

Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS**  
**MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS**  
**INFECCIOSAS**

**MÔNICA RODRIGUES DA CRUZ**

**EFEITOS DA VENTILAÇÃO POR PRESSÃO DE**  
**SUORTE SOBRE A VARIABILIDADE**  
**CARDIOPULMONAR EM PACIENTES GRAVES.**

**Rio de Janeiro**

**2012**

**DISSERTAÇÃO DPCDI – IPEC 2012**

**DISSERTAÇÃO DPCDI – IPEC M.R. CRUZ 2012**

# Efeitos da ventilação por pressão de suporte sobre a variabilidade cardiopulmonar em pacientes graves.

MÔNICA RODRIGUES DA CRUZ

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação *stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção de grau de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Dr. Fernando Augusto Bozza e Dr<sup>a</sup>. Denise Machado Medeiros.

Rio de Janeiro

2012

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

C957

Cruz, Mônica Rodrigues da

Efeitos da ventilação por pressão de suporte sobre a variabilidade cardiopulmonar em pacientes graves / Mônica Rodrigues da Cruz. – Rio de Janeiro, 2012.

xvi, 136 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2012.

Bibliografia: f. 75-81

1. Ventilação por pressão de suporte. 2. Variabilidade. 3. Padrão cardiopulmonar. I. Título.

CDD 616.1

MÔNICA RODRIGUES DA CRUZ

Efeitos da ventilação por pressão de suporte sobre a  
variabilidade cardiopulmonar em pacientes graves.

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação *stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção de grau de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientador (es):. Dr. Fernando Augusto Bozza

Dr<sup>a</sup>. Denise Machado Medeiros

Aprovada em / / .

Banca Examinadora

---

**Dr. Antonio Gianella Neto**

Doutor em Engenharia Biomédica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ

Professor da Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

**Dr. André Japiassú**

Doutor em Ciências pela Instituto Oswaldo Cruz

Médico do CTI do IPEC/FIOCRUZ

---

**Dr. Jorge Salluh**

Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ

Médico

*A ciência será sempre uma busca e jamais uma descoberta. É uma viagem, nunca uma chegada. (Karl Popper)*

## AGRADECIMENTOS

Ao orientador Dr<sup>o</sup> Fernando Augusto Bozza pelo privilégio de ser orientada por um dos maiores pesquisadores do Brasil. Obrigada pela dedicação das horas do seu tempo precioso e pela capacidade de me conduzir de maneira paciente. Obrigada à sua família por se sacrificar e te emprestar a nós, alunos.

A Dr<sup>a</sup> Denise Machado Medeiros por ultrapassar qualquer vínculo formal de orientação e ser uma amiga sincera e incansável. Minha admiração pela médica, pesquisadora, mãe e mulher. Obrigada pela confiança, mesmo nas horas mais difíceis, você conseguiu dar o apoio que me incentivou a prosseguir. Agradeço também as horas do seu tempo precioso e concorrido. Obrigada à Flora por cedê-la a mim e aos seus pacientes.

Ao professor Alysson Roncally Carvalho pela orientação e paciência com toda minha limitação com a matemática. Minha admiração ao expoente da fisioterapia no Brasil. É um privilégio ser sua aluna.

A André “Japi”, pelo estímulo e confiança. Minha admiração pelo médico e estudioso incansável, entusiasta da terapia intensiva, parceiro de muitos experimentos.

A fisioterapeuta Luciana Camillo pela parceria e amizade contínuas. Obrigada por tudo. Minha admiração por você vai além da relação profissional.

A Luis Felipe, “giga” da programação, que traduziu os sinais em dados. Obrigada pelas horas e paciência ao meu lado.

A Bruno, pelo apoio, parceria e por me ajudar nos primeiros passos.

Aos meus amigos por me darem força e entenderem os momentos de ausência.

A equipe do laboratório de Fisiologia da Respiração Biofísica/UFRJ

A equipe do laboratório de Engenharia Pulmonar da COPPE/UFRJ pelo apoio técnico.

A equipe da fisioterapia do IPEC pela compreensão dos momentos ausentes do serviço. Raquel e Andréia, sua força e parceria foram fundamentais.

Aos funcionários do ensino, principalmente à Priscilla pela paciência e resolutividade nos diversos problemas.

A amiga Adriana pelo apoio e parceria incondicionais.

Aos médicos e residentes no apoio à coleta de dados.

A equipe da Unidade de Terapia Intensiva do IPEC pela compreensão e ajuda no campo de pesquisa. Agradeço especialmente à enfermagem pela paciência e colaboração a cada experimento onde permanecemos horas modificando sua rotina.

Aos meus pais, Francisco e Vandete pelo sacrifício de uma vida em prol da minha educação. Devo tudo a vocês! A minha irmã, Mariana, pelo apoio, parceria e amizade. Obrigada pelo respeito, por tantas vezes que você cedeu nosso quarto para se transformar num cantinho só meu.

Ao meu amor, por estar ao meu lado, pelo companheirismo e entender todas as vezes que sacrifiquei nossa vida pessoal. Obrigada pelo apoio nas horas mais difíceis. Você é insubstituível.

Aos pacientes e seus representantes legais por aceitarem fazer parte desse estudo confiando em nossa equipe para busca de benefícios para sua saúde e para a ciência.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.



**Cruz, M R.** Efeitos da ventilação por pressão de suporte sobre a variabilidade cardiopulmonar em pacientes graves. **Rio de Janeiro, 2012. 136 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.**

## RESUMO

**Introdução:** A variabilidade cardiopulmonar está presente em indivíduos saudáveis e tem impacto na sua fisiologia. A adição de variabilidade ao padrão respiratório pelo ventilador tem sido proposta como um método para melhorar a troca gasosa. A ventilação por pressão de suporte é um modo espontâneo frequentemente usado em desmame e mais recentemente usado em pacientes estáveis com lesão pulmonar aguda para prevenir atrofia muscular e com provável benefício na troca gasosa. No entanto, o impacto da pressão de suporte sobre a variabilidade cardiopulmonar não é bem estabelecido na literatura.

**Objetivo:** Analisar a variabilidade do padrão cardiopulmonar em pacientes ventilados com diferentes níveis de pressão de suporte.

**Métodos:** Catorze pacientes ventilados invasivamente em PS foram estudados de março a outubro de 2011. Após registro basal por 10 minutos, os pacientes eram ventilados em etapas decrescentes de PS partindo de 20 cmH<sub>2</sub>O em 4 degraus decrescentes com diferença de 5 cmH<sub>2</sub>O com duração de 10 minutos cada até atingir PS 5 cmH<sub>2</sub>O. Foram adquiridos os sinais da pressão esofágica, de via aérea e fluxo contínua e concomitantemente com os sinais de pressão arterial e eletrocardiograma. A P<sub>0,1</sub> e a gasometria arterial foi coletada ao final de cada degrau. Foram calculados pressão transpulmonar, pico de fluxo inspiratório, tempo inspiratório, volumes minuto e corrente, frequência respiratória e produto pressão-tempo (PTP) ao longo do tempo. Para todas essas variáveis foram calculados os coeficientes de variação (CV). As comparações entre os níveis de PS foram realizadas com ANOVA e usado o teste Bonferroni para múltiplas comparações considerado p<0.05.

**Resultados:** A pressão transpulmonar, pico de fluxo inspiratório e volume corrente diminuíram significativamente com a redução da PS (p<0,001). Frequência respiratória aumentou ao longo do protocolo e PTP aumentou significativamente a partir da PS 15 cmH<sub>2</sub>O (p<0,001). Não houve diferenças estatísticas na troca gasosa, pressão arterial e frequência cardíaca. Também não houve diferenças significativas no CV nas variáveis respiratórias e cardíacas quando a PS foi reduzida. O CV apresentou valores menores que 30% na maioria dos casos, independentemente do nível de PS.

**Conclusão:** Apesar de diferenças médias nos parâmetros respiratórios, não houve evidência de aumento da variabilidade do padrão respiratório a despeito do aumento da P<sub>0,1</sub> e do esforço durante a redução da PS nesse grupo de pacientes. Nesse estudo, os pacientes não demonstraram variabilidade fisiológica e os resultados sugerem a necessidade de adição de variabilidade artificial gerada pelo ventilador durante a ventilação por pressão de suporte. Esses dados sugerem que a variabilidade do padrão respiratório não é um parâmetro para o ajuste da PS. As variáveis cardíacas e sua variabilidade não foram afetadas por alteração da PS, assim como os gases arteriais.

**Palavras-chave:** ventilação por pressão de suporte, variabilidade, padrão cardiopulmonar

Cruz , M R. **Effects of pressure support ventilation on cardiopulmonary variability in critical patients.** Rio de Janeiro, 2012. 136 f. Master [Science dissertation in Clinic research in Infectious Disease] – Evandro Chagas Clinical Research Institute.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiac and breathing pattern variability is present in healthy subjects with physiologic benefit. Breathing variability artificially generated by the ventilator has been proposed as a method to improve gas exchange. Pressure support ventilation is a spontaneous mode used for weaning and recently also used in stable patients with acute lung injury preventing muscle atrophy and possibly improving gas exchange. However, the impact of this ventilatory support on cardiopulmonary variability is not well established in the literature.

**Objective:** To analyze cardiopulmonary variability in ventilated patients with different levels of pressure support.

**Methods:** Fourteen patients ventilated invasively in pressure support ventilation were studied from March to October 2011. After recording baseline for 10 minutes, patients were ventilated in 4 steps with decreasing difference of 5 cmH<sub>2</sub>O lasting 10 minutes each starting with PS 20 cmH<sub>2</sub>O until PS 5 cmH<sub>2</sub>O. Esophageal and airway pressure, airflow, arterial blood pressure and electrocardiogram were continuously acquired together. P<sub>0.1</sub> and arterial blood gases were collected at the end of each step. Transpulmonary pressure, inspiratory peak flow, inspiratory time, tidal and minute volume, respiratory rate, pressure time product (PTP) and their respective coefficients of variations (CV) were then calculated. Comparisons between PS levels were performed with ANOVA and multiple comparisons were corrected by Bonferroni test always considering a p <0.05.

**Results:** Transpulmonary pressure, peak inspiratory flow and tidal volume decreased significantly with reduction in PS (p <0.001). Respiratory rate increased all over the protocol and PTP increased significantly from PS 15 cmH<sub>2</sub>O (p <0.001). No significant changes on arterial blood gases, blood pressure and heart rate were observed. No significant changes on CV considering respiratory and cardiac variables occurred when PS was reduced. CV values were less than 30% in most cases regardless the level of PS.

**Conclusion:** Despite changes in mean respiratory parameters and increased P<sub>0.1</sub> and PTP with PS reduction there was no evidence of increased breathing pattern variability. These patients did not reach healthy physiologic variability at any PS level which supports the idea to apply an artificially generated variability during pressure support ventilation. These data suggest that breathing variability is not useful for adjustment of PS. There were not changes in cardiac variables or their variability, neither in arterial blood gases during PS reduction.

**Keywords:** pressure support ventilation, variability, cardiopulmonary pattern.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A/C – Modos ventilatórios assisto-controlados  
APRV – Ventilação com liberação de pressão da via aérea  
CV – Coeficiente de variação  
DAS – Sistema de aquisição de dados (*Data acquisition system*)  
DC – Débito cardíaco  
DO<sub>2</sub> – Oferta de oxigênio  
ECG - Eletrocardiograma  
FiO<sub>2</sub> – Fração inspirada de oxigênio  
FR – Frequência respiratória  
GSA – Gasometria arterial  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> – íon bicarbonato  
IMV – Ventilação mandatória intermitente  
IRpA – Insuficiência respiratória aguda  
IRRS – Índice de respiração rápida de superficial  
LPA – Lesão pulmonar aguda  
NAVA – Ventilação neural assistida  
NIF – Força inspiratória negativa (*Negative inspiratory force*)  
PA – Pressão arterial  
PAM – Pressão arterial média  
PaCO<sub>2</sub> – Pressão parcial arterial de dióxido de carbono  
PaO<sub>2</sub> – Pressão parcial arterial de oxigênio  
PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> – Relação PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>  
PAV – Ventilação proporcional assistida  
Paw – Pressão de via aérea  
PB840<sup>®</sup> - Puritan Bennett 840  
PCV – Ventilação controlada a pressão  
PD – Pressão diastólica  
PEEP – Pressão positiva ao final da expiração  
Pesof - Pressão esofágica  
PFI – Pico de fluxo inspiratório  
pH – potencial hidrogeniônico  
PIT – Pressão intratorácica  
Paw<sub>média</sub> – Pressão média de via aérea  
Ppico – Pressão de pico

Ppl – Pressão pleural  
PS - Pressão de suporte  
PSV – Ventilação por Pressão de Suporte  
Psis – Pressão sistólica  
PS<sub>variável</sub> – Pressão de suporte variável (*Variable Pressure Support*)  
P<sub>0,1</sub> – Pressão de oclusão nos 100 ms  
PTP – Produto pressão tempo  
P<sub>TPpico</sub> – pressão transpulmonar de pico  
P<sub>TPmédia</sub> – Pressão transpulmonar média  
SARA – Síndrome da angústia respiratória aguda  
SIMV – Ventilação mandatória intermitente sincronizada  
Te – Tempo expiratório  
Ti – Tempo inspiratório  
Ttot – Tempo total  
UTI – Unidade de terapia Intensiva  
VPP – Ventilação por pressão positiva  
V/Q – Relação ventilação perfusão  
VT – Volume corrente  
PFI – Pico de fluxo inspiratório  
 $\dot{V}$  - Fluxo inspiratório  
 $\dot{V}_E$  – Volume minuto  
VV – Ventilação Variável  
VPR – Variabilidade do padrão respiratório  
VFC – Variabilidade da frequência cardíaca  
VM – Ventilação Mecânica  
VILI – lesão pulmonar induzida pelo ventilador (*Ventilator induced lung injury*)  
VCV – Ventilação controlada a volume  
VBV – Ventilação biologicamente variável  
VV – Ventilação variável  
VF – Ventilação fractal

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Figura 1</b>	Curvas de pressão, volume e fluxo na PSV	<b>9</b>
<b>Figura 2</b>	Representação esquemática do protocolo experimental	<b>24</b>
<b>Figura 3</b>	Disposição das conexões para medida de pressão de via aérea e fluxo	<b>26</b>
<b>Figura 4</b>	Transdutores de pressão e fluxo	<b>28</b>
<b>Figura 5</b>	Vista panorâmica do módulo de transdutores para mecânica respiratória utilizado para aquisição dos sinais	<b>30</b>
<b>Figura 6</b>	Conversor analógico digital de 12 bits NI 6008	<b>31</b>
<b>Figura 7</b>	Tela principal do programa para aquisição de sinais – DAS	<b>33</b>
<b>Figura 8</b>	Transição do sinal da pressão e do fluxo na PS 20 cmH <sub>2</sub> O e 15 cmH <sub>2</sub> O	<b>40</b>
<b>Figura 9</b>	Tendência das variáveis respiratórias VT, PFI, FR e Ti ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS	<b>42</b>
<b>Figura 10</b>	Tendência do produto pressão-tempo e $P_{TPm\acute{e}dia}$ ao longo da diminuição da PS	<b>45</b>
<b>Figura 11</b>	Tendência da variabilidade do padrão respiratório (VT, PFI, FR e Ti) ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS	<b>50</b>
<b>Figura 12</b>	Variabilidade do padrão respiratório de cada paciente ao longo da diminuição da PS de 20 a 5 cmH <sub>2</sub> O	<b>54</b>
<b>Figura 13</b>	Tendência da frequência cardíaca e pressão arterial média ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS	<b>57</b>
<b>Figura 14</b>	Tendência da variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial média ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS	<b>58</b>
<b>Figura 15</b>	Variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial média de cada paciente ao longo da diminuição da PS de 20 a 5 cmH <sub>2</sub> O	<b>59</b>
<b>Figura 16</b>	Correlação entre as variáveis respiratórias e sua variabilidade expressa em CV	<b>61</b>
<b>Figura 17</b>	Correlação entre a variabilidade do VT com a $P_{0,1}$ e com o esforço (PTP)	<b>62</b>
<b>Figura 18</b>	Correlação entre os gases arteriais e a variabilidade do VT	<b>63</b>

<b>Figura 19</b>	Correlação entre as variáveis cardíacas e sua variabilidade expressa em CV	<b>64</b>
<b>Tabela 1</b>	Características dos pacientes	<b>38</b>
<b>Tabela 2</b>	Avaliação das variáveis respiratórias ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS	<b>41</b>
<b>Tabela 3</b>	Avaliação das variáveis respiratórias no primeiro e segundo ajuste da PS 20 cmH <sub>2</sub> O	<b>47</b>
<b>Tabela 4</b>	Avaliação da variabilidade dos parâmetros respiratórios pelo CV e comparação entre os diferentes níveis de PS	<b>49</b>
<b>Tabela 5</b>	Avaliação da variabilidade do padrão respiratório no primeiro e segundo ajuste da PS 20 cmH <sub>2</sub> O	<b>52</b>
<b>Tabela 6</b>	Avaliação das variáveis cardíacas e sua variabilidade ao longo da diminuição da PS e comparação entre os níveis de PS	<b>56</b>
<b>Tabela 7</b>	Avaliação dos gases arteriais ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS	<b>60</b>

**SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>3</b>
2.1	A IMPORTÂNCIA DA VENTILAÇÃO MECÂNICA	3
2.2	HISTÓRICO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA	3
2.3	MECÂNICA DA VENTILAÇÃO	4
2.4	EFEITOS E COMPLICAÇÕES DA VENTILAÇÃO MECÂNICA	5
2.4.1	EFEITOS CARDIOVASCULARES	5
2.4.2	LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELO VENTILADOR	5
2.5	MODOS VENTILATÓRIOS	6
2.5.1	MODOS VENTILATÓRIOS ASSISTO/CONTROLADOS	7
2.5.2	A VENTILAÇÃO POR PRESSÃO DE SUPORTE	9
2.5.3	NOVOS MODOS VENTILATÓRIOS	12
2.5.3.1	VENTILAÇÃO VARIÁVEL	14
2.6	VARIABILIDADE E VENTILAÇÃO MECÂNICA	15
<b>3</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b>	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>20</b>
5.1	DESENHO DO ESTUDO	20
5.2	PACIENTES	20
5.2.2	AVALIAÇÃO CLÍNICA	20
5.2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
5.2.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	21
5.3	PROCEDIMENTOS	22
5.3.1	PROTOCOLO EXPERIMENTAL	22
5.3.2	SISTEMA PARA MONITORAÇÃO DOS SINAIS FISIOLÓGICOS	25
5.3.2.1	MONITORAÇÃO DA PRESSÃO DE VIA AÉREA	25

5.3.2.2	MONITORAÇÃO DO FLUXO	25
5.3.2.3	MONITORAÇÃO DA PRESSÃO PLEURAL	27
5.3.2.4	MONITORAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA	29
5.3.2.5	MONITORAÇÃO DO ELETROCARDIOGRAMA	29
5.3.2.6	APLICATIVO PARA AQUISIÇÃO DE SINAIS ( <i>DATA ACQUISITION SYSTEM – DAS</i> )	32
5.3.3	PROCESSAMENTO DOS SINAIS FISIOLÓGICOS	34
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5.5	ASPECTOS ÉTICOS	36
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	37
6.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES	37
6.2	EFEITOS DA PRESSÃO DE SUPORTE SOBRE AS VARIÁVEIS RESPIRATÓRIAS	39
6.3	EFEITOS DA PRESSÃO DE SUPORTE SOBRE A VARIABILIDADE DO PADRÃO RESPIRATÓRIO	48
6.4	EFEITOS DA PRESSÃO DE SUPORTE SOBRE AS VARIÁVEIS CARDÍACAS	56
6.5	EFEITOS DA PRESSÃO DE SUPORTE SOBRE AS TROCAS GASOSAS POR ANÁLISE DA GASOMETRIA ARTERIAL	60
6.6	CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS DO PADRÃO RESPIRATÓRIO	61
6.6.1	CORRELAÇÃO ENTRE VARIABILIDADE DO VT E OS GASES ARTERIAIS	63
6.7	CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS CARDÍACAS	64
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	65
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	73
<b>9</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	74
<b>10</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	75
	ANEXO 1 – FOLHA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) E ADENDO AO PROJETO SUBMETIDO AO CEP DO IPEC/FIOCRUZ	82
	ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	84
	ANEXO 3 – ESCALA DE RASS (ESCALA DE SEDAÇÃO E AGITAÇÃO DE RICHMOND)	87
	ANEXO 4 – ESCORE SAPS II ( <i>SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE</i> )	88
	ANEXO 5 – ESCORE SOFA ( <i>SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE</i> )	89
	ANEXO 6 – FICHA DO PROTOCOLO EXPERIMENTAL	90



ANEXO 7 – PLANILHA DE COLETA DE DADOS	91
ANEXO 8 – HISTOGRAMA DAS VARIÁVEIS DO PADRÃO RESPIRATÓRIO DOS PACIENTES ESTUDADOS	92

## 1. INTRODUÇÃO

A homeostase regula processos fisiológicos com o objetivo de manter uma condição orgânica estável, porém dentro dessa faixa de estabilidade, os parâmetros fisiológicos demonstram variabilidade <sup>1</sup>. A presença de variabilidade está relacionada ao bem estar biológico <sup>2</sup>. Indivíduos com doenças agudas ou crônicas bem como o processo de envelhecimento exibem perda da variabilidade intrínseca em diversos sistemas <sup>3-7</sup>. Dessa forma, sua análise pode ser utilizada na obtenção de informação sobre o estado de saúde do indivíduo, prognóstico <sup>3</sup> e regulação da homeostase <sup>8</sup>.

Nos cuidados ao paciente grave, a ventilação mecânica (VM) promove padrão constante e monótono na liberação do volume corrente e frequência respiratória através dos modos assisto-controlados (A/C) <sup>9</sup>. Adicionalmente, em estudos experimentais, a adição de variação ou ruído randômico do volume corrente e frequência respiratória mostrou benefícios no que tange a oxigenação e recrutamento alveolar em modelos animais de lesão pulmonar aguda (LPA) e Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) <sup>10, 11</sup>. Tais benefícios também foram observados no único estudo clínico conduzido com ventilação variável (VV) aplicado a pacientes submetidos à aneurismectomia de aorta abdominal <sup>12</sup>.

Independentemente da adição de variabilidade, diferentes estudos sugeriram que um nível de esforço ventilatório espontâneo é benéfico durante a VM tanto por evitar a disfunção diafragmática quanto por melhorar a mecânica respiratória e a relação ventilação-perfusão (V/Q) <sup>13-16</sup>. Nesse contexto, a PSV tem sido amplamente usada no cenário da terapia intensiva com objetivo de desmame e mais recentemente na ventilação de pacientes com LPA. Tal modalidade comumente possibilita a transferência do trabalho respiratório do ventilador para o paciente à medida que seu suporte é diminuído <sup>17</sup>. Níveis de pressão de suporte (PS) tão baixos quanto 5 a 7 cmH<sub>2</sub>O são considerados compatíveis com a ventilação espontânea sem assistência e considerados preditores de extubação <sup>18</sup>.

Recentemente, foram avaliados os efeitos fisiológicos da adição de variabilidade à ventilação por pressão de suporte (PSV) em modelo animal de LPA <sup>19</sup>. Esses autores compararam pressão de suporte variável (PS<sub>variável</sub>), PSV, PSV com suspiros e ventilação com liberação de pressão (APRV) com ventilação controlada a volume (VCV). Os investigadores avaliaram os volumes pulmonares e a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar e observaram que, em todas as modalidades com PSV houve redistribuição do fluxo sanguíneo para regiões não dependentes e melhora da oxigenação, quando comparadas à VCV.

Com esse racional, formulamos a hipótese que, diferentes níveis de PS, podem alterar a variabilidade intrínseca dos parâmetros fisiológicos respiratórios e cardíacos. A diminuição da PS poderia restituir um padrão ventilatório similar ao espontâneo com mudanças na variabilidade. Assim, o presente estudo objetiva analisar a variabilidade do padrão cardiopulmonar em diferentes níveis de PS em pacientes ventilados invasivamente.

O presente estudo é atual e relevante dado que a PSV é amplamente utilizada na terapia intensiva e sua relação com a variabilidade do padrão cardiopulmonar ainda não foi bem elucidada. Os objetivos deste estudo são comuns aos grupos de pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ), do Laboratório de Engenharia Pulmonar do Programa de Engenharia Biomédica (LEP-COPPE/UFRJ) e do Laboratório de Fisiologia da Respiração do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (LFR-IBCCF/UFRJ) que colaboram na identificação de novas estratégias ventilatórias capazes de otimizar o manejo ventilatório dos pacientes críticos. Este projeto encontra-se no âmbito do Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX) intitulado "Mecanismos fisiopatológicos e novas abordagens terapêuticas das doenças inflamatórias pulmonares: da bancada à prática clínica" edital FAPERJ No. 19/2009.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 A importância da Ventilação Mecânica

A VM é um dos suportes de vida mais utilizados no manejo de pacientes graves admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI) <sup>20</sup>. Inicialmente, os ventiladores mecânicos tinham como objetivo normalizar pH e PaCO<sub>2</sub> e melhorar oxigenação. No entanto, avanços tecnológicos transformaram seu desenho, função e confiabilidade. Desde então, ventiladores microprocessados, sistemas de liberação de gás modernos, métodos não invasivos para monitorar troca gasosa, gráficos sofisticados e novos modos de ventilação transformaram o ventilador simples em um equipamento complexo e sofisticado que melhorou a resposta ao tratamento e diminuiu as complicações associadas à VM com melhora no prognóstico de pacientes admitidos em UTI <sup>21</sup>. Os objetivos fisiológicos primários da VM são a manutenção das trocas gasosas, manutenção da capacidade residual funcional através do uso da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) e redução do trabalho da respiração com garantia do conforto do paciente <sup>22</sup>. A insuficiência respiratória aguda (IRpA) é a principal indicação clínica da VM. Seus mecanismos fisiopatológicos: hipoxemia e/ou hipoventilação, distúrbio V/Q e *shunt* podem ser diretamente tratados com o manejo da VM. Outras indicações clínicas comuns à VM são a anestesia, instabilidade hemodinâmica, choque e parada cardiorrespiratória <sup>23</sup>.

### 2.2 Histórico da Ventilação Mecânica

O interesse em ventilação artificial remonta ao trabalho de Vesalius, que no século XVI inseriu um cano na traquéia de um suíno para insuflação de seus pulmões. Em 1700, a ventilação por sistema de fole foi utilizada para reanimar pessoas vítimas de afogamento. Em 1920, Drinker desenvolveu um aparelho para ventilação prolongada denominado “pulmão de aço”. O paciente era introduzido dentro da câmara, onde se alternavam pressão atmosférica e pressão negativa <sup>24</sup>. Na década de 50, durante a epidemia de poliomielite na Escandinávia e Estados Unidos, os ventiladores tiveram o uso intensificado diminuindo a mortalidade de 80% para 25%. Concomitantemente, na segunda guerra mundial, o incentivo ao desenvolvimento de um sistema de ventilação que aumentasse a tolerância dos pilotos às altas altitudes levou ao desenvolvimento de ventiladores ciclados à pressão marcando o advento da ventilação por

pressão positiva (VPP). Como exemplo, cita-se o ventilador Bird Mark 7<sup>®</sup>, o ventilador mais utilizado no Brasil e no mundo nas décadas de 70 e 80. Desde então, a evolução tecnológica da VM se desenvolveu à medida que aumentava o conhecimento no cuidado de pacientes críticos. Nesse contexto, destaca-se a época da descrição da SARA quando surgiram ventiladores volumétricos controlados eletronicamente capazes de monitorar o fluxo e com alguns alarmes <sup>25</sup>. Nessa época, era necessária sedação profunda e/ou curarização para prevenir assincronia. Evolutivamente, foram introduzidos novos modos tais como a ventilação mandatória intermitente (IMV), a ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV) e, em seguida a PSV. Mais recentemente, foram introduzidos ventiladores que agregaram a tecnologia computacional, os chamados microprocessados <sup>26</sup>, que oferecem sistemas de disparo modernos, interfaces e gráficos sofisticados e cada vez mais modalidades “inteligentes”, onde, por último, o ventilador é capaz de reajustar seus parâmetros com o sistema *closed-loop*. Assim, a promessa para o futuro é a possibilidade dos ventiladores promoverem uma VM mais próxima da respiração fisiológica.

### 2.3 Mecânica da ventilação

O pulmão é uma câmara pressórica posicionada dentro de outra câmara pressórica – a caixa torácica. Elas funcionam como um conjunto, porém são separadas por um espaço virtual denominado espaço pleural. Em repouso, a caixa torácica tem tendência elástica a aumentar o seu volume. Por outro lado, o pulmão, quando desacoplado da caixa torácica, tem tendência ao colapso pelas forças elásticas de retração do parênquima pulmonar.

A pressão pleural (Ppl) não é uniforme em toda cavidade torácica, portanto a medida em um determinado ponto ou a sua medida indireta pelo balão esofágico é somente uma estimativa da pressão pleural. Outrossim, as flutuações na pressão esofágica, monitorizadas através da introdução do balão esofágico refletem o esforço do paciente <sup>27</sup>.

A diferença entre a pressão nas vias aéreas (Paw) e a Ppl é definida como pressão transpulmonar (Ptp), onde  $Ptp = Paw - Ppl$ .

## 2.4 Efeitos e complicações da Ventilação Mecânica

Apesar da VM ser um recurso que provê suporte de vida para pacientes com IRpA, sua utilização não está destituída de efeitos, por vezes deletérios, uma vez que altera a mecânica e função pulmonar e pode afetar outros órgãos. Entre esses efeitos, destacam-se:

**2.4.1 Efeitos cardiovasculares** – a VPP aumenta a pressão intratorácica (PIT), a qual reduz o retorno venoso e a pré-carga ventricular direita, principalmente com a utilização da PEEP. Em pacientes normovolêmicos ou hipovolêmicos, isso produz uma redução no enchimento ventricular direito e esquerdo e resulta em diminuição do volume sistólico, do débito cardíaco (DC) e oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>). Muitas vezes, para normalização do fluxo sanguíneo sistêmico durante a VM é necessária reposição de volume e suporte farmacológico. A distensão pulmonar, pela VM, associada ou não à PEEP, também aumenta a resistência vascular pulmonar, o que também contribui para a diminuição do DC. Modalidades que permitam trabalho espontâneo ajudam a reduzir esses efeitos cardiovasculares<sup>15, 28</sup>.

A VPP também altera o fluxo sanguíneo e a função renal resultando numa gradual retenção de líquido. Uma vez que a pressão positiva seja mantida no tórax, ela também pode diminuir o retorno venoso craniano e aumentar a pressão intracraniana com piora de quadros de agitação, delírio e privação de sono. A VM, na presença de pressão intracraniana elevada pode prejudicar o fluxo sanguíneo cerebral, principalmente quando se utilizam altos níveis de PEEP, devido à diminuição do retorno venoso do território cerebral com conseqüente aumento da pressão intracraniana.

**2.4.2 Lesão pulmonar induzida pelo ventilador** - O uso prolongado da VM pode levar à lesão na estrutura e função do pulmão, uma condição denominada lesão pulmonar induzida pelo ventilador (*ventilator induced lung injury* - VILI)<sup>29</sup>. Vários aspectos da VPP podem contribuir para VILI: magnitude da pressão ou pressão alveolar de pico, fluxo inspiratório ( $\dot{V}$ ), tempo inspiratório (Ti), tempo expiratório (Te), frequência respiratória (FR) e PEEP<sup>30</sup>.

Os principais determinantes da VILI são:

1 - Atelectrauma, definido como recrutamento e colapso cíclicos dos alvéolos. A lesão ocorre por forças de cisalhamento originadas no septo alveolar pelo mecanismo de interdependência alveolar que existe na faixa de pressões fisiológicas para evitar atelectasia e

predomina na região dependente do pulmão. Teoricamente, essa VILI pode ser prevenida pelo uso de PEEP.<sup>31, 32</sup>

2 – Barotrauma, definido como hiperdistensão alveolar decorrente de altas pressões inspiratórias. Tal lesão foi demonstrada em vários modelos animais<sup>33</sup> e a estratégia para prevenir esse mecanismo é ventilar com a menor Ptp possível<sup>34</sup>. Sob a mesma lógica, o volume corrente (VT) também gera lesão - volutrauma, uma vez que o estiramento inspiratório final pode determinar hiperdistensão<sup>29, 33, 35, 36</sup>. Em 2000, o grupo *ARDSnetwork* concluiu que, em pacientes com LPA, o VT = 6 mL/Kg diminuiu a mortalidade em 22% comparado a volumes convencionais (VT = 12 mL/Kg)<sup>37</sup>.

3 – Biotrauma, definido como inflamação pulmonar e sistêmica causada pela liberação de mediadores inflamatórios dos pulmões submetidos a barotrauma e atelectrauma que geram ruptura dos capilares, aumento da permeabilidade alvéolo-capilar e desencadeamento da cascata inflamatória<sup>38</sup>. A disseminação sistêmica, pode potencialmente levar à disfunção orgânica distal que é a principal causa de morte em pacientes com SARA<sup>39</sup>.

## 2.5 Modos ventilatórios

A despeito do aumento da variedade de modelos de ventiladores, os modos ventilatórios continuaram sendo desenvolvidos tendo como base os mecanismos de controle de disparo, ciclagem e limite. A escolha do modo baseia-se no estado clínico do paciente, tipos de ventiladores disponíveis, experiência do intensivista e evidência atual<sup>20</sup>. Tais modos serão brevemente explicados a seguir.

A base para entendimento dos tipos de classificação das modalidades é o fato que existe uma variável primária que o ventilador manipula para execução da inspiração. Tal variável é constante. Diante da equação do movimento, existem somente 3 variáveis que um ventilador pode controlar: pressão, volume e fluxo. No entanto, somente uma pode ser controlada diretamente no tempo. O tempo está implícito na equação do movimento. Dessa forma, o ventilador é um controlador de pressão, tempo ou volume<sup>40</sup>.

Os modos em VM podem ser classificados em 2 tipos básicos: mandatório quando o ventilador dispara e cicla a respiração e espontâneo quando essas funções são realizadas pelo paciente. Quando o ventilador controla a entrega do VT e o tempo, através de frequência constante, a respiração é considerada controlada. Neste modo ventilatório, o ventilador funciona independentemente do esforço respiratório do paciente. Modalidades assistidas ou

assistido-controladas (A/C), as mais comumente usadas, têm características de modalidades mandatórias e podem permitir o disparo pelo paciente, sendo possível que o mesmo inicie respirações assistidas para alcançar um volume ou pressão alvos<sup>21</sup>. Assim, o ventilador nesse tipo de ventilação garante uma frequência respiratória mínima pré-ajustada, que pode aumentar caso haja demanda do paciente. O uso da musculatura nesse modo é limitado. Ele permite ao paciente variar a frequência respiratória mas libera volume corrente ou pressão alvo predeterminados<sup>41</sup>.

### **2.5.1 Modos ventilatórios assistido/controlados**

Dentre os modos A/C existe uma classificação em relação ao seu mecanismo de ciclagem, o que determina o término da inspiração, com o fechamento da válvula inspiratória e abertura da válvula expiratória. A variável de ciclagem é geralmente a volume, tempo ou fluxo. São destacados 2 modos: ventilação controlada a volume (VCV) ou ciclada a volume e ventilação controlada a pressão (PCV) ou ciclada a tempo.

Na VCV, o ventilador assegura o VT e possibilita o ajuste da forma de liberação do fluxo determinando o comprimento da inspiração. Diminuição da complacência e aumento da resistência resulta em aumento do pico inspiratório de pressão para garantir a entrega do volume ajustado<sup>21</sup>. Já na PCV, o ventilador aplica uma pressão constante por um tempo predeterminado. A pressão constante durante a inspiração produz uma onda quadrada ao longo do  $T_i$  e um fluxo inspiratório desacelerado. Nesse modo ventilatório, alterações na mecânica do sistema respiratório resultam em queda do VT.

Embora atualmente tenha-se discutido a utilização precoce das modalidades espontâneas, os modos A/C ainda mantêm suas indicações: instabilidade hemodinâmica e hipoxemia refratária.

Contrapondo as modalidades controlada e espontânea à luz das evidências atuais, tem se proposto uma maior utilização de modalidades espontâneas, mesmo nos pacientes com doença pulmonar severa. Estudos mostraram melhora na hipoxemia, na V/Q com redistribuição da ventilação e do fluxo sanguíneo pulmonar, melhora no fluxo sanguíneo sistêmico e oxigenação tecidual, quando a respiração espontânea foi permitida durante o suporte ventilatório em modelo animal de broncoconstrição<sup>15, 42, 43</sup>. Os achados se mantiveram em modelos experimentais de LPA/SARA<sup>13, 14, 16, 44</sup>.



A manutenção da ventilação controlada está associada a maiores níveis de sedação com aumento do tempo de internação na UTI <sup>45</sup>, inatividade diafragmática <sup>46</sup> e perda de massa muscular respiratória entre 20-30% em 48 horas <sup>47</sup>. Em contrapartida, o uso da PSV foi capaz de atenuar as modificações de proteína no diafragma induzidas pelo ventilador <sup>48</sup>. Na ventilação controlada, o diafragma relaxado é movido cranialmente com o peso da cavidade abdominal e o volume é distribuído para as áreas não dependentes, menos perfundidas. No entanto, durante a ventilação espontânea, o volume é direcionado preferencialmente para regiões dependentes bem perfundidas <sup>49</sup>. Apesar desses achados, os efeitos a longo prazo das modalidades espontâneas em comparação as modalidades mandatórias permanecem desconhecidos e esse ainda tem sido um tema controverso passível de novos ensaios clínicos.

### 2.5.2 A Ventilação por pressão de suporte

Segundo o III Consenso de Ventilação Mecânica publicado em 2007<sup>50</sup>, a definição da PSV é um modo de ventilação espontânea, ou seja, disparado e ciclado pelo paciente, em que o ventilador assiste a ventilação através da manutenção de uma pressão positiva predeterminada durante a inspiração, até que o fluxo inspiratório do paciente reduza-se a um nível ajustado, normalmente 25% do pico de fluxo inspiratório, onde a liberação da pressão cessa e a expiração inicia<sup>44</sup> conforme ilustrado na figura 1. Devido às suas características, a PSV pode ser capaz de promover conforto e sincronia, uma vez que o paciente influencia o fluxo, o tempo inspiratório e o volume corrente.

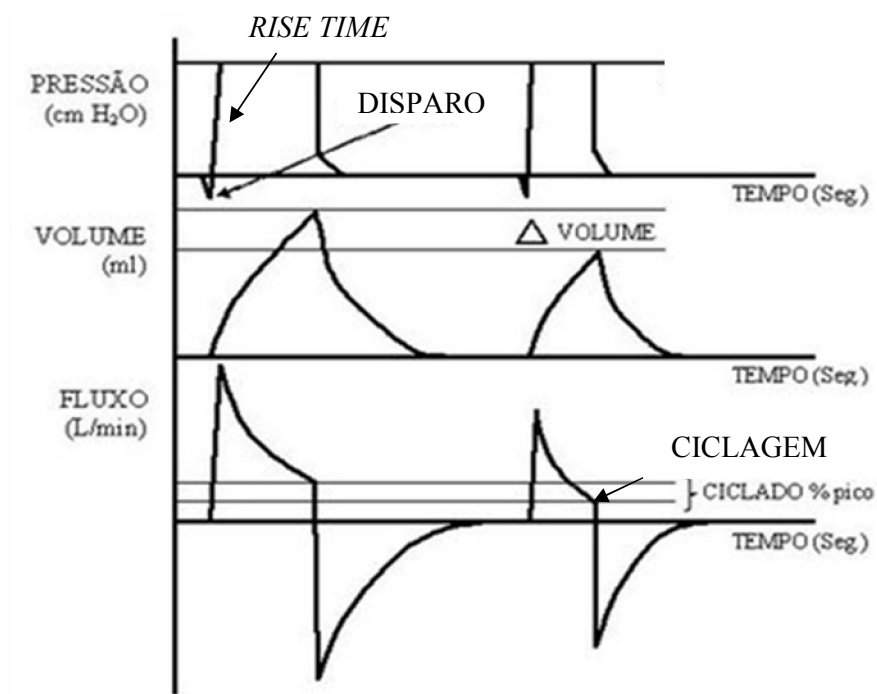


Figura 1 – Curvas de pressão, volume e fluxo na PSV. Adaptado de III Consenso Brasileiro de VM

A utilização da PSV aumentou nas últimas três décadas e atualmente a PSV é o modo ventilatório mais utilizado nas unidades de terapia intensiva durante o desmame ventilatório<sup>18, 23, 51</sup>. Diversos autores demonstraram diminuição do tempo de desmame utilizando a PSV e

o tubo T comparados à SIMV. A justificativa para esse achado é a transição gradual da ventilação assistida para a espontânea<sup>51, 52</sup>. Nesse caso, é realizada redução progressiva (2 a 4 cmH<sub>2</sub>O duas ou 3 vezes ao dia) da PS até níveis que apenas compensem a sobrecarga ventilatória do TOT.

