

Lavagem expiratória versus otimização da ventilação mecânica convencional durante hipercapnia permissiva em pacientes com insuficiência respiratória aguda¹

Jack Richecoeur, Qin Lu, Silvia R.R. Vieira, Louis Puybasset, Pierre Kalfon, Pierre Coriat, Jean-Jaques Rouby

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi comparar três técnicas ventilatórias para reduzir pressão arterial de CO₂ em pacientes com insuficiência respiratória aguda severa e em hipercapnia permissiva.

MATERIAIS E MÉTODOS: Em um grupo de seis pacientes com insuficiência respiratória aguda severa que desenvolveram hipercapnia permissiva com técnicas protetoras de ventilação mecânica, três estratégias ventilatórias foram comparadas: lavagem pan-expiratória isolada, ventilação otimizada (definida como aumento na frequência respiratória associado à redução do espaço morto instrumental) e a combinação de ambos os métodos. Em todas as técnicas a pressão de platô inspiratória foi mantida constante por ajuste da pressão expiratória final positiva extrínseca.

RESULTADOS: A lavagem pan-expiratória e a ventilação otimizada tiveram efeitos similares na eliminação de CO₂, sendo que um decréscimo adicional na pressão arterial de CO₂ foi observado quando ambos os métodos foram combinados. A pressão expiratória final positiva extrínseca teve de ser reduzida quando a lavagem pan-expiratória foi usada, mas permaneceu inalterada durante a ventilação otimizada isolada.

CONCLUSÕES: Nos pacientes com insuficiência respiratória aguda severa, que necessitam de pressões de platô mais baixas para evitar hiperdistensão, e que em decorrência disso desenvolveram hipercapnia, o aumento da frequência respiratória e a redução do espaço morto instrumental são tão eficientes quanto a lavagem pan-expiratória para reduzir PaCO₂ e, quando usadas em combinação, ambas as técnicas têm efeitos aditivos e resultam em níveis de PaCO₂ próximos aos normais.

Unitermos: Lesão pulmonar aguda; síndrome da angústia respiratória aguda; ventilação mecânica; insuflação traqueal de gases; lavagem pan-expiratória.

Expiratory washout versus optimization of mechanical ventilation during permissive hypercapnia in patients with severe acute respiratory distress syndrome

OBJECTIVE: The aim of the present study was to compare three ventilatory techniques

¹ Estudo realizado na Unité de Réanimation Chirurgicale, Département d'Anesthesiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, (Université Paris VI), Paris, França, como parte de tese de doutorado. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Trabalho traduzido e modificado a partir de: Richecoeur J, Lu Q, Vieira SRR, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, et al. Expiratory washout x optimisation of mechanical ventilation during permissive hypercapnia in patients with severe acute respiratory distress syndrome. Am J Resp Crit Care Med 1999; 160:77-85.

for reducing PaCO₂ in patients with severe acute distress syndrome treated with permissive hypercapnia.

MATERIALS AND METHODS: In a group of six patients with severe acute distress syndrome who developed permissive hypercapnia with protective techniques of mechanical ventilation, three ventilatory strategies were compared: expiratory washout alone, optimized mechanical ventilation, defined as an increase in respiratory frequency associated with a reduction of the instrumental dead space, and the combination of both methods. In all strategies, inspiratory plateau airway pressure was kept constant by setting the extrinsic positive end-expiratory pressure.

RESULTS: Expiratory washout and optimized mechanical ventilation had similar effects on CO₂ elimination. A further decrease in PaCO₂ was observed when both methods were combined. Extrinsic positive end-expiratory pressure had to be reduced during expiratory washout, whereas it remained unchanged during optimized mechanical ventilation alone.

CONCLUSIONS: In patients with severe acute distress syndrome, who need lower plateau airway pressures in order to avoid overdistention, therefore developing hypercapnia, the increasing respiratory rate and reducing instrumental dead space are as efficient as expiratory washout to reduce PaCO₂ and, when used in combination, both techniques have additive effects and result in PaCO₂ levels close to normal values.

Key-words: Acute lung injury; severe acute distress syndrome; mechanical ventilation; tracheal gas insufflation; expiratory washout.

Revista HCPA 1999;19(3):308-22

Introdução

Pacientes com síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) apresentam baixa complacência, redução do volume pulmonar aerado, e hipoxemia (1-4), necessitando ventilação mecânica. A ventilação mecânica convencional com altos volumes correntes, altos picos de pressão e altas FIO₂ pode ter efeitos por induzir baro e volotrauma (5-8). Uma nova estratégia (*lung protective approach*) no manejo da SARA foi inicialmente introduzida por Hickling et al. que observaram uma redução de mortalidade e morbidade em pacientes com SARA tratados com hipercapnia permissiva (9,10). Mais recentemente, Amato et al. evidenciaram uma melhora na função pulmonar e um decréscimo na mortalidade com esta estratégia (11-14). Entretanto, a hipercapnia permissiva causa alguns problemas e pode ser mal tolerada (15,16).

