - 34.4kg) with ARDS ventilated for 6 hours	To determine the effect of PAV, variable PSV, and conventional PSV on lung function, respiratory pattern, and lung damage	G1: CV - (PAV - assisted flux of 60%; assisted TV adjusted to achieve a target TV of $\approx$ 6mL/kg) G2: CV - (PSV - support pressure configured to reach a TV of $\approx$ 6mL/kg) G3: VV - (variable PSV - support pressure with a variation of 30% to achieve a TV of approximately 6mL/kg)	PAV and variable PSV increased the variability of TV and improved the oxygenation and venous mixture without affecting the patient-ventilator synchrony or lung injury compared with conventional PSV. PSV and variable PSV reduced the inspiratory effort compared with PAV
Thammanomai et al. <sup>(30)</sup>	G1 = 8 animals G2 = 8 animals G3 = 8 animals G4 = 8 animals	Rats (22 - 26g) with ARDS	To investigate the combined effects of ventilation modes and PEEP on pulmonary mechanics, gas exchange, and lung biology, including surfactant and epithelial cell integrity, at two PEEP levels	G1: CV (TV of 8mL/kg; RR of 240rpm) with PEEP of 3 and 6cmH <sub>2</sub> O. G2: CV with sighs (large ventilations, two every minute) with PEEP of 3 and 6cmH <sub>2</sub> O G3: New VV (variable RR and TV - minimum, peak, and maximum volumes - to maintain the V <sub>min</sub> of CV) with PEEP of 3 and 6cmH <sub>2</sub> O G4: CG (received only the initial ventilation after lung injury) with PEEP of 3 and 6cmH <sub>2</sub> O	PEEP had a significant effect on the performance of all the ventilation modes. The higher PEEP protected the lung from collapse and reduced tissue heterogeneity. However, the lower PEEP better protected the epithelium and had a positive effect on the surfactant, particularly during VV
Samary et al. <sup>(31)</sup>	G1 = 12 animals G2 = 12 animals	Wistar rats (365 $\pm$ 55g) with pulmonary and extrapulmonary ARDS ventilated for 1 hour	To compare VV with CV	G1: CV (VCV - TV 6mL/kg, PEEP of 5cmH <sub>2</sub> O) G2: VV (VCV - variable TV, coefficient of variation of 30%; PEEP of 5cmH <sub>2</sub> O)	VV improved lung function in both groups. However, VV had further beneficial effects on biological markers in pulmonary ARDS than in extrapulmonary ARDS

G - group; ARDS - acute respiratory distress syndrome; VV - variable ventilation; TV - tidal volume; CV - conventional ventilation; RR - respiratory rate; PEEP - positive end-expiratory pressure; V<sub>min</sub> - volume-minute; CG - control group; MV - mechanical ventilation; PaO<sub>2</sub> - arterial pressure of oxygen; PaCO<sub>2</sub> - arterial pressure of carbon dioxide; FiO<sub>2</sub> - fraction of inhaled oxygen; ARDSnet - acute respiratory distress syndrome network; IL - interleukin; ARM - alveolar recruitment maneuver; OLA - open lung approach; PSV - pressure support ventilation; PCV - pressure-controlled ventilation; CT - computed tomography; PRVC - pressure-regulated volume controlled ventilation; PAV - proportional assist ventilation; VCV - volume-controlled ventilation.

## DISCUSSION

The use of VV and its main outcomes were reviewed. VV was evaluated in experimental studies, which reported beneficial effects related to improved lung function, gas exchange, and/or respiratory mechanics without injury and/or inflammation in the lung tissue compared with CV. Nevertheless, VV has been little explored in clinical settings, and only three clinical studies were found in the literature. In addition, these studies had distinct objectives and conflicting results regarding gas exchange.

VV methods are beneficial because they use a nonlinear system to mimic the physiological variability of the respiratory system. These methods may increase TV based on the nonlinear opening characteristics of collapsed alveoli<sup>(8)</sup> and normal alveoli.<sup>(36)</sup>

Two main epiphenomena form the basis for improvements of lung function during VV: the recruitment and stabilization of pulmonary zones, which contribute to gas exchange, and improvement in the corresponding ventilation-perfusion.

The amplification of ventilated lung zones is primarily achieved by the recruitment of previously collapsed alveoli. Suki et al.<sup>(37)</sup> demonstrated that once the critical opening pressure of collapsed airways/alveoli has been exceeded, all subtended or daughter airways with lower critical opening pressures will be opened like an avalanche. Considering that the critical opening pressure values of the closed airways and the time required to reach these values may differ among pulmonary regions, the addition of MV patterns that produce distinct airway pressures and inspiratory times may be advantageous for maximizing

**Table 2** - Main characteristics of the clinical studies of variable mechanical ventilation

<b>Author</b>	<b>Sample (N)</b>	<b>Sample characteristics</b>	<b>Objective</b>	<b>Intervention</b>	<b>Conclusion</b>
Boker et al. <sup>(32)</sup>	G1 = 21 patients G2 = 20 patients	Patients who underwent elective aneurysmectomy of the abdominal aorta	To compare CV with VV for pulmonary gas exchange, respiratory mechanics, and radiological evidence of atelectasis	G1: CV (TV of 10mL/kg; RR of 10rpm; PEEP of 0cmH <sub>2</sub> O; FiO <sub>2</sub> of 0.6). G2: VV (mode with a volume divider - changes in RR resulted in reciprocal changes in TV to maintain the V <sub>min</sub> of CV)	VV significantly improved lung function compared with CV
Spieth et al. <sup>(33)</sup>	13 patients	Patients with acute hypoxic respiratory failure who underwent ventilation with conventional PSV and variable PSV for 1 hour each, at random	To compare variable PSV with conventional PSV in terms of pulmonary function and improved patient comfort	Conventional PSV - spontaneous RR; support pressure to achieve a TV of ≈ 8mL/kg; PEEP and FiO <sub>2</sub> in accordance with current therapy. Variable PSV - support pressure with a variation of 30% to achieve a TV of ≈ 8mL/kg	Variable PSV proved to be safe and feasible compared with conventional PSV; it increased the variability of TV and improved patient-ventilator synchrony, but the rate of gas exchange was similar for the two techniques.
Wang et al. <sup>(34)</sup>	G1 = 83 patients G2 = 79 patients	Older patients subjected to elective resection of gastrointestinal tumor via laparotomy lasting more than 2 hours	To compare two protective MV strategies for cognitive dysfunction during the postoperative period in elderly patients 1 week after open abdominal surgery	G1: CV (VCV - TV of 8mL/kg; RR to reach normocapnia; PEEP of 5cmH <sub>2</sub> O; FiO <sub>2</sub> of 0.35). G2: VV (VCV - TV of ≈ 8mL/kg with random cycle-to-cycle variation of 30%).	VV versus protective CV decreased the incidence of delirium and cognitive dysfunction in the postoperative period by reducing the systemic proinflammatory response

CV - conventional ventilation; VV - variable ventilation; G - group; TV - tidal volume; RR - respiratory rate; PEEP - positive end-expiratory pressure; FiO<sub>2</sub> - fraction of inspired oxygen; V<sub>min</sub> - volume-minute; PSV - pressure support ventilation; VCV - volume-controlled ventilation.

**Table 3** - Key messages of this review

<b>Variable mechanical ventilation</b>	
<b>Benefits</b>	
Improved gas exchange (experimental evidence <sup>(9,11-15,17,18,20-22,24,25,28-31)</sup> and clinical evidence <sup>(32)</sup> )	
Improved respiratory mechanics (experimental evidence <sup>(9,11,13-15,18,19,22,24-26,30)</sup> and clinical evidence <sup>(32)</sup> )	
Improved the ventilation-to-perfusion ratio (experimental evidence <sup>(13,15,18,22,25,28,29,35)</sup> )	
Released surfactant (experimental evidence <sup>(17)</sup> )	
Reduced the inflammatory response (experimental evidence <sup>(15,17,24)</sup> and clinical evidence <sup>(34)</sup> )	
Reduced lung injury (experimental evidence <sup>(11,17,22)</sup> )	
Improved patient-ventilator synchrony (clinical evidence <sup>(33)</sup> )	
<b>Knowledge gaps</b>	
Clinical studies that use randomized controlled clinical trials in different clinical settings, including patients with and without acute pulmonary impairment	

pulmonary recruitment and alveolar stabilization compared with conventional ventilatory patterns.