Mais recentemente, devido a achados como prevenção da hipotrofia muscular respiratória, melhora da função cardiopulmonar, melhora da V/Q e recrutamento de unidades não aeradas, a utilização da PSV tem sido proposta em pacientes com LPA e SARA que estejam estáveis<sup>13, 14, 43, 53</sup>. O ajuste da PS é feito em níveis altos, onde o consumo da musculatura respiratória é quase zero, com o objetivo de volumes de 6 a 8 mL/Kg de peso.

Com a possibilidade de ajustes como disparo, critério de ciclagem, ajuste do tempo de aceleração do fluxo e a própria pressão, a PSV pode aumentar o conforto do paciente, a sincronia, diminuir o risco de hiperinsuflação e a pressão de pico inspiratório. Conseqüentemente, diminui a necessidade de sedação com manutenção do uso da musculatura respiratória. As desvantagens da PSV incluem o VT não garantido, risco de hipoventilação com níveis de PS baixos e risco de assincronia com níveis de PS altos. Uma vez que os ventiladores microprocessados oferecem opções de ajuste do tempo de aceleração do fluxo e critério de ciclagem, esses problemas podem ser resolvidos otimizando o manejo da ventilação do paciente e sua interação com o ventilador<sup>54</sup>.

Didaticamente, os ajustes serão descritos por ordem de ocorrência no ciclo de pressão de suporte e podem ser observados na figura 1:

I - Disparo: é efetuado pelo paciente por variação da pressão ou do fluxo ajustado no ventilador. Vários trabalhos compararam o disparo à pressão com o disparo a fluxo. Em ventiladores mais antigos, o disparo a fluxo exigia menor trabalho e gerava menos assincronia quando comparado com o disparo à pressão. Com o avanço na tecnologia dos ventiladores microprocessados e seus sistemas de transdutores e válvulas, os resultados com os 2 tipos de disparo têm sido equivalentes. Ajustes inadequados na variável disparo podem acarretar disparo ineficaz e auto-disparo acarretando desconforto e aumento do trabalho respiratório dos músculos inspiratórios expresso pelo produto pressão-tempo (PTP)<sup>55</sup>.

II - Tempo de aceleração do fluxo ou tempo de subida (*rise time*): refere-se ao tempo necessário para que o ventilador atinja a pressão de suporte selecionada. Ventiladores modernos, diferente dos antigos, disponibilizam a opção de ajuste desse parâmetro. O ajuste do tempo de subida do fluxo, quer dizer, sua aceleração até o alcance da pressão ajustada contribui para sincronia paciente-ventilador. Além disso, afeta a forma da curva de pressão e conseqüentemente a pressão de pico inspiratório, pico de fluxo inspiratório (PFI), VT e

pressão média de via aérea<sup>56</sup>. Um tempo de subida curto pode gerar um estorno de fluxo com aumento da pressão limite na fase inicial do ciclo e prematuramente ciclar a respiração. Já um tempo de subida longo pode não garantir ao paciente um PFI suficiente, prolongando a inspiração<sup>40</sup> e ambos podem aumentar o trabalho da respiração.

III - Nível de PS: o estabelecimento da PS é feito de acordo com a necessidade clínica do paciente. Esse ajuste é um dos determinantes do trabalho da respiração<sup>40</sup>, assim podem determinar diferenças no padrão ventilatório. Seu ajuste otimizado é realizado pela observação do VT (6 a 8 ml/Kg), FR, conforto, troca gasosa, trabalho da respiração e sincronia<sup>17,18</sup>.

Altos níveis de PS, maiores que 15 cmH<sub>2</sub>O reduzem a FR, diminuem a atividade muscular e o consumo de oxigênio transferindo o trabalho da respiração geralmente ao ventilador. No entanto, tais níveis também podem ser relacionados com a maior ocorrência de assincronia<sup>57</sup> e desconforto do paciente<sup>58</sup>. Além disso, níveis baixos de PS, menores que 10 cmH<sub>2</sub>O, estão geralmente associados a um maior trabalho do paciente, já que geram aumento da pressão muscular inspiratória e maior contribuição da parede torácica<sup>17, 59, 60</sup>, podendo também estar relacionados a desconforto do paciente<sup>58</sup>. Assim, o ajuste de uma PS que relacione o trabalho do paciente com o trabalho do ventilador pode ser uma tarefa complexa.

Alguns pesquisadores tentaram verificar outras formas de estabelecer o melhor nível de PS. Um estudo que avaliou a manobra de pressão de oclusão na via aérea ao final da inspiração em 9 pacientes com LPA mostrou que o índice de pressão muscular, que é a diferença entre a pressão de platô ao final da oclusão e Paw antes da oclusão é um estimador da pressão desenvolvida pelos músculos inspiratórios e pode ser usado para determinação da PS<sup>61</sup>. Albert e cols em 1995 mostraram que a avaliação do comando neural (*drive*) ventilatório, medido pela queda da Paw nos primeiros 100 milissegundos (P<sub>0.1</sub>) após a oclusão ao final da inspiração poderia ser utilizada no ajuste da PS, já que essa variável é um índice útil à avaliação do drive neuromuscular<sup>62</sup>. A P<sub>0.1</sub> é a queda inspiratória observada em 100 ms de oclusão e representa uma medida indireta válida da atividade do centro respiratório<sup>63</sup>. Vários autores vêm estudando índices de oxigenação e de mecânica respiratória, como critérios preditores de êxito ou fracasso na determinação do nível de PS<sup>64</sup>.

Essa ampla variedade de estudos analisando diversos critérios para a determinação da PS demonstra a falta de consenso em torno desse tema onde, devido aos resultados díspares, nenhum critério é estabelecido como padrão-ouro. Assim, parece razoável analisar a variabilidade de parâmetros fisiológicos em diferentes níveis de PS, dada a hipótese que a diminuição da PS possa alterar a variabilidade intrínseca do padrão cardiorrespiratório. Não é

bem elucidado na literatura o entendimento da variabilidade dos parâmetros cardiorrespiratórios em diferentes níveis de PS. Tal investigação poderia contribuir para o ajuste da PS. Desta forma, a avaliação dos efeitos da diminuição no nível de PS sobre a variabilidade dos parâmetros cardiorrespiratórios e hemodinâmicos se faz pertinente.

IV - Critério de ciclagem: é o ajuste do percentual de fluxo que determina o término da inspiração durante a PSV. Esse percentual, em alguns ventiladores microprocessados é pré-ajustado no aparelho com o valor de 25% do PFI. Porém, nos ventiladores mais modernos, esse ajuste pode ser realizado pelo intensivista que o estabelece de acordo com a condição da mecânica pulmonar do paciente, já que pulmões com diferentes constantes de tempo alteram o tempo inspiratório em PS. Dessa forma, em pacientes obstrutivos esse ajuste ocorre com percentuais maiores, geralmente entre 35-45% e nos pacientes restritivos com percentuais menores, entre 10-15%. Seu ajuste inadequado muda o tempo de insuflação do pulmão, VT, acarreta assincronia paciente-ventilador, sobrecarrega a musculatura respiratória e gera desconforto do paciente com conseqüente aumento do trabalho da respiração <sup>56, 65</sup>.

Assim, considerando a complexidade de todos esses ajustes na PSV e suas diversas associações, apesar da PSV ser o modo mais utilizado para desmame de pacientes críticos, sua prática ainda não é totalmente elucidada. Quando mal instituída a PSV pode aumentar o tempo de VM e permanência do paciente na UTI, aumentar risco de novas infecções, morbidade e mortalidade.

### **2.5.3 Novos modos ventilatórios**

Avanços tecnológicos nos ventiladores mecânicos possibilitaram o desenvolvimento de novos modos. Tais modos foram desenvolvidos na tentativa de associar benefícios como: prevenção da VILI, melhora do conforto e sincronia <sup>22</sup> do paciente e otimização do desmame principalmente no que tange o cuidado com pacientes com LPA/SARA <sup>66</sup>. Interessantemente, não foi a sofisticação tecnológica dos ventiladores que melhorou a sobrevida nessas doenças, mas sim o melhor entendimento da sua fisiopatologia e princípios básicos da ventilação <sup>21</sup>. Assim, a tendência atual é desenvolver modalidades que reconheçam aspectos fisiológicos e fisiopatológicos das doenças pulmonares para otimização do manejo ventilatório de pacientes críticos conforme será descrito a seguir.

A ventilação proporcional assistida (PAV) é um modo onde o ventilador instantaneamente entrega pressão positiva durante a inspiração em proporção ao fluxo gerado

pelo paciente. Assim, na PAV, uma demanda ventilatória aumentada leva a um suporte aumentado do ventilador: quanto mais o paciente requer, mais o ventilador libera. A pressão inspiratória é dinamicamente autoajustada em proporção linear com os esforços inspiratórios do paciente, baseados em fatores proporcionalmente ajustados pelas alterações da elastância e resistência do sistema respiratório. Esse processo é controlado por mecanismo de *feedback* positivo, quer dizer informações que o ventilador analisa do paciente, ciclo a ciclo, para liberação da ventilação <sup>15</sup>. Assim, diferentemente de outros modos, fluxo, volume e pressão não são pré-ajustados. A PAV demonstrou ser eficaz na diminuição da sobrecarga dos músculos respiratórios <sup>67</sup>, na melhora do conforto do paciente e da interação paciente-ventilador <sup>67, 68</sup>. Wysocki e cols demonstraram que a PAV garantiu maior conforto aos pacientes submetidos à ventilação não invasiva quando comparada à PSV <sup>69</sup>. Entre as desvantagens desse modo o que tem sido reportado como limitador é que o algoritmo da PAV considera resistência e complacência lineares, o que não ocorre no sistema respiratório dos pacientes críticos. Nos casos de LPA/SARA, com o sistema de controle da PAV, a demanda alta levaria à VILI. Além disso, outros autores demonstraram que a modalidade não é sensível para detectar o desacoplamento neuromecânico, isto é, o desacoplamento entre o controle respiratório e a atividade muscular como por exemplo nos casos de disfunção da contratilidade muscular <sup>70</sup>.

A NAVA, ventilação neural assistida, é um modo ventilatório onde a assistência é realizada em função da atividade elétrica diafragmática <sup>71</sup>. Foi desenvolvida no intuito de superar as limitações da PAV mantendo suas vantagens potenciais. A atividade elétrica dos músculos inspiratórios pode ser usada como um índice do drive neural inspiratório. A detecção e quantificação da atividade elétrica do diafragma crural são feitas por um cateter com eletrodos bipolares posicionado no esôfago. O sinal processado é transferido para o ventilador que regula o suporte ventilatório, o qual é instantaneamente aplicado em relação à atividade elétrica diafragmática. Dessa maneira, início, término e a assistência da ventilação são determinados diretamente pelo sinal diafragmático, ao passo que a quantidade de assistência para um dado estímulo depende do fator de ganho controlado pelo intensivista. Então, na NAVA, como o disparo e ciclagem são feitos a partir do sinal do diafragma, a sincronia entre o tempo inspiratório neural e mecânico é garantida e não depende das condições mecânicas do sistema respiratório. Essa associação está relacionada com aumento do conforto do paciente <sup>72</sup>.

### 2.5.3.1 Ventilação variável

Evidências de que a VM controlada, cujo padrão ventilatório é monótono, suprime a variabilidade fisiológica e pode contribuir com a deterioração da mecânica e trocas gasosas somado ao aumento do conhecimento da fisiopatologia da SARA levaram investigadores a avaliar, em estudos experimentais, a adição de variabilidade do padrão respiratório. Os objetivos principais desses estudos foram a avaliação sobre a oxigenação e mecânica pulmonar. A ventilação biologicamente variável (VBV), ventilação fractal (VF) ou ventilação variável (VV) mimetiza a variabilidade do padrão respiratório espontânea, incorporando uma variabilidade no modo controlado a volume. O ventilador é programado para modular a FR e VT enquanto mantém um volume minuto ( $\dot{V}_E$ ) fixo <sup>73</sup>. Outros pesquisadores avaliaram esse sistema de controle de variabilidade com ajuste contínuo e automático da pressão inspiratória durante a PCV. Nesse caso, a variabilidade do VT era consequência da variabilidade da pressão <sup>74</sup>. Ao aplicar a VBV comparada à VCV em modelo de lesão com ácido oléico, pesquisadores demonstraram melhora na mecânica e na oxigenação com a VBV <sup>11</sup>. Outro trabalho experimental em modelo suíno de SARA encontrou redução de citocinas inflamatórias no aspirado traqueal dos animais que ventilavam com VBV comparada ao protocolo ARDSnet. Além disso, os pesquisadores também observaram melhor oxigenação e menor *shunt* <sup>75</sup>. No entanto, apesar dos resultados promissores em modelos animais, ressalta-se que apenas 1 estudo clínico foi realizado com VBV no cenário da anestesia <sup>76</sup>.

No intuito de somar os efeitos benéficos da adição da variabilidade às vantagens da aplicação de modalidades espontâneas, foi desenvolvida a modalidade  $PS_{\text{variável}}$ , onde ocorre restituição da variabilidade pela variação randômica da PS. Doze suínos com LPA induzida por depleção de surfactante foram ventilados com  $PS_{\text{variável}}$ , PSV, PSV com suspiros e APRV com controle ventilado com VCV. As 3 modalidades com PSV redistribuíram o fluxo sanguíneo pulmonar para regiões pulmonares não dependentes e melhoraram oxigenação quando comparadas à VCV <sup>19</sup>. No entanto, os efeitos benéficos e a viabilidade da  $PS_{\text{variável}}$  a longo prazo deve ainda ser testada em pacientes críticos, inclusive naqueles com LPA/SARA.

## 2.6 Variabilidade e ventilação mecânica

Parâmetros fisiológicos invariavelmente apresentam flutuações não lineares, as quais são relacionadas à variabilidade biológica. Esse padrão de funcionamento dos processos fisiológicos pode ser explicado pela geometria fractal<sup>9, 77, 78</sup>. Esses processos exibem flutuações no tempo que seguem a distribuição tipo lei da potência<sup>8</sup>. Exemplos do comportamento de distribuição de lei de potência incluem flutuações na frequência cardíaca (FC), FR, ventilação, perfusão, fluxo sanguíneo, mecanismos celulares e organização morfológica pulmonar. A variabilidade ou ruído carrega informações importantes sobre a fisiologia<sup>8</sup> e conseqüentemente o estado de saúde do indivíduo. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou cardiopatas exibem perda da variabilidade intrínseca do seu padrão respiratório e da frequência cardíaca, respectivamente. A não linearidade dos sistemas degrada da mesma maneira durante o envelhecimento, reduzindo a capacidade de adaptação do indivíduo ao longo da vida<sup>3</sup>.

Lefevre e cols propuseram que a perda da variabilidade fisiológica do padrão respiratório poderia contribuir para deterioração na mecânica respiratória e troca gasosa observada ao longo do tempo com a VM controlada<sup>73</sup>. Isso ocorre mesmo em indivíduos saudáveis durante anestesia geral prolongada<sup>79</sup>.

Como discutido anteriormente, a ventilação convencional exhibe um padrão monótono, embora na respiração natural em indivíduos saudáveis ocorra variabilidade intrínseca tanto do VT quanto da FR<sup>80, 81</sup>. Assim, a adição de variabilidade à VM foi proposta como método vantajoso para trocas gasosas. O conceito de VM com padrão ventilatório variável, foi proposto pelo grupo de Wolff em 1992. De acordo com estes autores, a variação ciclo a ciclo da relação entre os tempos inspiratório e expiratório assim como do nível de PEEP, resultou em um contínuo recrutamento pulmonar com melhora da complacência do sistema respiratório, bem como da oxigenação, quando comparado à ventilação convencional<sup>82</sup>.

O primeiro modo de ventilação controlada que utilizou variação da FR e do VT, reproduzindo assim a variabilidade intrínseca da respiração espontânea, foi desenvolvido por Lefevre e cols, em 1996<sup>73</sup> e denominado ventilação biologicamente variável (VBV) ou ventilação fractal ou ventilação variável (VV). Dois anos depois, Suki (1998) propôs uma hipótese para fundamentar a melhora da função pulmonar durante a VBV. Segundo este autor, o pulmão, assim como outros sistemas biológicos, apresenta um comportamento de ressonância estocástica, onde a amplitude da variável de saída pode ser modulada por ruído



adicionado à variável de entrada. No caso do sistema respiratório, a variável de saída pode ser a oxigenação e a variável de entrada o VT, pressão e/ou a FR. No entanto, existe uma variabilidade ótima para o sistema responder adequadamente pois variações abaixo ou acima desse nível no sinal de entrada podem reduzir a amplitude da variável de saída <sup>10</sup>. Em modelos animais de LPA por depleção de surfactante, comparados 7,5%, 15%, 30% e 45%, o nível de variabilidade de 30% demonstrou o melhor resultado na oxigenação durante a PS<sub>variável</sub> <sup>83</sup>. Outros autores observaram que a melhora máxima da oxigenação foi alcançada com 40% de variação do VT, ao passo que o aumento máximo da complacência e consequentemente recrutamento máximo foi alcançado com 60% <sup>84</sup>.

As estratégias ventilatórias ARDSnet e *open lung approach*, utilizadas em pacientes com LPA/SARA exibem padrão ventilatório monótono (Amato *et al*, 1995). No entanto, estudos em modelos experimentais com adição de variabilidade a essas estratégias demonstraram melhor oxigenação <sup>11, 75, 85</sup> em relação à ventilação controlada. Outros achados vantajosos são: a melhora sustentada das trocas gasosas com redução do estresse mecânico pulmonar, recrutamento alveolar contínuo e progressivo <sup>86</sup>, melhora na complacência <sup>2</sup>, redução da Paw <sup>10</sup>, redução das concentrações de mediadores pró-inflamatórios (IL-6, IL-8, TNF-alfa), medidos tanto no sangue quanto no lavado broncoalveolar ou no próprio tecido pulmonar <sup>73, 75</sup>, redução do dano histológico e aumento de produção de surfactante associado a maior movimentação dos alvéolos com a variabilidade <sup>87</sup>. A VV também foi capaz de prevenir a deterioração das trocas gasosas após período prolongado de anestesia em suínos. Adicionalmente, diminuiu o *shunt* intrapulmonar com redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar <sup>76</sup>.

Um achado importante durante a VV foi o aumento da arritmia sinusal respiratória (ASR) que reflete interação cardiorrespiratória. A arritmia sinusal respiratória é o aumento da frequência cardíaca durante a inspiração e diminuição durante a expiração. Trata-se de um componente vantajoso da interação dinâmica entre sistema respiratório, sistema nervoso autônomo e cardiovascular <sup>10, 75, 88</sup>. A ASR pode aumentar com o *input* da variabilidade ao padrão ventilatório <sup>88</sup>. Segundo Godin e cols, a perda da arritmia sinusal respiratória que ocorre na doença é uma consequência da perda de interação dessas variáveis biológicas. Consequentemente, medidas que restaurem ou aumentem o acoplamento parecem vantajosas ao restabelecimento da saúde.

Apesar dos resultados promissores da adição de variabilidade em modelos experimentais, apenas 1 estudo no cenário da anestesia foi conduzido em humanos. Nesse trabalho, durante a cirurgia de pacientes submetidos à aneurismectomia de aorta abdominal

observou-se maior PaO<sub>2</sub>, menor PaCO<sub>2</sub>, menor ventilação de espaço morto e melhor complacência na VV comparada à VCV<sup>12</sup>.

A variabilidade também foi utilizada como preditora de desmame, uma vez que a variabilidade do padrão respiratório baixa foi associada com alta incidência de falha de desmame em pacientes se recuperando de sepse<sup>89</sup>. Outro grupo encontrou os mesmos achados com diminuição da variabilidade do fluxo em pacientes que falharam tiveram falha no desmame<sup>90</sup>. Ela também foi estudada como preditora de extubação pelo mesmo grupo, onde comparados PS baixa, tubo T e modo compensação automática do tubo, a avaliação da variabilidade do padrão respiratório no grupo com tubo T demonstrou ser preditora de sucesso de extubação<sup>91</sup>.

Além do contexto de pacientes recuperando-se de infecções graves, a análise da variabilidade com valor prognóstico estende-se a avaliação de parâmetros fisiológicos em pacientes nefropatas<sup>92</sup>, hipertensos, cardiopatas<sup>93-96</sup> e neuropatas<sup>97</sup>.

No entanto, a avaliação da variabilidade em pacientes na UTI pode se tornar uma tarefa complexa, uma vez que, na prática clínica utilizam-se suportes que podem alterar a variabilidade do padrão respiratório e do padrão cardíaco. Reduções na variabilidade da FC e pressão arterial (PA) foram observadas em pacientes sedados com propofol e midazolam. A explicação desses achados baseia-se no fato dessas drogas terem mecanismo de ação no sistema nervoso autônomo<sup>98-100</sup>.

Da mesma forma, o suporte ventilatório controlado é um exemplo de suporte que elimina essa variabilidade uma vez que o padrão respiratório é determinado pelo ventilador. Assim, uma vez que a PSV é uma modalidade que, teoricamente, permite o controle do padrão respiratório pelo paciente, o presente estudo busca melhorar o entendimento sobre a influência da PSV sobre a variabilidade do padrão cardiorrespiratório sendo seu objetivo analisar essa variabilidade em diferentes níveis de PS em pacientes ventilados mecanicamente.

### **3 OBJETIVO GERAL**

O objetivo desse estudo é analisar a variabilidade do padrão respiratório em pacientes ventilados mecanicamente com diferentes níveis de pressão de suporte.

#### 4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ▶ Descrever os parâmetros cardiopulmonares e sua variabilidade a cada nível de pressão de suporte nesses pacientes;
- ▶ Correlacionar os parâmetros calculados dos sinais fisiológicos respiratórios com sua variabilidade;
- ▶ Correlacionar a variabilidade do volume corrente com o esforço e o drive neural representado pela  $P_{0.1}$ ;
- ▶ Correlacionar a variabilidade do volume corrente com a oxigenação.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Desenho do estudo**

Este é um estudo transversal e de intervenção onde pacientes selecionados de uma coorte foram estudados. O estudo foi realizado na unidade de terapia intensiva (UTI) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (IPEC/FIOCRUZ) de março a outubro de 2011. Foi realizado de acordo com os princípios da declaração de Helsinki e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do IPEC/FIOCRUZ sob o protocolo 43.0.009.000-08 (anexo 1). O termo de consentimento livre e informado (TCLE) (anexo 2) foi obtido de cada paciente ou, caso ele estivesse impossibilitado de responder, do seu responsável, anteriormente a execução do protocolo.

### **5.2 Pacientes**

Neste estudo, foram acompanhados pacientes sob VM na UTI do IPEC/FIOCRUZ. Para adesão ao estudo, todos os pacientes foram submetidos à avaliação dos critérios de inclusão/exclusão descritos nos itens 5.2.3 e 5.2.4. O protocolo era realizado tão logo os pacientes fossem ventilados em modo PSV e possuíssem nível de consciência avaliado pela escala RASS (anexo 3) entre -2 e + 2.

#### **5.2.2 Avaliação clínica**

##### **5.2.2.1 Avaliação da gravidade e risco de mortalidade**

Os dados sobre prognóstico e o risco de mortalidade foram quantificados pelo *Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)*<sup>101</sup> e *Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)*<sup>102</sup>. O *SAPS II* avalia dezessete (17) variáveis fisiológicas e o *SOFA* seis (6) diferentes sistemas orgânicos fisiológicos e em ambos índices, o prognóstico e risco de morte são proporcionais aos resultados dos seus escores, quanto maior a pontuação maior a probabilidade de morte (anexos 4 e 5). Os escores *SAPS II* e *SOFA* foram obtidos do prontuário clínico do paciente no dia da realização do protocolo experimental calculados nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.

### 5.2.3 Critérios de Inclusão

- Idade superior a 18 anos;
- Possuir via aérea artificial (cânula orotraqueal ou traqueostomia);
- Estar sob ventilação mecânica em modo PSV;
- Nível de sedação na escala RASS de 2 a -2.
- Estabilidade Hemodinâmica definida como pressão arterial média  $> 65$  mmHg) e dose de noradrenalina  $< 0.1$  mcg/Kg/min
- Possuir cateter arterial para monitorização invasiva da PA e coleta de gasometria;

### 5.2.4 Critérios de Exclusão

Todos os pacientes que preencham qualquer um dos critérios seguintes no momento da **inclusão** serão excluídos:

- Peso  $< 35$  kg;
- Índice de massa corporal  $> 50$ ;
- Lesão cerebral aguda ou pressão intracraniana elevada, avaliada pelo nível de consciência, reações pupilares, alterações motoras ou sensoriais, alterações de frequência e ritmos cardíacos e respiratórios, rigidez de nuca e papiledema;
- Presença de barotrauma documentado;
- Instabilidade hemodinâmica persistente/choque refratário;
- Presença de cardiopatias (classe NYHA III/IV)

## 5.3 Procedimentos

### 5.3.1. Protocolo experimental

Foram obtidos os parâmetros ventilatórios (PS, PEEP, fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ), critério de ciclagem e tempo de subida) no “degrau” basal e os parâmetros gasométricos (pH sanguíneo,  $PaCO_2$ ,  $PaO_2$ ,  $HCO_3^-$  e relação  $PaO_2/FiO_2$ ) da gasometria arterial (GSA) adquirida no mesmo dia pela rotina médica. Esses dados foram documentados na ficha do protocolo experimental (Anexo 6).

Todos os pacientes foram ventilados utilizando o ventilador Purittan Bennett 840<sup>®</sup> (PB840<sup>®</sup> Covidien Mansfield, MA, USA). A sensibilidade estava ajustada com disparo a fluxo, o qual se mantinha ajustado a 2,5 L/s. Todos os pacientes possuíam critério de ciclagem de 25% do PFI e o tempo de aceleração do fluxo para pressurização ajustado em 90% em todos os pacientes. A PEEP e a  $FiO_2$  não eram modificadas para execução do protocolo, uma vez que garantissem  $SpO_2 > 92\%$ .

Os efeitos dos ajustes dos diferentes níveis de PS sobre as variáveis respiratórias e cardíacas foram avaliados na sequência temporal mostrada na figura 2.

Inicialmente, a ventilação basal era adquirida e gravada. Sequencialmente, vai para PS 20  $cmH_2O$ . Em seguida, o nível de PS foi diminuído de 20 até 5  $cmH_2O$  em “degraus” de 5  $cmH_2O$  com duração de 10 minutos cada. Ao final do degrau 5  $cmH_2O$ , retornava à PS 20  $cmH_2O$ .

A  $P_{0.1}$  foi aferida no último minuto de cada “degrau” através da função  $P_{0.1}$  na interface do PB840<sup>®</sup>. O acionamento desse botão estabelecia oclusão na válvula inspiratória e era detectada a pressão negativa nas vias aéreas gerada no decurso dos primeiros 100 ms da inspiração ocluída. A queda nessa  $Paw$  nos 100ms seguintes à oclusão era reconhecida como o valor da  $P_{0.1}$ . Foram tomadas três medidas e calculada uma média.

A oxigenação era visualizada durante todo protocolo por oximetria de pulso e pelos valores da  $PaO_2$  e  $SaO_2$  provenientes da GSA obtida no último minuto das etapas com PS 20, 15, 10 e 5  $cmH_2O$ . Assim, foram colhidas 4 (quatro) alíquotas de sangue arterial (0,5 mL por amostra sanguínea) a partir do catéter para monitorização invasiva da PA, que eram imediatamente analisadas no aparelho *Stat Profile® pHox® plus L* (Nova Biomedical Inc. 200, Waltham MA, USA) do laboratório da instituição com aferição dos gases (pH sanguíneo,  $PaCO_2$ ,  $PaO_2$ ,  $HCO_3^-$ , excesso de base e  $SaO_2$ ). A relação  $PaO_2/FiO_2$  foi calculada a cada

gasometria. Esses dados foram documentados na planilha de coleta de dados (vide anexo 7) durante o protocolo.

O protocolo era interrompido caso em qualquer um dos “degraus” ocorresse instabilidade hemodinâmica, queda de saturação e agitação psicomotora com necessidade de aumento da sedação. Em caso de agitação sem necessidade de aumento do nível de sedação, era avaliada a necessidade de prorrogação do tempo de aquisição no mesmo degrau de acordo com a qualidade da aquisição do sinal. Após o protocolo, os pacientes foram ventilados a critério do médico plantonista. Um disco rígido externo (HD - *Hard Drive*) foi conectado ao ventilador para importação dos dados adquiridos durante o experimento e posterior processamento com o uso do *software* MECÂNICA (Pino et al., 2004) operado em MathLab 2006 (MathWorks Inc., Natick, MA)

Na Figura 2 podemos observar um desenho esquemático da evolução temporal do protocolo.



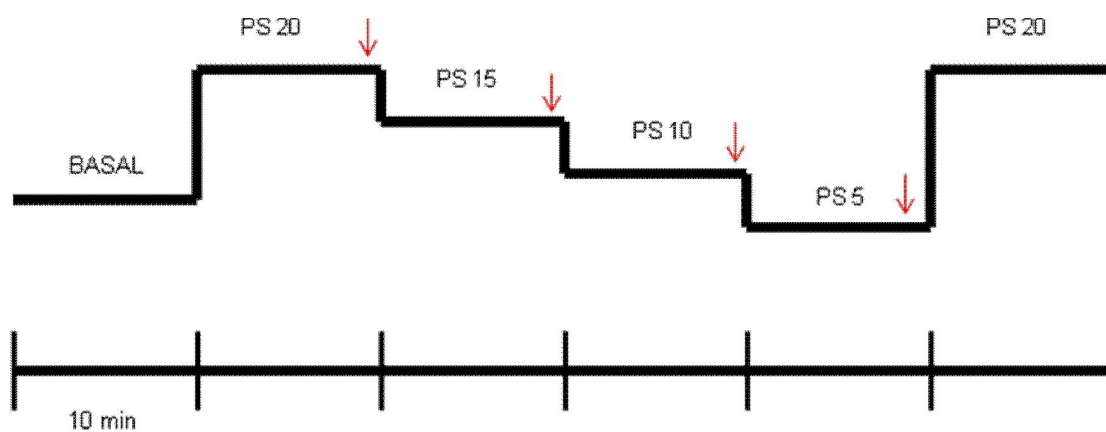


Figura 2 - Representação esquemática do protocolo experimental. Os níveis de PS estão na unidade de cmH<sub>2</sub>O. Ao final de cada degrau (setas) de PS foi colhida uma alíquota de sangue arterial.

### **5.3.2 Sistema para Monitoração dos Sinais Fisiológicos**

Durante o protocolo houve aquisição e armazenamento dos sinais da pressão de via aérea, fluxo, pressão esofágica, PA e eletrocardiograma (ECG) de forma contínua e concomitante. Por segurança elétrica, todos os equipamentos utilizados neste estudo foram conectados a um transformador isolador ISOBOX ISSO *1000VA* (Toroidal<sup>®</sup>, Brasil).

#### **5.3.2.1 Monitoração da Pressão de Via Aérea**

A Paw foi medida a partir de uma conexão disposta na entrada do tubo endotraqueal (figura 3) e ligada, através de um tubo flexível de aproximadamente 10 cm, a um transdutor (figura 4) de pressão 163PC01D48 (Honeywell, EUA).

#### **5.3.2.2 Monitoração do Fluxo**

O fluxo foi medido por um pneumotacógrafo (figura 3) de orifício variável (Hamilton Medical, Suíça), posicionado entre a tomada da Paw e o “Y” do circuito de ventilação, e conectado por tubos flexíveis de igual comprimento (aproximadamente 10 cm) a um terceiro transdutor (figura 4) diferencial 176PC07HD2 (Honeywell, EUA). O volume foi obtido pela integral do fluxo.

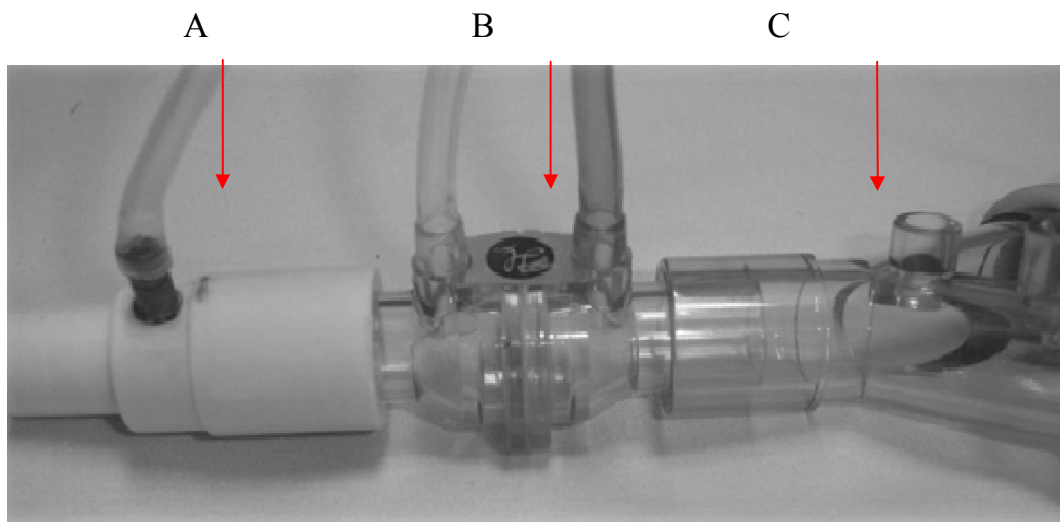


Figura 3 – Disposição das conexões para medida de pressão de via aérea e fluxo. A tomada de pressão de vias aéreas (A) é conectada entre o tubo endotraqueal e o pneumotacógrafo de orifício variável (B) posicionado entre a tomada da Paw e o “Y” do circuito de ventilação (C).

### 5.3.2.3 Monitoração da Pressão Pleural

Durante o período de monitoração foi adquirida medida indireta da Ppl, a partir da introdução de cateter com balão esofágico (Modelo SmartCath®, marca BICORE Monitoring Systems, Irvine, CA 92718) posicionado no terço distal do esôfago e ligado, através de um tubo flexível de aproximadamente 10 cm, a um segundo transdutor de pressão (figura 4) 163PC01D48 (Honeywell, EUA). A estimativa do comprimento do cateter a ser introduzido era feita da cartilagem nasal ao lóbulo da orelha e desse ao ângulo de Louis esternal. Posteriormente era insuflado 1,5 ml para insuflação parcial do balonete. O posicionamento do cateter foi confirmado por manobra de oclusão ao final da inspiração, realizada através do acionamento da função força inspiratória negativa (NIF) presente no ventilador PB840®. Quando o botão NIF foi acionado durante o modo PS, ambas as válvulas inspiratória e expiratória do ventilador eram fechadas ao final da inspiração até a liberação do botão. A tentativa subsequente de disparo pelo paciente era visualizada na curva da pressão esofágica na janela de aquisição dos sinais e o cateter era então fixado no nariz.

A confirmação para o adequado posicionamento do balão esofágico próximo ao terço distal do esôfago era feita com o teste de oclusão inspiração/expiratória. Este teste foi realizado com o auxílio da sub-rotina "Esofágica" do programa *Data Acquisition System* (DAS). Esta sub-rotina, basicamente fornecia a relação entre os sinais de pressão de vias aéreas (eixo-x) e pressão esofágica (eixo-y) durante a manobra de oclusão do sistema respiratório durante a inspiração e expiratória voluntária.

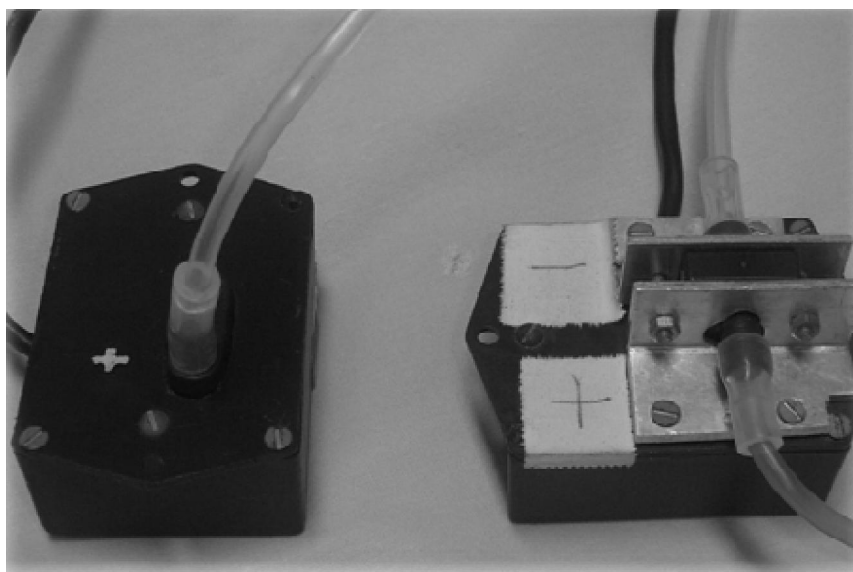


Figura 4 – Transdutores de pressão e fluxo. À esquerda, observa-se o transdutor de pressão 163PC01D48 (Honeywell, EUA) onde conectam-se os tubos conectores da tomada de Paw e esôfago e à direita, observa-se o transdutor diferencial de pressão 176PC07HD2 (Honeywell, EUA) onde conectam-se os tubos do pneumotacógrafo de orifício variável (Hamilton Medical, Suíça).

Os sinais respiratórios, pressão de via aérea (1), pressão esofágica (3) e fluxo (4) foram amplificados e filtrados em 33 Hz por filtros ativos passa-baixas Butterworth de 4ª ordem, com saídas entre  $\pm 5$  Volts (figura 5). Posteriormente, foram digitalizados via conversor analógico-digital (NI 6008, National Instruments, USA) (figura 6) e armazenado em um computador pelo programa *Data acquisition System* (DAS) (figura 7) construído para o propósito (Pino, 2004), operando em LABVIEW versão 8.2 (National Instruments USA) para análise subsequente. A frequência de amostragem foi fixada em 1000 Hz.

#### **5.3.2.4 Monitoração da pressão arterial média**

A pressão arterial média (PAM) foi medida a partir de um cateter de polietileno inserido diretamente na artéria radial ou femoral ligado a um transdutor de pressão descartável conectado ao módulo de monitoração de pressão invasiva do monitor multiparamétrico Life Windows 6000 (Digicare<sup>®</sup>, Brasil).

#### **5.3.2.5 Monitoração do Eletrocardiograma**

Durante o protocolo, o ECG foi adquirido a partir de eletrodos de superfície posicionados no tórax do paciente em derivação conveniente para boa identificação do complexo QRS no monitor multiparamétrico Life Windows 6000 (Digicare<sup>®</sup>, Brasil).