Existe um consenso contra-indicando seu uso em pacientes com edema cerebral, doença arterial coronariana, acidose metabólica severa e hipoxemia severa (17). O uso da insuflação contínua de gás na traquéia permite uma redução na PaCO₂. Esta técnica tem sido extensivamente estudada por Marini et al. (18-24). A insuflação traqueal de gases pode ser realizada durante todo o ciclo respiratório ou limitada à fase expiratória (lavagem expiratória). No primeiro caso, a insuflação de gás causa um aumento na pressão de via aérea, por causar um aumento no volume corrente e uma limitação do fluxo expiratório. No segundo caso, o volume corrente não varia, mas a pressão expiratória final positiva (PEEP) intrínseca aumenta (25), levando a um aumento das pressões inspiratórias. Uma possibilidade para manter a pressão de platô inspiratória constante, e compensar este efeito colateral, é reduzir o nível da PEEP extrínseca. Um

método mais simples de reduzir a PaCO_2 é aumentar a frequência respiratória até o limite da PEEP intrínseca e diminuir o espaço morto instrumental, removendo as conexões entre o tubo endotraqueal e a peça em Y do ventilador. O objetivo deste estudo prospectivo é avaliar a eficácia destas técnicas isoladas ou combinadas para reduzir a PaCO_2 em pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) severa.

Materiais e métodos

População estudada

Durante um período de 12 meses, seis pacientes consecutivos com IRA severa diagnosticada durante ou após a admissão na unidade de cuidados intensivos (UTI) cirúrgica do Grupo Hospitalar Pitié-Salpêtrière (Paris, França) foram prospectivamente incluídos neste estudo. Os critérios de inclusão foram: infiltrados bilaterais no raio-X à beira de leito e hiperdensidades bilaterais extensas numa tomografia computadorizada (TC) espiralada de tórax de alta resolução; pressão capilar pulmonar menor que 18 mmHg e ausência de disfunção ventricular esquerda avaliada pela ecocardiografia transesofágica; $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg quando ventilados com PEEP e controle da pressão de platô. Os critérios de exclusão foram: trauma craniano, doença hipertensiva severa, insuficiência coronariana aguda e acidose metabólica severa.

Seis pacientes que preencheram os critérios de inclusão e de exclusão foram incluídos no estudo. Todos os pacientes eram portadores de um tubo endotraqueal do tipo Mallinckrodt Hi-Lo Jet 8™ (Mallinckrodt Inc, Argyle, NY, EUA) que incorpora dois orifícios laterais, um terminando na porção distal do tubo endotraqueal e um mais proximal terminando 6 cm acima da extremidade distal, que era usado para a administração da lavagem expiratória. Os pacientes eram sedados, curarizados e ventilados por um ventilador César™ (Taema, Antony, França) em ventilação convencional com volume controlado. Em todos os pacientes, os dados hemodinâmicos eram monitorizados usando um cateter de artéria pulmonar de termodiluição e um cateter arterial radial ou femoral.

Protocolo experimental

O estudo foi realizado durante um período de dois dias. No primeiro dia, o protocolo consistia em checar os critérios de inclusão e de exclusão, obter as medidas hemodinâmicas e respiratórias iniciais, e realizar a tomografia computadorizada. Ao fim do primeiro dia, hipercapnia permissiva era implementada de acordo com os seguintes parâmetros: a PEEP administrada era igual ao ponto de inflexão inferior (P_{inf}) visualizado na curva P-V, mais 2 cmH_2O ; a frequência respiratória era de 18 rpm ; a relação I/E era de 33%; o volume corrente era reduzido com o objetivo de obter uma pressão de platô igual ao ponto de inflexão superior (P_{sup}) menos 2 cmH_2O ou 25 cmH_2O na ausência de P_{sup} .

O estudo propriamente dito foi realizado no segundo dia, aproximadamente 12 horas após o começo da hipercapnia permissiva. Três modos ventilatórios foram testados: ventilação otimizada, lavagem expiratória e a combinação destes dois modos. Cada um destes modos foi precedido por um retorno ao modo controle, isto é, à hipercapnia permissiva. Para cada fase, uma hora de estabilização era respeitada antes das medidas. Ventilação otimizada foi definida como aquela obtida pelo aumento da frequência respiratória até o limite da PEEP intrínseca (PEEPi) e pela remoção dos tubos de conexão entre o tubo endotraqueal e a peça em Y do ventilador. A PEEPi era medida pela análise visual do fluxo expiratório no écran do ventilador César. Durante a lavagem expiratória e a combinação de ambos os modos, a PEEP extrínseca era reduzida de modo a obter uma pressão de platô idêntica àquela observada durante os controles. Usando estes parâmetros, os três modos ventilatórios testados (ventilação otimizada, lavagem expiratória e a combinação de ambos) e os respectivos controles precedentes foram analisados para uma mesma pressão de platô inspiratória final.