To stabilize open lung regions and prevent collapse during MV in healthy lungs, the production and release of surfactant is critical.<sup>(38)</sup> The release of surfactant increases exponentially with the stretch of alveolar type II cells.<sup>(39)</sup> Therefore, the high TV generated intermittently during VV may increase the alveolar stretch and thus stimulate the release of surfactant from type II alveolar cells. In healthy mice, random variations in TV promote the endogenous release of surfactant - as shown by the increase in the concentration of surfactant-associated phospholipids and the decrease in the concentration of membrane-

associated phospholipids - and improve alveolar stability, thus reducing lung damage.<sup>(17)</sup> In contrast, in a model of acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by oleic acid, the controlled variable MV showed no benefits to the surface tension of the surfactant based on capillary surfactometry of the bronchoalveolar fluid.<sup>(18)</sup>

During VV, increased gas exchange is usually a consequence of an improved ventilation/perfusion ratio, which results in the redistribution of ventilation to perfused areas and the redistribution of the lung blood flow to better ventilated lung zones. In an experimental model of ARDS, the redistribution of the perfusion occurred from dependent to non-dependent lung zones.<sup>(28)</sup> A study

that used a pig model of ARDS<sup>(22)</sup> analyzed the lung blood flow using fluorescent microspheres and reported that the variability in TV associated with protective MV strategies redistributed the lung blood flow towards the caudal and peripheral zones. In this sense, VV, by reducing the average airway pressure in ventilated areas and recruiting previously collapsed areas, can reduce vascular impedance and hypoxic vasoconstriction, thus contributing to the adequacy of ventilation and perfusion.

It has been observed that during variable assisted MV (variable pressure support ventilation (PSV)), oxygenation increases despite the absence of improved aeration in dependent lung zones. Variable PSV had no effect on the recruitment or redistribution of aeration compared with conventional assisted MV (conventional PSV) in a saline lung lavage model, and it only affected the redistribution of perfusion from dependent to non-dependent lung zones.<sup>(28)</sup> In contrast, during variable controlled MV in different ARDS models, there was a reduction in pulmonary shunting<sup>(13,15,18,22,25,35)</sup> with no significant effect on the dead space,<sup>(15,26)</sup> suggesting that during variable controlled MV, the reduction in pulmonary shunting is more significant than the reduction in the dead space. Similarly, the venous mixture was reduced in variable PSV but not in conventional PSV.<sup>(29)</sup>

Mutch et al.<sup>(19)</sup> demonstrated that the application of VV before and after lung injury induced by oleic acid increased respiratory sinus arrhythmia with the addition of variability compared with MV with controlled TV applied during the same periods. The loss of respiratory sinus arrhythmia that occurs in pathological conditions is a consequence of the decoupling of important biological variables. Therefore, measures to restore or enhance the coupling of these variables are advantageous because the increase in respiratory sinus arrhythmia is correlated with a reduction in intrapulmonary shunting and less dead space.<sup>(40)</sup>

Variable controlled MV produced better blood oxygenation than conventional controlled MV in 14 of the 17 experimental studies involving ARDS models,<sup>(9,11,13-15,18,22,25,30,31)</sup> non-ARDS models,<sup>(17)</sup> prolonged anesthesia,<sup>(12)</sup> selective ventilation,<sup>(20)</sup> and bronchospasm.<sup>(21)</sup> In three studies, including an experimental ARDS model induced by oleic acid<sup>(26)</sup> and a preterm lamb model,<sup>(10,27)</sup> the variable controlled MV did not improve arterial oxygenation compared with conventional controlled MV. The improvement in gas exchange was also evidenced during variable PSV compared with conventional PSV in ARDS models.<sup>(24,28,29)</sup> Nonetheless, in two clinical

studies<sup>(32,33)</sup> that evaluated gas exchange, only the study by Boker et al.<sup>(32)</sup> in patients subjected to aneurysmectomy of the abdominal aorta showed significant improvement in this outcome during VV compared to the group subjected to CV. In contrast, in the study by Spieth et al.<sup>(33)</sup> of patients with acute hypoxic respiratory failure, gas exchange was similar for conventional and variable PSV. However, this study was a randomized crossover trial that used each ventilation mode for only 1 hour, which may explain the similar findings.

In several studies that used experimental models of ARDS,<sup>(9,11,13-15,18,19,22,24-26,30)</sup> respiratory mechanics were positively influenced by VV. There is considerable clinical evidence in ARDS models<sup>(16,41)</sup> and non ARDS models<sup>(42-44)</sup> that higher TV and inspiratory pressure can proportionately trigger or worsen ventilation-induced lung injury because the cyclic opening and closing may increase the shear stress and worsen the inflammatory response, triggering or aggravating lung injury. As in VV, higher TVs are generated randomly and intermittently, critical pressures for opening different airways and alveoli are reached, and lung regions are opened. Therefore, it has been demonstrated that, although high continuous pressures may be harmful, high sporadic pressures resulting from the use of a VV mode may not be harmful and may keep the alveoli open and help open collapsed alveoli.<sup>(35,45)</sup>

Experimentally, Boker et al.<sup>(15)</sup> suggest that VV may be more protective than CV. They noted that the concentration of interleukin-8 (IL-8) in the tracheal aspirate after 5 hours of VV was lower than that after protective conventional MV, although the degree of pulmonary edema was similar for these two techniques. Corroborating this finding, Arold et al.<sup>(17)</sup> found that after 3 hours of VV in mice without lung injury, the concentration of IL-6 and tumor necrosis alpha factor (TNF- $\alpha$ ) decreased in the bronchoalveolar lavage. These authors also observed that the amount of phospholipids in the bronchoalveolar lavage fluid in VV was similar to that of the control group, whereas this amount was significantly lower in CV, suggesting possible protection against lung injury with the use of VV.

In contrast, several groups found no difference in the inflammatory response between VV and CV. In animal models of ARDS,<sup>(18)</sup> severe bronchospasm<sup>(21)</sup> and prematurity,<sup>(27)</sup> the concentrations of IL-6, IL-8, and IL-10, and total protein content in the bronchoalveolar lavage were similar for both, variable and conventional controlled MV. There were no differences in lung injury in the lung tissues of an animal model of ARDS induced

by oleic acid.<sup>(18)</sup> However, in ARDS induced by surfactant depletion, the variable controlled MV reduced alveolar damage, interstitial edema, hemorrhage, and epithelial dysfunction compared with CV.<sup>(22)</sup> VV improved lung function without causing structural damage to the lungs or increasing the inflammatory response in the experimental models and, in clinical settings, significantly reduced the systemic proinflammatory response compared with conventional controlled MV during the postoperative period of open abdominal surgery.<sup>(34)</sup> It is evident that even with the use of non-fixed TV and/or pressure during VV, these variables do not cause inflammatory and structural changes. Moreover, the beneficial effects observed with this method are due to this variability.

Most of the studies analyzed in this review used the variability of RR with a corresponding variable TV or vice versa to provide fixed-minute ventilation.<sup>(9-15,17-22,25-27,30-32,34)</sup> The exceptions were three experimental studies<sup>(24,28,29)</sup> and the clinical study by Spieth et al.<sup>(33)</sup> Recently, the variability of PEEP<sup>(46)</sup> was evaluated preliminarily in a pig model of ARDS by comparing a protective controlled MV strategy with a similar strategy using two PEEP levels. The variation of PEEP improved gas exchange without causing new lung structural and inflammatory changes.

One study compared the respiratory variability in 10 normal subjects (following 1,587 breaths) with the variability randomly generated by a computer system to evaluate the variability rate related to TV and the impact of gas exchange and pulmonary mechanics. The results indicated that the nature of the chosen variability had no effect on pulmonary function. The authors concluded that the percentage of respiratory variability, but not the pattern of variability, were crucial to the success of VV.<sup>(47)</sup>

The studies analyzed in this review suggest that VV is feasible and can be an effective ventilation strategy for improving lung function, particularly in injured lungs, considering that most of the preclinical studies used ARDS models. Clinical support for VV was presented in three clinical studies,<sup>(32-34)</sup> but these studies had limitations, including the lack of blinding of the investigator and health care staff, the short-term nature of the investigations, the absence of clinically relevant outcomes, and the small sample size. Furthermore, only two clinical studies provided data on hemodynamics<sup>(32,33)</sup> and sedation,<sup>(33,34)</sup> and the latter contained information on the type and prevalence of each sedative but no information on the need for sedatives or the doses used. These factors

preclude the inclusion of these studies in clinical practice despite the good results found in the studies analyzed in this review.

Although preclinical studies suggest the benefits of VV in injured lungs with large collapsed and recruitable zones, there is no available data on the use of VV in patients with ARDS. Our group has investigated the role of PEEP variation in gas exchange in patients with mild or moderate ARDS (RBR-5bb65v).

Clinical studies of VV in other populations are underway.<sup>(48,49)</sup> In 2014, a study protocol was published for a randomized clinical trial<sup>(48)</sup> of patients who underwent open abdominal surgery lasting at least 3 hours. This study used a TV variation of 30%, considering an average volume of 6 mL/kg/predicted weight. The primary endpoint of the study was the forced vital capacity the first day after surgery. Secondary outcomes included new pulmonary function tests; plasma cytokine levels; spatial distribution of ventilation, assessed by electrical impedance tomography; and pulmonary complications in the postoperative period. Another multicenter controlled randomized clinical study evaluated variable PSV in patients with different pathologies in intensive care units to compare the length of weaning from MV using conventional PSV.<sup>(49)</sup> The results of these studies, which present a more appropriate design and evaluate more consistent outcomes, may provide further evidence supporting the possible inclusion of VV in clinical practice.