Os sinais da pressão arterial média e eletrocardiograma adquiridos no monitor foram transmitidos via conexão serial, digitalizados via conversor analógico-digital (NI 6008, National Instruments, USA) (figura 6) e armazenados em um computador pelo programa DAS (figura 7) construído para o propósito (Pino, 2004), operando em LABVIEW versão 8.2 (National Instruments USA). A frequência de amostragem foi fixada em 1000 Hz por canal.

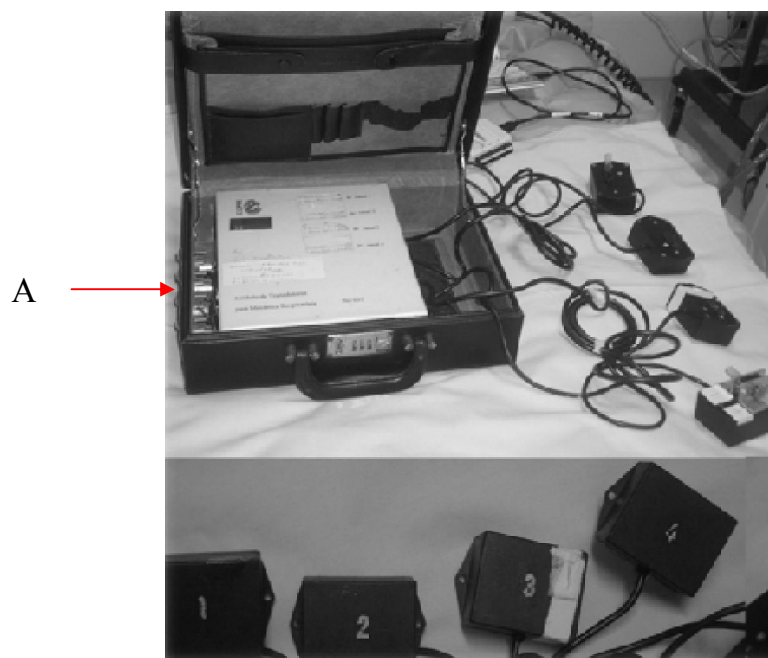


Figura 5 – Vista panorâmica do módulo de transdutores para mecânica respiratória utilizado para aquisição dos sinais. Módulo composto por 3 transdutores de pressão numerados de 1 a 3, um transdutor de pressão diferencial n° 4 e o sistema para pré-condicionamento dos sinais. Saídas de 1 a 4 para conexão ao conversor analógico-digital (A).

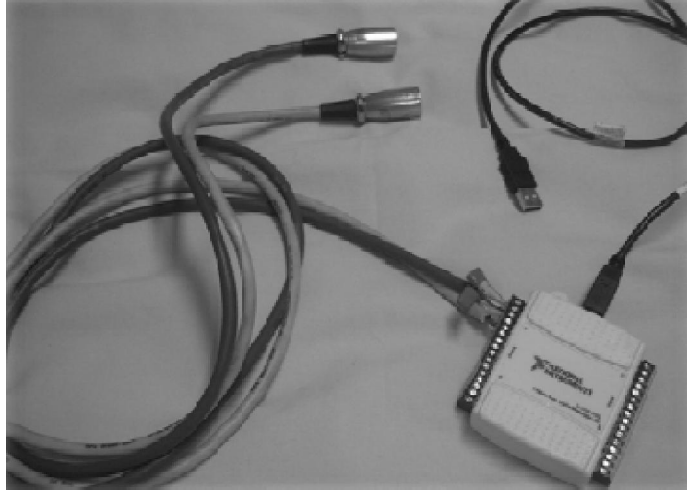


Figura 6 – Conversor analógico-digital de 11 bits NI 6008 (National Instruments, USA)



### 5.3.2.6 Aplicativo para aquisição de sinais

O *Data Acquisition System* (DAS) é um sistema para aquisição de dados escrito em linguagem G na plataforma LabView 8.2. Atualmente é executado em qualquer microcomputador portátil (laptop) com uma configuração mínima compatível com microprocessador de 800 Mhz com 128 MB de memória RAM e sistema operacional Windows, sob o LabView 8.2. Os dados podem ser guardados em disco, juntamente com os arquivos de calibração e informações sobre os procedimentos (uma ata de procedimentos e de informações sobre o experimento). A tela principal do DAS pode ser vista na Figura 7.



Figura 7. Tela principal do programa para aquisição de sinais - DAS.

A estrutura do programa do DAS permitiu que todas as funções de configuração e programação pudessem ser utilizadas enquanto a aquisição de sinais estava desligada e permitiu acesso a todas as funções de cálculo e processamento quando a aquisição de sinais estava em andamento. Novas rotinas de processamento podiam ser escritas e testadas independentemente. As rotinas podiam ser inseridas no laço de execução principal do programa. O DAS então coletava e distribuía os sinais a todas as funções de processamento. Quando este era concluído, novos sinais eram coletados e o ciclo recomeçava. Durante este período os sinais eram exibidos em monitor de vídeo e podiam ser salvos em disco.

### 5.3.3 Processamento dos sinais fisiológicos

Os sinais simultâneos de Paw, fluxo, Pesof, PA e ECG, salvos pelo DAS, foram importados e processados pelo *software* MECANICA. Os ciclos respiratórios foram detectados a partir do sinal de fluxo e o volume foi calculado pela integração numérica do fluxo. Para o processamento, trechos com no mínimo três minutos de sinal foram selecionados através de inspeção visual. O critério para seleção foram trechos onde os artefatos elétricos fossem mínimos.

Uma rotina para o processamento dos sinais fisiológicos coletados, foi programada no software MatLab<sup>®</sup> e inserida no laço de execução principal do MatLab<sup>®</sup>. A rotina, a partir dos sinais coletados pelo DAS, calcula variáveis respiratórias e cardíacas, e gera gráficos do CV (coeficiente de variação) ao longo do tempo para cada variável. A rotina também gera histogramas dessas variáveis em todos os níveis de PS. As variáveis analisadas foram pressão de pico (Ppico), pressão média de via aérea (Paw<sub>média</sub>), pressão transpulmonar de pico (Ptp pico), pressão transpulmonar média (Ptp média), pico de fluxo inspiratório (PFI), tempo inspiratório (Ti), tempo expiratório (Te), tempo total (Ttot), relação inspiração:expiração (I:E), frequência respiratória (FR), volume corrente (VT), volume minuto ( $\dot{V}E$ ), produto pressão tempo (PTP), frequência cardíaca (FC), pressão diastólica (PD), pressão sistólica (PSis) e pressão arterial média (PAM).

A análise dos dados foi feita no domínio do tempo. O processamento das variáveis respiratórias se constituiu primariamente da identificação e detecção de cada ciclo respiratório

para que as variáveis sejam calculadas ciclo a ciclo. Uma vez detectados os ciclos, a rotina programada:

- Identificava os pontos máximos dentro do ciclo para as variáveis  $P_{\text{pico}}$  e PFI;
- Identificava a média dos pontos dentro de cada ciclo para a variável  $P_{\text{aw}}^{\text{média}}$ ;
- Calculava o volume pela integral do fluxo;
- Calculava a  $P_{\text{tp}}$  pela diferença entre as pressões de via aérea e esofágica ponto a ponto dentro de cada ciclo, sendo a  $P_{\text{tp}}$  pico o pico máximo da  $P_{\text{tp}}$  e a  $P_{\text{tp}}$  média seu valor médio;
- Identificava o  $T_i$  e o  $T_e$  pelo traçado de vazão calculando o tempo entre os pontos onde o fluxo é zero em cada momento do ciclo (inspiração e expiração);
- Calculava o  $T_{\text{tot}}$  somando  $T_i$  e  $T_e$ ;
- Calculava a FR instantânea pela razão entre  $T_{\text{TOT}}$  e 60 segundos;
- Calculava o índice de respiração rápida e superficial pela razão da FR pelo VT;
- Calculava o esforço do paciente representado pelo produto pressão tempo (PTP) por meio da integral da pressão esofágica abaixo da linha de base, ou seja, quando a  $P_{\text{aw}}$  sofre uma queda em relação à PEEP.

A média das variáveis foi calculada pela razão entre soma dessas variáveis em cada trecho selecionado pelo número de ciclos de cada trecho.

O processamento das variáveis hemodinâmicas constitui primariamente da identificação e detecção da onda de pulso para que os dados sejam informados ciclo a ciclo. Uma vez detectados os ciclos, a rotina programada:

- Identificava a  $P_{\text{sis}}$ , PD e PAM detectando o pico e a mínima;
- Calculava a FC instantânea a partir da razão entre o intervalo R-R e 60 segundos.

A assincronia foi analisada somente sob o aspecto do disparo ineficaz, onde a rotina programada identificava a queda na pressão esofágica e comparava com a curva de fluxo inspiratório e posteriormente calculava o índice de disparo ineficaz que é a razão entre a diferença entre disparo eficaz e ineficaz pelo disparo eficaz.

#### **5.4 Análise Estatística**

Os dados foram colocados em planilha eletrônica (Microsoft Excel 97™), para posterior análise estatística em rotinas desenvolvidas na plataforma MatLab®. Todos os dados foram expressos como média e desvio padrão. O teste de normalidade dos dados não apresentou distribuição gaussiana à realização do teste Shapiro-Wilk. A distribuição gaussiana dos dados foi confirmada somente após transformação logarítmica de todas as variáveis e aplicação do mesmo teste. Os dados foram testados pela análise para variância de medidas repetidas (ANOVA). Um p valor < 0.05 foi considerado significativo para as interações entre os grupos ao longo do tempo. Posteriormente foi realizada correção para múltiplas comparações com o teste Bonferroni. Foram comparados todos os níveis de PS entre si. Um p valor  $\leq$  0.05 para múltiplas comparações foi considerado significativo. As correlações foram analisadas com o teste de Pearson.

Os gráficos das análises foram realizados utilizando-se rotinas geradas na plataforma MatLab® e no programa GraphPad® Prism 5.

#### **5.5 Aspectos éticos**

Os indivíduos selecionados foram convidados a participar voluntariamente do estudo no momento em que atingiam os critérios de inclusão durante a internação na UTI do IPEC. A maioria dos pacientes não foi capaz de dar o consentimento sendo solicitado aos familiares durante o horário da visita hospitalar. Os familiares assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após o esclarecimento sobre o estudo (anexo 2).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Características clínicas dos pacientes

As características gerais dos pacientes incluídos neste estudo estão apresentadas na tabela 1. A amostra foi constituída de 14 pacientes (8 homens e 6 mulheres) com média de idade de 39 ( $\pm 11$ ) anos. A média do escore SAPS II referente ao 1º dia de internação na UTI foi de 40 ( $\pm 13$ ) pontos. Dos pacientes estudados, 2 apresentavam  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ , 3 apresentavam  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 200-300 e 9 apresentavam  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ . No momento da inclusão, 12 pacientes estavam ventilados com PEEP  $< 8$   $\text{cmH}_2\text{O}$ . As causas da IRpA dividiram-se em 12 condições respiratórias e 2 neurológicas. Dentre as causas respiratórias destacam-se infecções pulmonares tais como: pneumonia (5 pacientes) e tuberculose (4 pacientes). O tempo médio de VM prévio ao protocolo foi de 6 ( $\pm 5$ ) dias. Dos pacientes estudados, 9 pacientes receberam alta da UTI e houve 5 óbitos (35%), onde a causa mais comum foi o desenvolvimento de reinfecções e novos quadros de sepse com posterior falência múltipla de órgãos e morte.

Tabela 1 - Características dos pacientes

Paciente	Sexo	Idade	PCI	SAPS II	SOFA	Uso de Noradrenalina	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	FiO <sub>2</sub>	PEEP	Causa IRpA	RASS	Tempo VM (d)	D
1	M	32	66	45	6	Não	392	0.25	5	TB	0	6	A
2	F	30	63	21	9	Não	383	0.3	5	ITU	-1	2	A
3	M	34	74	21	7	Sim	267	0.4	10	Embolia pulmonar	-1	10	A
4	F	26	56	33	2	Não	560	0.25	5	TB	0	2	A
5	M	39	71	66	9	Não	498	0.25	5	Coma	-2	5	A
6	M	33	64	36	2	Sim	502	0.4	5	Abscesso pulmonar	-2	6	A
7	F	25	62	34	6	Sim	440	0.25	6	TB	-2	2	A
8	F	42	60	48	8	Sim	271	0.25	8	PNM	-2	3	O
9	M	52	66	26	5	Não	177	0.4	10	PNM	-2	23	A
10	F	67	51	36	5	Sim	416	0.3	6	Coma	+1	4	O
11	M	45	71	63	12	Sim	200	0.3	5	PNM	-2	10	O
12	M	43	76	50	5	Não	350	0.3	5	PNM	+2	5	A
13	F	41	48	45	7	Sim	355	0.4	8	PCP/PNM comunitária	-1	7	O
14	M	43	71	44	8	Sim	142	0.4	6	TB	-2	5	O
<b>Média (DP)</b>	-	<b>39 (±11)</b>	<b>64 (±8,3)</b>	<b>40 (±13)</b>	<b>6 (±2)</b>	-	<b>353 (±128)</b>	-	-	-	-	<b>6 (±5)</b>	-

Valores expressos em média e desvio padrão (DP).

Abreviaturas: PCI: peso corporal ideal; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sequential organ failure assessment score*; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relação da pressão parcial arterial de O<sub>2</sub> e fração inspirada de O<sub>2</sub>; FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de O<sub>2</sub>; PEEP: pressão positiva expiratória final; IRpA: Insuficiência respiratória aguda; VM: ventilação mecânica; RASS: Escala de Richmond de sedação-agitação; TB: Tuberculose; ITU: Infecção do trato urinário; F: Feminino; M: Masculino; PNM: Pneumonia; PCP: Pneumonia por pneumocystis carinii; D: desfecho hospitalar; A: alta; O: Óbito.

## 6.2 Efeitos da pressão de suporte sobre as variáveis respiratórias

Os efeitos de cada nível de PS sobre as variáveis respiratórias estão expressos na tabela 2. Como esperado, a pressão de via aérea diminuiu significativamente a cada nível de PS. Da mesma forma, a média do volume corrente diminuiu de 0,6 para 0,4L à medida que a PS foi reduzida. Tal tendência foi acompanhada por diminuição do pico de fluxo inspiratório como efeito da diminuição da PS. Em contrapartida, a média da frequência respiratória aumentou significativamente de 17,6 para 24,4 irpm ao longo dessa diminuição. Conseqüentemente, não houve diferença significativa entre a média do  $\dot{V}E$  entre todos os níveis de PS. O esforço, estimado através do produto pressão-tempo (PTP), aumentou significativamente da PS 15 cmH<sub>2</sub>O a PS 5 cmH<sub>2</sub>O acompanhando o aumento significativo observado no estímulo neural, medido pela  $P_{0,1}$  no ventilador, mas apesar disso, a pressão transpulmonar média ( $P_{tp\text{média}}$ ) apresentou queda da média de 4,7 para 2,7 cmH<sub>2</sub>O. Da mesma forma, a média do PFI diminuiu de 1,2 para 0,8 L/s como mencionado anteriormente. Assim, a maioria das comparações das variáveis respiratórias sob efeito de diferentes níveis de PS mostrou diferença significativa exceto a comparação do  $\dot{V}E$  e o índice de disparo ineficaz. A tendência das variáveis respiratórias está demonstrada na figura 9. Durante o protocolo, os pacientes assumiam o padrão respiratório que seria mantido naquele degrau logo nos primeiros segundos. Esse comportamento sugeriu uma transição instantânea do seu padrão respiratório para nova condição como demonstrado na figura 8. Com essa observação, a seleção do trecho para processamento em cada degrau pôde ser feita em qualquer ponto do sinal naquele degrau. Outro achado desse estudo foi que em nenhum nível de PS detectamos assincronia do tipo disparo ineficaz.



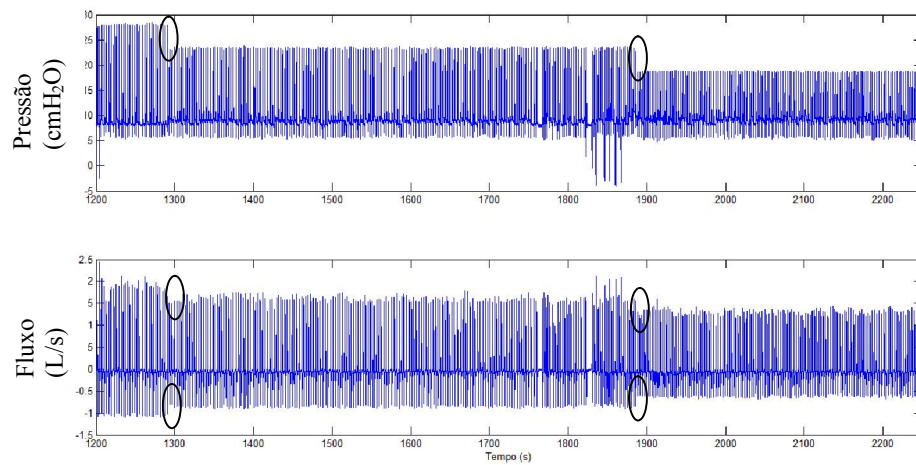
Figura 8 – Transição do sinal da pressão e do fluxo na PS 20 cmH<sub>2</sub>O e PS 15 cmH<sub>2</sub>O

Tabela 2 – Avaliação das variáveis respiratórias ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS.

	PS 20	PS 15	PS 10	PS 5	P valor
Paw <sub>média</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	12.1 (±2.5) <sup>a, b, c</sup>	11.3 (±2.5) <sup>d, e</sup>	10.3 (±2.5) <sup>f</sup>	9.1 (±2.2)	p < 0.001
Ptp média (cmH <sub>2</sub> O)	4.7 (±1.4) <sup>a, b, c</sup>	4 (±1.2) <sup>e</sup>	3.4 (±1.1) <sup>f</sup>	2.7 (±1.5)	p < 0.001
PFI (L/s)	1.2 (±0.3) <sup>a, b, c</sup>	1 (±0.2) <sup>d, e</sup>	0.9 (±0.2)	0.8 (±0.2)	p < 0.001
VT (L)	0.6 (±0.2) <sup>a, b, c</sup>	0.5 (±0.1) <sup>d, e</sup>	0.4 (±0.1) <sup>f</sup>	0.4 (±0.1)	p < 0.001
FR (irpm)	17.6 (±7) <sup>a, b, c</sup>	19.7 (±7.4) <sup>d, e</sup>	22.7 (±8.9) <sup>f</sup>	24.4 (±7.8)	p < 0.001
Ttot	4.2 (±1.7) <sup>a, b, c</sup>	3.6 (±1.5) <sup>d, e</sup>	3.1 (±1.2)	2.8 (±1)	p < 0.001
Ti (s)	1.2 (±0,9)	1.1 (±0,6) <sup>d</sup>	0.9 (0.3)	0.9 (±0.2)	p < 0.001
$\dot{V}E$ (L/min)	10.5 (±2.4)	10 (±2.3)	10 (±2.4)	10.1 (±2.5)	ns
PTP (cmH <sub>2</sub> O.s)	1.5 (±2.2) <sup>c</sup>	1.5 (±2.2) <sup>d, e</sup>	2.7 (±4.1) <sup>f</sup>	3.9 (±5.4)	p < 0.001
P <sub>0,1</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	2 (±2) <sup>a, b, c</sup>	3.6 (2.6) <sup>d, e</sup>	5.2 (±2.9) <sup>f</sup>	6.5 (±3.7)	p < 0.001
Índice de disparo ineficaz	1	1	1	1	ns

Valores expressos em média e desvio padrão (DP).

Abreviaturas: PS: pressão de suporte; Paw<sub>média</sub>: pressão média de via aérea; Ptp média: pressão transpulmonar média; PFI: pico de fluxo inspiratório; VT: volume corrente; FR: frequência respiratória; Ttot: tempo total; Ti: tempo inspiratório;  $\dot{V}E$ : volume minuto; PTP: produto pressão-tempo. Diferenças entre os níveis de pressão de suporte (efeito da PS) foram testadas com ANOVA e posteriormente foi realizada correção de Bonferroni para múltiplas comparações (p < 0,05).

a = p < 0.05 PS20 vs PS15

b = p < 0.05 PS20 vs PS10

c = p < 0.05 PS20 vs PS5

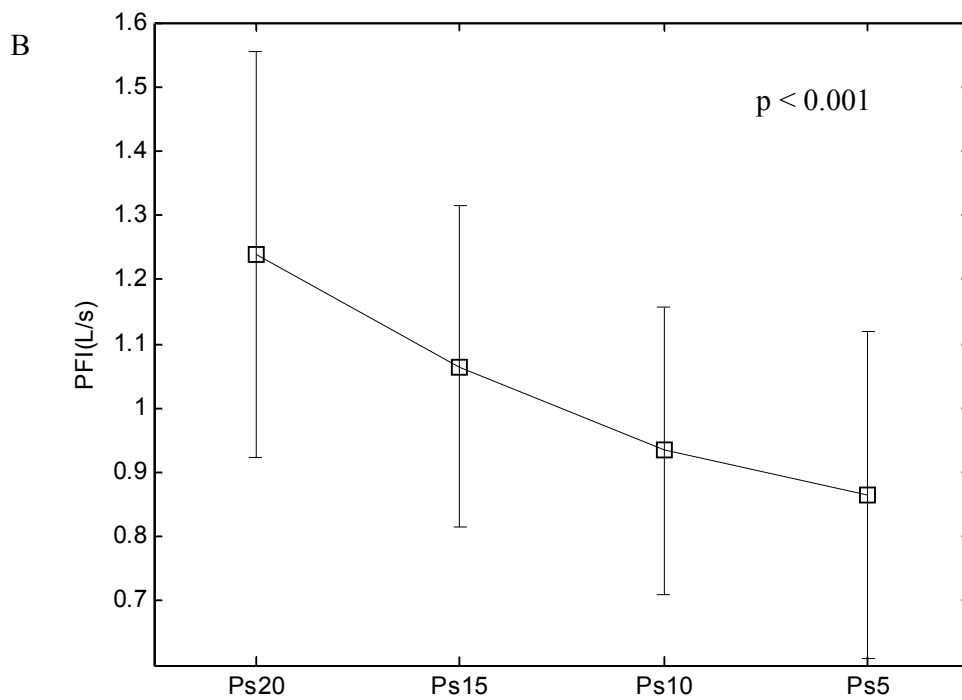
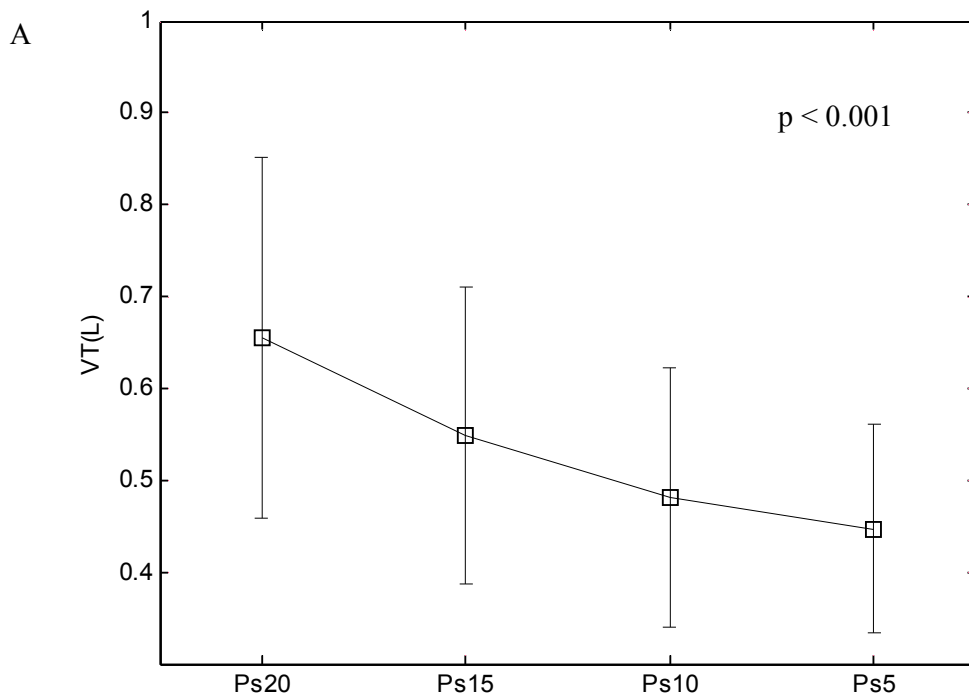
d = p < 0.05 PS15 vs PS10

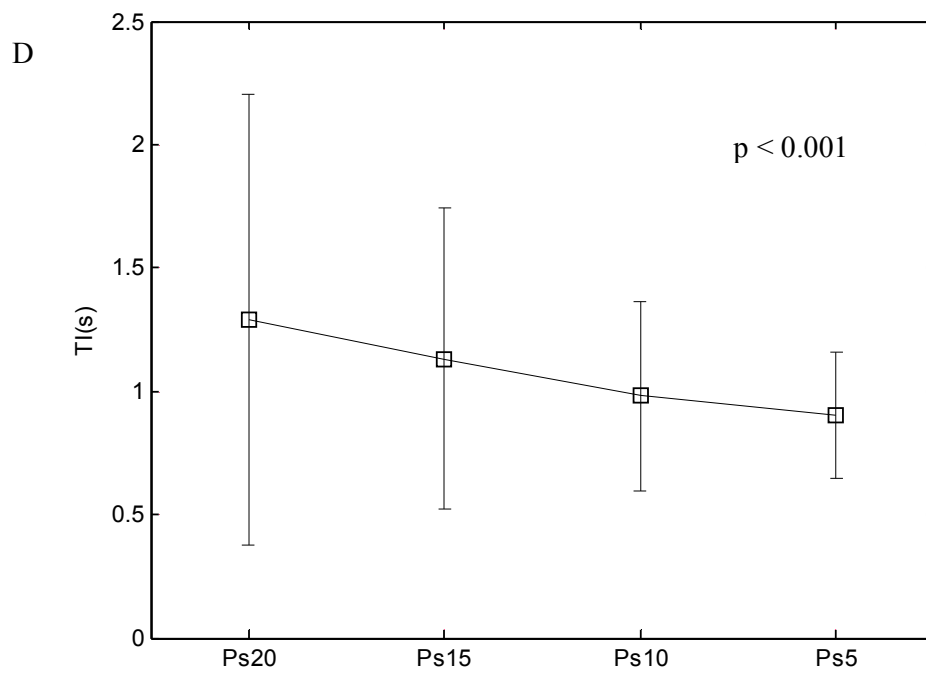
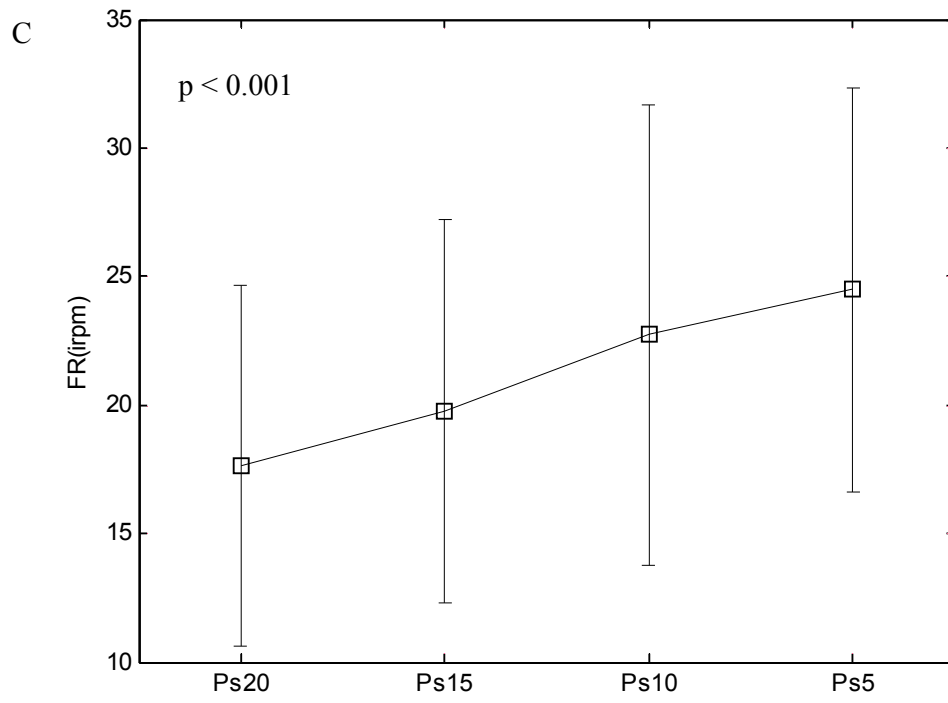
e = p < 0.05 PS15 vs PS5

f = p < 0.05 PS10 vs PS5

ns = não significativo

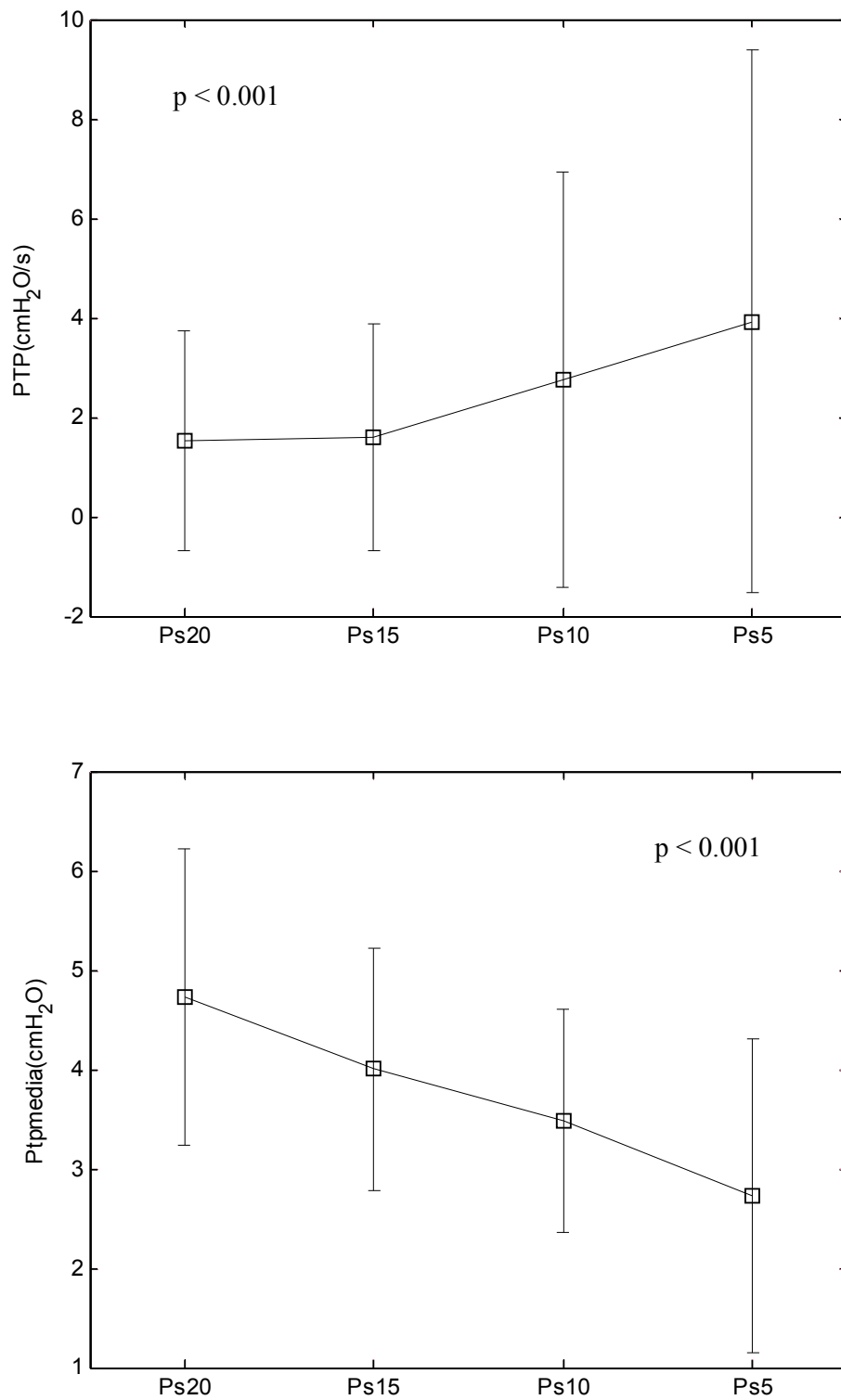
Figura 9 – Tendência das variáveis respiratórias VT, PFI, FR e Ti ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS. Dados expressos em média e desvio padrão (DP).





Como descrito anteriormente, houve aumento significativo do PTP, como esperado com a diminuição da PS. O aumento do PTP gerou queda da Ppl, apesar disso houve redução da  $P_{tp_{média}}$ . Nesse caso, a diminuição da PS impactou em queda mais acentuada da pressão de via aérea com esse efeito na  $P_{tp_{média}}$ . Tal observação está apresentada graficamente na figura 10. O aumento do esforço ao longo do protocolo determinou aumento da FR para manutenção do  $\dot{V}_E$ , já que houve queda do VT. As mudanças nessas variáveis influenciaram o índice de respiração rápida e superficial (IRRS), comumente usado como um marcador fisiológico preditor de sucesso de desmame. O IRRS aumentou significativamente de 32 para 72 com a redução da PS 20 para PS 5 cmH<sub>2</sub>O.

Figura 10 – Tendência do produto pressão-tempo e pressão transpulmonar média ao longo da diminuição da PS. Dados expressos em média e desvio padrão (DP).



Após a PS 5 cmH<sub>2</sub>O, retornamos a PS para 20cmH<sub>2</sub>O com objetivo de avaliar se o paciente restituiria as características das variáveis respiratórias da primeira PS 20. Os pacientes apresentaram médias aumentadas do PTP, FR e  $\dot{V}_E$  na PS 20' em relação a PS 20, no entanto não houve diferença significativa entre os dois níveis de PS 20. Como nos outros níveis de PS, houve uma rápida transição e estabilização das variáveis respiratórias nesse nível. Esses pacientes assumem as mesmas características das variáveis respiratórias em ambas PS 20 cmH<sub>2</sub>O mesmo após submetidos a vários gradientes de PS tão altos quanto 15 cmH<sub>2</sub>O pelo período de 10 minutos em cada degrau e cumulativo de 30 minutos. Em contrapartida, o *drive* neural, expresso pela P<sub>0,1</sub> apresentou diferença estatística nos dois momentos, sendo maior no retorno à PS 20 indicando um efeito residual da sobrecarga imposta na PS 5. Os efeitos desses níveis de PS sobre as variáveis respiratórias estão expressos na tabela 3.

Tabela 3 – Avaliação das variáveis respiratórias no primeiro (PS 20) e segundo (PS 20') ajuste da PS 20 cmH<sub>2</sub>O.

	PS20	PS20'	p valor
Paw <sub>média</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	12.1 (±2.5)	12.2 (±2.9)	ns
Ptp média (cmH <sub>2</sub> O)	4.7 (±1.4)	4.6 (±1.3)	ns
PFI (L/s)	1.2 (±0.3)	1.2 (±0.3)	ns
VT (L)	0.6 (±0.2)	0.6 (±0.2)	ns
FR (irpm)	17.6 (±7)	17.9 (±6.7)	ns
Ttot	4.2 (±1.7)	4.2 (±1.7)	ns
Ti (s)	1.2 (±0.9)	1.2 (±0.6)	ns
$\dot{V}E$ (L/min)	10.5 (±2.4)	10.8 (±2.2)	ns
PTP (cmH <sub>2</sub> O.s)	1.5 (±2.2)	1.0 (±1.5)	ns
P <sub>0.1</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	2 (±2)	1.9 (±1.4)	ns

Valores expressos em média e desvio padrão (DP).

PS: pressão de suporte; Paw<sub>média</sub>: pressão média de via aérea; Ptp pressão transpulmonar média; PFI: pico de fluxo inspiratório; VT: volume corrente; FR: frequência respiratória; Ttot: tempo total; Ti: tempo inspiratório;  $\dot{V}E$ : volume minuto; PTP: produto pressão-tempo. Diferenças entre os níveis de pressão de suporte (efeito da PS) foram testadas com ANOVA e posteriormente foi realizada correção de Bonferroni para múltiplas comparações ( $p < 0.05$ ).

ns = não significativo



### 6.3 Efeitos da pressão de suporte sobre a variabilidade do padrão respiratório

A variabilidade dos parâmetros respiratórios foi avaliada medindo-se o CV das variáveis VT, PFI, FR, Ttot, Ti e Te que foi calculado no trecho de cada nível de PS. O CV do VT iniciou em 8% na PS 20 cmH<sub>2</sub>O e aumentou para 16 % na PS 5 cmH<sub>2</sub>O. Da mesma forma, o PFI teve um aumento de 9% na PS 20 cmH<sub>2</sub>O para 13% na PS 5 cmH<sub>2</sub>O. A FR também exibiu baixa variabilidade e ao contrário da tendência do VT evoluiu com queda do CV de 23% para 15% da PS 20 cmH<sub>2</sub>O para PS 10 cmH<sub>2</sub>O e posterior aumento para 21% na PS 5 cmH<sub>2</sub>O. Além desses parâmetros apresentarem variabilidade baixa, não houve diferença significativa entre eles. O Ttot também exibiu baixa variabilidade e seu maior CV foi 25% na PS 20 cmH<sub>2</sub>O. Posteriormente evoluiu com queda da variabilidade para 13% na PS 10 cmH<sub>2</sub>O e aumento para 16% na PS 5 cmH<sub>2</sub>O. Acompanhando o comportamento do Ttot, o Ti e o Te apresentaram queda do CV de 19% e 31 % na PS 20 cmH<sub>2</sub>O, respectivamente, para 14 % e 17% na PS 10 cmH<sub>2</sub>O. Ao passar para PS 5 cmH<sub>2</sub>O, ambas também exibiram aumento na variabilidade. Além do achado de baixa variabilidade em todos esses parâmetros, nenhum deles exibiu diferença significativa ao longo do protocolo, quer dizer, os diferentes ajustes de PS não determinaram diferença significativa entre os CV das variáveis do padrão respiratório. Houve uma inversão do CV nas variáveis VT e FR. Os achados principais dessa análise estão expressos na tabela 4 e a tendência da variabilidade do padrão respiratório é apresentada graficamente na figura 11.

Tabela 4 – Avaliação da variabilidade dos parâmetros respiratórios pelo CV e comparação entre os diferentes níveis de PS.