Medidas hemodinâmicas e respiratórias

As medidas hemodinâmicas e respiratórias foram realizadas em ZEEP (zero

de PEEP) e em PEEP. Foram medidos: pressões arteriais sistêmicas e pulmonares, sistólicas diastólicas e médias (PAS, PAD, PAM, PAPS, PAPD e PAPM); pressão capilar pulmonar (PCP); pressão atrial direita (PAD); débito cardíaco (DC), medido pela técnica da termodiluição; índice cardíaco (CI); volume sistólico (VS); índice sistólico (IS); índice de resistência vascular pulmonar (IRVP); índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); *end tidal* CO₂ (PetCO₂); espaço morto alveolar (V_{DA}/V_T); medidas arteriais de pH, PaO₂, PvO₂ e PaCO₂; saturações arterial e venosa mista de oxigênio (SaO₂ and SvO₂); *shunt* intrapulmonar (Qs/Qt); diferença arteriovenosa de oxigênio [C(a-v)O₂]; extração de oxigênio (EaO₂); oferta de oxigênio (DO₂); consumo de oxigênio (VO₂); fluxos inspiratório e expiratório, medidos usando um pneumotacógrafo; volume corrente; medidas de pressão de via aérea na extremidade proximal do tubo endotraqueal; complacência respiratória quase-estática (Cqrs), calculada dividindo o volume corrente pela pressão final inspiratória, menos a PEEPi (26); resistência respiratória total (Rrs), medida usando a técnica da oclusão inspiratória final (27) e computada dividindo a pressão inspiratória máxima menos a pressão de platô pelo fluxo inspiratório constante imediatamente precedente à pausa final inspiratória.

Tabela 1. Características clínicas dos seis pacientes

Paciente N°	1	2	3	4	5	6	Média ± DP
Idade (anos)	27	47	38	36	50	71	45 ± 18
Sexo	M	M	M	M	F	F	
SAPSII	44	47	41	26	17	71	41 ± 18
LISS	3,0	2,5	4,0	3,0	3,7	3,0	3,2 ± 0,5
Condições predisponentes	Trauma torácico	Politrauma	Politrauma	Politrauma	Cirurgia	Cirurgia	
Causa da IRA	CP	CP, BPN	CP	BPN	Aspiração	Aspiração	
Tempo desde o início da doença (dias)	0	30	11	13	18	13	14 ± 9
Choque séptico	não	sim	sim	sim	sim	sim	
Prognóstico	Sobrevida	Sobrevida	Óbito	Óbito	Sobrevida	Óbito	

DP = desvio padrão; M = masculino; F = feminino; SAPS II = *Simplified Acute Physiologic Score*; LISS = *lung injury severity score*; IRA = insuficiência respiratória aguda; CP = contusão pulmonar; BPN = broncopneumonia nosocomial.

Medidas das curvas pressão-volume

As curvas pressão-volume (P-V) do sistema respiratório foram obtidas em ZEEP usando o método das oclusões inspiratórias (28).

O ponto de inflexão inferior (Pinf) foi determinado nas curvas antes da correção da PEEPi, de forma cega, por dois médicos independentes conforme descrito por Gattinoni et al. (2). O ponto de inflexão superior (Psup) era definido como o primeiro ponto em que a inclinação da curva divergia daquela da porção reta da curva (29). A inclinação de cada curva P-V foi determinada por uma regressão linear, considerando os valores entre o Pinf e o Psup.

Tomografia computadorizada espiralada

Uma tomografia computadorizada espiralada de tórax foi realizada em todos os pacientes no mesmo dia do estudo em ZEEP e em PEEP. Em ZEEP, o paciente era desconectado do ventilador. Para manter os níveis de PEEP constantes durante a aquisição, o conector do tubo endotraqueal era clampeado ao fim da expiração. Os volumes pulmonares foram quantificados por um método previamente descrito (30).