## FINAL CONSIDERATIONS

Variable ventilation may be one of the most extensively investigated ventilation strategies in animal models of disease. Experimental studies have shown the beneficial effects of different variable ventilation strategies for improving lung function and reducing damage in mild to moderate lung injury in the short term. Variable ventilation seems to be a viable strategy for improving gas exchange and respiratory mechanics and preventing lung injury associated with mechanical ventilation. However, little evidence is available from comparative clinical studies with appropriate designs, adequate numbers of patients, and relevant clinical outcomes. Therefore, further clinical studies that use variable ventilation are necessary to assess the potential of variable ventilation strategies for improving the clinical outcomes of patients undergoing mechanical ventilation.

## RESUMO

**Objetivo:** Revisar a literatura em relação à utilização da ventilação variável e aos principais desfechos relacionados à sua utilização.

**Métodos:** Busca, seleção e análise de todos os artigos originais sobre ventilação variável, sem restrição quanto ao período de publicação e ao idioma, nas bases de dados eletrônicas LILACS, MEDLINE® e PubMed, encontrados por meio de busca pelos termos “variable ventilation” OR “noisy ventilation” OR “biologically variable ventilation”.

**Resultados:** Foram selecionados 36 artigos na busca. Após a análise, 24 artigos eram originais; destes 21 experimentais e 3 clínicos.

**Conclusão:** Diversos estudos experimentais evidenciaram os efeitos benéficos de variadas estratégias ventilatórias variáveis sobre a função pulmonar em diferentes modelos de lesão pulmonar e em pulmões saudáveis. A ventilação variável parece ser uma estratégia viável para o aprimoramento da troca gasosa e mecânica respiratória, assim como para prevenção de lesão pulmonar associada à ventilação mecânica. Entretanto, estudos clínicos são necessários para investigar o potencial destas estratégias ventilatórias variáveis na melhora clínica dos pacientes submetidos à ventilação mecânica.

**Descritores:** Ventilação mecânica; Troca gasosa pulmonar/ métodos; Ventilação pulmonar/fisiologia; Síndrome da angústia respiratória aguda

## REFERENCES

1. Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*. 1999;399(6735):461-5.
2. Frey U, Silverman M, Barabási AL, Suki B. Irregularities and power law distributions in the breathing pattern in preterm and term infants. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(3):789-97.
3. Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Chest*. 1983;84(2):202-5.
4. Alencar AM, Arold SP, Buldyrev SV, Majumdar A, Stamenović D, Stanley HE, et al. Physiology: Dynamic instabilities in the inflating lung. *Nature*. 2002;417(6891):809-11.
5. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1260-4.
6. Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2076-83.
7. Wolff G, Eberhard L, Guttmann J, Bertschmann W, Zeravik J, Adolph M. Polymorphous ventilation: a new ventilation concept for distributed time constants. In: Rügheimer E, Mang H, Tchaikowsky K, editors. *New aspects on respiratory failure*. Berlin: Springer; 1992. p.235-52.
8. Suki B, Alencar AM, Sujeer MK, Lutchen KR, Collins JJ, Andrade JS Jr, et al. Life-support system benefits from noise. *Nature*. 1998;393(6681):127-8.
9. Thammanomai A, Hueser LE, Majumdar A, Bartolák-Suki E, Suki B. Design of a new variable-ventilation method optimized for lung recruitment in mice. *J Appl Physiol* (1995). 2008;104(5):1329-40.
10. Berry CA, Suki B, Polglase GR, Pillow JJ. Variable ventilation enhances ventilation without exacerbating injury in preterm lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2012;72(4):384-92.
11. Bellardine CL, Hoffman AM, Tsai L, Ingenito EP, Arold SP, Lutchen KR, et al. Comparison of variable and conventional ventilation in a sheep saline lavage lung injury model. *Crit Care Med*. 2006;34(2):439-45.
12. Mutch WA, Eschun GM, Kowalski SE, Graham MR, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000;84(2):197-203.
13. Mutch WA, Harms S, Lefevre GR, Graham MR, Girling LG, Kowalski SE. Biologically variable ventilation increases arterial oxygenation over that seen with positive end-expiratory pressure alone in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2457-64.
14. Arold SP, Mora R, Lutchen KR, Ingenito EP, Suki B. Variable tidal volume ventilation improves lung mechanics and gas exchange in a rodent model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(3):366-71.
15. Boker A, Graham MR, Walley KR, McManus BM, Girling LG, Walker E, et al. Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):456-62.
16. 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.
17. Arold SP, Suki B, Alencar AM, Lutchen KR, Ingenito EP. Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(2):L370-5.
18. Funk DJ, Graham MR, Girling LG, Thliveris JA, McManus BM, Walker EK, et al. A comparison of biologically variable ventilation to recruitment manoeuvres in a porcine model of acute lung injury. *Respir Res*. 2004;5:22.
19. Mutch WA, Graham MR, Girling LG, Brewster JF. Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia. *Respir Res*. 2005;6:41.
20. McMullen MC, Girling LG, Graham MR, Mutch WA. Biologically variable ventilation improves oxygenation and respiratory mechanics during one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2006;105(1):91-7.
21. Mutch WA, Buchman TG, Girling LG, Walker EK, McManus BM, Graham MR. Biologically variable ventilation improves gas exchange and respiratory mechanics in a model of severe bronchospasm. *Crit Care Med*. 2007;35(7):1749-55.
22. Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(8):684-93.
23. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino GP, 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.
24. Spieth PM, Carvalho AR, Güldner A, Kasper M, Schubert R, Carvalho NC, et al. Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. *Crit Care Med*. 2011;39(4):746-55.
25. Ruth Graham M, Goertzen AL, Girling LG, Friedman T, Pauls RJ, Dickson T, et al. Quantitative computed tomography in porcine lung injury with variable versus conventional ventilation: Recruitment and surfactant replacement. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1721-30.

26. Graham MR, Gulati H, Kha L, Girling LG, Goertzen A, Mutch WA. Resolution of pulmonary edema with variable mechanical ventilation in a porcine model of acute lung injury. *Can J Anesth.* 2011;58(8):740-50.
27. Pillow JJ, Musk GC, McLean CM, Polglase GR, Dalton RG, Jobe AH, et al. Variable ventilation improves ventilation and lung compliance in preterm lambs. *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1352-9.
28. Carvalho AR, Spieth PM, Güldner A, Cuevas M, Carvalho NC, Beda A, et al. Distribution of regional lung aeration and perfusion during conventional and noisy pressure support ventilation in experimental lung injury. *J Appl Physiol (1985).* 2011;110(4):1083-92.
29. Spieth PM, Güldner A, Beda A, Carvalho N, Nowack T, Krause A, et al. Comparative effects of proportional assist and variable pressure support ventilation on lung function and damage in experimental lung injury. *Crit Care Med.* 2012;40(9):2654-61.
30. Thammanomai A, Hamakawa H, Bartolák-Suki E, Suki B. Combined effects of ventilation mode and positive end-expiratory pressure on mechanics, gas exchange and the epithelium in mice with acute lung injury. *PLoS One.* 2013;8(1):e53934.
31. Samary CS, Moraes L, Santos CL, Huhle R, Santos RS, Orellas DS, et al. Lung Functional and Biologic Responses to Variable Ventilation in Experimental Pulmonary and Extrapulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44(7):e553-62.
32. Boker A, Haberman CJ, Girling L, Guzman RP, Louridas G, Tanner JR, et al. Variable ventilation improves perioperative lung function in patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy. *Anesthesiology.* 2004;100(3):608-16.
33. Spieth PM, Güldner A, Huhle R, Beda A, Bluth T, Schreiter D, et al. Short-term effects of noisy pressure support ventilation in patients with acute hypoxic respiratory failure. *Crit Care.* 2013;17(5):R261.
34. Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21208-14.
35. Mutch WA, Harms S, Ruth Graham M, Kowalski SE, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):319-23.
36. Alencar AM, Arold SP, Buldyrev SV, Majumdar A, Stamenović D, Stanley HE, et al. Physiology: Dynamic instabilities in the inflating lung. *Nature.* 2002;417(6891):809-11.
37. Suki B, Barabási AL, Hantos Z, Peták F, Stanley HE. Avalanches and power-law behaviour in lung inflation. *Nature.* 1994;368(6472):615-8.
38. Lutz D, Gazdhar A, Lopez-Rodriguez E, Ruppert C, Mahavadi P, Günther A, et al. Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;52(2):232-43.
39. Wirtz HR, Dobbs LG. Calcium mobilization and exocytosis after one mechanical stretch of lung epithelial cells. *Science.* 1990;250(4985):1266-9.
40. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonar gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation.* 1996;94(4):842-7.
41. 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.
42. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):950-7.
43. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, Friedman G, Gajic O, Goldstein JN, Linko R, Pinheiro de Oliveira R, Sundar S, Talmor D, Wolthuis EK, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; PROtective Ventilation Network Investigators. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and individual patient data analysis. *Crit Care Med.* 2015;43(10):2155-63. Review.
44. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care.* 2010;14(2):R39.
45. Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, Hess D, Amato MB, Kacmarek RM. Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29(8):1579-86.
46. Forgiarini Junior LA, Paludo A, Mariano R, Moraes MM, Pereira RB, Forgiarini LF, et al. O efeito da utilização de dois níveis de PEEP (BiPEEP) em modelo suíno de lesão pulmonar aguda. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;Supl 1:36.
47. Froehlich KF, Graham MR, Buchman TG, Girling LG, Scafetta N, West BJ, et al. Physiological noise versus white noise to drive a variable ventilator in a porcine model of lung injury. *Can J Anaesth.* 2008;55(9):577-86.
48. Spieth PM, Güldner A, Uhlig C, Bluth T, Kiss T, Schultz MJ, et al. Variable versus conventional lung protective mechanical ventilation during open abdominal surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:155.
49. Kiss T, Güldner A, Bluth T, Uhlig C, Spieth PM, Markstaller K, et al. Rationale and study design of ViPS - variable pressure support for weaning from mechanical ventilation: study protocol for an international multicenter randomized controlled open trial. *Trials.* 2013;14:363.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

Embora a taxa de mortalidade de pacientes com SARA tenha reduzido significativamente ao longo dos últimos anos, devido principalmente a adoção de novas estratégias de ventilação, vários estudos ainda estão direcionados a investigação de novas estratégias ventilatórias na SARA. Uma estratégia ventilatória que vem ganhando destaque é a VV, devido ao conjunto de evidências teóricas e experimentais acerca dos seus benefícios.