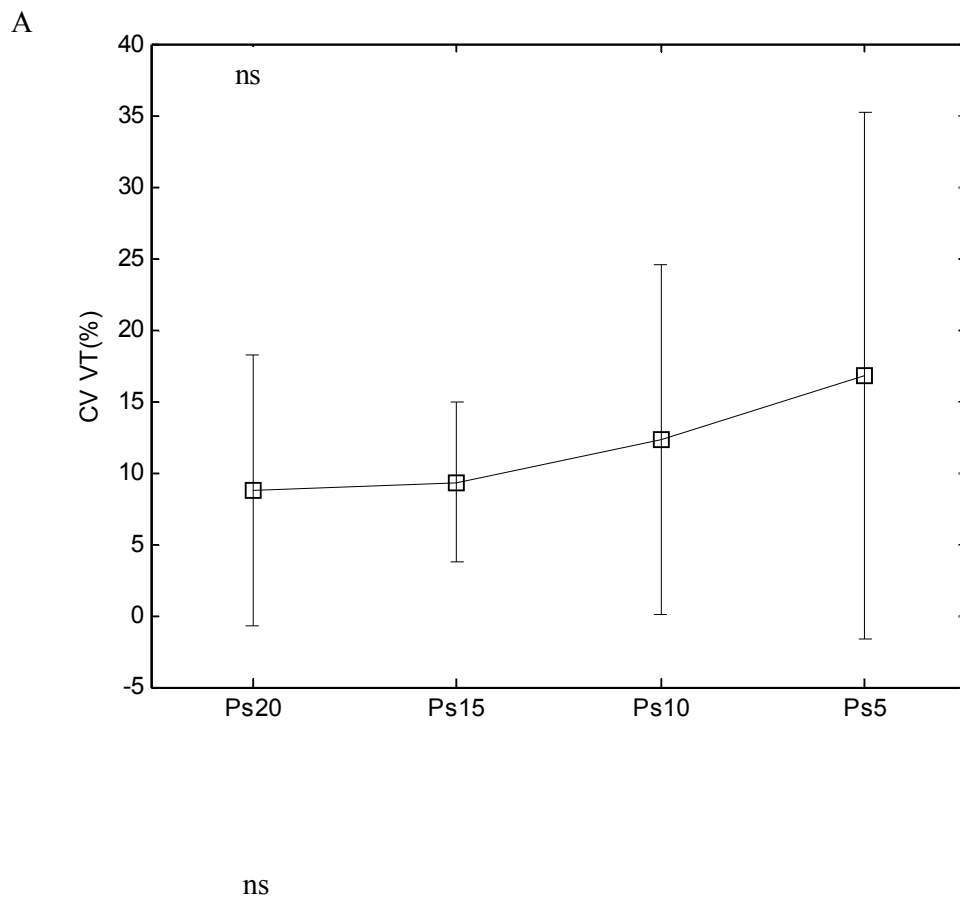
%	PS 20	PS 15	PS 10	PS 5	p valor
CV VT	8 (±9)	9 (±5)	12 (±12)	16 (±18)	ns
CV PFI	9 (±6)	9 (±6)	9 (±7)	13 (±13)	ns
CV FR	23 (±12)	18 (±9)	15 (±9)	21 (±17)	ns
CV Ttot	25 (±18)	19 (±13)	13 (±8)	16 (±12)	ns
CV Ti	19 (±21)	17 (±21)	14 (±16)	18 (±22)	ns
CV Te	31 (±21)	25 (±16)	17 (±10)	21 (±15)	ns

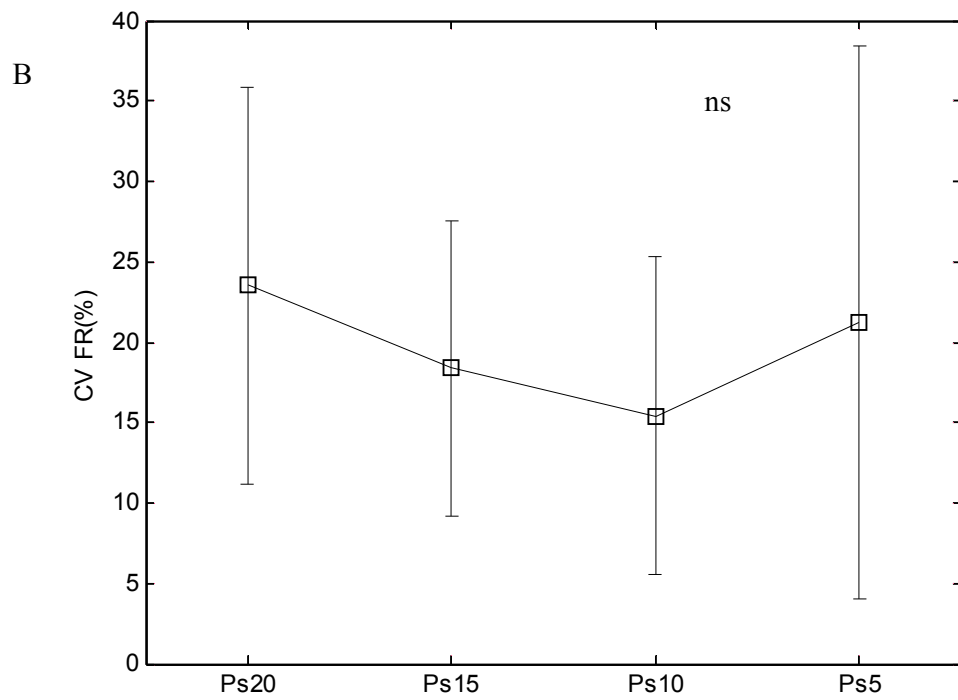
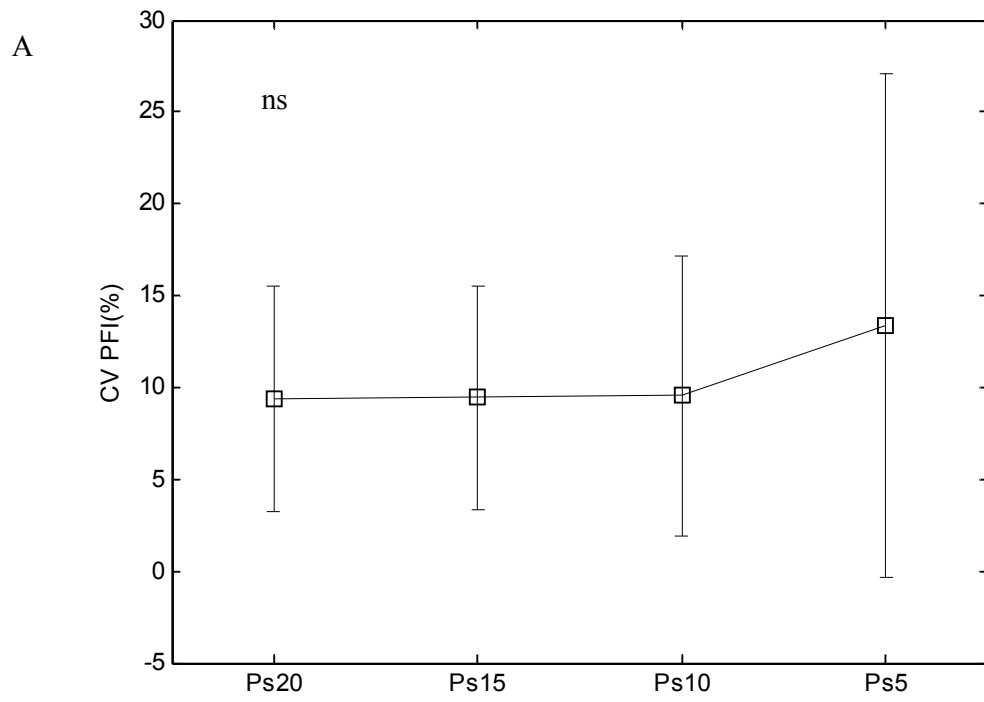
Valores expressos em média e desvio padrão (DP).

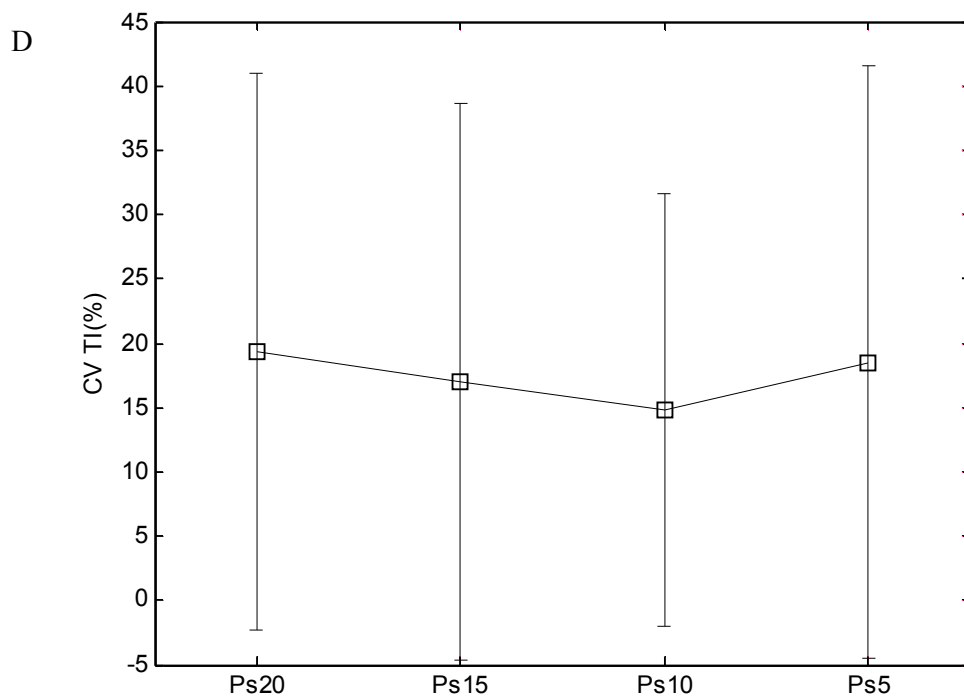
PS: pressão de suporte; CV: coeficiente de variação; PFI: pico de fluxo inspiratório; VT: volume corrente; FR: frequência respiratória; Ttot: tempo total; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório. Diferenças entre os níveis de pressão de suporte (efeito da PS) foram testadas com ANOVA e posteriormente foi realizada correção de Bonferroni para múltiplas comparações ( $p < 0.05$ ).

ns = não significativo

Figura 11 - Tendência da variabilidade do padrão respiratório (VT, PFI, FR e Ti) ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS. Dados expressos em média e desvio padrão (DP).







Ao retornar à PS 20, os CV das variáveis respiratórias não apresentaram diferença significativa em relação à primeira PS 20 (tabela 5), comportamento similar às médias das variáveis. Essa observação demonstra que os pacientes estudados retornam à variabilidade prévia instantaneamente.

Tabela 5 – Avaliação da variabilidade do padrão respiratório no primeiro e segundo ajuste da PS 20 cmH<sub>2</sub>O.

%	PS 20	PS 20'	p valor
CV VT	8 (±9)	8 (±4)	ns
CV PFI	9 (±6)	8 (±3)	ns
CV FR	23 (±12)	24 (±11)	ns
CV Ttot	25 (±18)	29 (±19)	ns

CV Ti	19 ( $\pm 21$ )	21 ( $\pm 22$ )	ns
CV Te	31 ( $\pm 21$ )	40 ( $\pm 25$ )	ns

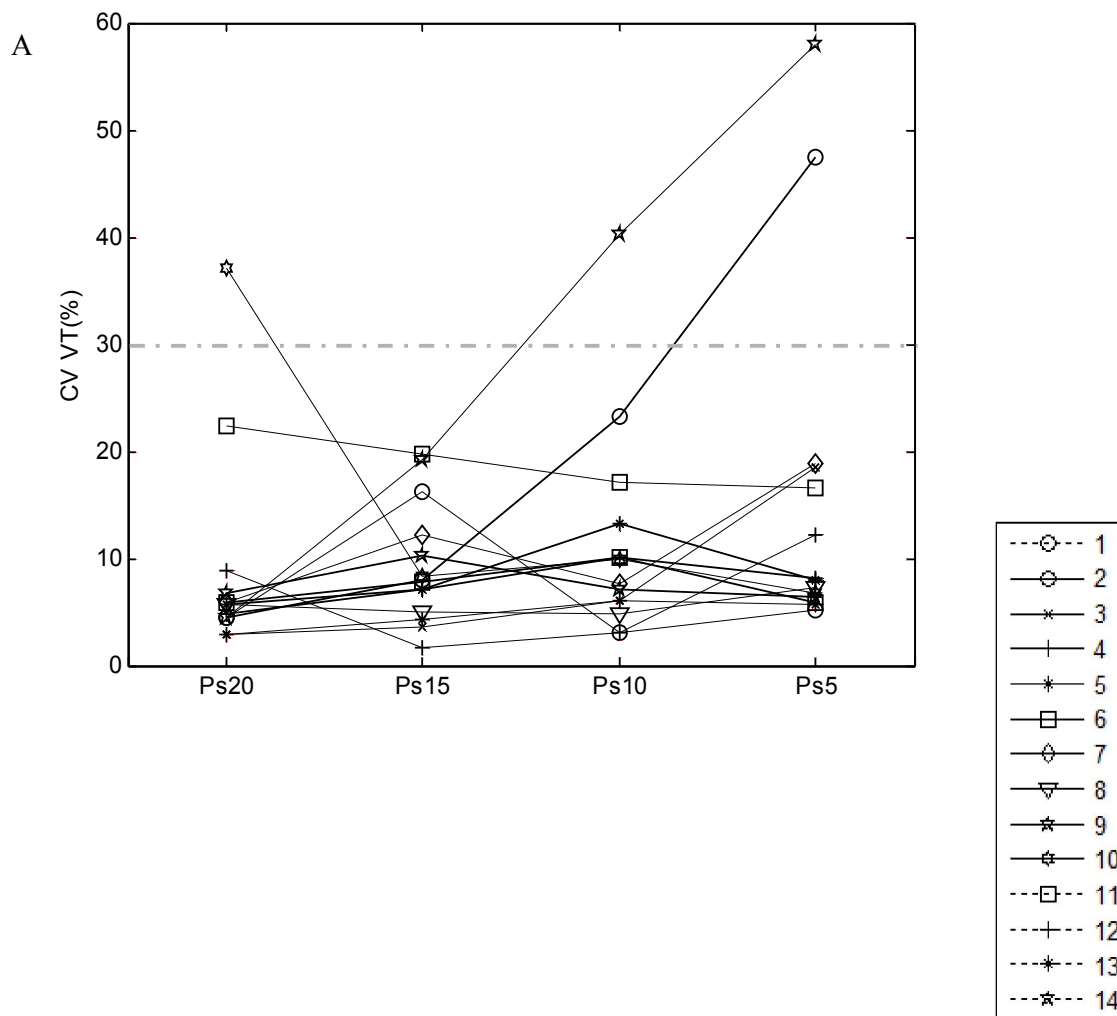
Valores expressos em média e desvio padrão (DP).

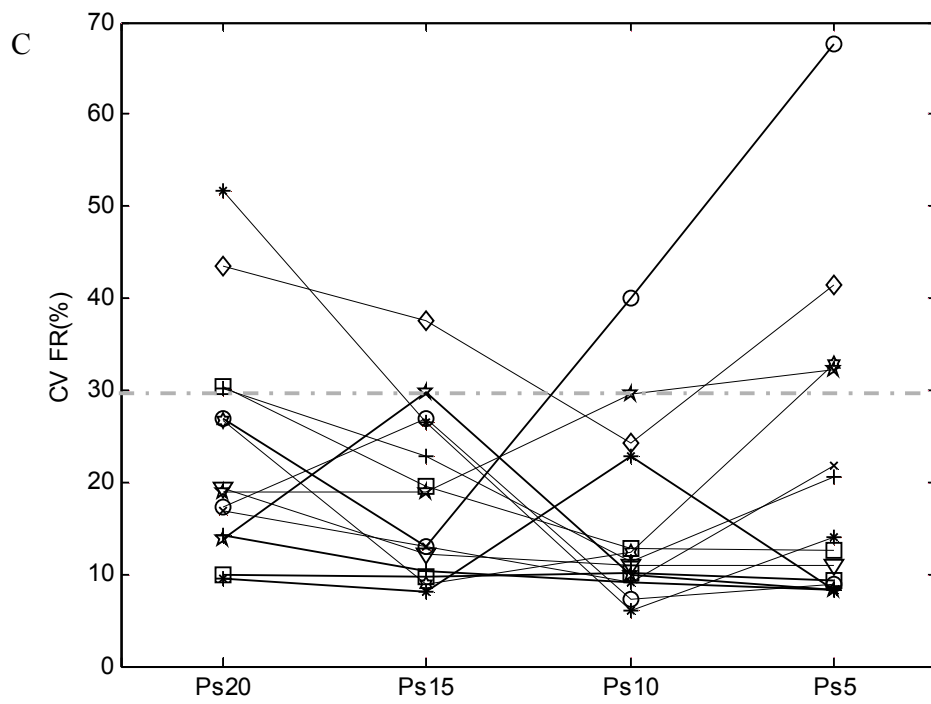
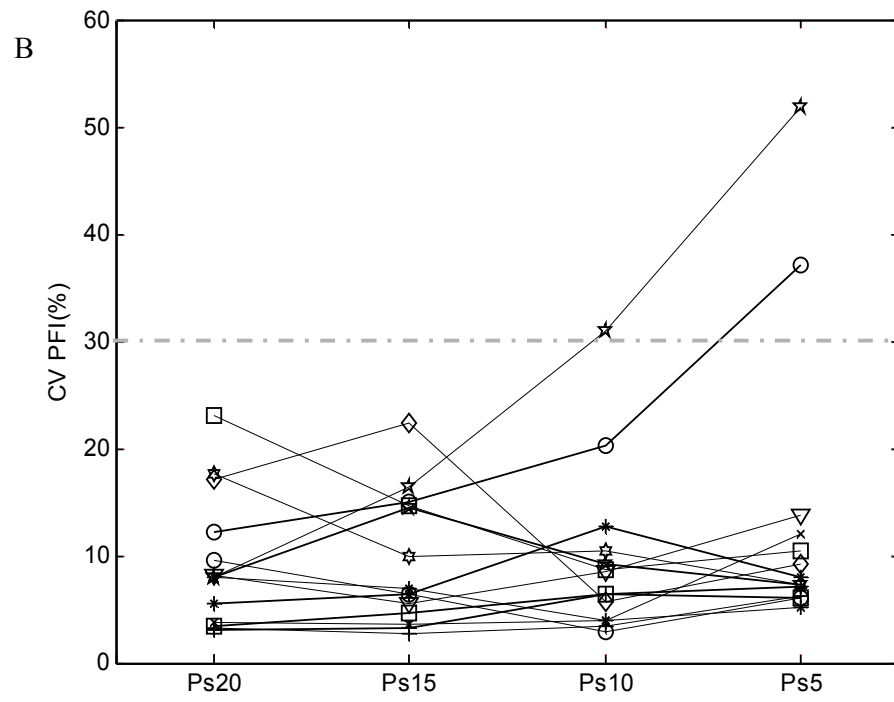
PS: pressão de suporte; CV; coeficiente de variação; VT: volume corrente; PFI: pico de fluxo inspiratório; FR: frequência respiratória; Ttot: tempo total; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório. Diferenças entre os 2 níveis de pressão de suporte foram testadas com teste T pareado.

ns = não significativo

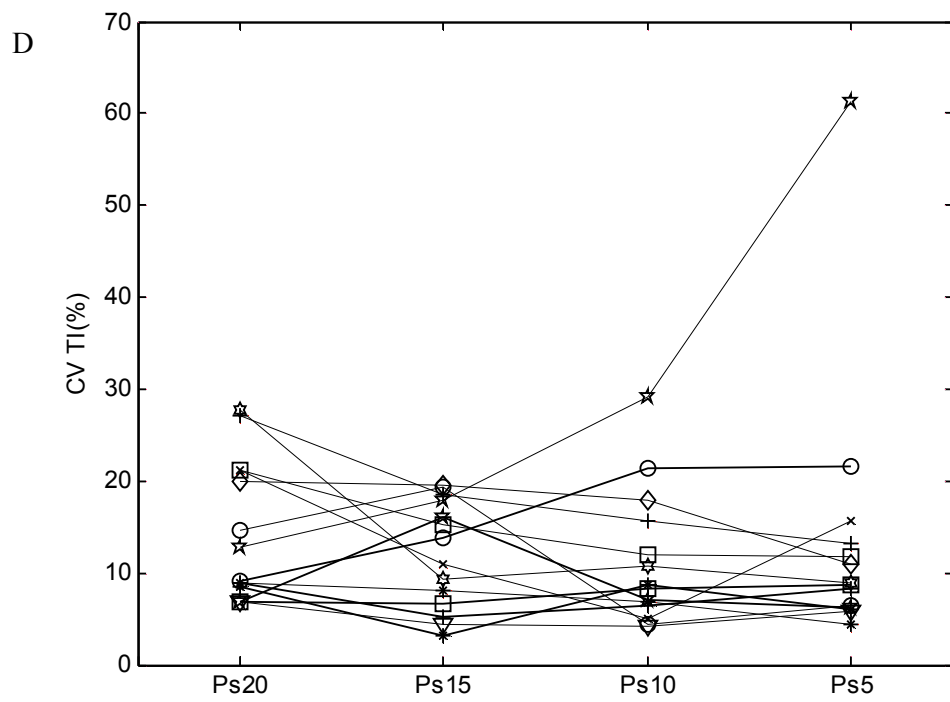
Já que na avaliação das variáveis nas diferentes PS não houve diferença estatística e considerando que cada indivíduo possui uma variabilidade intrínseca, foi realizada avaliação da tendência da variabilidade paciente a paciente. A representação gráfica da tendência do CV do VT, PFI, FR e Ti, paciente a paciente, na figura 12, demonstra que a maioria dos CV dos pacientes em todos os níveis de PS exibem valores abaixo de 30%. Ao analisarmos a distribuição de frequências representada por histograma, foi observado que esses pacientes demonstraram comportamento gaussiano, enquanto aqueles 3 pacientes que tiveram pontos de variabilidade maior que 30% nas variáveis do padrão respiratório demonstraram comportamento não gaussiano. Esses casos foram considerados pontos extremos dentro da amostra. Os histogramas representativos da distribuição de frequências de todos os pacientes encontram-se no anexo 8.

Figura 12 – Variabilidade do padrão respiratório de cada paciente ao longo da diminuição da PS de 20 a 5 cmH<sub>2</sub>O.









#### 6.4 Efeitos da pressão de suporte sobre as variáveis cardíacas

Os pacientes estudados mantiveram a FC e a PAM dentro da faixa de normalidade durante o protocolo. A FC permaneceu praticamente inalterada e a PAM aumentou durante o protocolo sem diferença significativa. Esse comportamento é demonstrado na figura 13. De forma similar às suas médias, a variabilidade da FC e PAM ao longo do protocolo foi baixa. Esse comportamento é demonstrado na figura 14. As variáveis cardíacas e sua variabilidade, expressa com CV, não apresentaram diferença significativa nos seus valores entre os níveis de PS como demonstrado na tabela 6.

Tabela 6. Avaliação das variáveis cardíacas e sua variabilidade ao longo da diminuição da PS e comparação entre os níveis de PS.

	PS20	PS15	PS10	PS5	p valor
FC (bpm)	91 ( $\pm$ 18)	87.7 ( $\pm$ 19.7)	88 ( $\pm$ 20.3)	89.6 ( $\pm$ 19.3)	ns
CV FC (%)	9 ( $\pm$ 20)	9 ( $\pm$ 21)	11 ( $\pm$ 17)	7 ( $\pm$ 12)	ns
PAM (mmHg)	97.6 ( $\pm$ 14)	101.3 ( $\pm$ 14)	102.2 ( $\pm$ 12)	103.6 ( $\pm$ 11)	ns
CV PAM (%)	3.2 ( $\pm$ 2)	2.8 ( $\pm$ 1)	3 ( $\pm$ 1.5)	3.5 ( $\pm$ 2)	ns

Valores expressos como média e desvio padrão (DP).

PS: pressão de suporte; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média. Diferenças entre os níveis de pressão de suporte (efeito da PS) foram testadas com ANOVA e posteriormente foi realizada correção de Bonferroni para múltiplas comparações ( $p < 0.05$ ).

ns = não significativo

Figura 13 - Tendência da frequência cardíaca e pressão arterial média ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS. Dados expressos em média e desvio padrão (DP).

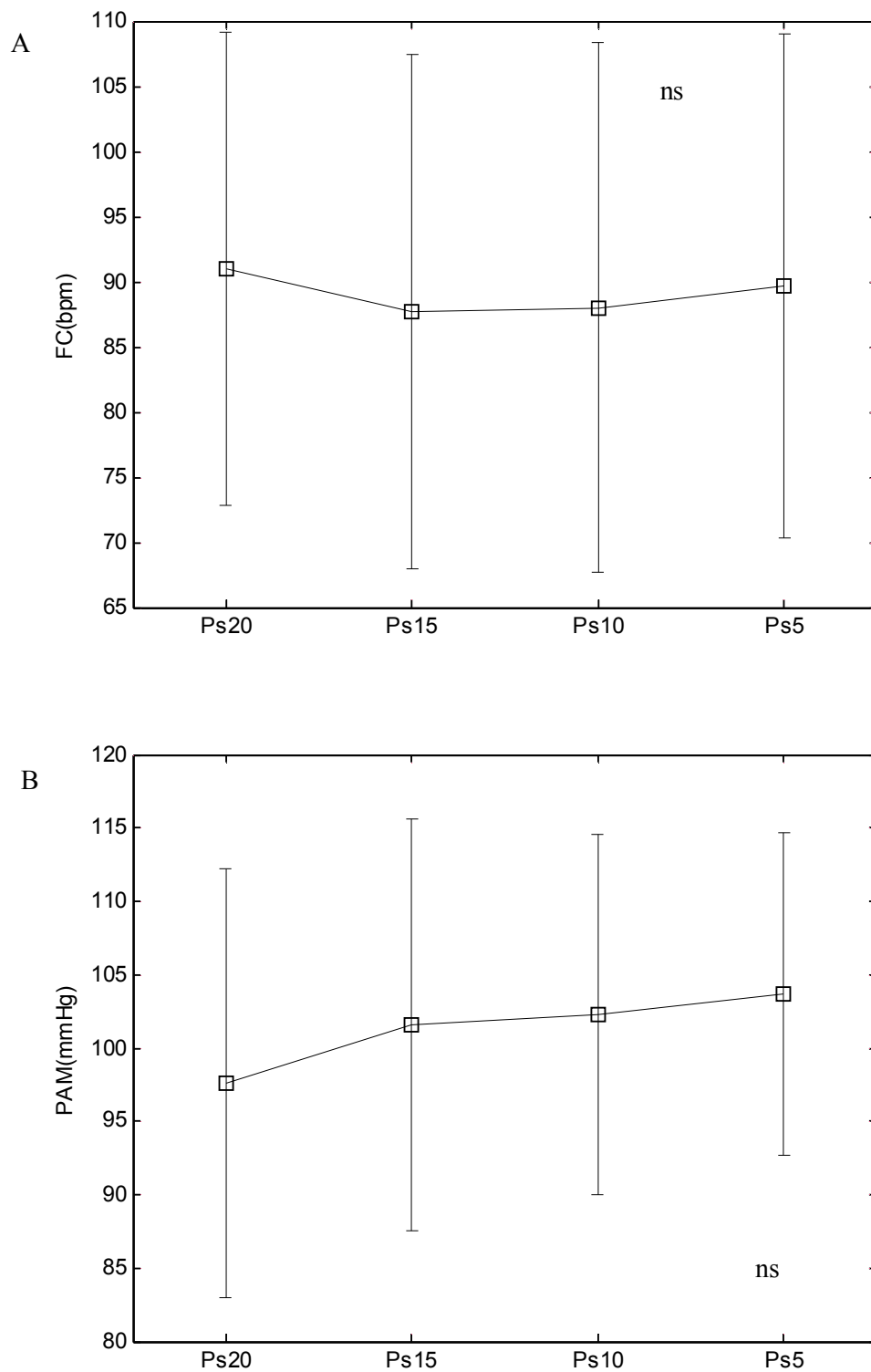
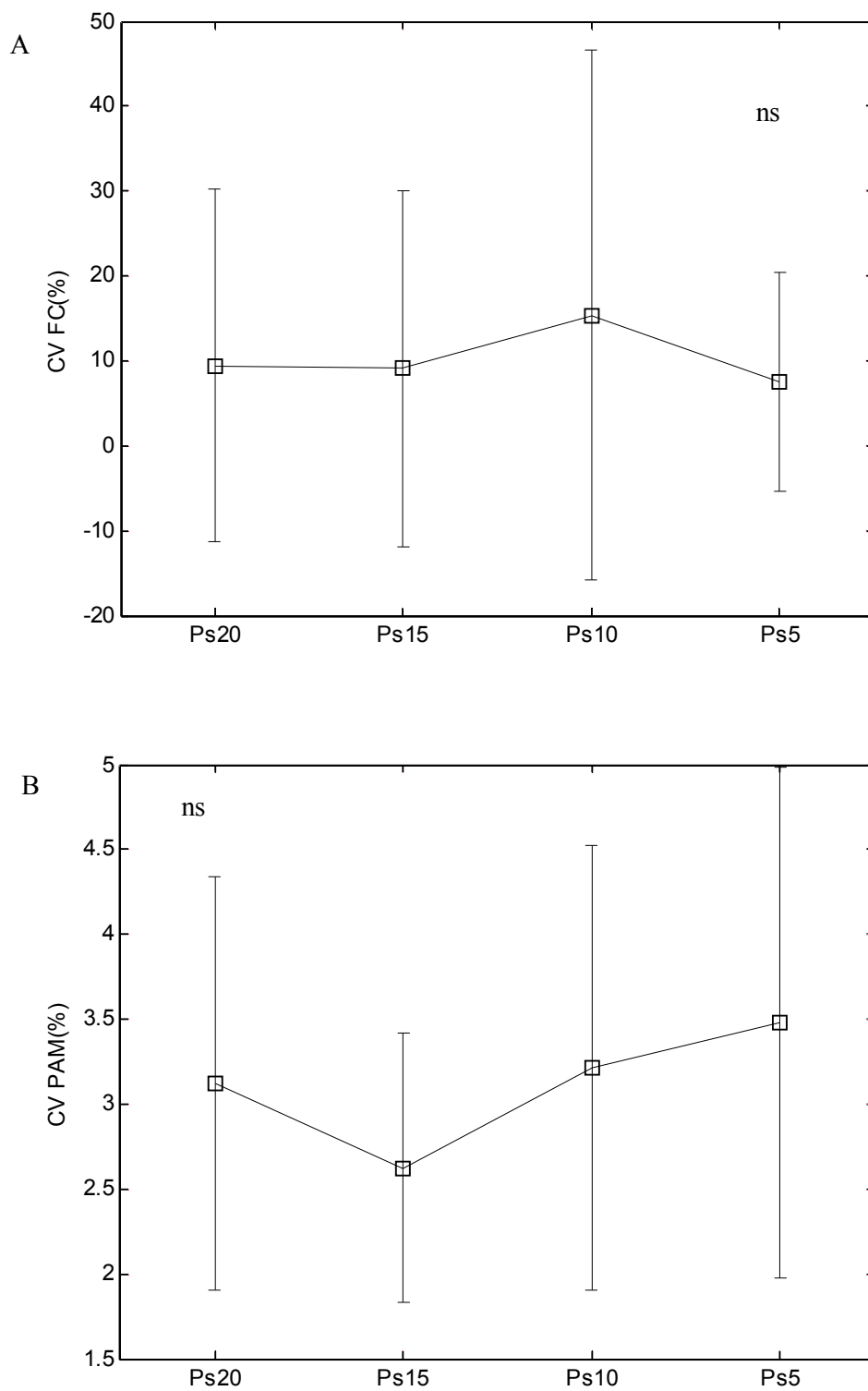
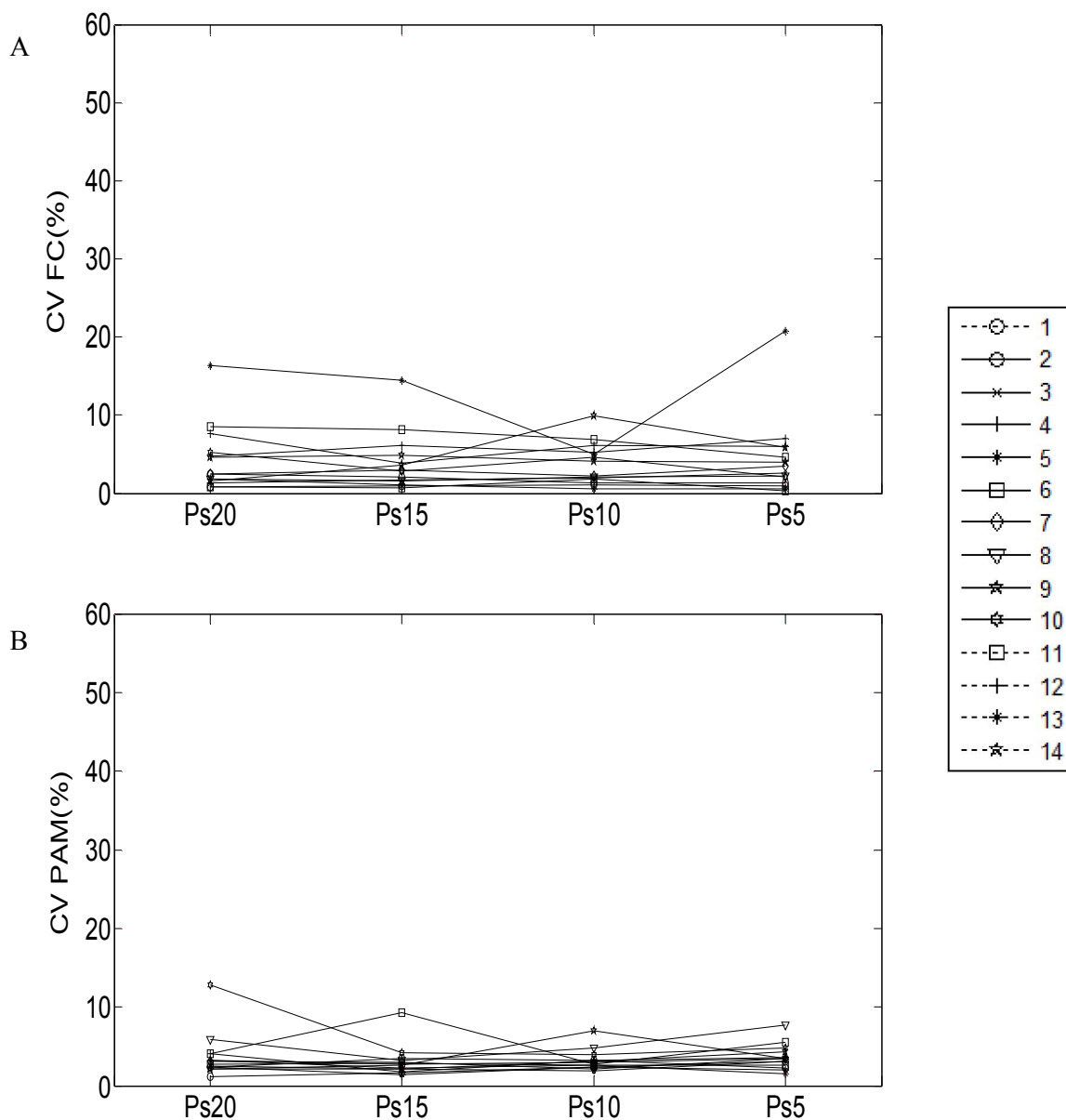


Figura 14 - Tendência da variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial média ao longo da diminuição da pressão de suporte e comparação entre os diferentes níveis de pressão de suporte. Dados expressos em média e desvio padrão (DP).



A variabilidade cardíaca foi avaliada em cada paciente com objetivo de observar as características individuais assim como se fez para análise da variabilidade respiratória. Essa avaliação também foi expressa pelo CV em cada nível de PS. A representação gráfica da tendência do CV da FC e PAM de cada paciente (figura 15) demonstra o CV baixo dessas variáveis.

Figura 15 – Variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial média de cada paciente ao longo da diminuição da PS de 20 a 5 cmH<sub>2</sub>O.



## 6.5 Efeitos da pressão de suporte sobre as trocas gasosas por análise da gasometria arterial

Foram coletadas amostras de sangue para análise da gasometria arterial ao final de cada degrau da PS com objetivo de avaliar os efeitos de diferentes níveis de PS sobre a ventilação e oxigenação, uma vez que alterações na variabilidade do padrão respiratório podem impactar nesses resultados. Não houve mudança significativa nos valores da PaCO<sub>2</sub> nas comparações entre os níveis de PS como já esperado, uma vez que houve manutenção do  $\dot{V}E$ . O mesmo ocorreu em relação à PaO<sub>2</sub>. Os dados gasométricos que foram colhidos ao final do degrau 20, 15, 10 e 5 cmH<sub>2</sub>O estão expressos na tabela 7.

Tabela 7. Avaliação dos gases arteriais ao longo da diminuição da PS e comparação entre os diferentes níveis de PS.

	PS 20	PS 15	PS 10	PS 5	p valor
pH	7.49 (±0.03)	7.48 (±0.03)	7.49 (±0.05)	7.49 (±0.06)	ns
PaCO <sub>2</sub>	40.8 (±9)	42.5 (±9.1)	43.4 (±10.5)	42.4 (±10.5)	ns
PaO <sub>2</sub>	131(±50)	119.5(±44.7)	120 (±36.9)	119.7 (±34.3)	ns

Valores expressos como média e desvio padrão (DP).

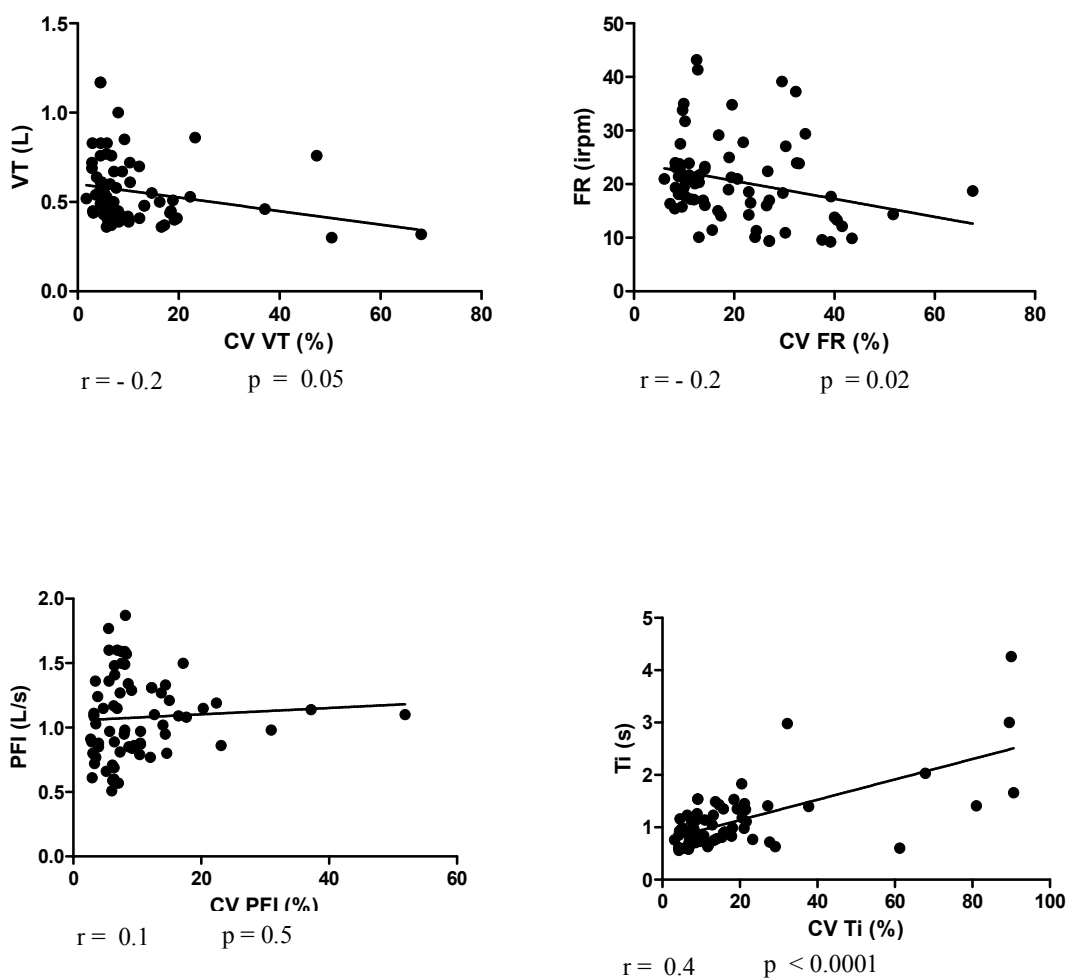
PS: pressão de suporte; PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio. Diferenças entre os níveis de pressão de suporte (efeito da PS) foram testadas com ANOVA e posteriormente foi realizada correção de Bonferroni para múltiplas comparações ( $p < 0.05$ ).

ns = não significativo

## 6.6 Correlações entre as variáveis do padrão respiratório

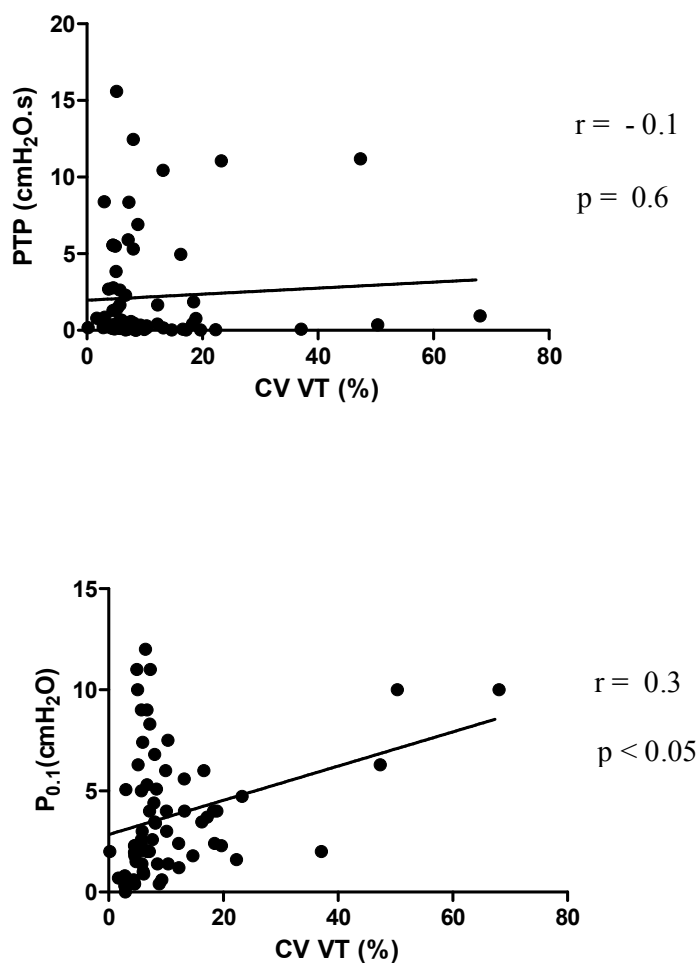
Foram realizadas as correlações entre as variáveis respiratórias e seus CV, incluindo o segundo nível de PS 20cmH<sub>2</sub>O, com o objetivo de avaliar sua associação. No entanto, o comportamento das variáveis respiratórias não parece influenciar sua variabilidade como demonstrado na figura 16 com correlações fracas.