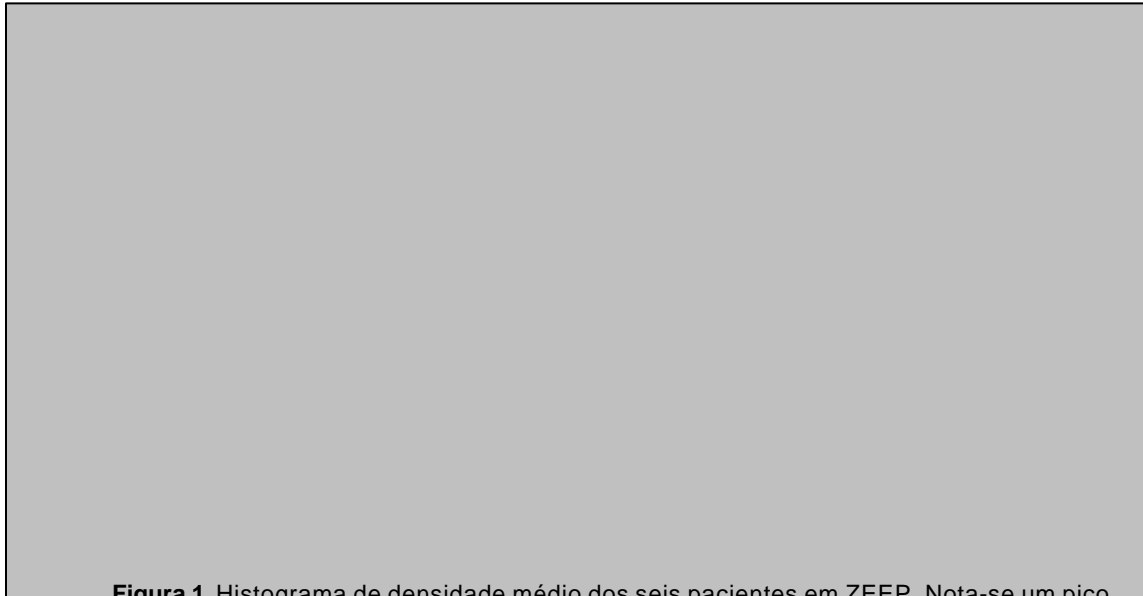


Figura 1. Histograma de densidade médio dos seis pacientes em ZEEP. Nota-se um pico na região de pulmão não-ventilado e ausência de densidade pulmonar abaixo de -800 UH.

Para diferenciar as zonas pulmonares com diferentes graus de ventilação, todo o pulmão foi dividido em quatro zonas (31), substituindo a divisão tradicional em três zonas até agora utilizada (2). As zonas pulmonares com uma densidade entre -1000 e -900 unidades Hounsfield (UH) foram consideradas como hiperdistensão, entre -900 e -500 UH como normalmente aeradas, entre -500 e -100 UH como pobremente aeradas, e entre -100 e +100 UH como não-aeradas. O valor médio do

CTN (CTN médio) foi calculado, em ZEEP e PEEP, como a soma dos pixels totais, multiplicados pela quantidade média de unidades Hounsfield de cada corte, dividido pela soma dos pixels totais de cada corte. O valor máximo do CTN (CTN máximo) era considerado como o valor correspondente ao pico dos histogramas de densidade. Os histogramas de densidade, com a média dos histogramas obtidos para cada paciente em ZEEP e PEEP, eram traçados.

Tabela 2. Volumes pulmonares individuais dos seis pacientes obtidos a partir da tomografia computadorizada em ZEEP

Paciente N°	1	2	3	4	5	6	Média	±	DP
Volume (ml)									
Total	nd	2.582	1.894	2.817	1.846	2.330	2.294	±	424
Ventilado	nd	1.366	283	276	0	260	436	±	533
(%)	nd	53	15	10	0	11	18	±	20
Parcialmente ventilado	nd	713	700	1.614	677	1.107	962	±	405
(%)	nd	28	37	57	37	48	41	±	11
Não-ventilado	nd	502	911	927	1.169	963	894	±	243
(%)	nd	19	48	33	63	41	41	±	16
Distensão	nd	0	0	3	0	0	1	±	1
(%)	nd	0	0	0,1	0	0	0,02	±	0,05

ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; DP = desvio padrão; ventilado = volume entre -900/-500; parcialmente ventilado = volume entre -500/-100; não-ventilado = volume entre -100/100; distensão = volume entre -1.000/-900; % = percentagem do volume total.