Apesar do grande número de evidências experimentais há pouca evidência clínica. Além disso, não há nenhum estudo clínico publicado com o emprego da VV em pacientes com SARA, embora a maioria dos estudos experimentais estiver sido desenvolvido em modelos animais de SARA, tampouco há estudo clínico com variação da PEEP.

Considerando a alteração importante da mecânica respiratória nos pacientes com SARA, a PEEP torna-se um parâmetro importante no manejo ventilatório destes pacientes. Baseado nisso, supomos que a VV com BiPEEP pode influenciar positivamente na mecânica respiratória e na troca gasosa destes pacientes. Embasados no estudo experimental, desenvolvido por um integrante do nosso grupo de pesquisa, que demonstrou resultados benéficos na troca gasosa com a utilização da VV com BiPEEP, este estudo configura-se como um passo seguinte da avaliação da viabilidade desta nova estratégia ventilatória em pacientes com SARA, e a partir dos resultados obtidos com esta pesquisa, podemos futuramente desenvolver um ensaio clínico que avalie desfechos relevantes clinicamente. Neste sentido, este estudo torna-se relevante, pois é o primeiro ensaio clínico randomizado com VV com BiPEEP realizado em pacientes com SARA. Este estudo pode ajudar a definir o papel da VV com BiPEEP na SARA.

## **5. OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

- Avaliar a utilização da ventilação mecânica variável com BiPEEP em pacientes com SARA.

### **Objetivos específicos**

- Comparar a utilização da ventilação mecânica variável com BiPEEP com a ventilação mecânica convencional.
- Comparar a utilização da ventilação mecânica variável com BiPEEP com a ventilação mecânica convencional e suas influências em relação à troca gasosa, mecânica respiratória e hemodinâmica.

## 6. ARTIGO CIENTÍFICO

### **VENTILAÇÃO VARIÁVEL COM DOIS NÍVEIS DE PEEP (BiPEEP) EM PACIENTES COM SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA**

### **VARIABLE VENTILATION WITH TWO LEVELS OF PEEP (BiPEEP) IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME**

Paula Caitano Fontela<sup>1</sup>, Luiz Alberto Forgiarini Jr.<sup>2</sup>, Gilberto Friedman<sup>1</sup>

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

2 Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação e Reabilitação e Inclusão, Centro Universitário Metodista – IPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Autor Correspondente

Gilberto Friedman

E-mail: gfriedman@hcpa.edu.br

Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Rua Fernandes Vieira, 181. Bairro Bom Fim

CEP: 90035-091, Porto Alegre, RS

## **Resumo**

**Introdução:** Este estudo tem como objetivo comparar os efeitos de curto prazo da ventilação mecânica convencional (VC) e da ventilação mecânica variável (VV) com dois níveis de PEEP (BiPEEP) em pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA).

**Métodos:** Ensaio clínico randomizado cruzado que avaliou 8 pacientes com SARA leve-moderada. Os pacientes foram ventilados mecanicamente durante três horas com VC e BiPEEP, durante uma hora cada, em sequência aleatória. O delta de pressão foi titulado para manter um volume corrente (VT) de 6 ml/kg, frequência respiratória de 20 irpm, tempo inspiratório de 1 segundo e fração inspirada de oxigênio de 100%, em ambos os modos. O nível de PEEP foi de 5 cmH<sub>2</sub>O na VC, e na BiPEEP, a PEEP basal foi de 5 cmH<sub>2</sub>O e a cada quatro ciclos respiratórios foi elevada automaticamente a 10 cmH<sub>2</sub>O. Troca gasosa, hemodinâmica e a mecânica respiratória foram monitoradas.

**Resultados:** A BiPEEP não foi associada com quaisquer evento adverso, e foi bem tolerada por todos os pacientes. Troca gasosa, equilíbrio ácido-base, pressão arterial média, VT, volume minuto e pressão nas vias aéreas não diferiram significativamente entre VC e BiPEEP. A BiPEEP aumentou significativamente a complacência pulmonar estática comparada a VC, enquanto aumentou a pressão platô e a pressão de distensão alveolar.

**Conclusão:** Em curto prazo, a BiPEEP mostrou-se ser segura e viável em pacientes com SARA leve-moderada. Comparada a VC, a BiPEEP melhorou a complacência pulmonar estática, configurando-se como um possível modo ventilatório promissor nesta população, com níveis comparáveis de troca gasosa.

**Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC):** RBR-5bb65v

**Palavras-chave:** Ventilação mecânica; Ventilação variável; Ventilação pulmonar protetora; PEEP; Síndrome da angústia respiratória aguda

## Introdução

Pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) quase que invariavelmente necessitam de ventilação mecânica (VM) para restaurar ou manter a oxigenação adequada. No entanto, a VM nestes pacientes pode agravar a lesão pulmonar, uma condição conhecida como lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (*ventilator induced lung injury - VILI*).<sup>1</sup>

Estratégias de VM que utilizam pressão platô (Pplatô) limitada, volumes correntes (VT) mais baixos e pressão positiva expiratória final (PEEP) mais elevada, denominadas coletivamente de ventilação protetora, visam evitar a VILI e, têm sido associadas com aumento da sobrevida em ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes com SARA.<sup>2-5</sup>

Contudo, a utilização de VT reduzidos pode resultar no desrecrutamento alveolar caso não haja adequação dos valores de PEEP, a qual é utilizada a fim de prevenir o colapso alveolar. A PEEP pode apresentar-se como um fator protetor da VILI, entretanto, esta resposta depende se os valores utilizados efetivamente recrutam unidades alveolares colapsadas ou simplesmente aumentam a Pplatô.<sup>5,6</sup>

Dados sugerem que a ventilação variável (VV) é capaz de induzir o recrutamento pulmonar,<sup>7</sup> e, principalmente, prevenir o desrecrutamento alveolar.<sup>8,9</sup> Este mecanismo é de suma importância na SARA, quando o maior desafio não é apenas recrutar o pulmão lesado, mas sim mantê-lo recrutado quando preconiza-se a ventilação mecânica protetora. A VV melhora a função pulmonar sem causar danos estruturais aos pulmões ou aumentar a resposta inflamatória pulmonar em modelos experimentais<sup>10,11</sup> e em estudo clínico.<sup>12</sup> A VV parece, inclusive, ter impacto na redução da resposta inflamatória pulmonar.<sup>13,14</sup>

Em modelos animais de SARA a variação de parâmetros ventilatórios, como VT,<sup>7,10</sup> frequência respiratória<sup>7,13</sup> e pressão de suporte<sup>15</sup> mostram que quando opta-se pela variabilidade há um aprimoramento na função pulmonar, tanto na troca gasosa como na mecânica respiratória.

Especula-se que a variação dos níveis de PEEP pode levar ao equilíbrio entre colapso e hiperdistensão, melhorando a função pulmonar. Forgiarini Jr. e cols.,<sup>11</sup> avaliaram a PEEP como parâmetro oscilatório. Neste estudo, os autores compararam uma estratégia de ventilação protetora com um nível de PEEP versus dois níveis de PEEP em um modelo porcino de SARA. Eles demonstram que a variabilidade da PEEP melhorou a troca gasosa sem ocasionar novas alterações estruturais pulmonares e inflamatórias. Entretanto, a variação da PEEP não foi testada em pacientes com SARA. Portanto, nós desenhamos este estudo para testar a segurança e a viabilidade desta nova estratégia ventilatória em pacientes com SARA. Nossa hipótese é de que, em curto prazo, a utilização da VV com dois níveis de PEEP (BiPEEP) resultaria em troca gasosa comparável, melhor mecânica respiratória sem alterar a hemodinâmica, demonstrando um compromisso ótimo entre colapso e hiperdistensão em pacientes com SARA.

## Métodos

### *Desenho*

Este ensaio clínico randomizado cruzado com retorno foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Brasil (928.427) e tem registro no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-5bb65v).