Figura 16 – Correlação entre as variáveis respiratórias e sua variabilidade expressa em CV.



Além disso, uma vez que a variabilidade do padrão respiratório é produto da interação dinâmica entre os componentes do controle respiratório central durante a ventilação espontânea e a  $P_{0.1}$  é uma medida estimada do drive neural, avaliou-se a correlação entre a  $P_{0.1}$  e a variabilidade do VT. Essa análise evidenciou correlação fraca ( $r = 0.3$ ) como observado na figura 17. De forma complementar, como o esforço pode ser consequência do aumento do drive neural avaliou-se a associação dessa variável com a variabilidade do VT. Como esperado, a correlação foi fraca ( $r = -0.1$ ) como observado na figura 17.

Figura 17 – Correlação entre a variabilidade do VT com a  $P_{0.1}$  e com o esforço (PTP).

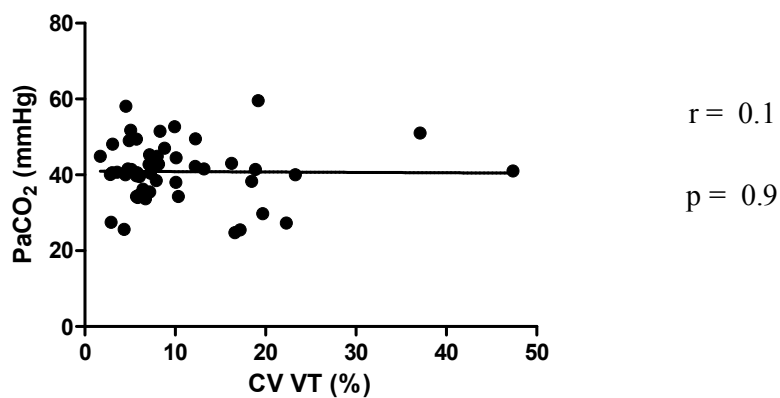
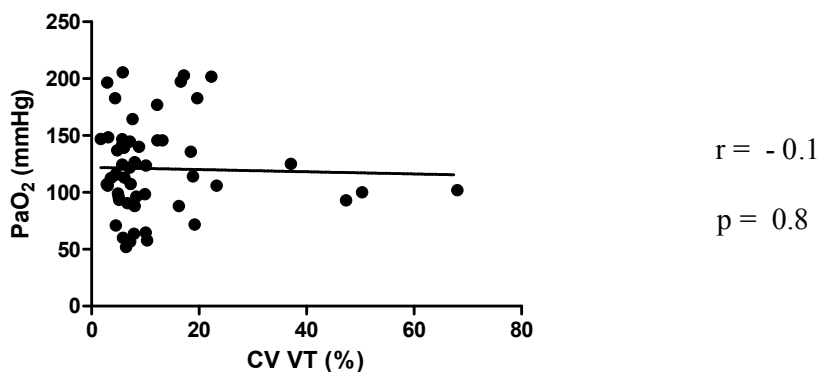




### 6.6.1 Correlação entre variabilidade do VT e os gases arteriais.

Uma vez que é sugerido na literatura que a adição de variabilidade ao padrão respiratório pode melhorar a oxigenação, avaliou-se a associação entre a variabilidade do VT e a PaO<sub>2</sub> nesses pacientes. Adicionalmente, avaliamos a interdependência da variabilidade do VT com a PaCO<sub>2</sub>. No entanto, não existiu correlação entre a variabilidade do VT e esses gases como demonstrado na figura 18.

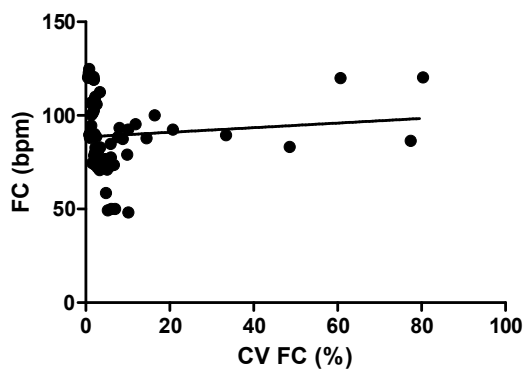
Figura 18 - Correlação entre os gases arteriais e a variabilidade do VT.



### 6.7 Correlações entre as variáveis cardíacas

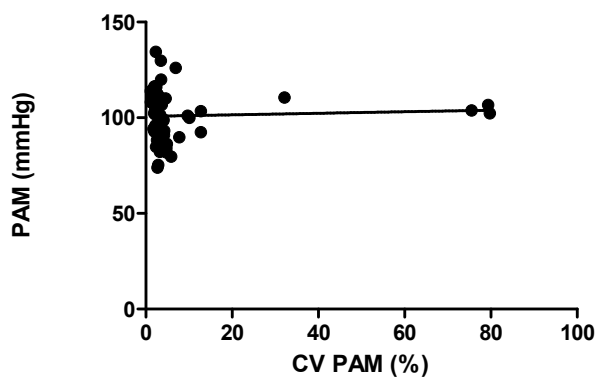
Foram realizadas as correlações entre a FC e PAM e seus CV com o objetivo de avaliar associação. A PAM não se correlaciona com a sua variabilidade e a FC apresentou correlação moderada com sua variabilidade como demonstrado na figura 19.

Figura 19 – Correlação entre as variáveis cardíacas e sua variabilidade expressa em CV.



$$r = -0.4$$

$$p = 0.1$$



$$r = -0.2$$

$$p = 0.6$$

## 7 DISCUSSÃO

A variabilidade cardiopulmonar é uma condição fisiológica em indivíduos saudáveis<sup>3</sup>. Adicionalmente, a adição de variabilidade ao padrão respiratório pelo ventilador tem sido proposto como um método para melhorar a troca gasosa<sup>19</sup>. A ventilação por pressão de suporte (PSV) é um modo espontâneo frequentemente usado em desmame<sup>23</sup> e seu impacto sobre a variabilidade cardiopulmonar não está bem estabelecido na literatura. Com esse racional, formulamos a hipótese que a diminuição da PS, à medida que transfere o trabalho respiratório do ventilador para o paciente, poderia restituir a variabilidade do padrão respiratório, similar ao padrão respiratório de indivíduos ventilando espontaneamente sem pressão positiva. O resultado deste estudo rejeita essa hipótese, pois não houve diferença significativa na variabilidade do padrão respiratório observada em diferentes níveis de PS.

Nesse estudo, a variabilidade do padrão cardiopulmonar em pacientes gravemente enfermos ventilados em diferentes níveis de PSV foi baixa. Os resultados desse estudo mostraram que pacientes jovens e graves, quando submetidos à diminuição da PS, aumentam a  $P_{0.1}$  e o esforço, exibem queda do VT, aumento da FR e diminuição do  $T_i$ . Consequentemente, o  $\dot{V}_E$  mantém-se estável. No entanto, as alterações significativas dessas variáveis respiratórias não foram associadas a alterações na variabilidade do padrão respiratório, a qual teve o comportamento livre de qualquer tendência ao longo do protocolo. Dessa forma, nesse estudo não houve relação entre o comportamento das variáveis respiratórias e sua variabilidade. Em uma análise individualizada, a variabilidade do padrão respiratório sequer ultrapassou o valor de 30% em 11 dos 14 pacientes. Os parâmetros cardíacos e sua variabilidade não apresentaram diferença significativa nos diferentes níveis de PS. A variabilidade do VT apresentou correlação fraca com o esforço representado pelo PTP e com a  $P_{0.1}$  e não impactou em alterações na  $PaO_2$  e na  $PaCO_2$ .

Na análise das variáveis respiratórias foi observado que, ao longo da diminuição da PS, houve diminuição da média do VT e aumento da FR, o que indica habilidade desses pacientes em controlar o  $\dot{V}_E$  em resposta às alterações na demanda respiratória. Resultados similares já haviam sido relatados por MacIntyre<sup>17</sup> em relação às alterações no padrão respiratório de pacientes submetidos a diferentes níveis de PS. Autores que não observaram os mesmos efeitos no VT e FR na diminuição da PS associaram esses achados a episódios de

assincronia onde a FR do ventilador era diferente daquela detectada na curva da pressão esofágica<sup>57, 62</sup>.

Nesse estudo, medimos o produto pressão-tempo para estimar o esforço realizando a medida indireta da variação da pressão pleural a partir da introdução de um cateter com balão posicionado no terço distal do esôfago. Esse é um método validado para avaliação do trabalho respiratório, mas apresenta limitações principalmente em relação ao posicionamento do cateter. Nosso posicionamento no terço distal do esôfago desses pacientes se deve a menor influência da posição corporal sobre a curva nesse ponto<sup>103</sup> e a insuflação de 1,5 ml se deve a menor influência das variações de volume pulmonar quando o balão é insuflado de 0,2 a 5 ml de ar. Nesse estudo, o posicionamento do balão era confirmado através de teste de oclusão com a visualização de uma concordância aproximada entre a variação da curva da pressão esofágica e da pressão de via aérea. Ao longo da redução da PS, como esperado, nossos pacientes apresentaram aumento do esforço.

De forma similar ao esforço, a  $P_{0,1}$  aumentou ao longo da diminuição da PS. Esse achado foi similar a outros estudos com PS<sup>58, 62, 104, 105</sup>. Tal observação demonstra integridade no acoplamento neuromuscular desse pacientes com aumento do estímulo neural secundário ao aumento da demanda ventilatória e esforço imposto pela diminuição da PS. Outro sinal de que, o acoplamento neuromuscular e sua influência sobre as variáveis respiratórias pareciam íntegros foi a observação de que ao final da PS 5 cmH<sub>2</sub>O, retornamos a PS 20 cmH<sub>2</sub>O e tanto a  $P_{0,1}$  quanto as variáveis respiratórias retornaram a valores similares ao primeiro ajuste de 20 cmH<sub>2</sub>O.

Nosso interesse principal nesse estudo foi avaliar o efeito da PS sobre a variabilidade do padrão respiratório. Essa avaliação poderia representar uma ferramenta de avaliação fisiológica do acoplamento entre os componentes do controle respiratório, parede torácica, quimiorreceptores e centro respiratório, em pacientes ventilados com PS. Também poderia representar uma ferramenta de avaliação clínica, pois a variabilidade do padrão respiratório tem sido descrita como preditora de sucesso de desmame<sup>89</sup> e extubação<sup>91</sup>. Porém, a avaliação da variabilidade de processos fisiológicos é uma tarefa complexa e há vários métodos de análise na literatura. Alguns exemplos de métodos de análise são as dimensões fractais, expoente Lyapunov, entropia de Kolmogorov-Sinai, entropia de Shannon e o coeficiente de variação. Uma forma de escolha do método de avaliação da variabilidade pode ser a análise da distribuição de frequência de uma série de medições dos parâmetros fisiológicos representada graficamente através de histograma. A construção de histogramas tem caráter preliminar para escolha do método de avaliação da variabilidade como indicador da

distribuição dos dados. O histograma pode indicar se uma distribuição se aproxima de uma função gaussiana ou não gaussiana com apresentação de distribuições bi ou trimodais.

Com essa fundamentação, nesse estudo ao avaliarmos os histogramas dos sinais fisiológicos das variáveis do padrão respiratório, VT, PFI, FR e Ti, 11 dos 14 pacientes apresentaram distribuição gaussiana ou normal conforme demonstrado no anexo 8. Tal observação fundamenta a utilização do coeficiente de variação para análise da variabilidade do padrão respiratório nesses pacientes. Os 3 pacientes que não apresentaram distribuição gaussiana tiveram pontos extremos em determinados níveis de PS quando observados em seu comportamento individual. Esses pontos poderiam ser explicados por intercorrências tais como episódios de tosse documentados ao longo do protocolo nesses pacientes.

A seleção dos trechos analisados foi feita com inspeção visual do sinal excluindo-se sinal com ruído, desconexão ou perda de sinal feitas pelo pesquisador durante o protocolo. Essas intercorrências poderiam confundir a análise da variabilidade do padrão respiratório. A seleção do trecho pôde ser feita em qualquer ponto do registro da determinada PS uma vez que houve uma adaptação rápida do padrão respiratório em cada nível de PS. Foram selecionados trechos de no mínimo 3 minutos.

Diversos autores afirmam que o processo de envelhecimento causa perda da variabilidade intrínseca em diversos sistemas <sup>3, 4, 6</sup>. No entanto, apesar dos pacientes serem jovens com média de idade de 39 ( $\pm 11$ ) anos, os mesmos apresentaram diminuição da variabilidade do padrão respiratório e cardíaco. As possíveis causas para esse resultado é que esse grupo internou na UTI em estado grave. Pacientes sépticos ou em recuperação da sepse exibem alterações do padrão respiratório <sup>106</sup>. Diminuição da variabilidade da frequência cardíaca está associada às doenças graves que acometem pacientes críticos e tem relação com pior prognóstico <sup>4</sup>. Dessa forma, a própria inflamação inerente aos casos desses pacientes pode justificar a baixa variabilidade cardiopulmonar, independentemente do nível de PS. Tal fato seria uma limitação desse estudo, porém sem possibilidade de controle uma vez que essa é a população que precisa internar em UTI. Além disso, em 12 dos 14 pacientes estudados a indicação da VM foi IRpA. De acordo com Caminal e cols (2004), o comportamento não linear dos mecanismos respiratórios observado em doenças pulmonares interfere no padrão respiratório <sup>107</sup>.

Assim como nesse estudo, diversos autores têm reportado a avaliação da variabilidade do padrão respiratório através da descrição da FR, Ttot, Ti, Te, VT e PFI <sup>107-109</sup>. Aqui, excluimos o Ttot pela possibilidade de análise equivalente pela FR. Assim, nesse estudo a variabilidade do padrão respiratório, analisada pelo CV, cursou com queda do CV da FR e do

CV do Ti até a PS 10 cmH<sub>2</sub>O e conseqüente aumento desses CV da PS 10 a PS 5 cmH<sub>2</sub>O. Por outro lado, houve aumento progressivo do CV do VT e valor constante do CV da PFI até 10 cmH<sub>2</sub>O. Esses resultados permitem afirmar que a variabilidade do padrão respiratório não demonstra tendência consistente em contraste com os valores médios das variáveis respiratórias nesse grupo. Essa observação também se estende a afirmativa que o aumento da P<sub>0.1</sub> e do esforço observados nesse pacientes e em outros estudos<sup>58, 62, 104, 105</sup> ao longo da diminuição da PS não está relacionado com o aumento progressivo da variabilidade. O comportamento da variabilidade do padrão respiratório independe do aumento da P<sub>0.1</sub> e do esforço nesses pacientes. Uma hipótese para esse achado é que apesar da aparente integridade do mecanismo neural representado pelo aumento da P<sub>0.1</sub> com o aumento da demanda ventilatória, é possível que, nesses pacientes existam condições, discutidas a seguir, que causem prejuízo da interação complexa entre o mecanismo neural central, a atividade muscular e a função pulmonar com conseqüente atenuação do comportamento não linear fisiológico do padrão respiratório. Essa interação conta também com o controle quimiorreflexo, o que nos levou a observar o comportamento da PaCO<sub>2</sub>. Não houve diferença no **VE**, assim como na PaCO<sub>2</sub> entre os diferentes níveis de PS. Assim, afirma-se nesse estudo, que a PaCO<sub>2</sub> não influenciou ajustes ventilatórios que alterassem a variabilidade do padrão respiratório.

Uma vez que, a diversidade do padrão respiratório fisiológico em humanos é uma condição fisiológica individual<sup>80, 108</sup>, realizamos a análise individual do comportamento da variabilidade do padrão respiratório. Apesar de já sabermos da ausência de diferença estatística entre os grupos, o intuito foi realizar uma inspeção visual do comportamento da variabilidade em cada paciente. 11 dos 14 pacientes apresentaram variabilidade do padrão respiratório abaixo de 30%. Kuratomi e cols analisaram a variabilidade respiratória em indivíduos jovens saudáveis ventilando espontaneamente e observaram que sua variabilidade era de 34% medida pelo CV<sup>110</sup>. Resultados similares foram descritos por Tobin e cols que observaram CV do VT de 33% ( $\pm 14$ ) em indivíduos ventilando espontaneamente<sup>81</sup>. Adicionalmente, um estudo conduzido pelo nosso grupo com adição de diferentes graus de variabilidade à PS demonstrou que a adição de 30% resultou em melhor função pulmonar no que tange a oxigenação<sup>83</sup>. Nos pacientes estudados, os casos maiores que 30% coincidem com os pontos extremos observados nos histogramas justificados por episódios de intercorrências à beira do leito. Essa avaliação ratifica a observação de que a maioria desses pacientes submetidos a diferentes níveis de PS à análise em grupo ou individual além de não

apresentarem alterações significativas da variabilidade do padrão respiratório, sequer exibem um nível de variabilidade fisiológica.

Apesar do nosso resultado principal ser a variabilidade cardiopulmonar baixa nesses pacientes ventilando em PSV, é relevante observar que não ocorreu abolição dessa variabilidade como ocorre na VM controlada. Essa afirmação é similar ao resultado do estudo de Mangin e cols, onde pacientes submetidos a PS exibiram maior variabilidade em relação à VM controlada <sup>111</sup>. No entanto, a variabilidade do padrão respiratório dos nossos pacientes em PSV foi baixa. Então, é possível que a própria pressão positiva, independentemente de ser uma modalidade considerada “espontânea”, influencie no padrão respiratório e conseqüentemente na interação entre sistema nervoso, atividade muscular e pulmão. A aplicação de pressão positiva altera a fisiologia pulmonar, a dinâmica de pressões no sistema respiratório e conseqüentemente as informações que modulam a resposta do controle respiratório. Um estudo que comparou a variabilidade do padrão respiratório em tubo T, compensação automática do tubo e PSV concluiu que a variabilidade respiratória aumentava quanto menos pressão positiva o paciente estivesse submetido, quer dizer, da PSV à peça T <sup>91</sup>. No nosso estudo, como não havia foco no desmame, não foi realizada comparação com tubo T. Outros pesquisadores já haviam demonstrado que, quando pulmões de indivíduos saudáveis são submetidos a mudanças impostas nas suas condições elásticas e resistivas, a variabilidade do padrão respiratório é diferente de acordo com cada condição <sup>112, 113</sup>. Ao contrário dos nossos achados, Giraldo e cols em 2003 estudaram o padrão respiratório em 20 pacientes em desmame e observaram que a variabilidade do padrão respiratório foi maior no nível mais alto de PS estabelecido em 12 ( $\pm 2$ ) cmH<sub>2</sub>O do que na PS 5 cmH<sub>2</sub>O. No entanto, nesse estudo o autor só utilizou esses dois níveis de PS e não menciona o tipo de ventilador nem os ajustes realizados no mesmo que impactam no padrão respiratório <sup>114</sup>.

Outra justificativa para os nossos resultados é o fato de diversas condições patológicas, tais como cardiopatias, nefropatias, neuropatias e a própria sepse terem sido reportadas como determinantes para diminuição da variabilidade de processos fisiológicos <sup>92-97</sup>. No nosso estudo, foram excluídos pacientes com cardiopatias prévias. No entanto, 4 pacientes tinham IRA secundária à sepse e 2 pacientes tiveram o coma como causa da IRpA. Tais observações também podem ter contribuído para diminuição da variabilidade observada nesses pacientes. Porém, tem sido proposto atualmente o estabelecimento precoce de modalidades espontâneas nesses tipos de pacientes <sup>14</sup> e uma vez que sua variabilidade respiratória é diminuída por diversos fatores, ela poderia ser induzida artificialmente através da PS<sub>variável</sub> por exemplo.

A ansiedade e dor também têm sido relatadas como fatores de estresse adicional aos pacientes internados em UTI <sup>115</sup> e são relacionadas com a diminuição da variabilidade em indivíduos saudáveis. Os pacientes arrolados nesse estudo foram submetidos à sedação leve de forma a manterem-se confortáveis, no entanto episódios de ansiedade e dor foram observados ao longo da execução do protocolo. As drogas usadas durante o protocolo para sedação e analgesia foram morfina, haloperidol e dexmedetomidina pois estudos com uso de midazolam e propofol demonstraram alterações na variabilidade da FC e PA devido aos seus mecanismos de ação no sistema nervoso autônomo <sup>98-100</sup>. O efeito da sedação sobre a variabilidade nesses pacientes também foi controlado com o critério de inclusão de avaliação da sedação pela escala RASS na faixa de -2 a +2.

O disparo do ventilador foi outra variável controlada. Tal necessidade ocorreu pela influência dos ajustes do disparo no esforço do paciente durante a VM. Um estudo comparando a eficácia do sistema de disparo entre vários ventiladores demonstrou que o PB840<sup>®</sup> tem o tempo de liberação do fluxo < 60 ms independente do ajuste de disparo a pressão ou a fluxo <sup>116</sup>. Esse fato mantém o PTP do disparo constante mesmo quando há a diminuição dos níveis de PS <sup>117</sup>. Nesse estudo mantivemos o disparo a fluxo prefixado em 2.5 L/min e não houve episódio de assincronia por disparo ineficaz. Porém, uma vez que a interação paciente-ventilador também depende da associação de outros ajustes como nível de PS, taxa de aceleração do fluxo e critério de ciclagem <sup>55</sup>, o aumento do esforço nos nossos pacientes quando há a diminuição da PS poderia ocorrer por uma ou mais dessas razões. Assim, para controlar essas variáveis, a taxa de aceleração do fluxo foi prefixada em 90% e o critério de ciclagem, que poderia interferir na interação paciente-ventilador, modificando o  $T_i$ , foi prefixado em 25%. Dessa forma, associaríamos a resposta do controle respiratório à PS. No entanto, a taxa de aceleração de fluxo, o critério de ciclagem e principalmente o disparo podem justificar alterações na variabilidade. Esses ajustes são determinados no ventilador e diminuem ou no mínimo alteram a informação da demanda ventilatória secundária à diminuição da PS prejudicando a resposta do controle respiratório e consequentemente a variabilidade do padrão respiratório. Uma vez que o ajuste do disparo no PB840<sup>®</sup> é extremamente eficaz, a facilidade com que o paciente dispara o ventilador pode dificultar a modulação do seu esforço e consequentemente interferir no controle respiratório mesmo alterando-se o nível de PS. Tal limitação não é passível de solução uma vez que a melhora nos sistemas de disparo dos ventiladores é um benefício à sincronia e conforto desses pacientes.

Em relação às variáveis cardíacas, não houve diferença entre seus valores médios tampouco em sua variabilidade. De acordo com Luecke e cols, a FC geralmente não se altera



com a VM <sup>118</sup>, ao contrário da PA que sofre alterações pelas variações da pressão intratorácica, mas esses efeitos são atenuados em modalidades espontâneas <sup>15</sup>. Nesse estudo, não houve diferença na PAM entre os níveis de PS, o que pode ter sido influenciado pela PEEP fixa e pouco elevada em média 6 ( $\pm 1.8$ ) cmH<sub>2</sub>O. Em relação à baixa variabilidade da FC encontrada nesse estudo, uma hipótese para esse resultado é que nesses pacientes a atividade simpática é alta, o que diminui a variabilidade da FC. Isso se deve ao fato desses pacientes apresentarem média da FC no limite superior pois eram jovens e com quadros de inflamação sistêmica durante a internação na UTI. Uma vez que a FC humana é modulada pelas informações que chegam ao sistema nervoso autônomo através de barorreceptores, quimioceptores, receptores atriais, sistema renina-angiotensina-aldosterona e modificações no sistema respiratório <sup>119</sup> formulamos a hipótese de que a própria síndrome de resposta inflamatória sistêmica possa justificar a variabilidade cardíaca baixa que é também uma indicadora de pior prognóstico em doenças graves <sup>120</sup>. É bem estabelecido na literatura que condições graves em pacientes críticos reduzem a variabilidade da FC <sup>4</sup>. É possível também que, nesse estudo, com o coração e pulmão submetidos à pressão positiva, as aferências desses órgãos possam ter influenciado a baixa variabilidade cardíaca. A variabilidade da FC também é determinada pelo acoplamento com o padrão respiratório, especialmente o Ti, fenômeno denominado arritmia sinusal respiratória <sup>121</sup> e uma vez que observamos nesse estudo que a variabilidade do padrão respiratório desses pacientes foi baixa, isso pode ter impactado negativamente a variabilidade da FC. Apesar de relato de correlação entre a FC e sua variabilidade <sup>122</sup>, no nosso estudo essa correlação foi moderada ( $r = -0.4$ ).

Nos nossos pacientes não houve correlação entre as variáveis respiratórias e a sua variabilidade. Uma vez que adição de variabilidade à PS melhorou a função pulmonar e oxigenação em modelo animal <sup>19</sup> correlacionamos o nível de variabilidade do VT encontrado com a PaO<sub>2</sub> sem observar correlação significativa. Da mesma forma, não houve correlação da variabilidade do VT com a PaCO<sub>2</sub> o que indicou nesses pacientes que, o estímulo quimiorreflexo descrito na fisiologia do controle respiratório nesses pacientes parece não ter interferido na regulação do padrão respiratório. No entanto, esse resultado pode ser justificado pelo curto período de tempo para o equilíbrio de gases.

Nesse estudo encontramos que pacientes críticos ventilados em PSV têm pouca variabilidade do padrão respiratório e cardíaco. Então, a avaliação da variabilidade do padrão respiratório como preditora de ajuste de PS não parece ser factível, pelo menos a curto prazo (30 a 40 minutos). No entanto, como já é estabelecido que a adição de variação à PS em modelos animais de LPA mostrou melhora na oxigenação e redistribuição do fluxo sanguíneo

para regiões não dependentes <sup>19</sup>, parece que esses benefícios só ocorrem quando a variabilidade é induzida por um controlador no ventilador que impacta significativamente na variabilidade do padrão respiratório. A aplicação clínica da modalidade PS<sub>variável</sub> ainda não foi avaliada clinicamente em seres humanos. Recentemente ela foi inserida no *software* de um ventilador para utilização em pacientes em VM e futuramente teremos mais informação sobre sua aplicação após realização de ensaios em seres humanos.

## 8 CONCLUSÕES

- 1 - Apesar da diminuição da PS impactar em mudanças significativas no esforço,  $P_{0.1}$ , VT e FR, a variabilidade do padrão respiratório não sofre mudanças significativas;
- 2 - Durante a PSV, esse grupo de pacientes exibiu baixa variabilidade do padrão respiratório;
- 3 - A diminuição da PS nesses pacientes também não alterou significativamente os parâmetros cardíacos e sua variabilidade.
- 4 - O comportamento das médias das variáveis, respiratórias e cardíacas, não alterou o comportamento da variabilidade do padrão respiratório;
- 5 - A baixa variabilidade respiratória observada nesses pacientes não impactou nos gases arteriais.

## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

1. Dar continuidade às avaliações e aumentar a população estudada;
2. Iniciar coleta em outras unidades de terapia intensiva;
3. Associar a coleta dos sinais fisiológicos em ventilação espontânea sem pressão positiva e comparar os resultados com aqueles com pressão positiva;
4. Adicionar variabilidade à PSV em seres humanos.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Funk M, Griffey KA. Relation of gender to the use of cardiac procedures in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1994;74(11):1170-3.
2. Pillow JJ, Musk GC, McLean CM, et al. Variable ventilation improves ventilation and lung compliance in preterm lambs. *Intensive care medicine* 2011;37(8):1352-9.
3. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99 Suppl 1:2466-72.
4. Buchman TG, Stein PK, Goldstein B. Heart rate variability in critical illness and critical care. *Current opinion in critical care* 2002;8(4):311-5.
5. Buchman TG. The community of the self. *Nature* 2002;420(6912):246-51.
6. Annane D, Trabold F, Sharshar T, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160(2):458-65.
7. Morris JA, Jr., Norris PR, Ozdas A, et al. Reduced heart rate variability: an indicator of cardiac uncoupling and diminished physiologic reserve in 1,425 trauma patients. *The Journal of trauma* 2006;60(6):1165-73; 73-4.
8. Suki B. Fluctuations and power laws in pulmonary physiology. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166(2):133-7.
9. Samoilov MS, Price G, Arkin AP. From fluctuations to phenotypes: the physiology of noise. *Science's STKE* 2006;(366):re17.
10. Suki B, Alencar AM, Sujeer MK, et al. Life-support system benefits from noise. *Nature* 1998;393(6681):127-8.
11. 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. *Critical care medicine* 2000;28(7):2457-64.
12. Boker A, Haberman CJ, Girling L, et al. Variable ventilation improves perioperative lung function in patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy. *Anesthesiology* 2004;100(3):608-16.
13. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159(4 Pt 1):1241-8.
14. Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164(1):43-9.
15. Putensen C, Hering R, Wrigge H. Controlled versus assisted mechanical ventilation. *Current opinion in critical care* 2002;8(1):51-7.
16. Dembinski R, Max M, Bensberg R, Rossaint R, Kuhlen R. Pressure support compared with controlled mechanical ventilation in experimental lung injury. *Anesthesia and analgesia* 2002;94(6):1570-6, table of contents.
17. MacIntyre NR. Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 1986;89(5):677-83.
18. Brochard L. Pressure support level before extubation. *Chest* 1994;106(6):1932.

19. Gama de Abreu M, Spieth PM, Pelosi P, et al. Noisy pressure support ventilation: a pilot study on a new assisted ventilation mode in experimental lung injury. *Critical care medicine* 2008;36(3):818-27.
20. Burns SM. Pulmonary critical care in the United States of America: a complex issue. *Intensive Crit Care Nurs* 2009;25(1):1-3.
21. Carbery C. Basic concepts in mechanical ventilation. *Journal of perioperative practice* 2008;18(3):106-14.
22. Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *The New England journal of medicine* 2001;344(26):1986-96.
23. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161(5):1450-8.
24. Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet* 1953;1(6749):37-41.
25. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2(7511):319-23.
26. Tobin MJ. Mechanical ventilation. *The New England journal of medicine* 1994;330(15):1056-61.
27. Bekos V, Marini JJ. Monitoring the mechanically ventilated patient. *Critical care clinics* 2007;23(3):575-611.
28. Kirby RR, Perry JC, Calderwood HW, Ruiz BC, Lederman DS. Cardiorespiratory effects of high positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology* 1975;43(5):533-9.
29. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *The American review of respiratory disease* 1988;137(5):1159-64.
30. Adams AB, Simonson DA, Dries DJ. Ventilator-induced lung injury. *Respiratory care clinics of North America* 2003;9(3):343-62.
31. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive care medicine* 1992;18(6):319-21.
32. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 2002;96(4):795-802.
33. Dreyfuss D, Martin-Lefevre L, Saumon G. Hyperinflation-induced lung injury during alveolar flooding in rats: effect of perfluorocarbon instillation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159(6):1752-7.
34. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003;361(9354):332-40.
35. Dreyfuss D, Saumon G. What is the mechanism of pulmonary edema during high volume ventilation? *The American review of respiratory disease* 1991;143(5 Pt 1):1198-200.
36. Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive care medicine* 1992;18(3):139-41.
37. 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. *The New England journal of medicine* 2000;342(18):1301-8.
38. Plataki M, Hubmayr RD. The physical basis of ventilator-induced lung injury. *Expert review of respiratory medicine* 2010;4(3):373-85.
39. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respiratory care* 2005;50(5):646-59.

40. Chatburn RL. *Fundamentals of Mechanical Ventilation*. First ed. Cleveland Heights: Mandu Press Ltd.; 2003.
41. Chen K, Sternbach GL, Fromm RE, Jr., Varon J. Mechanical ventilation: past and present. *The Journal of emergency medicine* 1998;16(3):453-60.
42. Putensen C, Muders T, Varelmann D, Wrigge H. The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Current opinion in critical care* 2006;12(1):13-8.
43. Putensen C, Rasanen J, Lopez FA. Interfacing between spontaneous breathing and mechanical ventilation affects ventilation-perfusion distributions in experimental bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151(4):993-9.
44. Cereda M, Foti G, Marcora B, et al. Pressure support ventilation in patients with acute lung injury. *Critical care medicine* 2000;28(5):1269-75.
45. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375(9713):475-80.
46. Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: part 1: respiratory muscle function during critical illness. *Respiratory care* 2011;56(2):181-9.
47. Hering R, Viehofer A, Berg A, et al. Weight loss of respiratory muscles during mechanical ventilation. *Intensive care medicine* 2003;29(9):1612.
48. Futier E, Constantin JM, Combaret L, et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Critical care (London, England)* 2008;12(5):R116.
49. Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974;41(3):242-55.
50. Carvalho CRR, Franca SA, Okamoto VN. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. *Jornal de Pneumologia* 2007;33(Suplemento 2):1-150.
51. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;150(4):896-903.
52. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *The New England journal of medicine* 1995;332(6):345-50.
53. Brochard L. Inspiratory pressure support. *European journal of anaesthesiology* 1994;11(1):29-36.
54. MacIntyre NR, Ho LI. Effects of initial flow rate and breath termination criteria on pressure support ventilation. *Chest* 1991;99(1):134-8.
55. Sassoon C. Triggering of the ventilator in patient-ventilator interactions. *Respiratory care* 2011;56(1):39-51.
56. Chiumello D, Pelosi P, Taccone P, Slutsky A, Gattinoni L. Effect of different inspiratory rise time and cycling off criteria during pressure support ventilation in patients recovering from acute lung injury. *Critical care medicine* 2003;31(11):2604-10.
57. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive care medicine* 2006;32(10):1515-22.
58. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, et al. Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest* 2004;126(3):851-9.
59. Aliverti A, Dellaca RL, Lotti P, et al. Influence of expiratory flow-limitation during exercise on systemic oxygen delivery in humans. *European journal of applied physiology* 2005;95(2-3):229-42.

60. Aliverti A, Carlesso E, Dellaca R, et al. Chest wall mechanics during pressure support ventilation. *Critical care (London, England)* 2006;10(2):R54.
61. Foti G, Cereda M, Banfi G, Pelosi P, Fumagalli R, Pesenti A. End-inspiratory airway occlusion: a method to assess the pressure developed by inspiratory muscles in patients with acute lung injury undergoing pressure support. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;156(4 Pt 1):1210-6.
62. Alberti A, Gallo F, Fongaro A, Valenti S, Rossi A. P0.1 is a useful parameter in setting the level of pressure support ventilation. *Intensive care medicine* 1995;21(7):547-53.
63. Conti G, Antonelli M, Arzano S, Gasparetto A. Measurement of occlusion pressures in critically ill patients. *Critical care (London, England)* 1997;1(3):89-93.
64. Chiumello D, Pelosi P, Croci M, Bigatello LM, Gattinoni L. The effects of pressurization rate on breathing pattern, work of breathing, gas exchange and patient comfort in pressure support ventilation. *Eur Respir J* 2001;18(1):107-14.
65. Tassaux D, Gainnier M, Battisti A, Jolliet P. Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172(10):1283-9.
66. Mireles-Cabodevila E, Diaz-Guzman E, Heresi GA, Chatburn RL. Alternative modes of mechanical ventilation: a review for the hospitalist. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2009;76(7):417-30.
67. Bigatello LM, Nishimura M, Imanaka H, Hess D, Kimball WR, Kacmarek RM. Unloading of the work of breathing by proportional assist ventilation in a lung model. *Critical care medicine* 1997;25(2):267-72.
68. Pertab D. Principles of mechanical ventilation--a critical review. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)* 2009;18(15):915-8.
69. Wysocki M, Richard JC, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Critical care medicine* 2002;30(2):323-9.
70. Laghi F, Topeli A, Tobin MJ. Does resistive loading decrease diaphragmatic contractility before task failure? *J Appl Physiol* 1998;85(3):1103-12.
71. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive care medicine* 2008;34(11):2010-8.
72. Navalesi P, Costa R. New modes of mechanical ventilation: proportional assist ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, and fractal ventilation. *Current opinion in critical care* 2003;9(1):51-8.
73. Lefevre GR, Kowalski SE, Girling LG, Thiessen DB, Mutch WA. Improved arterial oxygenation after oleic acid lung injury in the pig using a computer-controlled mechanical ventilator. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;154(5):1567-72.
74. Beda A, Spieth PM, Handzsj T, et al. A novel adaptive control system for noisy pressure-controlled ventilation: a numerical simulation and bench test study. *Intensive care medicine* 2010;36(1):164-8.
75. Boker A, Graham MR, Walley KR, et al. Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;165(4):456-62.
76. Mutch WA, Eschun GM, Kowalski SE, Graham MR, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2000;84(2):197-203.