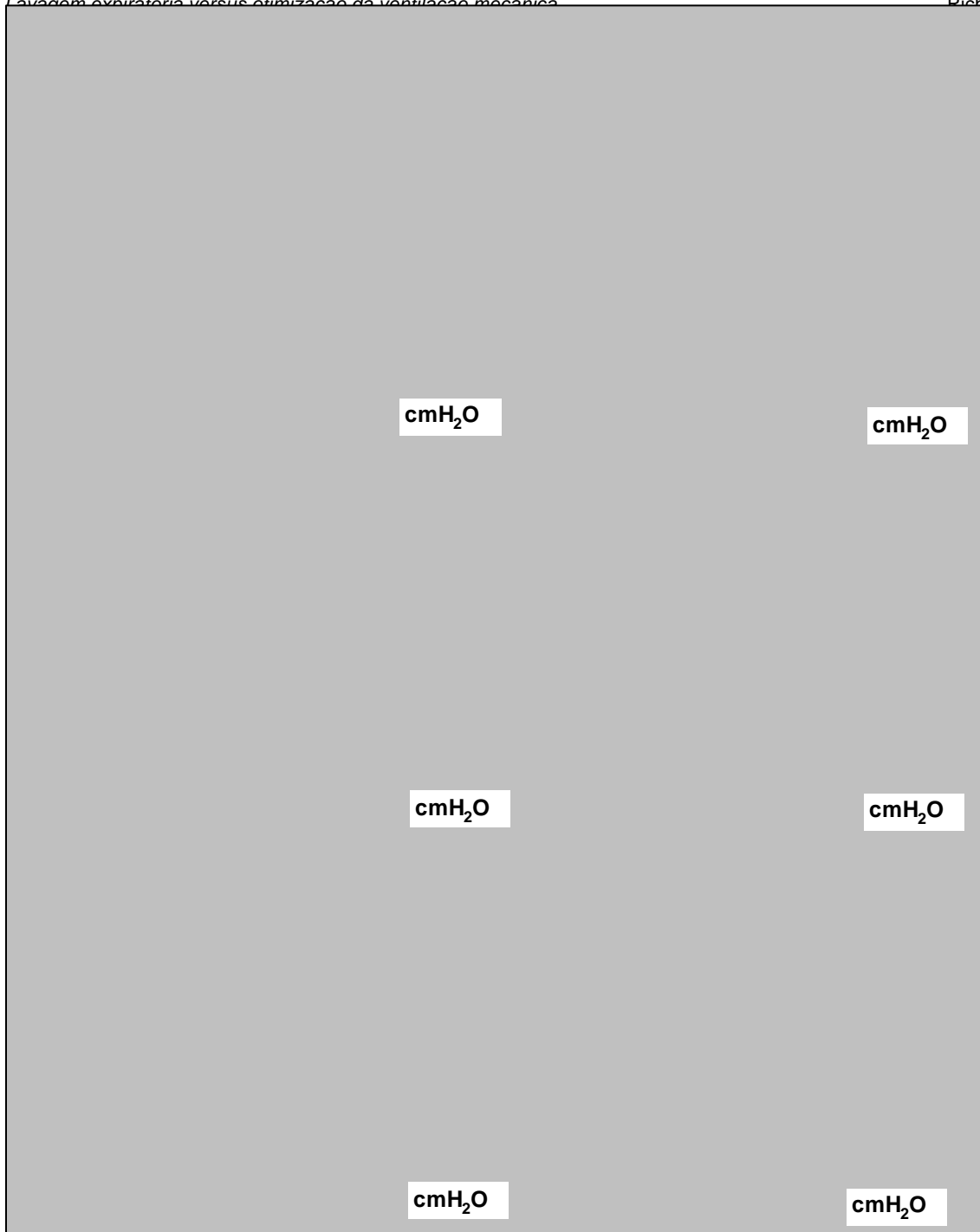


Figura 2. Curvas pressão-volume toracopulmonares individuais obtidas pela técnica da oclusão inspiratória ($VT = 10 \text{ ml.kg}^{-1}$, ZEEP). Todos os pacientes exibiam ponto de inflexão inferior e apenas um (paciente 4) não apresentava ponto de inflexão superior.

Administração da lavagem expiratória

O gerador de fluxo de lavagem expiratória (Taema, Antony, França) era sincronizado com a fase expiratória do ventilador César por meio de um sensor de fluxo conectado ao braço inspiratório do ventilador, que ordenava a

parada do fluxo de lavagem expiratória quando um novo ciclo inspiratório começava. O fluxo de lavagem expiratória selecionado de 15 L.min^{-1} foi liberado através do canal proximal do tubo endotraqueal conectado ao gerador de fluxo adicional através de um tubo com diâmetro interno de 3 mm. Tal fluxo era liberado durante

Tabela 3. Parâmetros iniciais individuais de mecânica respiratória dos seis pacientes em ZEEP ($FIO_2 = 1$; FR = 18 ciclos por minuto; VC = 10 ml.kg⁻¹)

Paciente N°	1	2	3	4	5	6	Média ± DP
VC (ml)	640	660	740	760	800	680	696 ± 70
VM (l.min ⁻¹)	11,5	11,8	13,3	13,6	10,8	12,4	1,2 ± 1,0
Cqrs (ml.cmH ₂ O ⁻¹)	39	31	32	40	24	40	34 ± 7
Crs (ml. cmH ₂ O ⁻¹)	45	37	31	56	36	47	42 ± 9
Rrs (cmH ₂ O.l ⁻¹ .s)	3,8	7,4	5,8	3,4	6,0	2,9	4,6 ± 2,0
Pinf (cmH ₂ O)	12	8	11	9	13	8	10 ± 2
Psup (cmH ₂ O)	23	25	26	ausente	33	24	26 ± 4
PEEPi (cmH ₂ O)	1,3	2,2	2,8	1,8	6,8	2,9	2,5 ± 2,0

ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; FR = frequência respiratória; DP = desvio padrão; VC = volume corrente; VM = volume minuto; Cqrs = complacência quase estática do sistema respiratório; Crs = complacência estática do sistema respiratório; Rrs = resistência do sistema respiratório; Pinf = ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume; Psup = ponto de inflexão superior; PEEPi = PEEP intrínseca.

toda a fase expiratória (lavagem pan-expiratória).