Oito pacientes foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram incluídos se todos os critérios de inclusão fossem seguidos e se nenhum dos critérios de exclusão estivesse presente (tabela 1). O consentimento informado foi obtido por meio dos familiares ou responsáveis pelo paciente assim que o mesmo foi elegível para o estudo.

**Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão para o estudo**

Inclusão	Exclusão
Idade > 18 anos	História prévia de enfisema pulmonar
VMI > 24 horas	Presença de barotrauma
Estabilidade hemodinâmica (PAM: 70-120 mmHg)	Dreno de tórax
Infiltrado difuso em radiografia de tórax	Pneumotórax não drenado
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 100-300	

VMI: ventilação mecânica invasiva; PAM: pressão arterial média; PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>: índice de oxigenação.

A intervenção do estudo foi ventilação mecânica convencional (VC) ou variável com BiPEEP durante uma hora cada, alternando-as durante o período de três horas em todos os pacientes, de forma aleatória. A randomização foi realizada no website [www.randomization.com](http://www.randomization.com), com uma frequência de alocação de 1:1 utilizando blocos de 4 pacientes para determinar a sequência dos modos de ventilação mecânica (BiPEEP – Convencional – BiPEEP ou Convencional – BiPEEP – Convencional). Foi utilizada esta metodologia a fim de avaliar se ressurge o padrão de efeitos iniciais dos modos ventilatórios utilizados no presente estudo.

Após a preparação das ferramentas de medição, os pacientes foram transferidos para o ventilador do estudo e um período de 10 minutos foi dado antes das medições da linha de base. Posteriormente as medições da linha de base, a sequência da ventilação mecânica foi randomizada e os pacientes foram ventilados durante três horas consecutivas, com um período de wash-out de 10 minutos, alternando a VC com a BiPEEP, uma hora em cada modo ventilatório. O estudo foi interrompido se um dos seguintes critérios estivesse presente: 1) aumento da frequência cardíaca (FC) > 20% em comparação com a basal, ou < 50/min, ou > 130/min (absoluto); 2) aumento da pressão arterial média (PAM) > 20% da basal, ou < 60 mmHg, ou > 110 mmHg (absoluto).

Após o término do protocolo do estudo, os pacientes retornaram ao ventilador mecânico da unidade e a terapia foi continuada a critério da equipe médica.

#### *Monitoramento e instrumentação*

Todos os pacientes foram monitorados com eletrocardiograma, oxímetria de pulso e pressão arterial invasiva de acordo com o padrão atual da unidade de terapia intensiva (UTI). Adicionalmente, a análise da mecânica do sistema respiratório e a monitoração gasométrica foram realizadas. As medições foram realizadas no início e no final de cada um dos três períodos de ventilação.

Dados epidemiológicos, terapia atual e diagnóstico foram revisados e obtidos por meio do sistema de dados eletrônico da UTI.

#### *Ventilação mecânica*

Todos os pacientes já estavam devidamente sedados sem interferir na ventilação, alguns com bloqueio neuromuscular, antes do início do protocolo do

estudo, e em posição supina a 45° de elevação. O ventilador Intermec 7 Plus® (CareFusion, São Paulo, Brasil) foi utilizado para ambos os modos, VC e BiPEEP. Para realizar a ventilação com BiPEEP, o ventilador tem um ajuste que permite a elevação da PEEP de maneira automática. Durante a BiPEEP, a PEEP basal utilizada foi de 5 cmH<sub>2</sub>O e a cada quatro ciclos respiratórios foi elevada automaticamente a 10 cmH<sub>2</sub>O. As configurações do ventilador mecânico são definidas na tabela 2. Resumidamente, ambos os modos de ventilação foram realizados na modalidade pressão controlada, o delta de pressão ( $\Delta P$ ) foi fixo titulado para manter um VT de 6 ml/Kg do peso predito, frequência respiratória (FR) de 20 irpm, tempo inspiratório (Ti) de 1,0 segundo e fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 100%.

**Tabela 2 – Ajustes ventilatórios para o estudo**

	<b>Ventilação Convencional</b>	<b>Ventilação Variável (BiPEEP)</b>
<b>FiO<sub>2</sub></b>	1.0	1.0
<b>PEEP</b>	5 cmH <sub>2</sub> O	5 cmH <sub>2</sub> O com variação para 10 cmH <sub>2</sub> O a cada 4 ciclos respiratórios
<b>VT</b>	6 ml/kg do peso predito	6 ml/kg do peso predito
<b>FR</b>	20 rpm	20 rpm
<b>Ti</b>	1.0 seg.	1.0 seg.
<b>Ppico</b>	35 cmH <sub>2</sub> O	35 cmH <sub>2</sub> O

FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio; PEEP: pressão positiva expiratória final; VT: volume corrente; FR: frequência respiratória; Ti: tempo inspiratório; Ppico: pressão de pico.

### **Medições**

As variáveis de troca gasosa ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$  e  $\text{PaCO}_2$ ) foram medidas a partir de amostras de sangue arterial (aproximadamente 0.5 ml, apresentadas em seringa heparinizada) analisadas através do gasômetro por co-oximetria ABL800FLEX™ (Radiometer © Medical Aps, Dinamarca). As variáveis hemodinâmicas (FC, PAM,  $\text{SpO}_2$ ) foram registradas a partir do monitor multiparamétrico Dixtal® Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil) da UTI. As variáveis de mecânica respiratória foram obtidas pela aquisição contínua dos dados de mecânica pulmonar através da tela do ventilador mecânico (VT, volume minuto (VMin.), FR, Pplatô, complacência estática e dinâmica (Cst) e resistência de vias aéreas (Rva)). As medições foram realizadas no início e no final de cada um dos três períodos de ventilação.

### **Análise estatística**

Baseado em um estudo clínico prévio com VV,<sup>16</sup> nós estimamos um tamanho de amostra de 15 pacientes. Dados são apresentados como média e erro padrão. A comparação entre a VC e a BiPEEP foi realizada utilizando ANOVA – Quadrado Latino 2x3. Todos os testes foram realizados usando o *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 19.0). Significância estatística foi aceita com um  $p<0,05$ .

### **Resultados**

Todos os pacientes incluídos no estudo foram ventilados durante o protocolo via tubo endotraqueal, sendo quatro pacientes do sexo masculino e quatro do sexo feminino, dados demográficos e clínicos estão resumidos na tabela 3. Não encontramos qualquer sinal clínico associado à ventilação neste estudo. Portanto,

nenhum critério de interrupção foi atingido durante a VC ou a BiPEEP. Além disso, não identificamos quaisquer efeitos negativos da BiPEEP na troca gasosa, mecânica respiratória ou hemodinâmica associados com a aplicação de PEEP variável. Dessa forma, ambas, VC e BiPEEP foram viáveis e puderam ser aplicadas seguramente em todos os pacientes.

**Tabela 3 – Dados demográficos**

Nº do paciente	Peso predito			Analgésico	Bloqueador neuromuscular	Droga vasoativa	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Escore APACHE II	Diagnóstico primário
	Idade	(kg)	Sedativo				na inclusão		
1	62	69	Midazolam	Morfina	Nenhum	Noradrenalina	128	7	Sepse pulmonar
2	54	64	Midazolam	Fentanil	Atracúrio	Nenhum	204	10	Pneumonia
3	74	62	Midazolam	Fentanil	Atracúrio	Noradrenalina	199	5	Sepse abdominal
4	78	54	Midazolam	Fentanil	Nenhum	Noradrenalina	143	17	Sepse abdominal
5	52	65	Midazolam	Fentanil	Atracúrio	Noradrenalina	181	9	Sepse pulmonar
6	34	45	Midazolam	Fentanil	Nenhum	Nenhum	187	15	Pneumonia
7	34	61	Midazolam	Fentanil e Cetamina	Atracúrio	Nenhum	149	17	Sepse Pulmonar
8	53	50	Midazolam	Fentanil	Nenhum	Noradrenalina	119	7	Sepse Pulmonar
<b>Contagens ou média (mín.-máx.)</b>	55.1 (34-78)	58.7 (45-69)	8 x midazolam	6 x fentanil 1 x morfina 1x fentanil e cetamina	4 x atracúrio 4 x nenhum	5 x noradrenalina 3 x nenhum	163.7 (119-204)	10.9 (5-17)	6 x direto 2 x indireto

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation;

Mín.: mínimo;

Máx.: máximo;

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: índice de oxigenação.

Variáveis de troca gasosa (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>), bem como equilíbrio ácido-base (pH e HCO<sub>3</sub>) não diferiram significativamente entre VC e BiPEEP. Dentre as variáveis hemodinâmicas (FC e PAM), somente a FC reduziu significativamente durante a BiPEEP. Iniciar a sequência da VM com VC reduziu significativamente a PAM comparada a BiPEEP (Tabela 4). Dentre as variáveis de troca gasosa,

hemodinâmica e equilíbrio ácido-base apenas a SpO<sub>2</sub> apresentou *carry over* ( $p=0,025$ ).