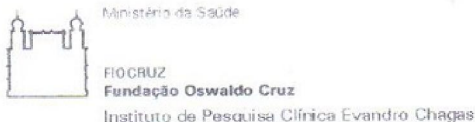


77. West BJ, Griffin LA, Frederick HJ, Moon RE. The independently fractal nature of respiration and heart rate during exercise under normobaric and hyperbaric conditions. *Respiratory physiology & neurobiology* 2005;145(2-3):219-33.
78. McNamee JE. Fractal perspectives in pulmonary physiology. *J Appl Physiol* 1991;71(1):1-8.
79. Hedenstierna G, Tokics L, Strandberg A, Lundquist H, Brismar B. Correlation of gas exchange impairment to development of atelectasis during anaesthesia and muscle paralysis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1986;30(2):183-91.
80. Dejours P, Puccinelli R, Armand J, Dicharry M. Breath-to-breath variations of pulmonary gas exchange in resting man. *Respiration physiology* 1966;1(3):265-80.
81. Tobin MJ, Mador MJ, Guenther SM, Lodato RF, Sackner MA. Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1988;65(1):309-17.
82. Ulanowicz RE, Wolff WF. Nature is not uniform. *Mathematical biosciences* 1992;112(1):185.
83. Spieth PM, Carvalho AR, Guldner A, et al. Effects of different levels of pressure support variability in experimental lung injury. *Anesthesiology* 2009;110(2):342-50.
84. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;165(3):366-71.
85. Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;179(8):684-93.
86. Mutch WA, Harms S, Ruth Graham M, Kowalski SE, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162(1):319-23.
87. Arold SP, Suki B, Alencar AM, Lutchen KR, Ingenito EP. Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs. *American journal of physiology* 2003;285(2):L370-5.
88. Mutch WA, Graham MR, Girling LG, Brewster JF. Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia. *Respiratory research* 2005;6:41.
89. Bien MY, Hseu SS, Yien HW, et al. Breathing pattern variability: a weaning predictor in postoperative patients recovering from systemic inflammatory response syndrome. *Intensive care medicine* 2004;30(2):241-7.
90. Vallverdu M, Tibaduisa O, Claria F, et al. Information flow to assess cardiorespiratory interactions in patients on weaning trials. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:1462-5.
91. Bien MY, Shui Lin Y, Shih CH, et al. Comparisons of predictive performance of breathing pattern variability measured during T-piece, automatic tube compensation, and pressure support ventilation for weaning intensive care unit patients from mechanical ventilation. *Critical care medicine* 2011;39(10):2253-62.
92. Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(2):700-9.
93. Aoki S, Ohtsuki T, Hosomi N, et al. Blood pressure variability and prognosis in acute ischemic stroke with vascular compression on the rostral ventrolateral medulla (RVLM). *Hypertens Res* 2011;34(5):617-22.
94. Middeke M. Blood pressure variability. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946);136(46):2361-6.
95. Papadogiannis DE, Protogerou AD. Blood pressure variability: a confounder and a cardiovascular risk factor. *Hypertens Res* 2011;34(2):162-3.

96. Fluckiger L, Boivin JM, Quilliot D, Jeandel C, Zannad F. Differential effects of aging on heart rate variability and blood pressure variability. *The journals of gerontology* 1999;54(5):B219-24.
97. Gunther A, Salzmann I, Nowack S, et al. Heart rate variability - a potential early marker of sub-acute post-stroke infections. *Acta neurologica Scandinavica*. 2011 Nov 25. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01626.x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22118023.
98. Win NN, Fukayama H, Kohase H, Umino M. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesthesia and analgesia* 2005;101(1):97-102
99. Robinson BJ, Buyck HC, Galletly DC. Effect of propofol on heart rate, arterial pressure and digital plethysmograph variability. *British journal of anaesthesia* 1994;73(2):167-73.
100. Galletly DC, Buckley DH, Robinson BJ, Corfiatis T. Heart rate variability during propofol anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 1994;72(2):219-20.
101. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270(24):2957-63.
102. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* 1996;22(7):707-10.
103. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved Technique for Estimating Pleural Pressure from Esophageal Balloons. *J Appl Physiol* 1964;19:207-11.
104. Perrigault PF, Pouzeratte YH, Jaber S, et al. Changes in occlusion pressure (P0.1) and breathing pattern during pressure support ventilation. *Thorax* 1999;54(2):119-23.
105. Iotti G, Braschi A, Galbusera C. P0.1, breathing pattern and pressure support ventilation. *Intensive care medicine* 1996;22(10):1131-2.
106. Amoateng-Adjepong Y, Jacob BK, Ahmad M, Manthous CA. The effect of sepsis on breathing pattern and weaning outcomes in patients recovering from respiratory failure. *Chest* 1997;112(2):472-7.
107. Caminal P, Mateu J, Vallverdu M, Giraldo B, Benito S, Voss A. Estimating respiratory pattern variability by symbolic dynamics. *Methods of information in medicine* 2004;43(1):22-5.
108. Benchetrit G. Breathing pattern in humans: diversity and individuality. *Respiration physiology* 2000;122(2-3):123-9.
109. Vallverdu M, Tibaduisa O, Hoyer D, Giraldo B, Benito S, Caminal P. Analysis of the nonlinear autodependencies of respiratory pattern in patients on weaning trials. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004;1:542-5.
110. Kuratomi Y, Okazaki N, Ishihara T, Arai T, Kira S. Variability of breath-by-breath tidal volume and its characteristics in normal and diseased subjects. *Ventilatory monitoring with electrical impedance pneumography*. *Japanese journal of medicine* 1985;24(2):141-9.
111. Mangin L, Fiamma MN, Straus C, et al. Source of human ventilatory chaos: lessons from switching controlled mechanical ventilation to inspiratory pressure support in critically ill patients. *Respiratory physiology & neurobiology* 2008;161(2):189-96.
112. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Effect of elastic loading on variational activity of breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155(4):1341-8.
113. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Effect of resistive loading on variational activity of breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157(6 Pt 1):1756-63.

114. Giraldo BFC, J. Benito, S. Caminal, P. Effect of pressure support ventilation on the respiratory pattern variability. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE 2003;1:4.
115. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Critical care medicine* 2006;34(6):1691-9.
116. Thille AW, Lyazidi A, Richard JC, Galia F, Brochard L. A bench study of intensive-care-unit ventilators: new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators. *Intensive care medicine* 2009;35(8):1368-76.
117. Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Effects of the flow waveform method of triggering and cycling on patient-ventilator interaction during pressure support. *Intensive care medicine* 2003;29(11):1950-9.
118. Luecke T, Pelosi P, Quintel M. [Haemodynamic effects of mechanical ventilation]. *Der Anaesthetist* 2007;56(12):1242-51.
119. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical & biological engineering & computing* 2006;44(12):1031-51.
120. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24(2):205-17.
121. Buchner T, Petelczyc M, Zebrowski JJ, et al. On the nature of heart rate variability in a breathing normal subject: a stochastic process analysis. *Chaos* (Woodbury, NY 2009;19(2):028504.
122. Coumel P, Maison-Blanche P, Catuli D. Heart rate and heart rate variability in normal young adults. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1994;5(11):899-911.

Anexo 1 – Folha de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e adendo ao projeto submetido ao CEP do IPEC/FIOCRUZ



Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO – 032/2010**

**Protocolo 0005.0.009.000-10**

**1. Identificação:**

**Título do Projeto:** "Ventilação Biologicamente Variável: Avaliação de um Novo Modo Ventilatório em Pacientes sob Ventilação Mecânica Controlada".

**Pesquisador Responsável:** Fernando Augusto Bozza.

**Instituição Responsável:** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz.

**Data de Apresentação ao CEP:** 08/02/2010.

**2. Sumário:**

Uma vez visto que a VBV melhora a função pulmonar em estudos experimentais, o presente projeto objetiva avaliar os efeitos da ventilação biologicamente variável em modo controlado sobre as propriedades mecânicas do sistema respiratório, oxigenação e repercussões hemodinâmicas em pacientes ventilados mecanicamente. Pretende-se, no âmbito deste projeto, avaliar também aspectos de proteção no que tange à inflamação pulmonar a partir da medição de mediadores pró-inflamatórios durante a aplicação da VBV em relação às estratégias ventilatórias normalmente aplicadas na prática clínica. Este estudo tem como implicações futuras: 1) desenvolver um modo ventilatório que otimize as trocas gasosas e as propriedades mecânicas do sistema respiratório com repercussões hemodinâmicas mais similares às fisiologias; 2) desenvolver um modo ventilatório que contemple a proteção pulmonar em relação ao stress mecânico relacionado às estratégias ventilatórias normalmente aplicadas na prática clínica; 3) contribuir para elucidação da interação cardiopulmonar durante a VBV. Trata-se de um estudo experimental, do tipo ensaio randomizado, não cego e pareado, que será realizado na unidade de terapia intensiva (UTI) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ). Serão selecionados trinta (30) pacientes ventilados mecanicamente em modo estritamente controlado.

**3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).**

Projeto com delineamento adequado. A população alvo é admitida na UTI gravemente enferma ou ainda sob efeito de sedação, o que limitaria a obtenção do consentimento informado. Sendo assim, termos de consentimento serão obtidos de familiares dos pacientes antes da inclusão no estudo. Os pesquisadores envolvidos garantem a confidencialidade dos resultados individuais e comprometem-se a divulgá-los apenas em comunicações científicas. Para o desenvolvimento deste estudo serão utilizados recursos dos laboratórios envolvidos à pesquisa contemplados pelo edital universal CNPq e PRONEX.

**4. Diligências:**

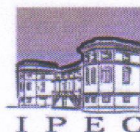
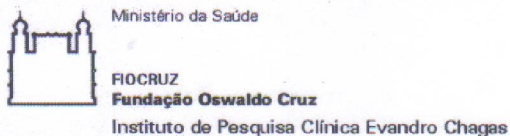
Sim. Foram satisfeitas.

**5. Parecer: APROVADO.**

**Data:** 16 de junho de 2010.

**Assinatura do Coordenador:**

*Lea Camillo-Coura*  
Dr.ª Lea Camillo-Coura  
Coordenadora do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
FIOCRUZ



Rio de Janeiro, 11 de julho de 2011.

Do: Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC

Para: Dr. Fernando Augusto Bozza

ERRATA

Prezado Dr. Bozza,

Em relação ao projeto **“Ventilação Biologicamente Variável: Avaliação de um Novo Modo Ventilatório em Pacientes sob Ventilação Mecânica Controlada”**, aprovado por este Comitê em 23/08/2010, acusamos o recebimento em 23/08/2010 de uma complementação ao projeto original, em função do Seminário Científico de Mestrado I da Pós-Graduação do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Ipec/Fiocruz da aluna Mônica Rodrigues da Cruz.

Informamos, ainda, a alteração do título para:

**“Ventilação Variável: Avaliação de um Novo Modo Ventilatório em Pacientes sob Ventilação Mecânica”**.

Onde se lê: aprovado por este Comitê em 23/08/2010;

Leia-se: aprovado por este Comitê em 16/06/2010.

Atenciosamente,

Dr.<sup>a</sup> Léa Camillo-Coura  
Coordenadora do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
IPEC / FIOCRUZ

## Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Título: Ventilação Variável: Avaliação de um Novo Modo Ventilatório em Pacientes Submetidos à Ventilação Mecânica.

### ***Justificativa e objetivos***

Durante a respiração com aparelhos o padrão respiratório é bastante diferente daquele observado quando o paciente respira espontaneamente. O presente estudo pretende avaliar se a restituição do padrão de respiração espontânea durante a respiração com aparelhos resulta em maiores benefícios para função pulmonar.

### ***Proposta do Estudo***

O Sr(a) \_\_\_\_\_ está sendo convidado a participar deste estudo, para estudar os efeitos pulmonares da ventilação em pacientes sob ventilação mecânica controlada com a restituição do padrão de ventilação espontânea.

### ***Explicação dos Procedimentos***

Para a realização do procedimento, os pacientes sob ventilação artificial com ajuda de aparelhos, terão as medidas da sua respiração gravadas em um computador para realização do estudo. O computador será ligado ao aparelho da respiração e reproduzirá uma forma de respiração mais parecida ao normal (padrão de respiração espontânea sem aparelhos). As medidas serão realizadas em cerca de 120 minutos, período durante o qual os pacientes estarão sendo acompanhados ininterruptamente pelo médico plantonista, independentemente do pesquisador que realizará as medidas. Para analisarmos o esforço do paciente para respirar será colocada uma sonda junto daquela utilizada para alimentação, passando pela narina até o esôfago. Serão coletadas amostras de sangue (cada uma de 0,5 ml) no início, durante e ao final da realização do protocolo.

### ***Benefícios***

O paciente ou seu representante legal ou procurador, não terá benefício direto, mas este estudo poderá ajudar a entender melhor os fenômenos ligados às alterações pulmonares das estratégias ventilatórias freqüentemente empregadas em terapia intensiva e futuramente contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias ventilatórias.

### ***Desconfortos e Riscos***

O procedimento de forma alguma provocará desconforto, pois o paciente estará sedado, sendo programado para não provocar riscos adicionais à saúde. Além disso, o equipamento possui sistema de segurança para desligar a conexão entre o computador e o aparelho da respiração retornando o controle estabelecido pelo médico que acompanhará o procedimento ininterruptamente. A introdução da sonda para análise do esforço respiratório não é um procedimento de rotina para a maioria dos pacientes, entretanto, não acrescentará riscos à saúde do paciente. Os resultados obtidos serão utilizados em pesquisas nessa instituição, no Programa de Engenharia Biomédica e no Laboratório de Fisiologia da Respiração da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

#### ***Participação voluntária no estudo***

A participação neste estudo é voluntária. O representante legal ou o paciente poderá recusar-se a participar, bem como cancelar sua participação a qualquer momento do estudo. Esta decisão não afetará de nenhuma maneira os cuidados médicos oferecidos aos pacientes internados na instituição.

#### ***Tratamento Médico em Caso de Danos***

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Caso não deseje autorizar a sua participação no estudo, não haverá qualquer restrição ou mudança no tratamento planejado previamente pela equipe médica e a você oferecido.

#### ***Custeio***

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação nesse estudo.

#### ***Confidencialidade***

A publicação dos resultados desta pesquisa, em parte ou no seu todo e em qualquer das Instituições participantes não identificará os pacientes envolvidos, preservando totalmente sua identidade.

#### ***Em caso de dúvidas***

Em caso de dúvidas sobre o estudo, por favor, telefone para a Dra. Denise Medeiros ou Dr. Fernando Bozza nos telefones 3865-9620 ou 38659580.

#### **Consentimento para a participação no estudo**

A sua assinatura significa que você leu este formulário ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação no estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura (Paciente)

\_\_\_\_\_  
Data

Se o paciente não é capaz de consentir:

A sua assinatura, como representante legal do paciente, significa que você leu este formulário ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação do paciente no estudo.

\_\_\_\_\_ não é capaz de dar o seu consentimento.

Nome do Paciente (em letra de forma)

\_\_\_\_\_  
Nome do Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Grau de parentesco com o paciente ( letra de forma)

\_\_\_\_\_  
Assinatura (Representante legal)

\_\_\_\_\_  
Data



### Anexo 3 – Escala de RASS (ESCALA DE SEDAÇÃO E AGITAÇÃO DE RICHMOND)

Pontos	Classificação	Descrição
+4	Agressivo	Violento; perigoso.
+3	Muito agitado	Conduta agressiva; remoção de tubos ou cateteres.
+2	Agitado	Movimentos sem coordenação freqüentes.
+1	Inquieto	Ansioso, mas sem movimentos agressivos ou vigorosos.
0	Alerto, calmo	
-1	Sonolento	Não se encontra totalmente alerta, mas tem o despertar sustentado ao som da voz (> 10 seg).
-2	Sedação leve	Acorda rapidamente e faz contato visual com o som da voz (<10 seg).
-3	Sedação moderada	Movimento ou abertura dos olhos ao som da voz (mas sem contato visual).
-4	Sedação profunda	Não responde ao som da voz, mas movimenta ou abre os olhos com estimulação física.
-5	Incapaz de ser despertado	Não responde ao som da voz ou ao estímulo físico.



Anexo 5 – Escore SOFA (*SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE*)

	0	1	2	3	4
Respiratório (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Cardiovascular	PAM > 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina < 5 ou Dobutamina	Dopa > 5 ou Nora ou Adrenalina < 0,1	Noradrenalina > 0,1 ou Adrenalina > 0,1
Hematológico (plaquetas x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Renal (creatinina sérica ou oligúria)	< 1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 3,4	3,5 a 4,9 ou diurese <500 ml/dia	> 5,0 ou diurese <200 ml/dia
Hepático (bilirrubinas mg/dl)	< 1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 5,9	6,0 a 11,9	> 12
Neurológico (escala de coma de Glasgow)	15	13-14	10-12	6-9	< 6

## Anexo 6 – Ficha do protocolo experimental

Nº Experimento		<b>Observações:</b>
Data		
Hora		
Peso-Ideal		
Idade		
Tempo de Ventilação Mecânica (d)		
Causa da IRpA		
Atual relação P/F		
Diagnósticos: 1) _____ 2) _____ 3) _____		
Parâmetros Ventilatórios: PS: _____ F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> : _____ V <sub>T</sub> = _____ FR= _____ PEEP = _____ I:E = _____ Fluxo = _____ V <sub>E</sub> = _____		
Gasometria Arterial do dia: pH= _____ PaCO <sub>2</sub> = _____ PaO <sub>2</sub> = _____ HCO <sub>3</sub> = _____ BE = _____ SO <sub>2</sub> = _____ Lactato= _____ SvO <sub>2</sub> = _____		
Sedação : _____ RASS: _____		
Prognóstico e risco de morte: SAPS II = _____ Probabilidade óbito= _____ SOFA: TOTAL = _____		
<b>Peso ideal:</b> <b>Mulheres</b> = 45,5 + 0,91 (altura - 152) <b>Homens</b> = 50,5 + 0,91 (altura - 152)		

## Anexo 7 – Planilha de coleta de dados

Paciente:

Data:

VM baseline: PS=\_\_\_ FiO<sub>2</sub>=\_\_\_ PEEP=\_\_\_ Ciclagem=\_\_\_ Tempo de subida=\_\_\_

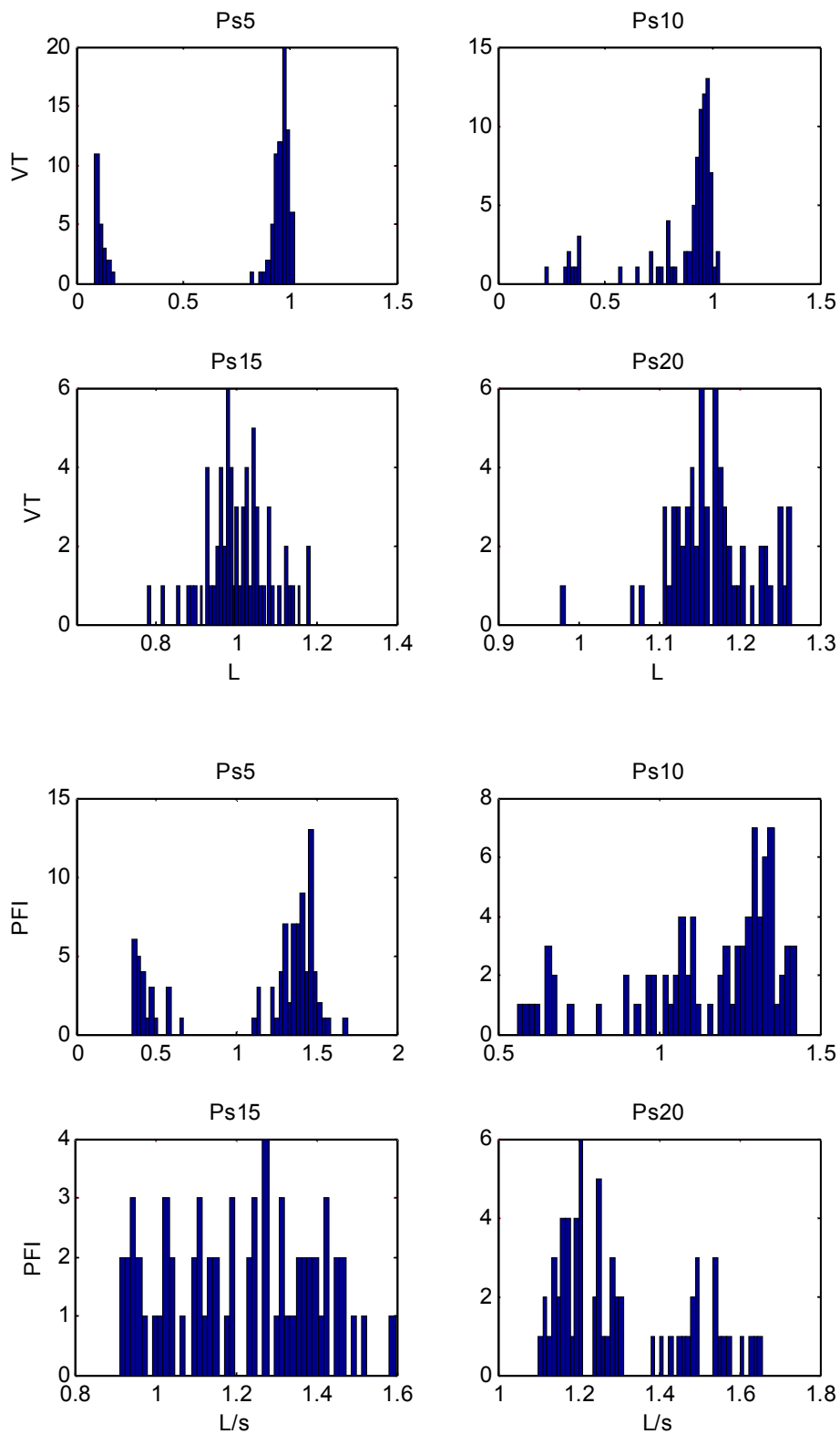
Gasometria arterial:

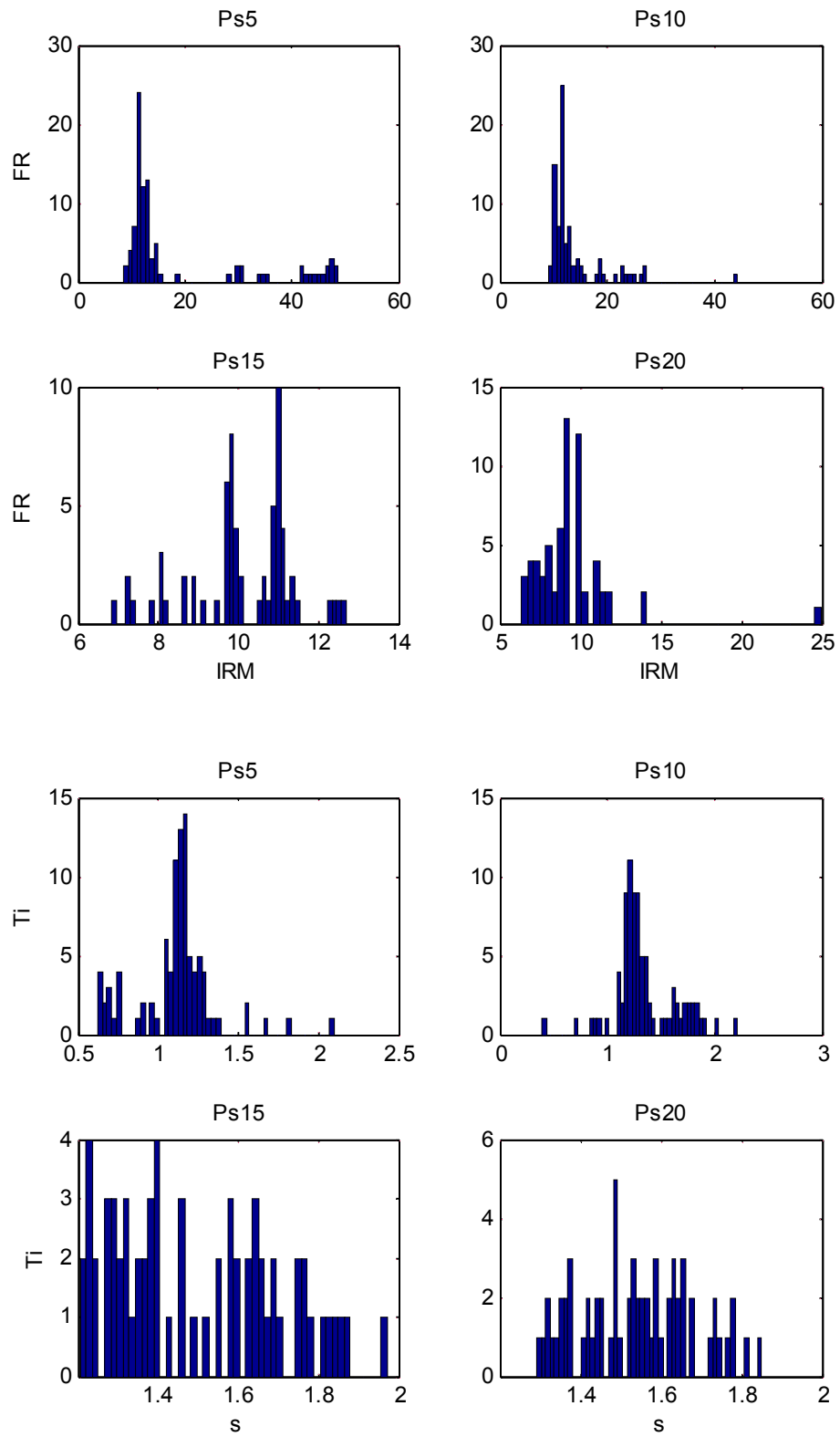
	PS 20	PS 15	PS 10	PS 5
pH				
pCO <sub>2</sub>				
PO <sub>2</sub>				
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>				
BE				
SO <sub>2</sub>				

	Baseline	PS 20	PS 15	PS 10	PS 5	PS 20
FC (bpm)						
PAM (mmHg)						
PAS (mmHg)						
PAD (mmHg)						
VM (L/min)						
VC (ml)						
FR (rpm)						
P <sub>0.1</sub>						

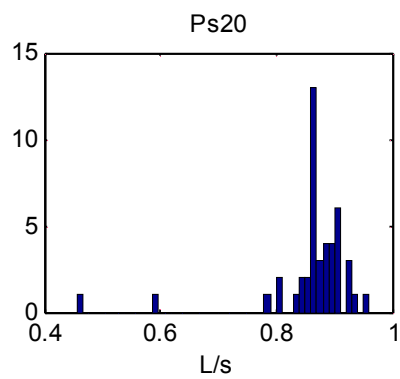
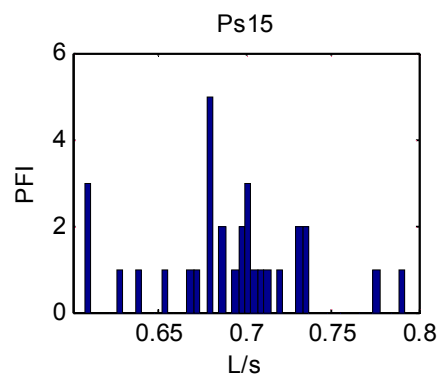
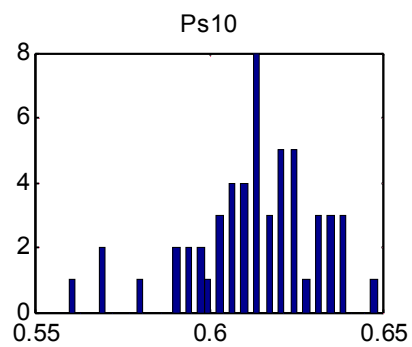
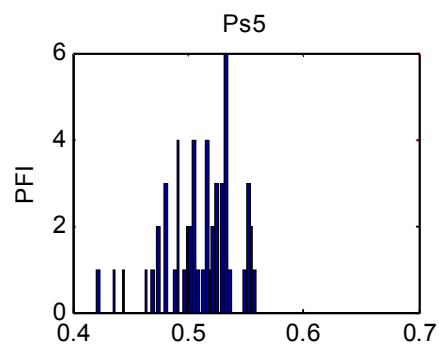
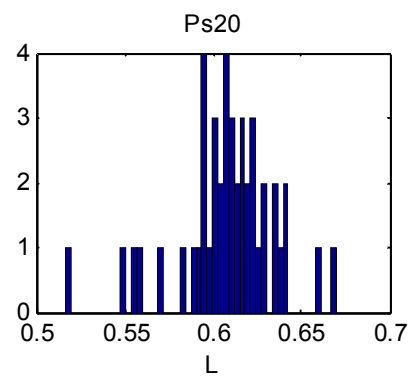
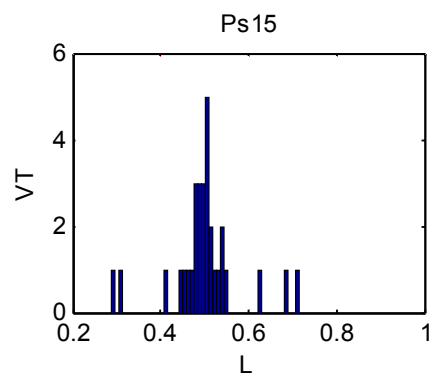
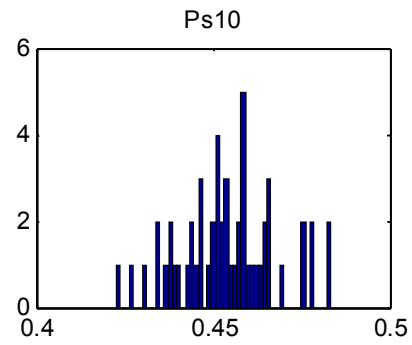
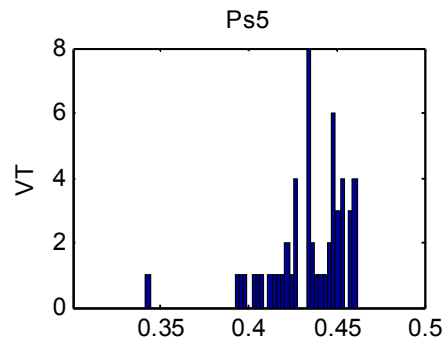
## Anexo 8 – Histogramas das variáveis do padrão respiratório dos pacientes estudados

## Paciente 1

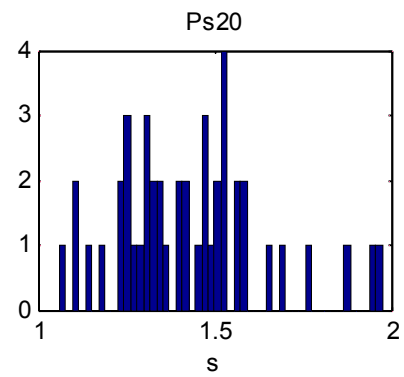
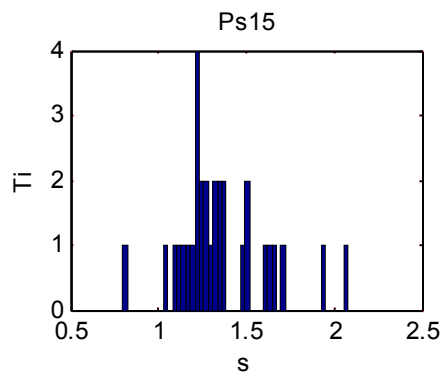
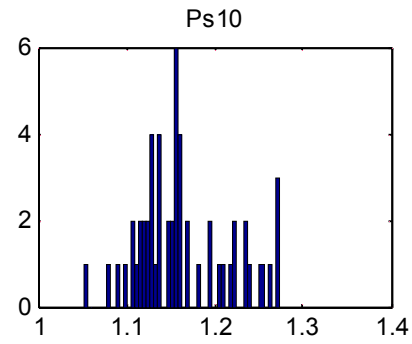
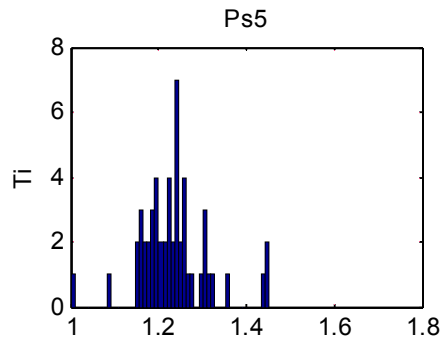
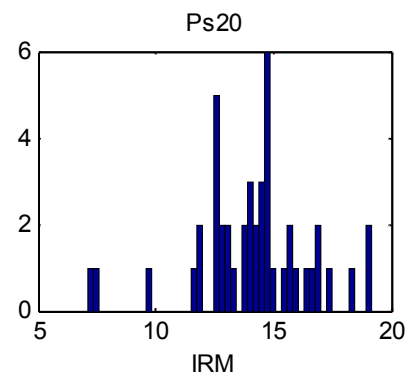
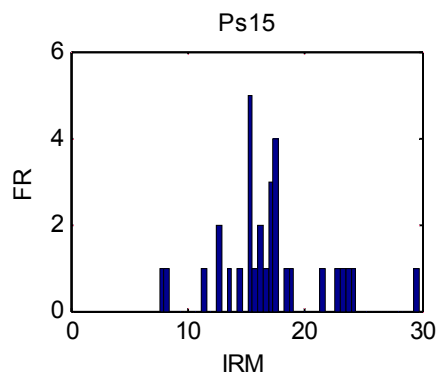
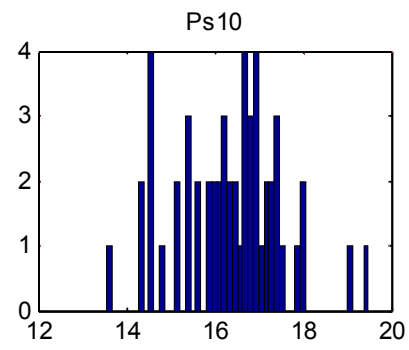
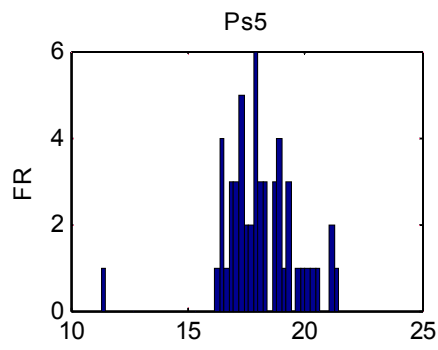