Análise estatística

Os resultados são apresentados em tabelas como média ± DP, e nas figuras como média ± EPM. As três condições controle e as três condições experimentais (ventilação otimizada, lavagem pan-expiratória e a

combinação de ambas) foram comparadas entre si por uma análise de variância de um fator intra-grupo, seguida de um teste de comparação múltipla de Bonferroni. Cada condição foi comparada ao seu controle prévio por um teste t pareado de Student. A interação entre a ventilação otimizada e a lavagem pan-expiratória foi testada por uma análise de variância de dois fatores intra-grupo. O nível de significância foi considerado como 5%.

Tabela 4. Parâmetros iniciais individuais de mecânica respiratória dos seis pacientes em PEEP ($FIO_2 = 1$; FR = 18 ciclos por minuto; VC = 10 ml.kg⁻¹)

Paciente N°	1	2	3	4	5	6	Média ± DP
VC (ml)	640	660	740	760	800	680	696 ± 70
VM (l.min ⁻¹)	11,5	11,8	13,3	13,6	10,8	12,4	12,2 ± 1,0
PEEP (cmH ₂ O)	14	10	13	11	15	10	12 ± 3
Pmáx (cmH ₂ O)	37	55	50	43	49	38	45 ± 7
Pplat (cmH ₂ O)	27	39	36	35	36	28	33 ± 5
Cqrs (ml.cmH ₂ O ⁻¹)	49	25	35	60	28	42	38 ± 13
Rrs (cmH ₂ O.l ⁻¹ .s)	3,3	8,2	5,8	4,4	7,6	3,0	5,0 ± 2,2

PEEP = pressão expiratória final positiva; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; FR = frequência respiratória; DP = desvio padrão; VC = volume corrente; VM = volume minuto; PEEP = pressão expiratória final positiva; Pmáx = pressão máxima de via aérea; Pplat = pressão de platô; Cqrs = complacência quase estática do sistema respiratório; Rrs = resistência do sistema respiratório.

CO_2 (cmH_2O) O_2 (cmH_2O)

induzidas por lavagem pan-expiratória (LPE), por ventilação mecânica otimizada (VMO), e pela combinação de ambas, em comparação com a situação controle em hipercapnia permissiva (HP).

Resultados

As características individuais dos pacientes são mostradas na tabela 1. As causas de SARA foram contusão pulmonar em três pacientes, pneumonia de aspiração em dois e pneumonia nosocomial em um. A taxa de mortalidade foi de 50%.

A análise dos histogramas de densidade em ZEEP (figura 1) mostrou um histograma monofásico com pico na região de pulmão não

ventilado (0 UH). A análise volumétrica obtida a partir desses histogramas (tabela 2) indicou que $41 \pm 16\%$ do pulmão era não-ventilado, $41 \pm 11\%$ parcialmente ventilado e apenas $18 \pm 20\%$ bem ventilado. Praticamente não havia hiperdistensão.

A figura 2 exibe as curvas pressão-volume toracopulmonares individuais dos seis pacientes. Todos os pacientes incluídos tinham uma pressão de platô acima da pressão de distensão superior quando ventilados em PEEP,