**Tabela 4 – Hemodinâmica, troca gasosa e equilíbrio ácido-base**

	Basal		Sequência			Tratamento		
	BiPEEP	Convencional	BiPEEP	Convencional	p	BiPEEP	Convencional	p
FC (bpm)	104,4 (7,4)	106,2 (7,4)	0,17 (0,19)	0,50 (0,69)	0,642	-0,83 (0,69)	1,50 (0,58)	0,026*
PAM (mmHg)	80,3 (5,1)	82,8 (4,8)	-0,25 (0,18)	-2,92 (0,74)	<0,001*	0,00 (0,88)	-3,17 (1,12)	0,078
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	149,1 (17,5)	154,1 (18,2)	-10,50 (4,06)	-5,34 (5,60)	0,458	-3,59 (2,70)	-12,24 (7,15)	0,267
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	60,7 (1,8)	62,2 (2,2)	1,00 (1,24)	3,18 (1,72)	0,305	1,66 (0,73)	2,53 (2,03)	0,678
SaO <sub>2</sub> (%)	97,1 (0,9)	97,2 (0,9)	-0,75 (0,52)	-0,33 (0,23)	0,465	-0,75 (0,47)	-0,33 (0,51)	0,602
SpO <sub>2</sub> (%)	98,0 (0,8)	98,3 (0,8)	0,08 (0,07)	-0,50 (0,43)	0,184	0,08 (0,21)	-0,50 (0,42)	0,228
pH	7,29 (0,03)	7,27 (0,03)	-0,01 (0,00)	-0,02 (0,00)	0,342	-0,00 (0,00)	-0,02 (0,00)	0,091
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	28,9 (1,9)	28,4 (1,6)	-0,42 (0,35)	0,06 (0,29)	0,304	0,21 (0,25)	-0,56 (0,47)	0,150

Valores são apresentados como média e erro padrão;

Dados de sequência e tratamento são apresentados como delta: diferença entre a medida inicial e a final;

FC: frequência cardíaca;

PAM: pressão arterial média;

PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio;

PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial de gás carbônico;

SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio;

SpO<sub>2</sub>: saturação da oxihemoglobina;

pH: potencial hidrogeniônico;

HCO<sub>3</sub>: bicarbonato.

Nível de pressão ( $\Delta$  pressão) e pressão nas vias aéreas (Ppico), bem como resistência expiratória, VT e VMin. não diferiram significativamente entre VC e BiPEEP. A complacência pulmonar estática foi significativamente maior com a BiPEEP, ao mesmo tempo em que a Pplatô e a pressão de distensão alveolar (PDA) aumentaram em comparação com a VC (Figura 1A-G). Iniciar a sequência da VM com BiPEEP aumentou significativamente o VMin., a Pplatô, a Ppico e a PDA comparada a VC, possivelmente pela diferença dos valores de PEEP entre os modos ventilatórios (Tabela 5). Dentre as variáveis de mecânica respiratória, o VMin. apresentou *carry over* ( $p=0,020$ ).

**Tabela 5 – Mecânica respiratória**

	Basal		Sequência		<b>p</b>
	BiPEEP	Convencional	BiPEEP	Convencional	
VT (mL)	382,2 (10,9)	361,5 (10,8)	-7,50 (4,30)	-7,08 (3,93)	0,943
VMin. (L)	8,2 (0,5)	8,4 (0,5)	0,13 (0,12)	-0,30 (0,30)	0,001*
Cst (mL/cmH <sub>2</sub> O)	29,4 (1,9)	28,5 (2,4)	0,88 (1,20)	2,15 (1,32)	0,479
Rva (cmH <sub>2</sub> O/L.s)	26,0 (2,3)	25,4 (2,4)	-0,37 (0,43)	0,15 (0,39)	0,364
Pplatô (cmH <sub>2</sub> O)	18,1 (1,0)	18,2 (1,2)	0,41 (0,29)	-0,41 (0,27)	0,039*
Ppico (cmH <sub>2</sub> O)	19,7 (0,9)	20,2 (1,2)	0,33 (0,20)	-0,25 (0,21)	0,050*
PDA (cmH <sub>2</sub> O)	13,1 (1,0)	13,2 (1,2)	0,41 (0,29)	-0,41 (0,27)	0,039*

Valores são apresentados como média e erro padrão;

Dados de sequência e tratamento são apresentados por delta: diferença entre a medida inicial e a final;

VT: volume corrente;

VMin.: volume minuto;

Cst: complacência estática;

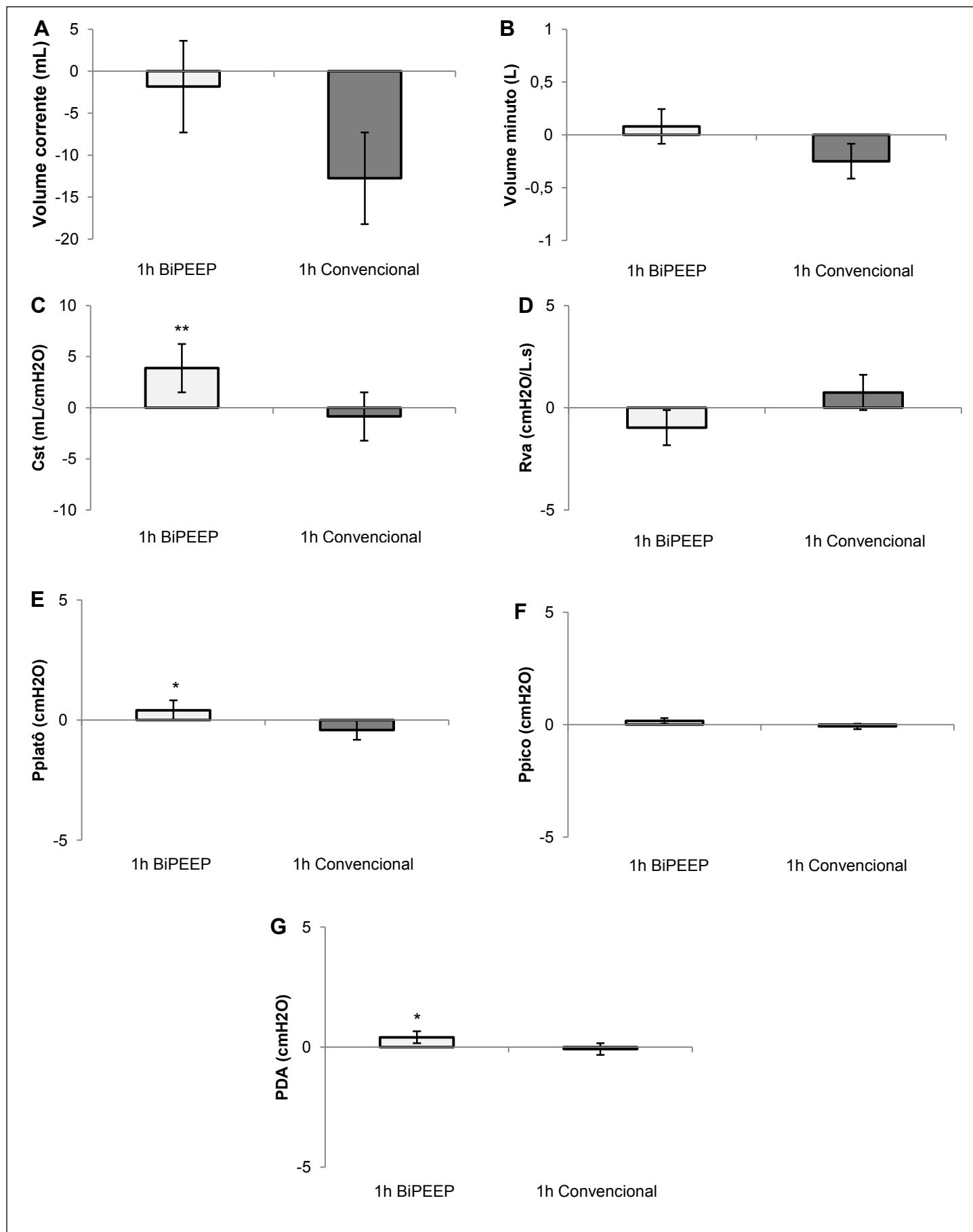
Rva: resistência de vias aéreas;

Pplatô: pressão plato;

Ppico: pressão de pico;

PDA: pressão de distensão alveolar.

Ventilação mecânica com dois níveis de PEEP (BiPEEP)



**Figura 1 – Mecânica respiratória.** Mecânica respiratória após uma hora de ventilação convencional e de ventilação variável com BiPEEP. **(A)** Volume corrente (VT); **(B)** Volume minuto (VMin.); **(C)** Complacência estática (Cst); **(D)** Resistência de vias aéreas (Rva); **(E)** Pressão platô (Pplatô); **(F)** Pressão pico (Ppico); **(G)** Pressão de distensão alveolar (PDA). Dados são apresentados como delta do valor basal: diferença entre a medida inicial e a final. Valores são apresentados como média e erro padrão. \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,001$ .