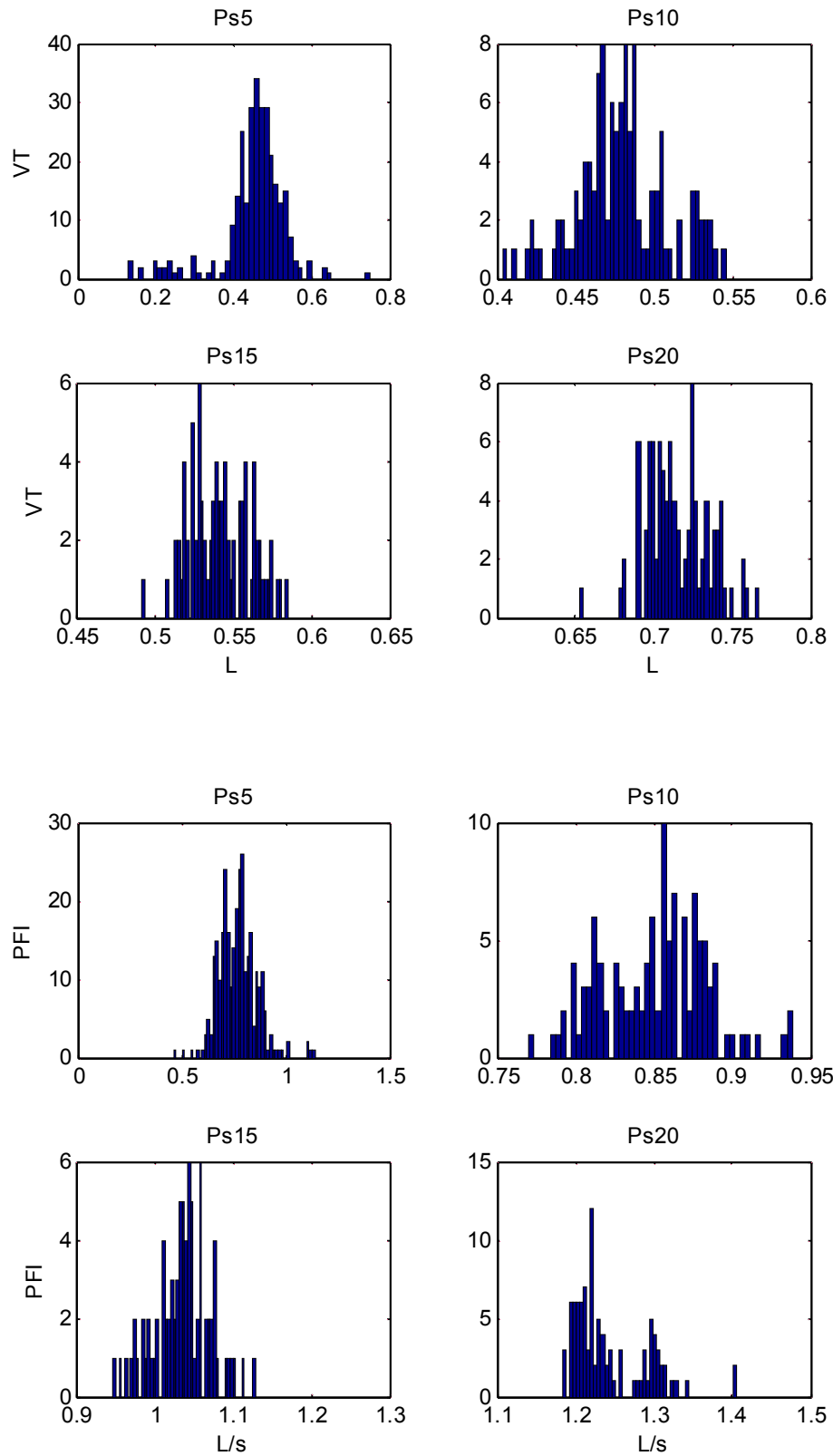
## Paciente 2

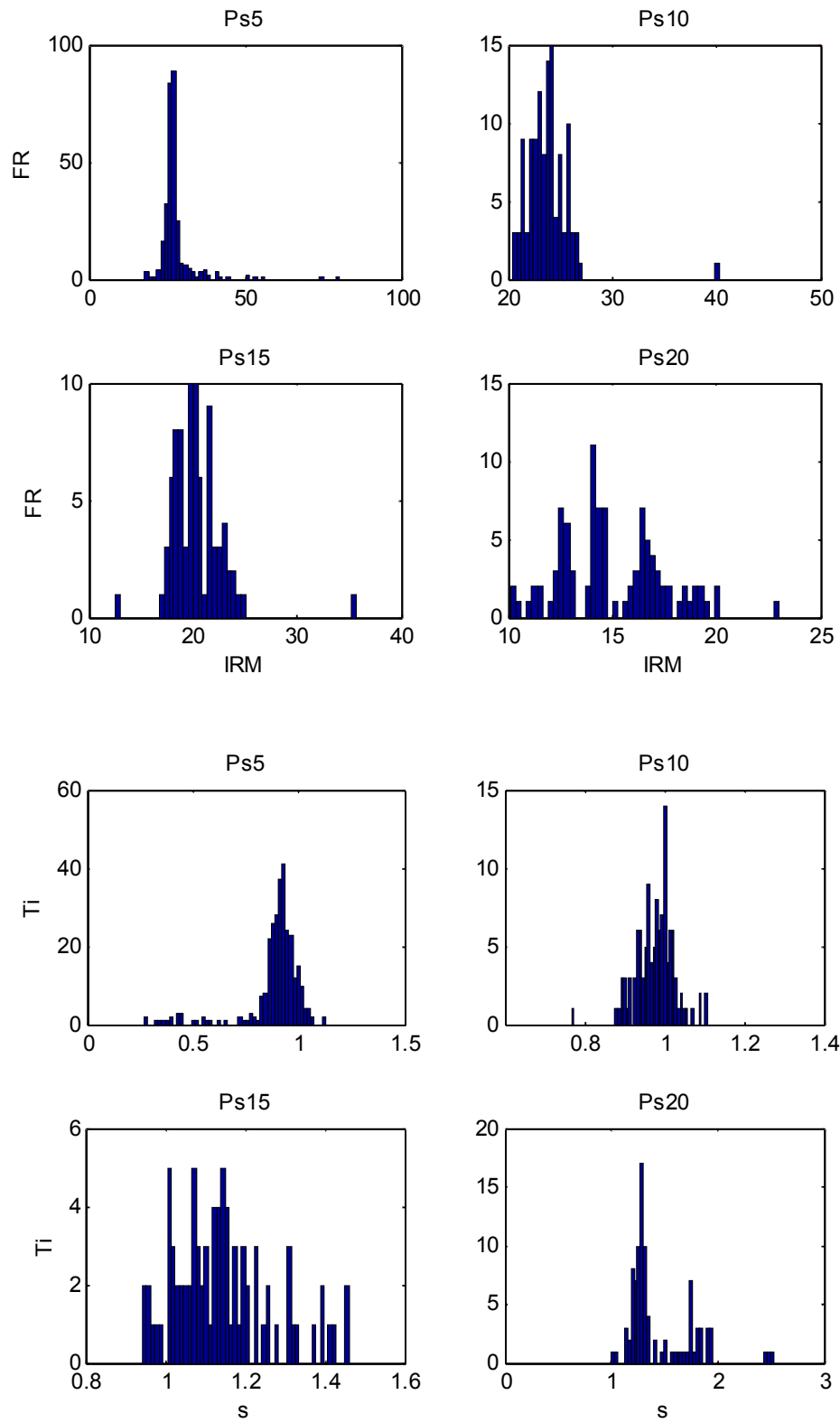




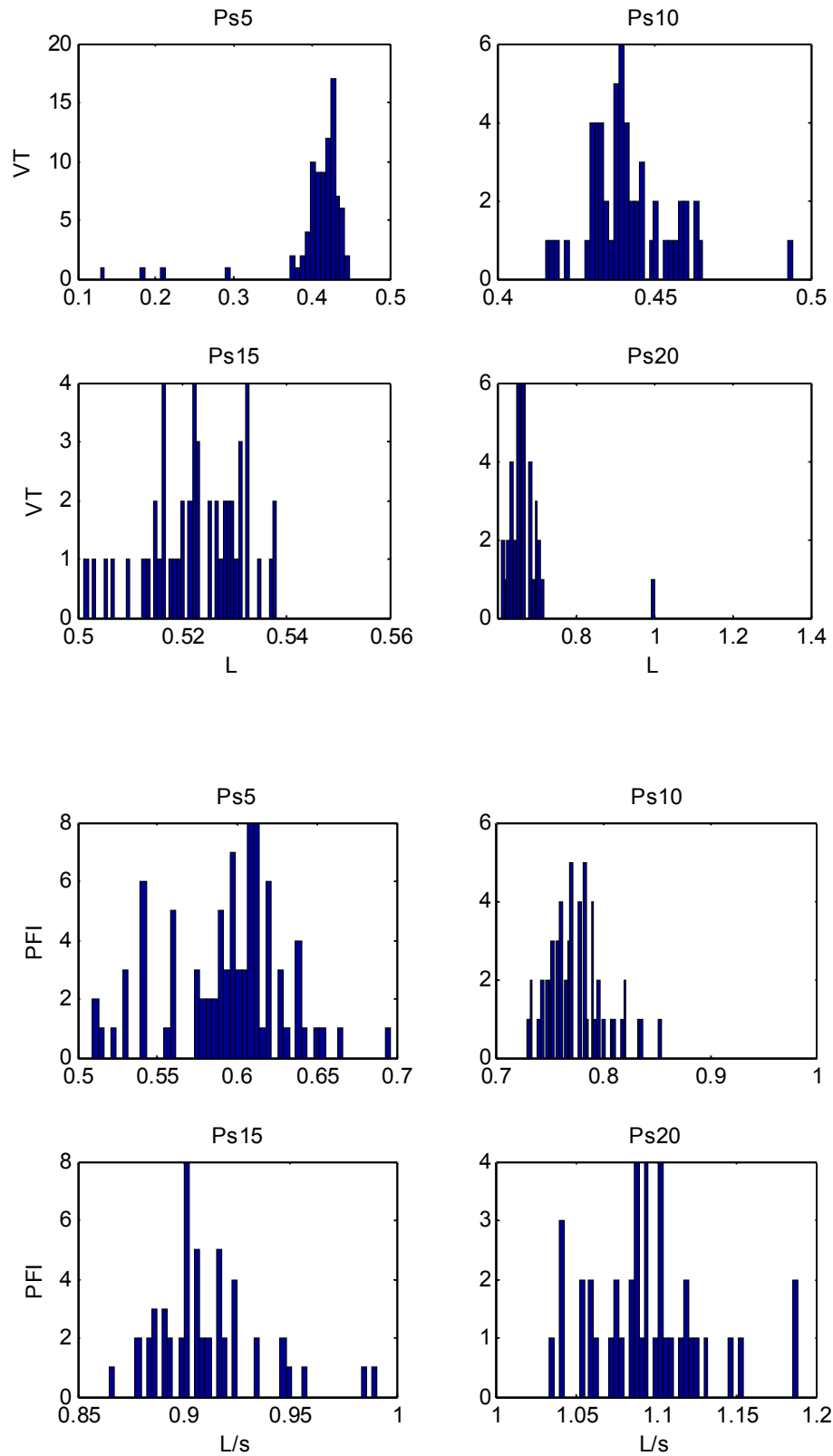


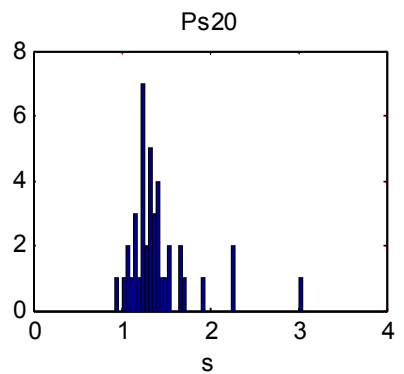
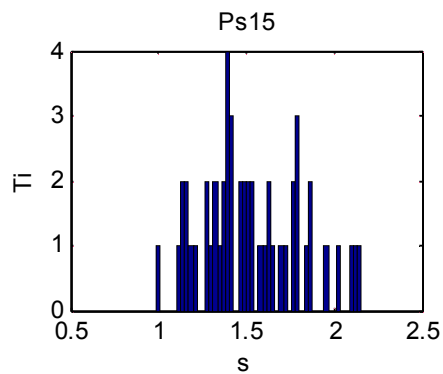
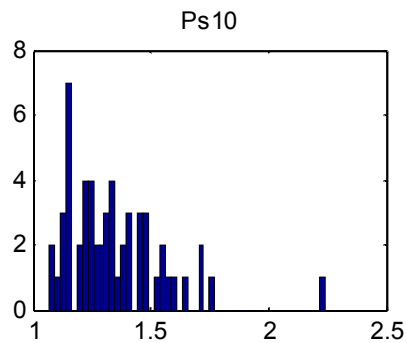
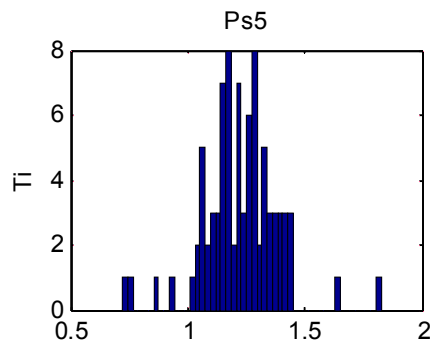
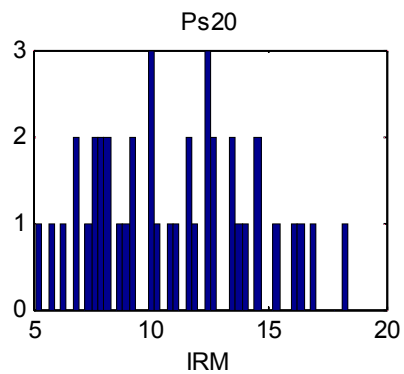
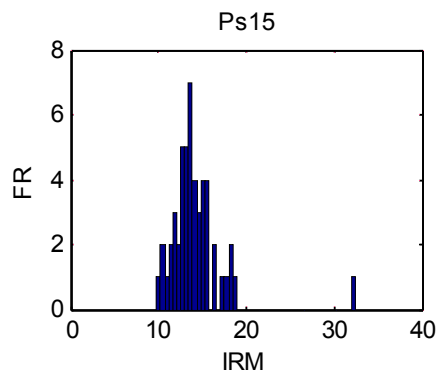
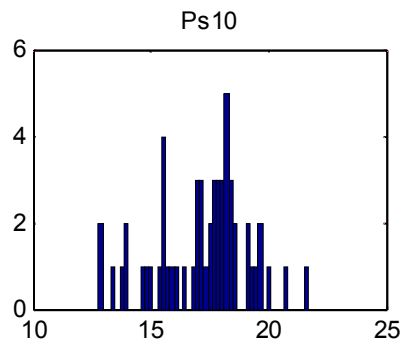
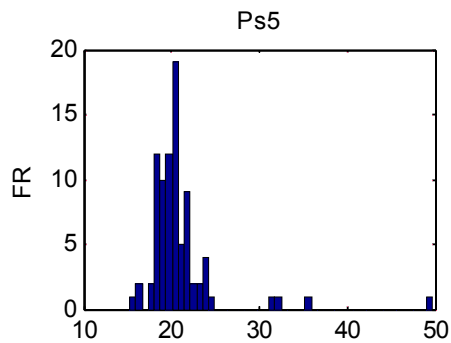
## Paciente 3



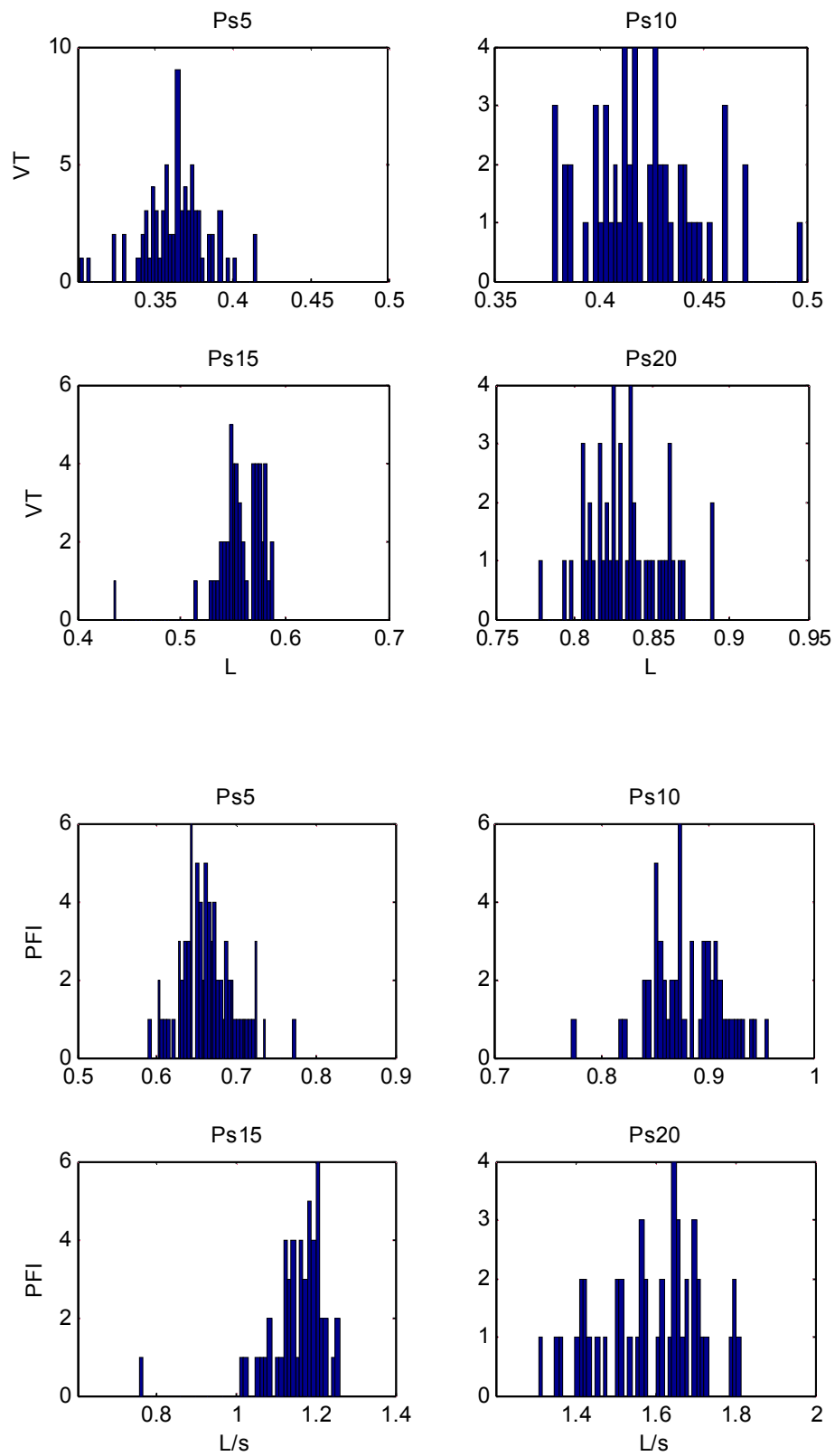


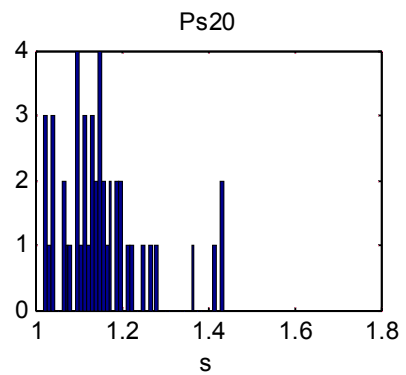
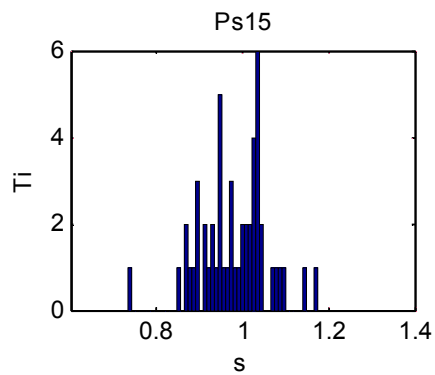
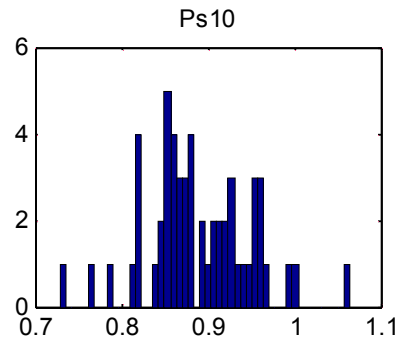
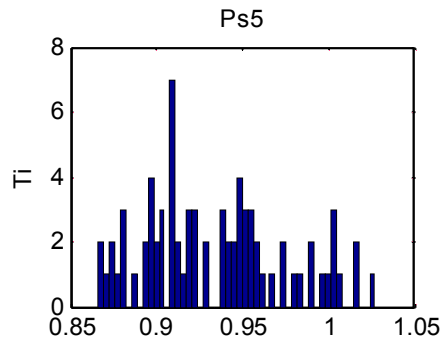
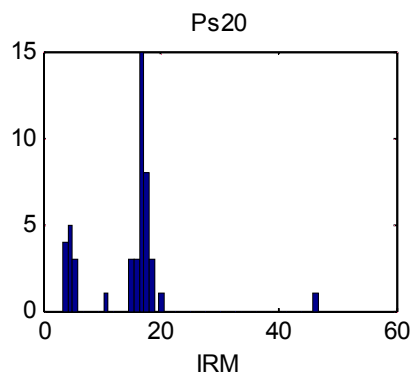
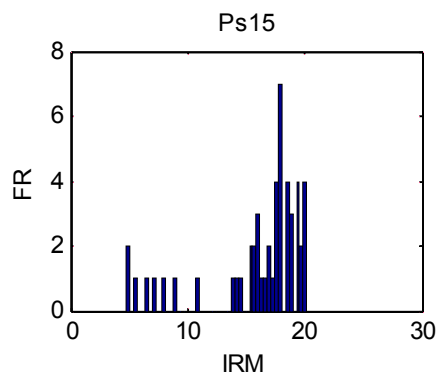
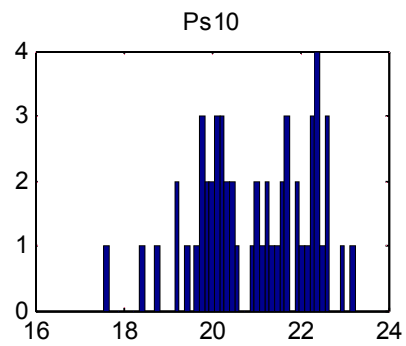
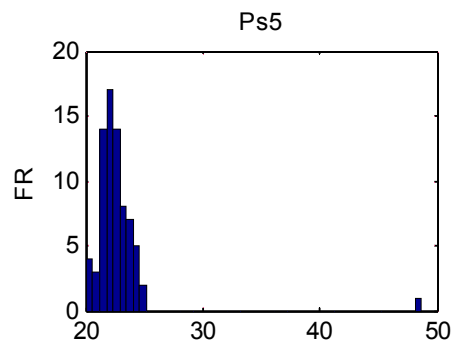
## Paciente 4



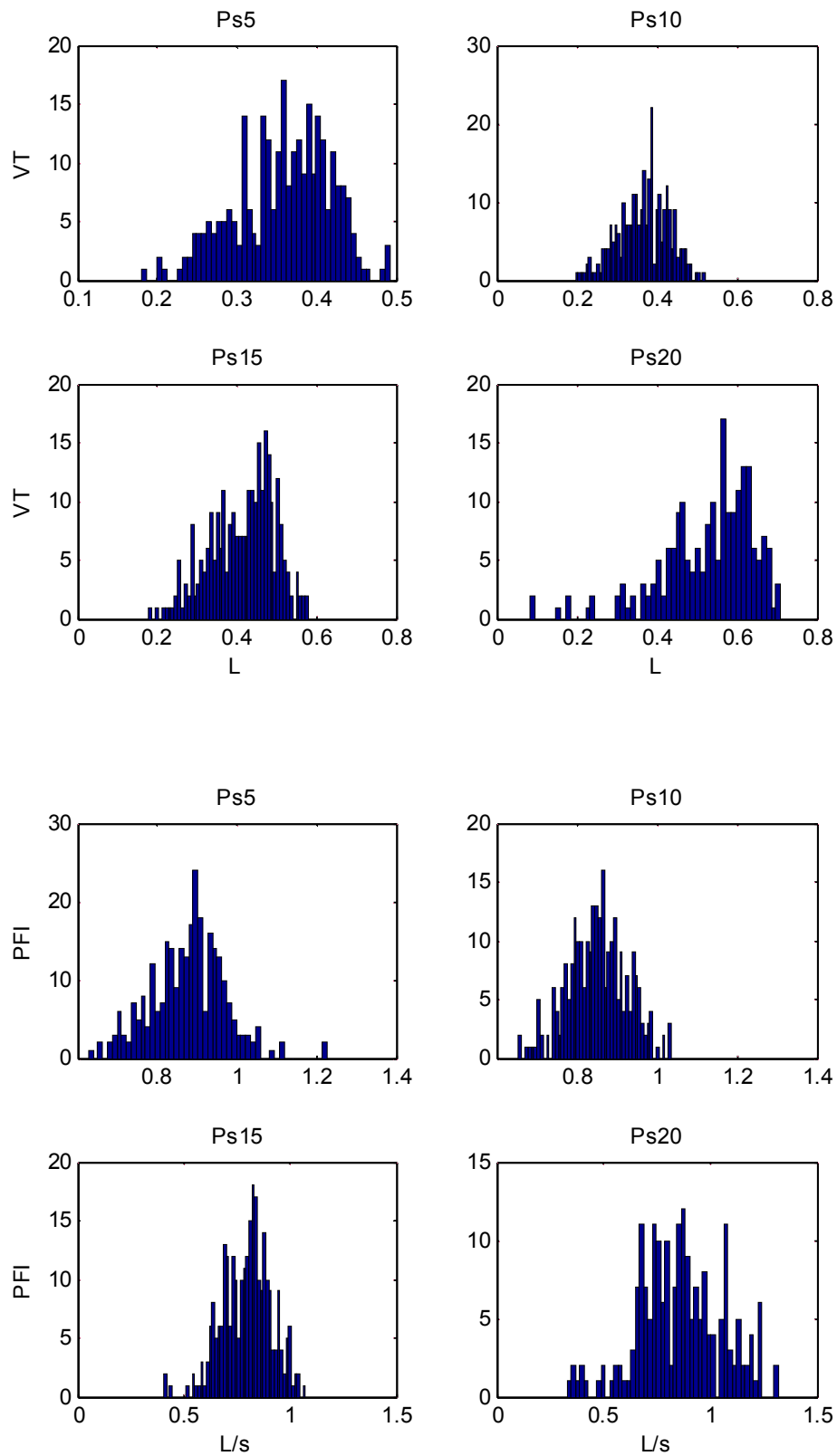


## Paciente 5

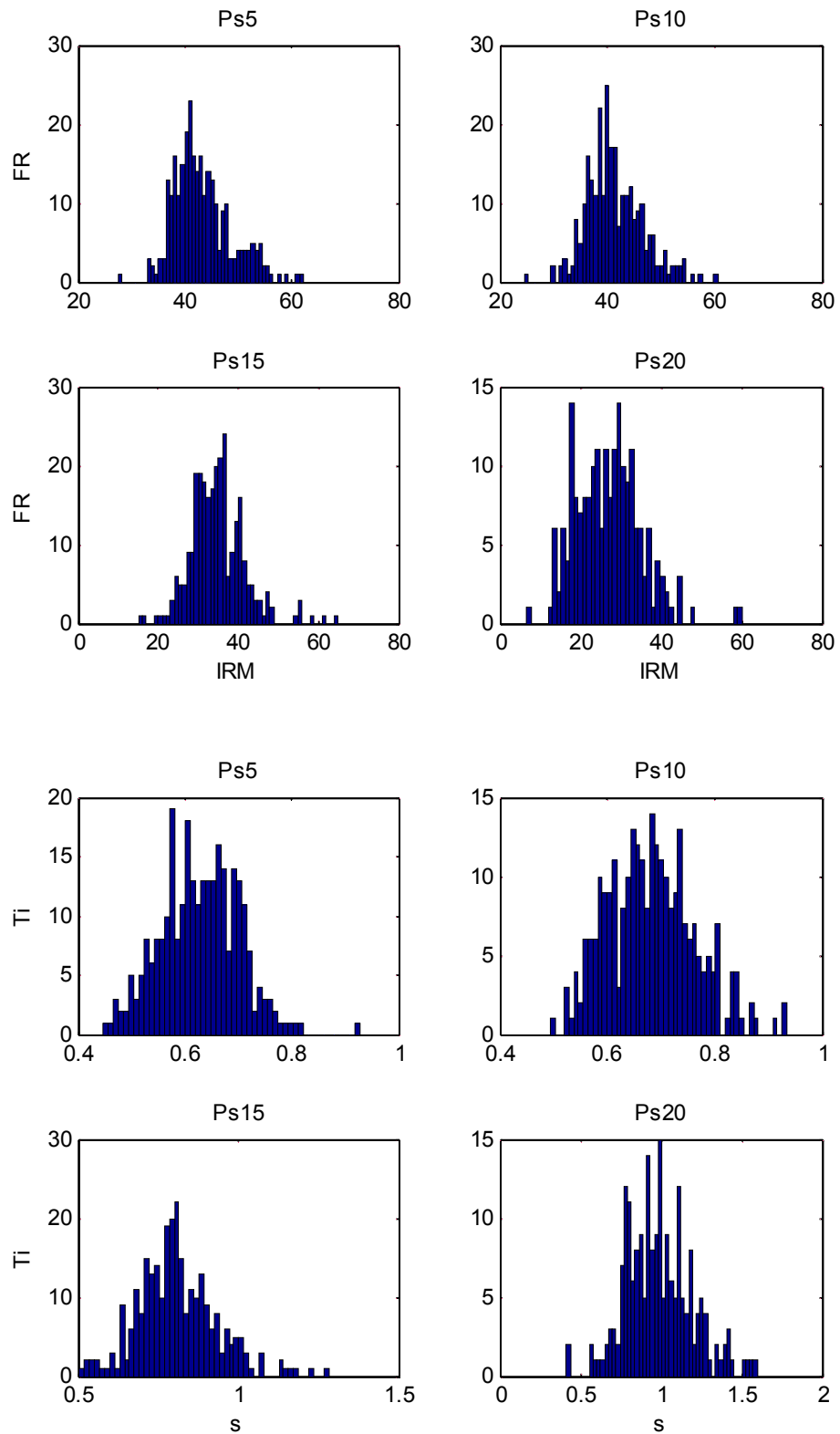




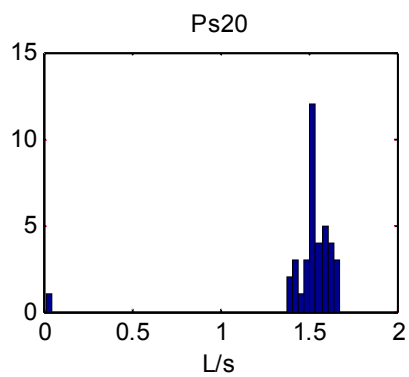
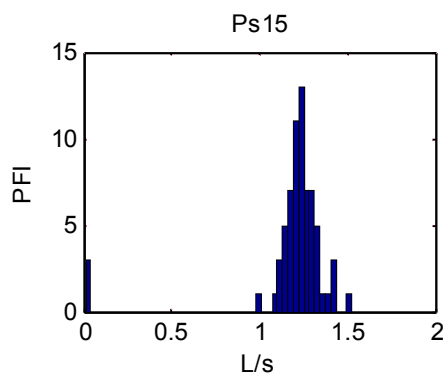
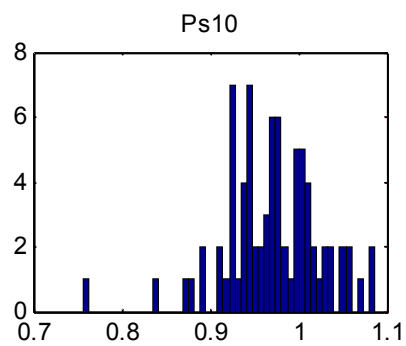
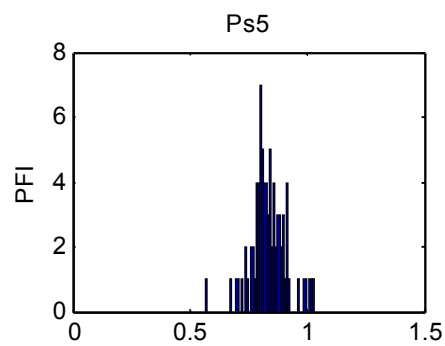
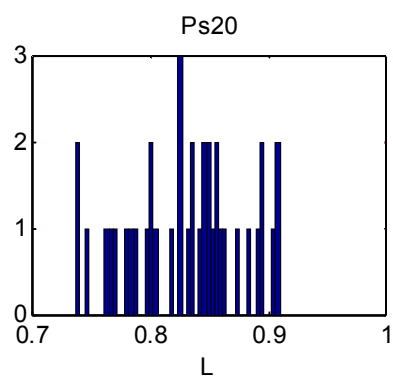
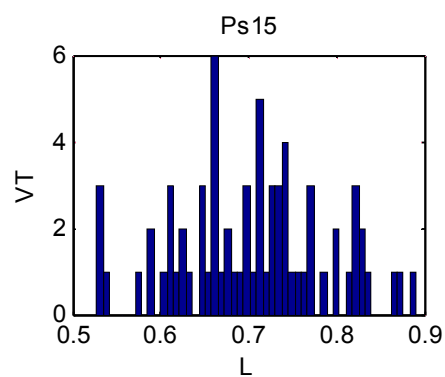
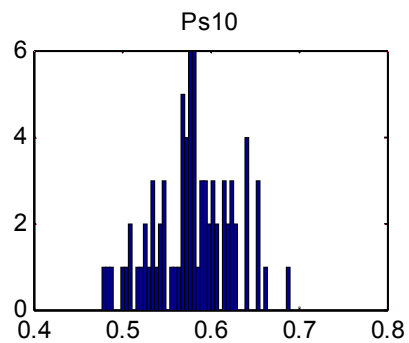
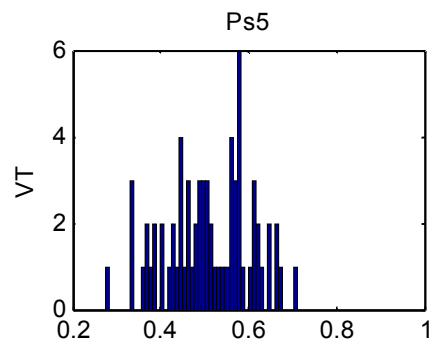
## Paciente 6

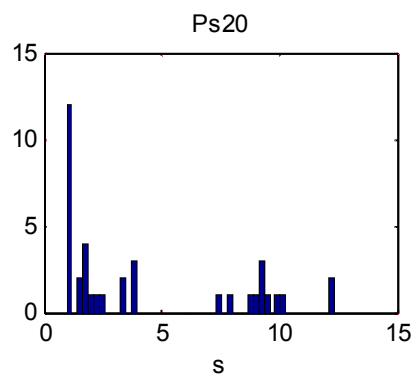
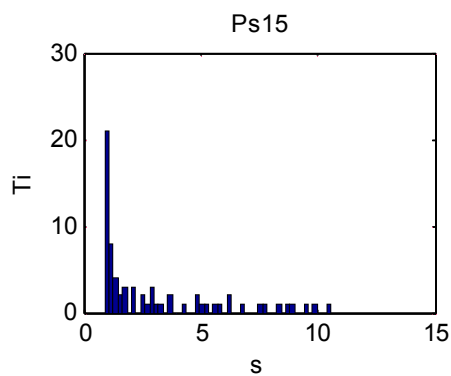
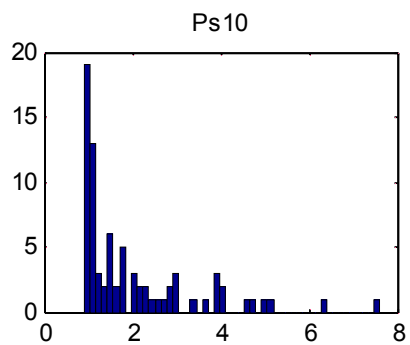
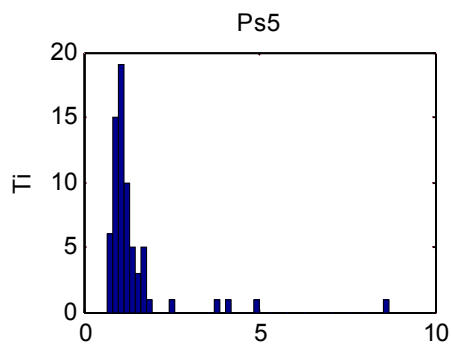
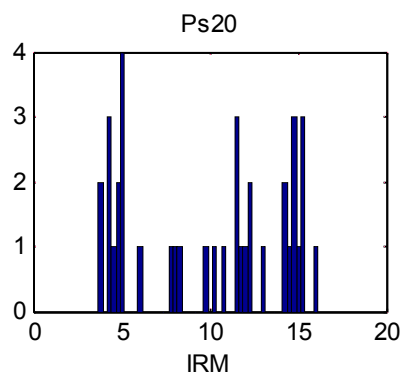
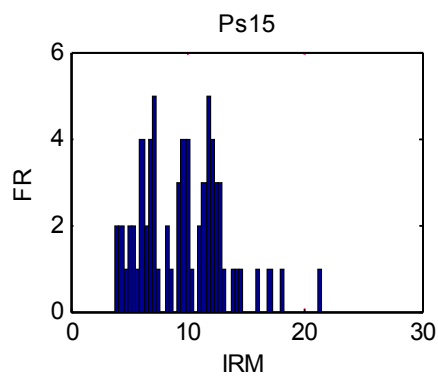
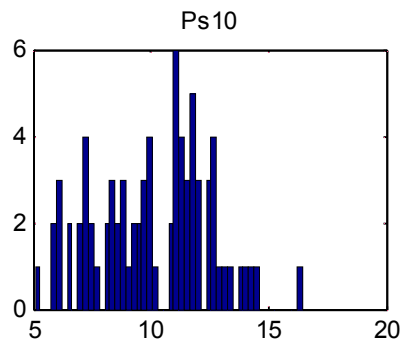
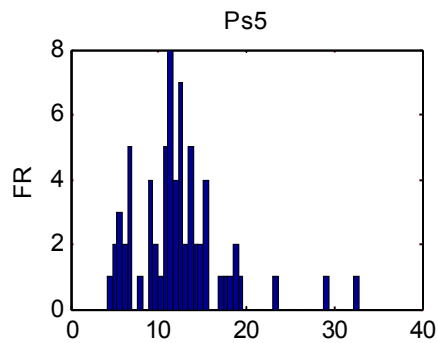




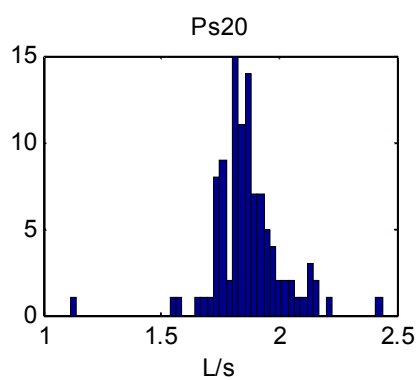
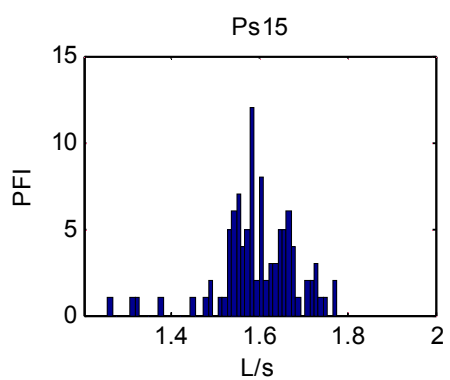
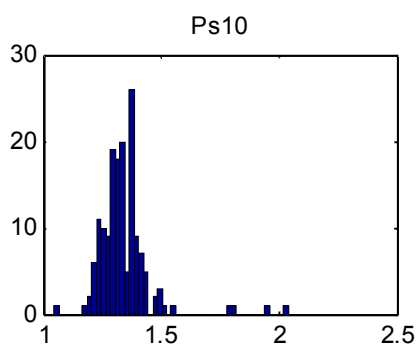
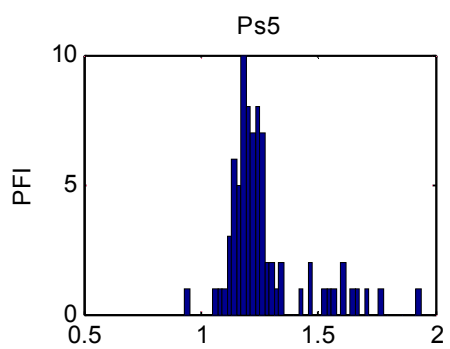
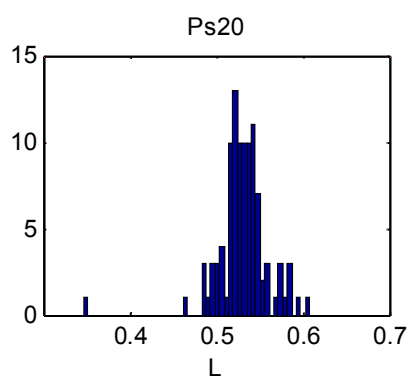
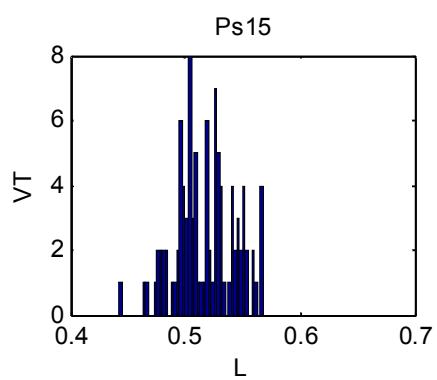
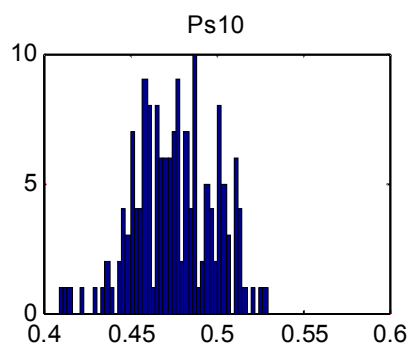
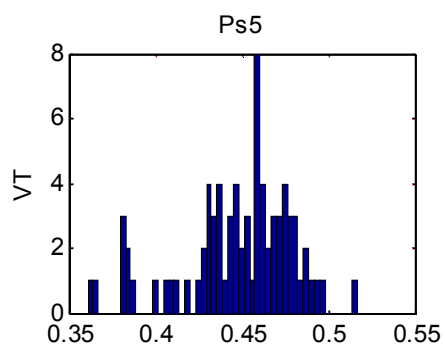


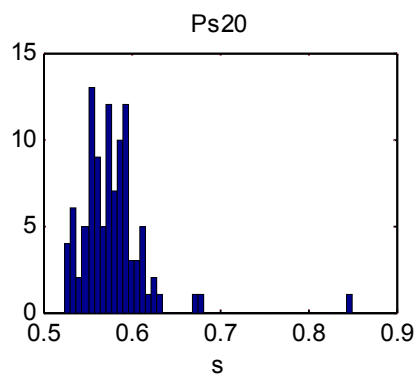
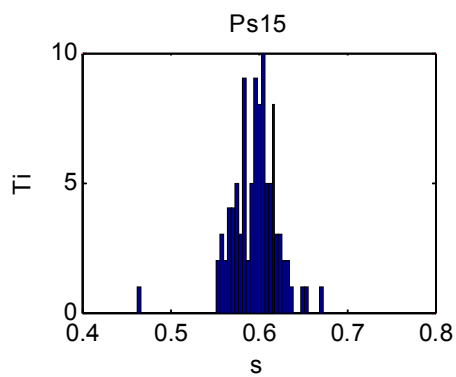
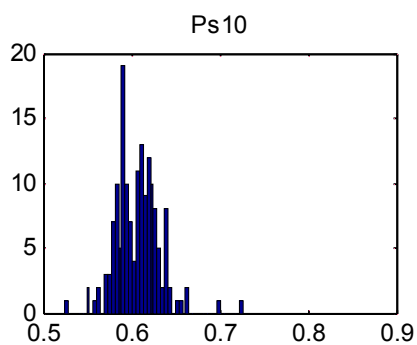
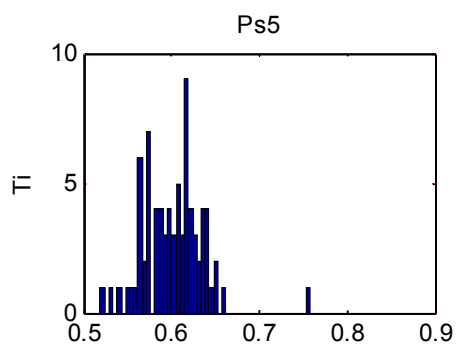
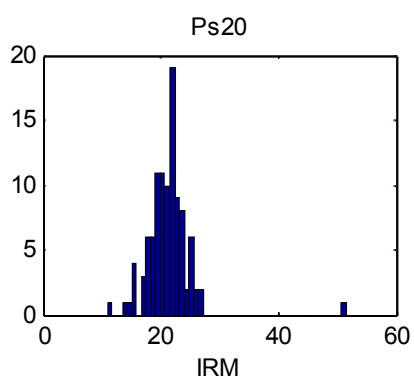
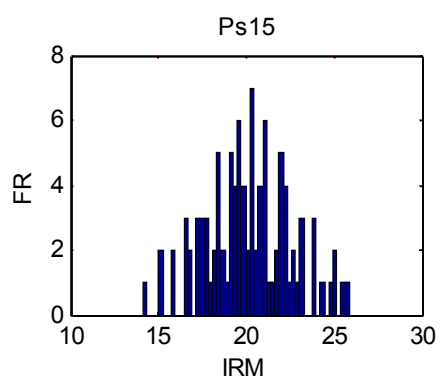
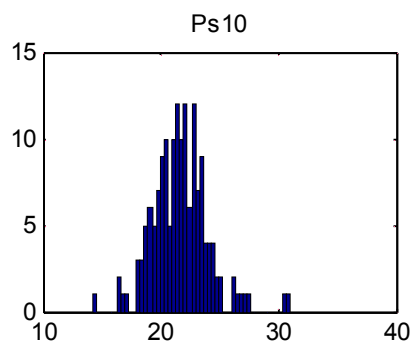
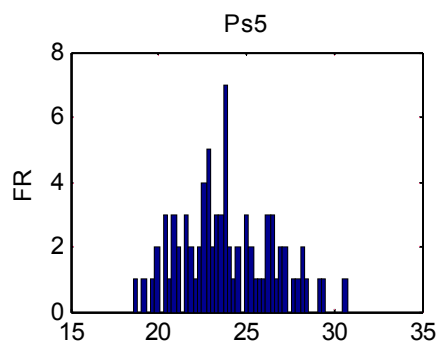
## Paciente 7