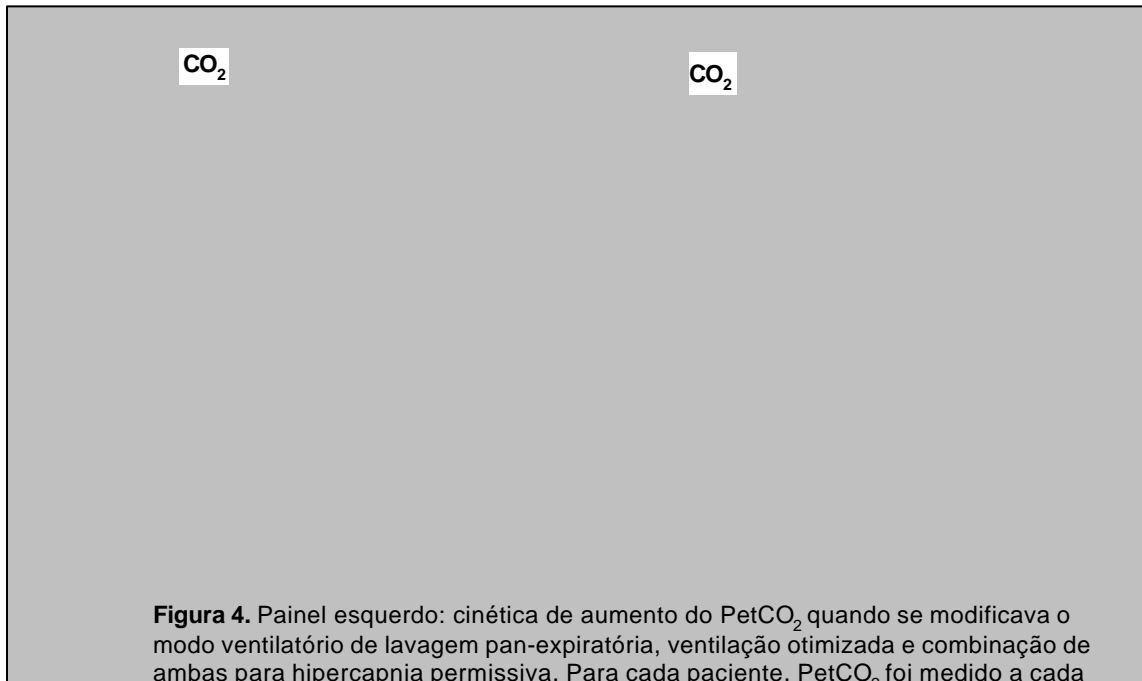


Figura 4. Painel esquerdo: cinética de aumento do PetCO₂ quando se modificava o modo ventilatório de lavagem pan-expiratória, ventilação otimizada e combinação de ambas para hipercapnia permissiva. Para cada paciente, PetCO₂ foi medido a cada minuto, logo após a interrupção do modo, e o valor médio do PetCO₂ correspondente aos três métodos foi calculado. Painel direito: cinética de decréscimo do PetCO₂ quando se modificava o modo respiratório de hipercapnia permissiva para ventilação otimizada.

Tabela 5. Parâmetros hemodinâmicos e respiratórios iniciais dos seis pacientes em ZEEP e PEEP (FIO₂ = 1; FR = 18 ciclos por minuto, VC = 10 ml.kg⁻¹) (média ± DP)

Parâmetro	ZEEP	PEEP
pH	7,39 ± 0,07	7,40 ± 0,06
PaCO ₂ (mmHg)	47 ± 6	47 ± 6
PaO ₂ (mmHg)	179 ± 118	270 ± 88
Qs/Qt (%)	42 ± 7	43 ± 7
PetCO ₂ (mmHg)	30 ± 7	32 ± 7
V _{DA} /V _T (%)	33 ± 10	35 ± 10
FC (b.min ⁻¹)	104 ± 11	104 ± 13
IC (l.min ⁻¹ .m ⁻²)	5,0 ± 2,0	4,7 ± 1,1
PAM (mmHg)	77 ± 17	77 ± 11
PAPM (mmHg)	22 ± 6	24 ± 5
PCP (mmHg)	10,2 ± 5,4	11 ± 2
PVC (mmHg)	7,8 ± 4,3	10 ± 2
IRVS (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ²)	1.067 ± 637	1.129 ± 443
IRVP (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ²)	200 ± 65	217 ± 27

ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = pressão expiratória final positiva; FIO₂ = fração inspirada de oxigênio; FR = frequência respiratória; VC = volume corrente; DP = desvio padrão; pH = pH arterial; PaCO₂ = pressão arterial de CO₂; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; Qs/Qt = *shunt* pulmonar verdadeiro; PetCO₂ = end tidal CO₂; V_{DA}/V_T = espaço morto alveolar; FC = frequência cardíaca; IC = índice cardíaco; PAM = pressão arterial média; PAPM = pressão arterial pulmonar média; PCP = pressão capilar pulmonar; PVC = pressão venosa central; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar.

justificando a implementação de hipercapnia permissiva. As tabelas 3 e 4 apresentam os valores individuais de mecânica respiratória, medidos no primeiro dia do estudo, quando os pacientes eram ventilados com FIO_2 de 1,0, volume corrente de 10 ml.kg^{-1} e frequência respiratória de 18 ciclos por minuto, respectivamente em ZEEP (tabela 3) e em PEEP (tabela 4). A tabela 5 sumariza os valores médios dos parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação obtidos no primeiro dia de estudo, nessas condições ventilatórias.

Efeitos cardiorrespiratórios da redução do volume corrente durante ventilação mecânica convencional

O volume corrente foi reduzido em $43 \pm 17 \%$ com o objetivo de diminuir a pressão de

platô inspiratória até um valor de $24 \pm 3 \text{ cmH}_2\text{O}$, isto é, $2 \text{ cm H}_2\text{O}$ abaixo do P_{sup} . O decréscimo no volume corrente resultou em acidose respiratória: decréscimo do pH de $7,40 \pm 0,06$ para $7,21 \pm 0,11$ e aumento da PaCO_2 de 47 ± 6 para $84 \pm 24 \text{ mmHg}$ ($P < 0,05$). Simultaneamente, a pressão arterial pulmonar média aumentou de $24 \pm 5 \text{ mmHg}$ para $29 \pm 4 \text{ mmHg}$ ($P < 0,05$) e o $V_{\text{DA}}/V_{\text{T}}$ diminuiu de $35 \pm 10\%$ para $25 \pm 8\%$, correspondendo a um decréscimo no espaço morto alveolar de $236 \pm 63 \text{ ml}$ para $100 \pm 47 \text{ ml}$. Os demais parâmetros não se modificaram significativamente.

Efeitos cardiorrespiratórios dos três modos ventilatórios

As tabelas 6 e 7 contêm os parâmetros respiratórios e hemodinâmicos medidos no segundo dia, durante as seis fases do estudo.