## Discussão

O principal achado do presente estudo foi que a VV com BiPEEP é segura e viável em uma população de pacientes com SARA leve-moderada. Outros achados que corroboram para tal afirmação foram que: 1) a troca gasosa, o equilíbrio ácido-base e a PAM não diferiram significativamente entre VC e BiPEEP; 2) BiPEEP melhorou significativamente a complacência pulmonar estática.

Este é o primeiro ensaio clínico com BiPEEP em pacientes. Uma vez que este foi um estudo de viabilidade e segurança, focamos em pacientes com SARA leve-moderada que já estavam sendo ventilados mecanicamente, modelo experimental no qual tal modo de VV foi investigado previamente.<sup>11</sup> Além disso, realizamos BiPEEP durante um período muito curto de tempo, a fim de minimizar os riscos potenciais. Vale a pena destacar que nenhum dos pacientes apresentou alterações fisiológicas significativas com a aplicação de BiPEEP, sugerindo que este novo modo de VM foi bem tolerado.

O emprego da VV em modelos experimentais de SARA tem demonstrado uma importante melhora na oxigenação arterial,<sup>8,10,11,13,17-23</sup> assim como na mecânica respiratória.<sup>8,10,13,14,17-22,24,25</sup> Nesse estudo, a troca gasosa não diferiu significativamente entre VC e BiPEEP. Os nossos achados são semelhantes ao estudo que utilizou PSV variável em 13 pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda leve-moderada,<sup>16</sup> no qual a PSV variável foi associada com

melhor sincronia paciente-ventilador com níveis comparáveis de troca gasosa. Uma possível explicação para a ausência de melhoria na troca gasosa pode ser o período de tempo relativamente curto em que a BiPEEP foi empregada, no qual a melhoria da complacência pulmonar não teve tempo de refletir-se em melhoria na troca gasosa. A maioria dos estudos que obtiveram resultados positivos na oxigenação arterial aplicaram a VV durante um período entre 3-6 horas.<sup>8,10,13,18-21</sup>

Um conjunto crescente de evidências laboratoriais sugerem que os modos de VV que objetivam mimetizar a variabilidade observada na ventilação fisiológica e no padrão de respiração natural que se modifica respiração a respiração, melhoram a troca gasosa e a mecânica respiratória, e reduzem a VILI.<sup>7,10,14</sup> O estudo pré clínico de VV com BiPEEP, evidenciou que a variabilidade da PEEP não ocasionou novas alterações estruturais pulmonares e inflamatórias.<sup>11</sup> No presente estudo clínico fisiológico, a BiPEEP desencadeou uma melhora significativa da complacência pulmonar estática, enquanto aumentou a Pplatô e a PDA, conforme esperado, pois a elevação da PEEP durante a VV aumenta consequentemente a Pplatô e a PDA, no entanto, tais aumentos, embora estatisticamente significativos, clinicamente não são relevantes, pois mantiveram-se abaixo do limite de segurança estipulado para uma ventilação protetora na SARA.<sup>26</sup> Além disso, não encontramos diferença significativa no VT durante a ventilação VC e BiPEEP.

Curiosamente, o tipo de variabilidade, natural (registrado a partir de sujeitos) ou aleatória (gerados aleatoriamente por um computador), parece não desempenhar um papel importante para os efeitos da VV.<sup>27</sup> Os autores concluíram que o percentual, mas não o tipo de variabilidade respiratória é crucial para o sucesso da VV.<sup>27</sup> No presente estudo, a variação da PEEP ocorreu a cada quatro ciclos respiratórios, considerando que a FR programada foi de 20 rpm, a cada minuto

ocorreu cinco variações da PEEP, o que corresponde a um percentual de variação de 25%. A variabilidade empregada neste estudo está intimamente relacionada com a variabilidade fisiológica do sistema respiratório<sup>28,29</sup> e foi demonstrado ser superior a níveis mais elevados ou reduzidos de variabilidade em estudo experimental anterior.<sup>30</sup>

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o tamanho da amostra não foi atingido. Além disso, o estudo foi desenhado como um estudo cruzado com o propósito de testar a segurança e a viabilidade, bem como os efeitos fisiológicos, deste modo ventilatório desenvolvido recentemente. Portanto, não obtivemos informações de longo prazo ou variáveis de desfecho clinicamente relevantes. Em segundo lugar, nossos pacientes foram classificados como SARA leve-moderada, os efeitos da BiPEEP na SARA grave, bem como em pacientes sem comprometimento pulmonar agudo permanecem para serem determinados. Terceiro, tanto na VC como na BiPEEP foi utilizada uma PEEP fixa em todos os pacientes. Assim, as necessidades individuais podem ter sido negligenciadas, assim como, a padronização de uma PEEP relativamente baixa pode ter resultado na não melhora dos parâmetros fisiológicos. Contudo, tais valores de PEEP foram empregados em experimento animal de SARA acarretando em melhora da troca gasosa sem ocasionar novas alterações estruturais pulmonares e inflamatórias.<sup>11</sup> Os pontos positivos deste estudo é que este é o primeiro estudo a aplicar a VV em pacientes com SARA e o primeiro a testar a BiPEEP no cenário clínico, sendo assim, este estudo pode ajudar a definir o papel da VV com BiPEEP em pacientes com SARA.

## **Conclusão**

A BiPEEP mostrou-se ser segura e viável em uma população de pacientes com SARA leve-moderada em curto prazo. Comparada a VC, a BiPEEP melhorou a complacência pulmonar, configurando-se como um possível modo ventilatório promissor nesta população, com níveis comparáveis de troca gasosa.

## **Referências**

1. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilator strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model 4. *J Clin Invest.* 1997;99:944-52.
2. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347-54.
3. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-8.
4. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end expiratory pressure, low tidal volume ventilator strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006;34:1311-8.
5. Briel M, Meade M, Mercat A, 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;303:865-73.
6. 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;110:556-565.

7. Mutch WA, Harms S, Ruth Graham M, Kowalski SE, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:31-23.
8. Bellardine CL, Hoffman AM, Tsai L, Ingenito EP, Arold SP, Lutchen KR, et al. Comparison of variable and conventional ventilation in a sheep saline lavage lung injury model. Crit Care Med. 2006;34(2):439-45.
9. Ma B, Suki B, Bates JH. Effects of recruitment/derecruitment dynamics on the efficacy of variable ventilation. J Appl Physiol. 2011;110:1319-26.
10. Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(8):684-93.
11. Forgiarini Junior LA, Paludo AO, Mariano R, Moraes MM, Bins Pereira R, Forgiarini LF, et al. O efeito da utilização de dois níveis de PEEP (BiPEEP) em modelo suíno de lesão pulmonar aguda. Rev Bras Ter Intensiva. 2012; Supl 1:36-36.
12. Boker A, Haberman CJ, Girling L, Guzman RP, Louridas G, Tanner JR, Cheang M, Maycher BW, Bell DD, Doak GJ: Variable ventilation improves perioperative lung function in patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy. Anesthesiology. 2004;100:608-16.
13. Boker A, Graham MR, Walley KR, McManus BM, Girling LG, Walker E, et al. Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(4):456-62.

14. Spieth PM, Carvalho AR, Güldner A, Kasper M, Schubert R, Carvalho NC, et al. Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. *Crit Care Med.* 2011;39(4):746-55.
15. Gama de Abreu M, Spieth PM, Pelosi P, Carvalho AR, Walter C, Schreiber-Ferstl A, et al. Noisy pressure support ventilation: A pilot study on a new assisted ventilation mode in experimental lung injury. *Crit Care Med.* 2008;36:818-27.
16. Spieth PM, Güldner A, Huhle R, Beda A, Bluth T, Schreiter D, et al. Short-term effects of noisy pressure support ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care.* 2013;17(5):R261.
17. Thammanomai A, Hueser LE, Majumdar A, Bartolák-Suki E, Suki B. Design of a new variable-ventilation method optimized for lung recruitment in mice. *J Appl Physiol* (1995). 2008;104(5):1329-40.
18. Mutch WA, Harms S, Lefevre GR, Graham MR, Girling LG, Kowalski SE. Biologically variable ventilation increases arterial oxygenation over that seen with positive end-expiratory pressure alone in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2457-64.
19. Arold SP, Mora R, Lutchen KR, Ingenito EP, Suki B. Variable tidal volume ventilation improves lung mechanics and gas exchange in a rodent model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(3):366-71.
20. Funk DJ, Graham MR, Girling LG, Thliveris JA, McManus BM, Walker EK, et al. A comparison of biologically variable ventilation to recruitment manoeuvres in a porcine model of acute lung injury. *Respir Res.* 2004;5:22.