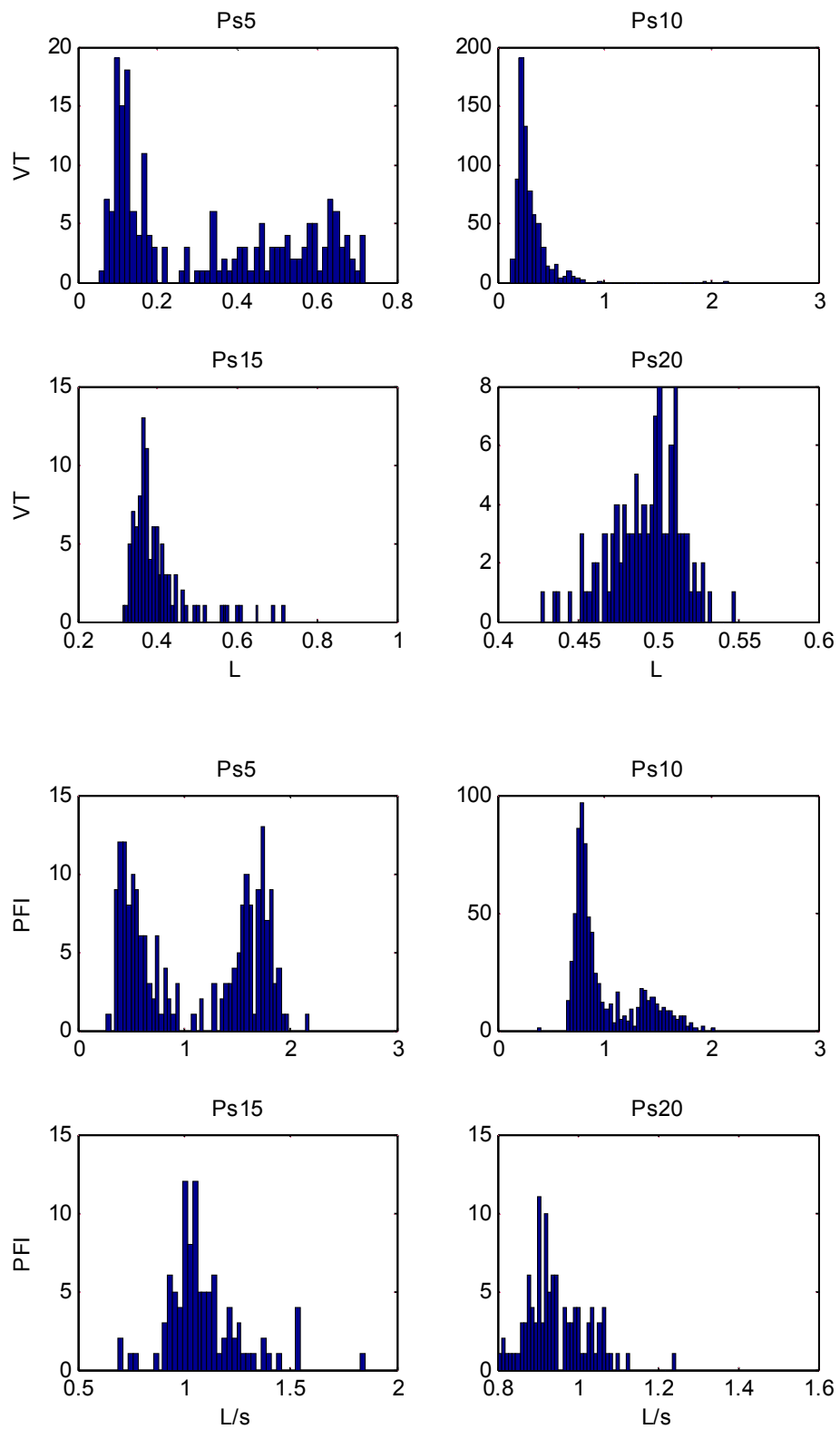


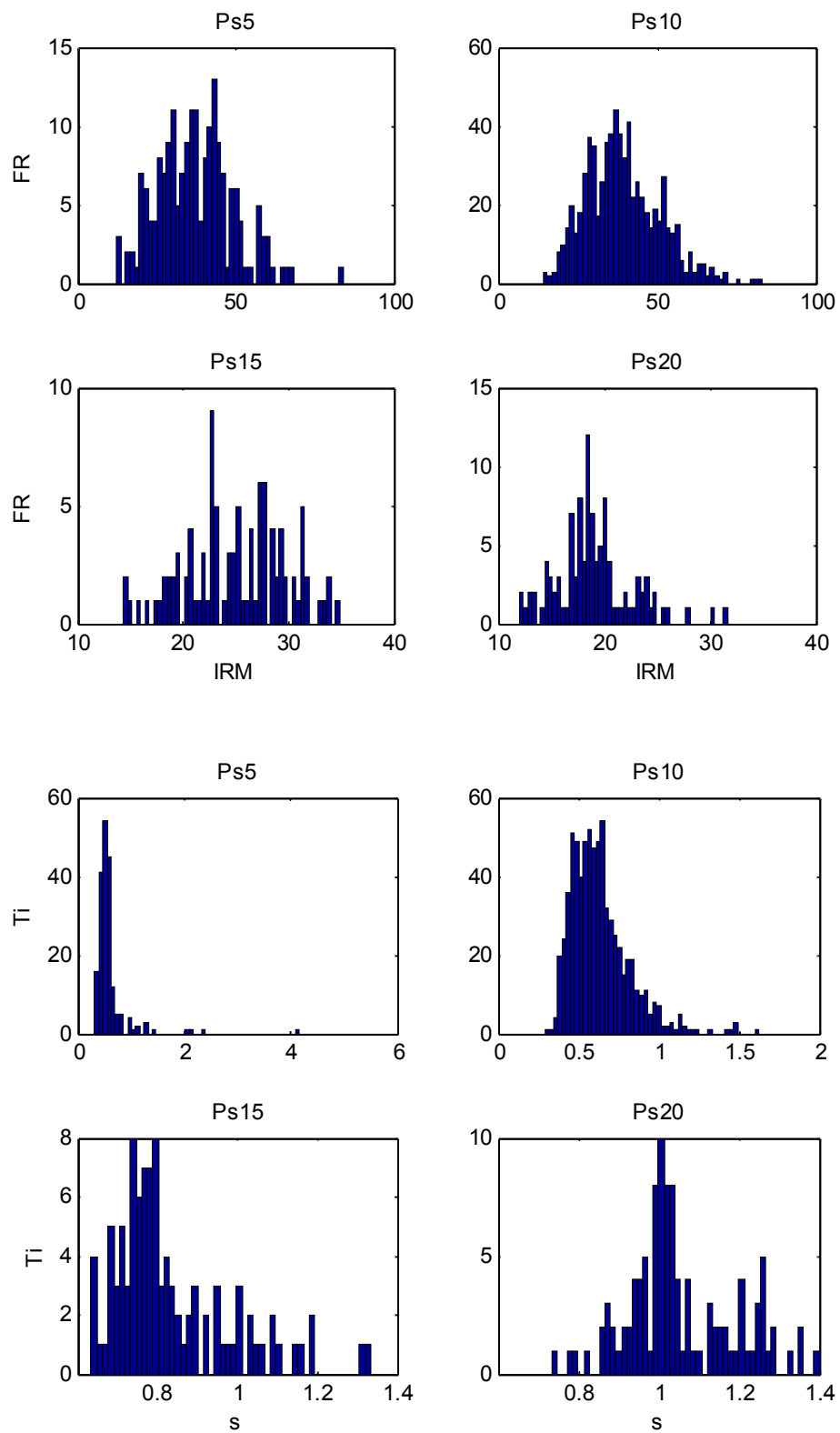
## Paciente 8



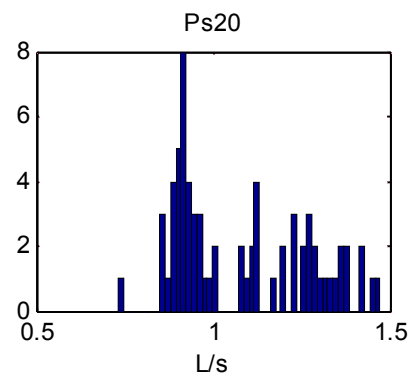
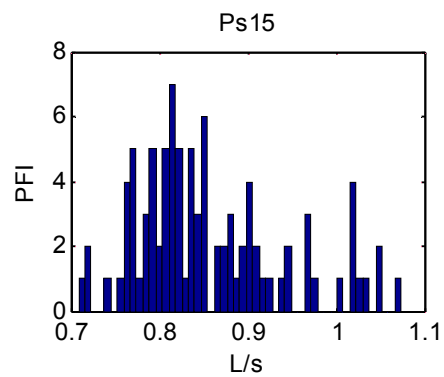
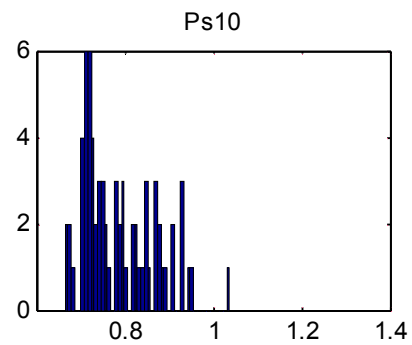
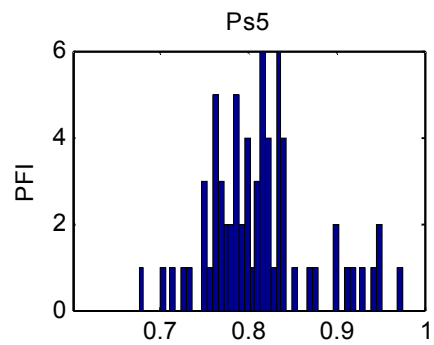
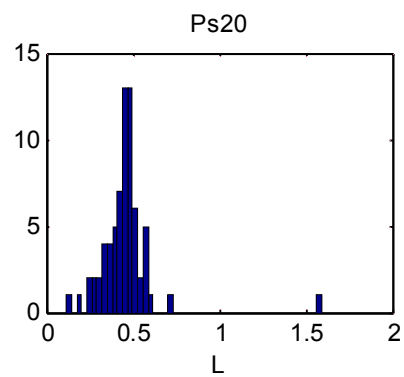
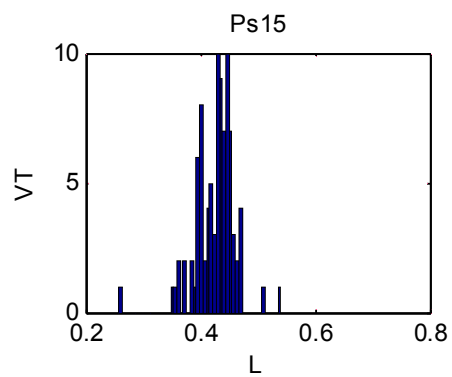
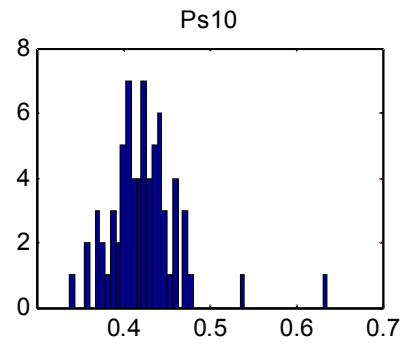
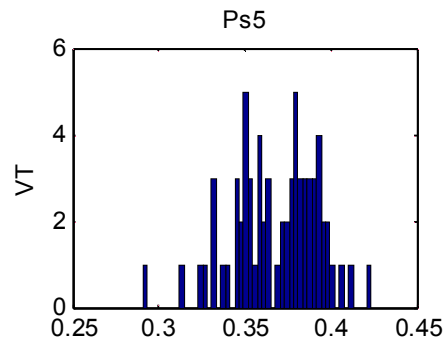


## Paciente 9

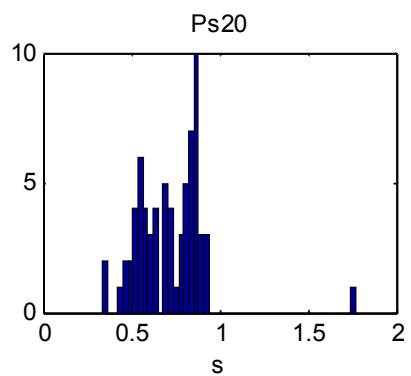
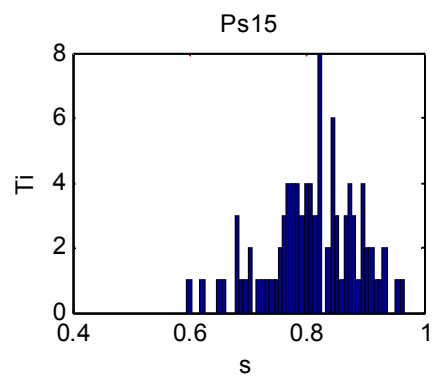
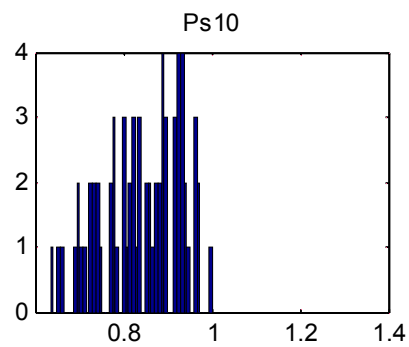
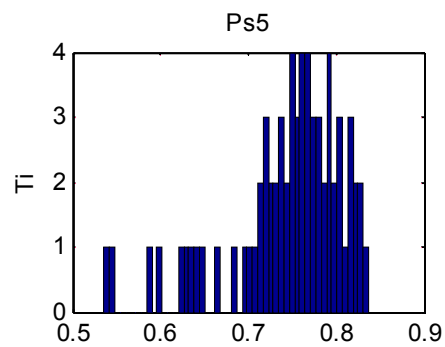
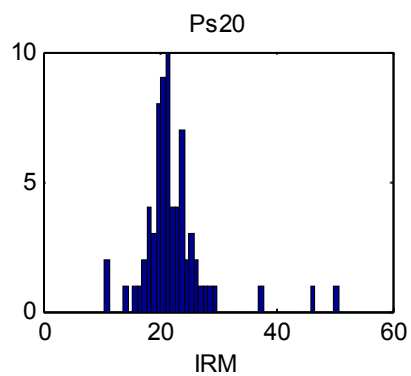
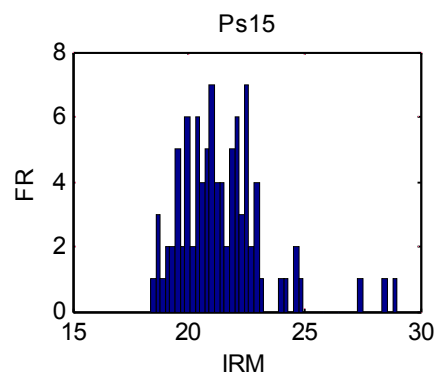
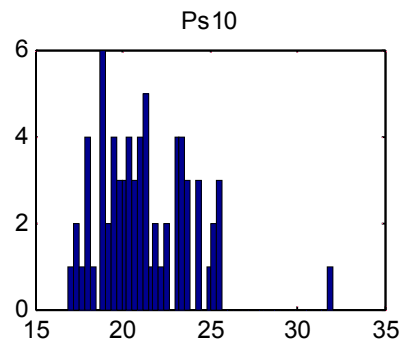
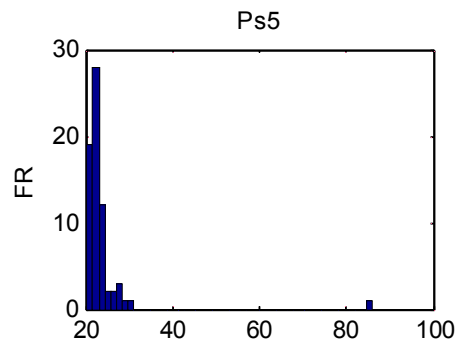




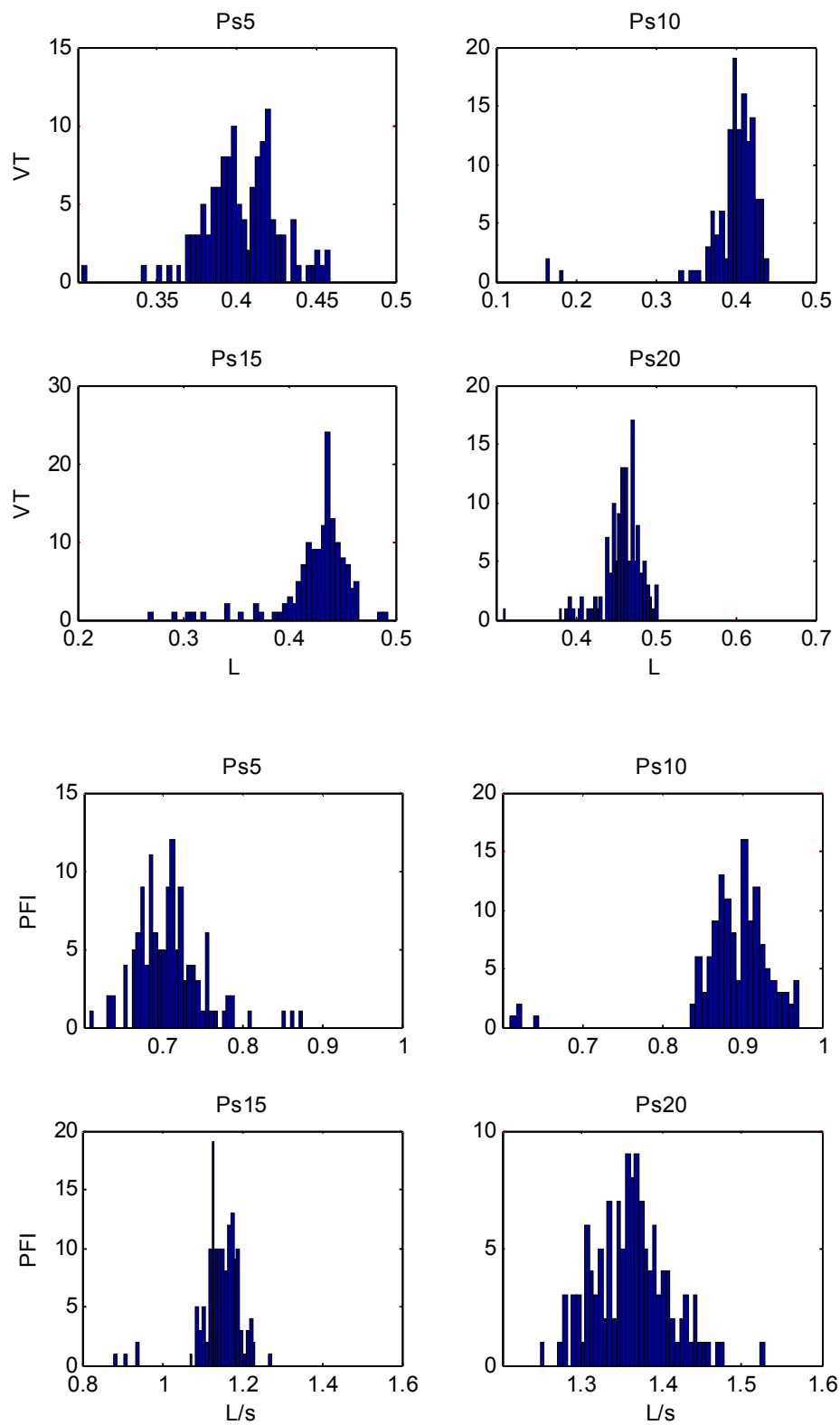
## Paciente 10

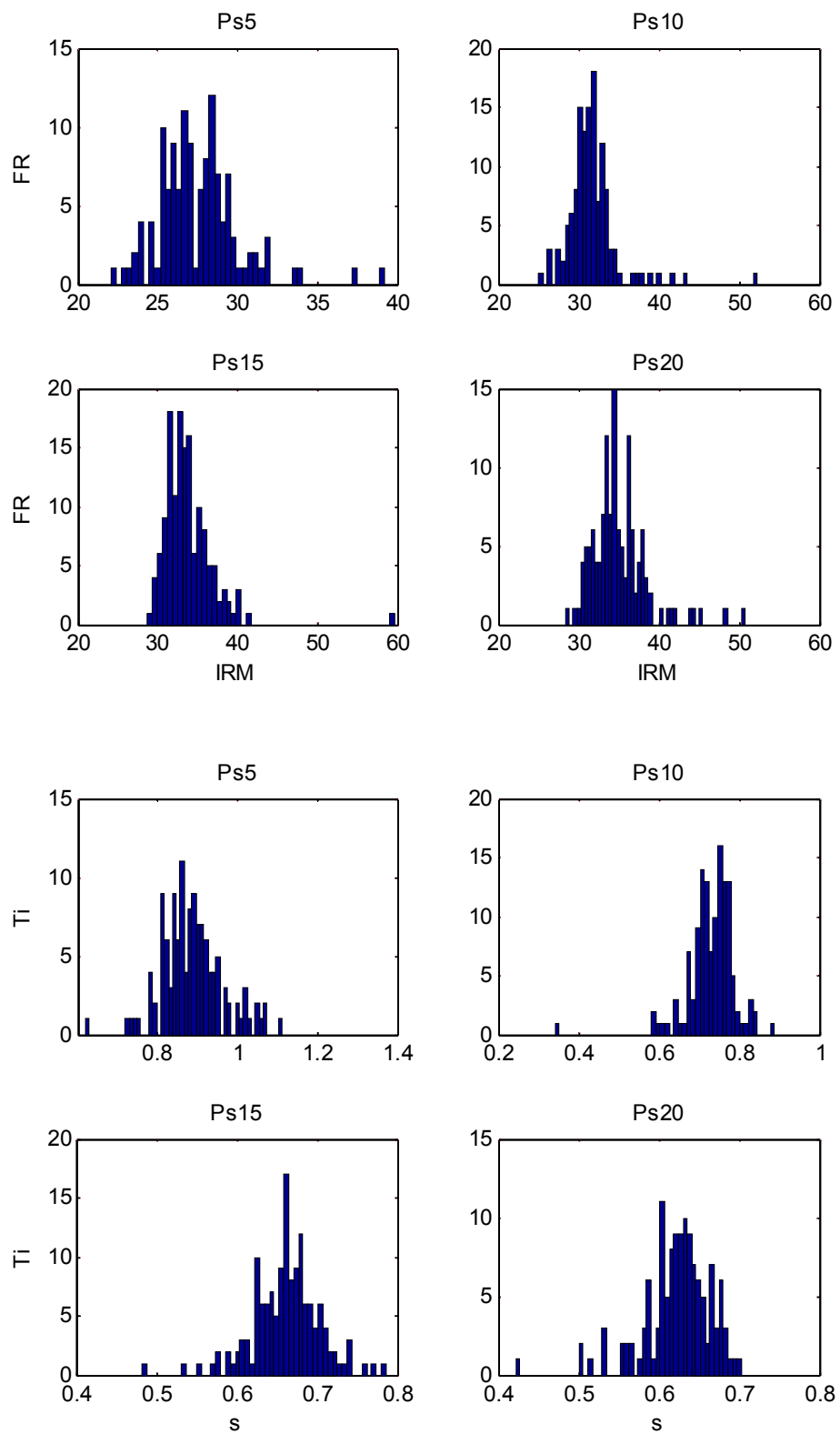




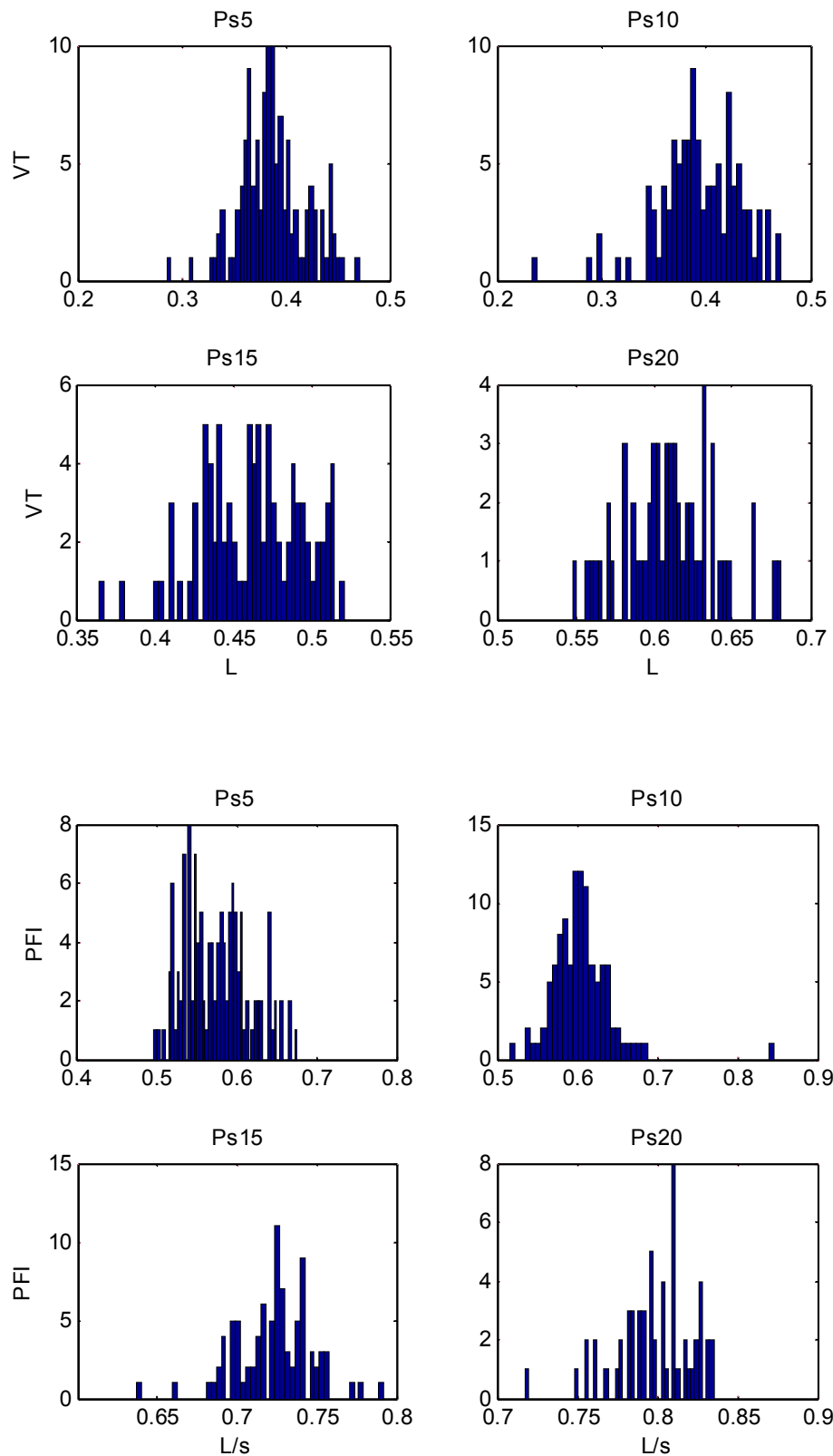


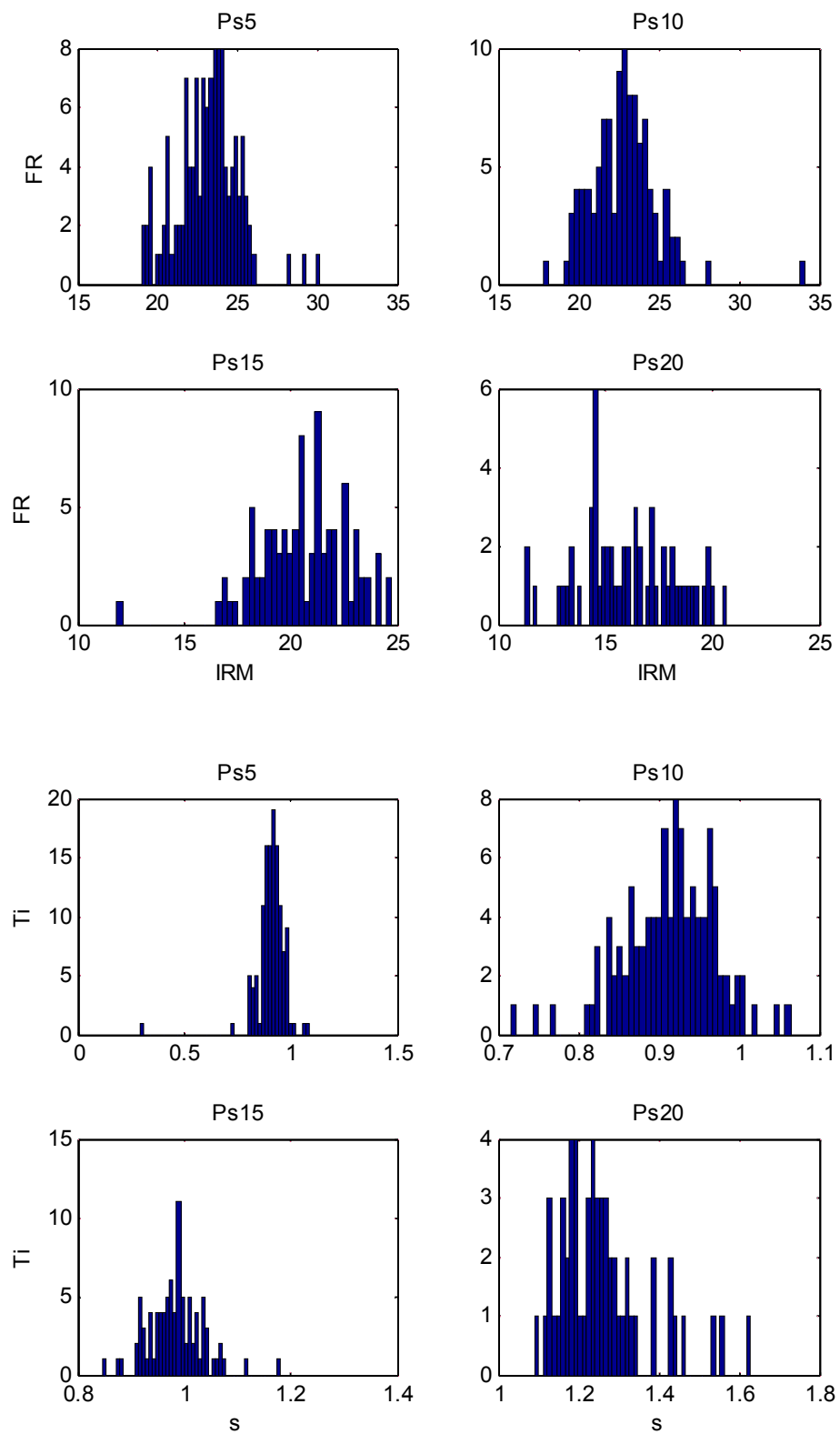
## Paciente 11



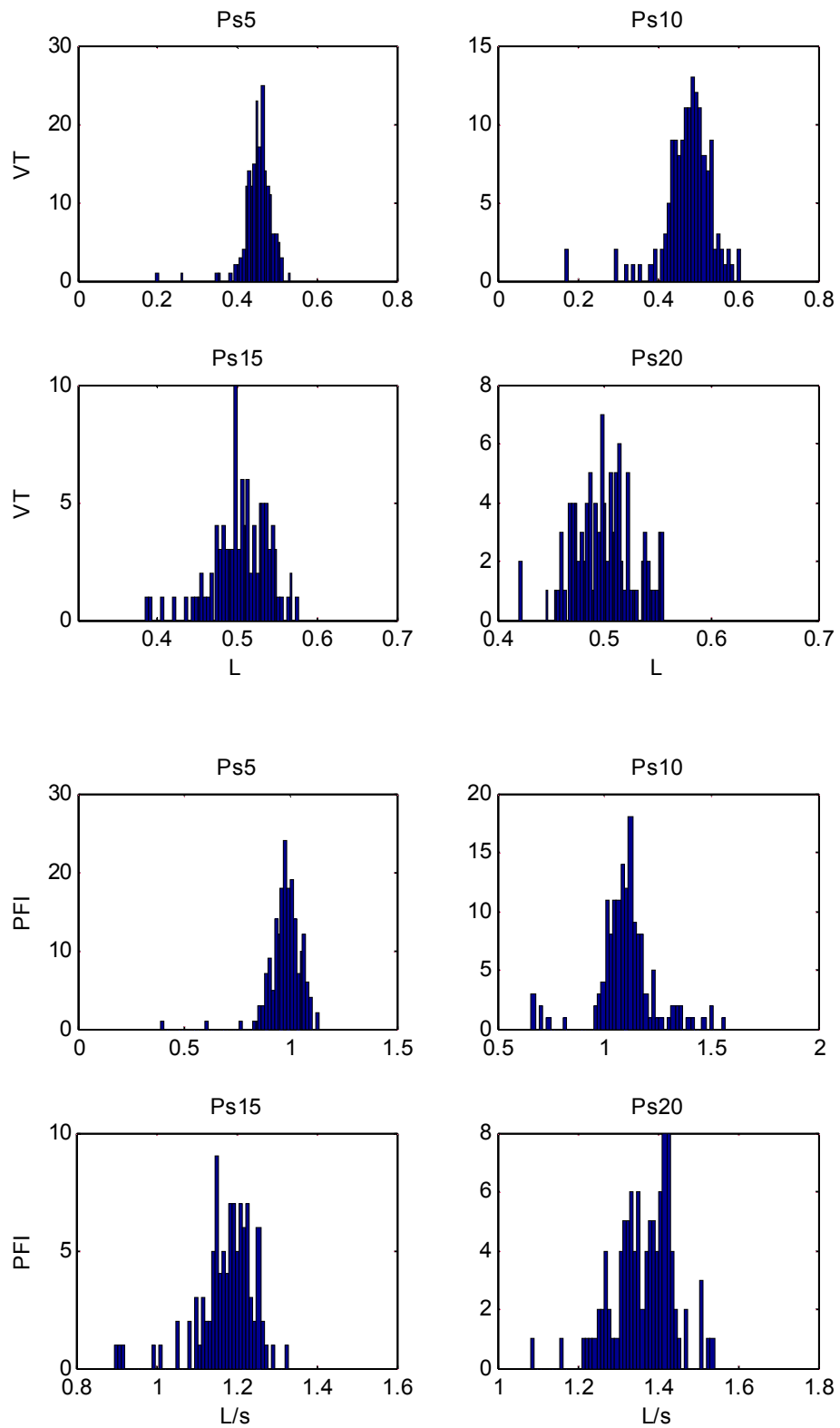


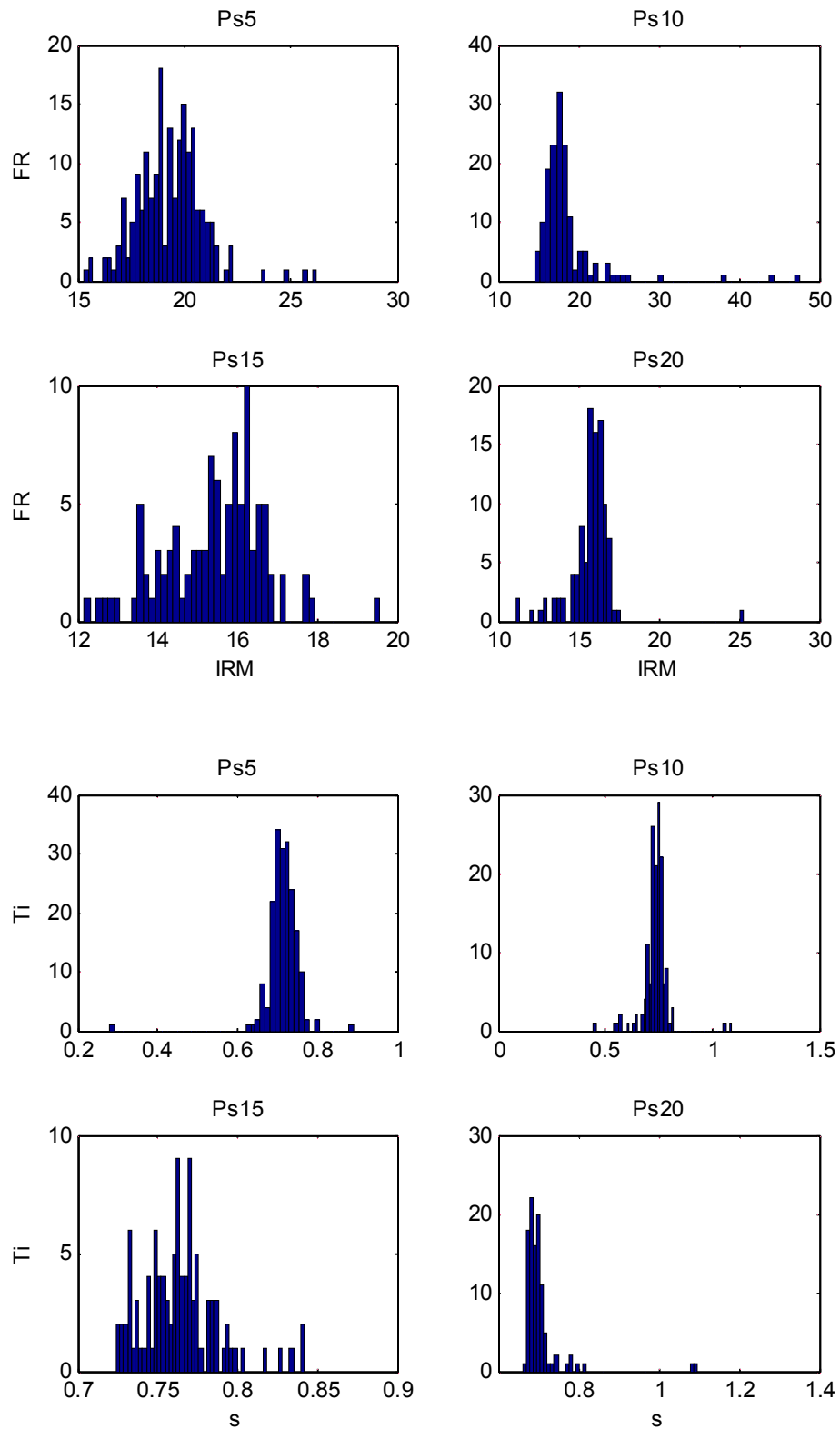
## Paciente 12





## Paciente 13





## Paciente 14