21. Ruth Graham M, Goertzen AL, Girling LG, Friedman T, Pauls RJ, Dickson T, et al. Quantitative computed tomography in porcine lung injury with variable versus conventional ventilation: Recruitment and surfactant replacement. Crit Care Med. 2011;39(7):1721-30.
22. Thammanomai A, Hamakawa H, Bartolák-Suki E, Suki B. Combined effects of ventilation mode and positive end-expiratory pressure on mechanics, gas exchange and the epithelium in mice with acute lung injury. PLoS One. 2013;8(1):e53934.
23. Samary CS, Moraes L, Santos CL, Huhle R, Santos RS, Ornellas DS, et al. Lung Functional and Biologic Responses to Variable Ventilation in Experimental Pulmonary and Extrapulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2016;44(7):e553-62.
24. Mutch WA, Graham MR, Girling LG, Brewster JF. Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia. Respir Res. 2005;6:41.
25. Graham MR, Gulati H, Kha L, Girling LG, Goertzen A, Mutch WA. Resolution of pulmonary edema with variable mechanical ventilation in a porcine model of acute lung injury. Can J Anesth. 2011;58(8):740-50.
26. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2015;372(8):747-55.
27. Froehlich KF, Graham MR, Buchman TG, Girling LG, Scafetta N, West BJ, Walker EK, McManus BM, Mutch WA. Physiological noise versus white noise to drive a variable ventilator in a porcine model of lung injury. Can J Anaesth. 2008;55:577-86.

28. Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA: Breathing patterns. 2. Diseased subjects. *Chest*. 1983;84:286-94.
29. Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA: Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Chest*. 1983;84:202-5.
30. Spieth PM, Carvalho AR, Guldner A, Pelosi P, Kirichuk O, Koch T, de Abreu MG. Effects of different levels of pressure support variability in experimental lung injury. *Anesthesiology*. 2009;110:342-50.

## 7. CONCLUSÕES

Este estudo clínico fisiológico demonstrou que a VV com BiPEEP é segura e viável em pacientes com SARA leve-moderada. Comparada a VC, a BiPEEP:

- melhorou a Cst ao mesmo tempo em que aumentou a Pplatô e a PDA;
- não desencadeou alterações na troca gasosa, equilíbrio ácido-base, PAM, VT, VMin. e pressão nas vias aéreas;
- porém, devido a natureza do estudo, novos estudos são necessários para ajudar a definir o papel da VV com BiPEEP no cenário clínico.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em nosso estudo, observamos que a VV com BiPEEP mostrou-se segura e viável em pacientes com SARA leve-moderada. Além disso, a BiPEEP melhorou a complacência pulmonar, comparada com a VC, entretanto não observamos diferença na troca gasosa que é o principal objetivo com a instituição da VM nestes pacientes. No equilíbrio ácido-base, PAM, VT, VMin. e pressão nas vias aéreas, a BiPEEP não promoveu alterações significativas comparada a VC. Conforme esperado, a BiPEEP aumentou a Pplatô e a PDA devido as variações na PEEP. Neste cenário, a VV com BiPEEP pode ser um modo ventilatório promissor nesta população.

Porém, devido ao tamanho da amostra, a natureza do estudo e o período relativamente curto de tempo em que a VV com BiPEEP foi aplicada, novos estudos são necessários para ajudar a definir o papel da VV com BiPEEP em pacientes com SARA e principalmente para definir o papel da VV no cenário clínico visto que esta pode ter um impacto importante na função pulmonar de pacientes submetidos à VM.

## ANEXOS

### Anexo 1

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **Efeitos a curto prazo da ventilação mecânica com dois níveis de PEEP (BiPEEP) em pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda**

Prezado Senhor (a),

Estamos realizando um estudo que visa determinar se uma modificação na forma de aplicar a respiração artificial pode ajudar pacientes acometidos do mesmo problema respiratório que o seu familiar. Este estudo chama-se “**Efeitos a curto prazo da ventilação mecânica com dois níveis de PEEP (BiPEEP) em pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda**”, e é de nossa responsabilidade. A Síndrome da Angústia Respiratória Aguda é o quadro respiratório que o seu familiar está acometido.

Sendo assim, o senhor (a) está sendo convidado a autorizar a participação de seu familiar no estudo. O seu familiar receberá respiração artificial (ventilação mecânica) convencional alternada por dois curtos períodos de 60 minutos quando se aplica a técnica de BiPEEP. No início e término de cada um dos períodos serão coletadas amostras de sangue para examinar a oxigenação sanguínea e, também, durante todo o estudo estaremos avaliando a pressão arterial, a frequência cardíaca e a qualidade da respiração pulmonar.

Com este estudo poderemos saber se a técnica em estudo pode melhorar a respiração do seu familiar e, consequentemente, a oxigenação do sangue. A aplicação desta técnica não acarreta desconforto adicional ao seu familiar e não

altera o tratamento. O estudo tem um risco/desconforto mínimo, associado à coleta do sangue (hematoma no local da coleta ou dor quando uma punção por agulha for necessária), eventual alteração da pressão arterial ou da oxigenação que geralmente são facilmente controlados simplesmente retornando a forma anterior de respiração artificial. Em caso de alguma alteração, o seu familiar sempre receberá todo o cuidado necessário por parte equipe médica e de nós pesquisadores e sem qualquer custo adicional.

Além disso, asseguramos o direito de desistir de participar do estudo em qualquer momento, sem que isso acarrete qualquer prejuízo à continuidade do tratamento do seu familiar, bastando solicitar a qualquer um dos pesquisadores deste estudo.

Asseguramos que qualquer pergunta a respeito do estudo (riscos, benefícios, etc) será respondida por um dos pesquisadores. Além disso, os dados estarão à disposição do médico do seu familiar se assim o desejar.

Os dados obtidos durante este trabalho de pesquisa serão mantidos guardados por 5 (cinco) anos e, após este período, serão inutilizados. Os mesmos dados serão exclusivamente utilizados para fins científicos e a identidade do seu familiar será mantida em sigilo.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Gilberto Friedman, pelo telefone (51) 32148081 ou com a pesquisadora Paula Caitano Fontela, pelo telefone (55) 99255430 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pelo telefone (51) 3214.8571.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a participação de meu familiar neste projeto de pesquisa de forma voluntária, e confirmo que li as afirmações contidas neste termo de consentimento, que foram explicados os passos do estudo, que tive a oportunidade de fazer perguntas, que estou satisfeito com as explicações fornecidas.

---

Nome do Sujeito de Pesquisa (letra de forma)

Data:

---

Nome do Representante Legal (letra de forma)

Data:

---

Assinatura do Representante Legal

---

Nome do Pesquisador (letra de forma)

Data:

---

Assinatura e Carimbo do Pesquisador

**Anexo 2**

**FICHA DE AVALIAÇÃO**

Projeto: “**Efeitos a curto prazo da ventilação mecânica com dois níveis de PEEP (BiPEEP) em pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda**”

**Nome do paciente:** \_\_\_\_\_ **Leito:** \_\_\_\_\_ **Data de nascimento:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Gênero:** ( ) Masculino ( ) Feminino **Data da admissão na UTI:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**APACHE II admissão:** \_\_\_\_\_ **Tempo de internação na UTI:** \_\_\_\_\_ dias

**Data intubação:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ **Data extubação:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Data da alta da UTI:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Tempo VM:** \_\_\_\_\_ dias

**Peso ideal:** \_\_\_\_\_ kg

**Randomizado para o protocolo:** (1) Convencional – BiPEEP - Convencional

(2) BiPEEP – Convencional – BiPEEP

Parâmetros ventilação mecânica prévia: \_\_\_\_\_

Medicamentos administrados em infusão contínua: \_\_\_\_\_

**OBS:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Ventilação 1:** (  ) BiPEEP      (  ) Convencional      **Ventilação 2:** (  ) BiPEEP      (  ) Convencional      **Ventilação 3:** (  ) BiPEEP      (  ) Convencional

<b>Monitorização Hemodinâmica</b>	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>
Frequência cardíaca – FC (bpm)						
Pressão arterial sistólica – PAS (mmHg)						
Pressão arterial diastólica – PAD (mmHg)						
Pressão arterial média – PAM (mmHg)						
Saturação de oxigênio - SpO <sub>2</sub> (%)						
<b>Monitorização Respiratória</b>	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>
Volume Corrente – VC (ml)						
Volume minuto – VM (l/min)						
Frequência respiratória – FR (rpm)						
Complacência estática – (mL/cmH <sub>2</sub> O)						
Complacência dinâmica – (mL/cmH <sub>2</sub> O)						

Ventilação mecânica com dois níveis de PEEP (BiPEEP)

Resistência – Rsr (cmH <sub>2</sub> O/L/s)						
Pressão platô – Ppl (cmH <sub>2</sub> O)						
Pressão pico – Ppi (cmH <sub>2</sub> O)						
Auto PEEP (cmH <sub>2</sub> O)						
Monitorização Gasométrica	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Pressão arterial de oxigênio - PaO <sub>2</sub> (mmHg)						
Pressão arterial de gás carbônico - PaCO <sub>2</sub> (mmHg)						
Saturação arterial de oxigênio – SaO <sub>2</sub> (%)						
Potencial Hidrogeniônico – pH						
Bicarbonato – HCO <sub>3</sub> (mEq/L)						

**Check List**

- ( ) Identificar o paciente;
- ( ) Obter TCLE;
- ( ) Identificar o técnico de enfermagem, enfermeiro e médico residente (avisar equipe);
- ( ) Checar linha arterial funcionante;
- ( ) Checar radiografia de tórax;

- ( ) Organizar ventilador mecânico;
- ( ) Prescrição 6 gasometrias;
- ( ) Aspirar VAA;
- ( ) Trocar equipamento;