Tabela 6. Parâmetros respiratórios medidos nos seis pacientes durante as seis fases do estudo (média \pm DP)

Parâmetro	HP	VMO	HP	LPE	HP	VMO + LPE
VC (ml)	401 \pm 103	414 \pm 30	392 \pm 90	396 \pm 15	402 \pm 97	408 \pm 20
FR ciclos.min ⁻¹	18 \pm 0	30 \pm 4 ^a	18 \pm 0	18 \pm 0	18 \pm 0	30 \pm 4 ^{a,b}
VM (l.min ⁻¹)	7 \pm 2	12 \pm 2 ^a	7 \pm 2	7 \pm 2	7 \pm 2	12 \pm 2 ^{a,b}
PEEP (cmH ₂ O)	12 \pm 5	12 \pm 5	12 \pm 5	7 \pm 4 ^a	12 \pm 5	4 \pm 2 ^{a,c}
Pmáx (cmH ₂ O)	33 \pm 8	37 \pm 3 ^d	33 \pm 8	34 \pm 3	33 \pm 8	36 \pm 2 ^{b,d}
Pplat (cmH ₂ O)	24 \pm 3	25 \pm 3	24 \pm 4	24 \pm 4	25 \pm 4	24 \pm 3
PaCO ₂ (mmHg)	84 \pm 24	60 \pm 16 ^d	87 \pm 24	64 \pm 15 ^d	86 \pm 24	45 \pm 10 ^{d,e}
pH	7,21 \pm 0,11	7,36 \pm 0,09 ^a	7,19 \pm 0,09	7,33 \pm 0,1 ^a	7,20 \pm 0,10	7,46 \pm 0,09 ^{a,e}
PaO ₂ (mmHg)	240 \pm 75	247 \pm 64	250 \pm 51	228 \pm 82	266 \pm 72	205 \pm 90
Qs/Qt (%)	48 \pm 12	41 \pm 8 ^d	44 \pm 7	43 \pm 12	43 \pm 7	41 \pm 10
PetCO ₂ (mmHg)	64 \pm 21	40 \pm 15 ^d	65 \pm 21	nd	64 \pm 21	nb
V _{DA} /V _T (%)	25 \pm 8	34 \pm 8 ^d	25 \pm 10	nd	25 \pm 10	nb
DO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	779 \pm 219	617 \pm 122	774 \pm 236	640 \pm 91	704 \pm 145	544 \pm 43 ^d
VO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	113 \pm 30	113 \pm 32	109 \pm 25	112 \pm 40	105 \pm 27	111 \pm 32
EaO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	15 \pm 5	18 \pm 6	15 \pm 5	18 \pm 6	16 \pm 5	20 \pm 5
Ca-vO ₂ (vol/100 ml)	2, 0 \pm 0, 6	2, 3 \pm 0, 6	2, 0 \pm 0, 5	2, 2 \pm 0, 7	2, 0 \pm 0, 7	2, 7 \pm 0, 6

DP = desvio padrão; HP = Hipercapnia permissiva; VMO = ventilação mecânica otimizada; LPE = lavagem pan-expiratória; VC = volume corrente; FR = frequência respiratória; VM= ventilação minuto; PEEP = pressão expiratória final positiva; Pmáx = pressão máxima de via aérea; Pplat = pressão de platô; pH = pH arterial; PaCO₂ = pressão arterial de CO₂; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; Qs/Qt = *shunt* pulmonar verdadeiro; PetCO₂ = *end tidal* CO₂; V_{DA}/V_T = espaço morto alveolar; DO₂ = oferta de oxigênio indexada; VO₂ = consumo de oxigênio indexado; EaO₂ extração arterial de oxigênio; Ca-vO₂ = diferença arteriovenosa de oxigênio; nd = não determinado; ^a $P < 0,001$ (usando teste t comparando a condição com o controle prévio). Anova comparando VMO, LPE e a combinação VMO+ LPE seguida por teste t com correção de Bonferroni; ^b $P < 0,05$: LPE versus VMO e VMO+ LPE; ^c $P < 0,05$: VMO versus LPE e VMO+ LPE; ^d $P < 0,05$; ^e $P < 0,05$: VMO+ LPE versus VMO e LPE.

Tabela 7. Parâmetros hemodinâmicos medidos nos seis pacientes durante as seis fases do estudo (média \pm DP)

Parâmetros	HP	VMO	HP	HP	HP	HP
FC (b.min ⁻¹)	117 \pm 22	112 \pm 11	112 \pm 16	109 \pm 5	115 \pm 20	103 \pm 14
IC (l.min ⁻¹ .m ²)	6,1 \pm 1,4	5,0 \pm 1,0	6,0 \pm 1,4	5,1 \pm 0,8	5,5 \pm 1,0	4,4 \pm 0,6
IS (ml.m ⁻²)	52 \pm 11	44 \pm 9 ^a	55 \pm 16	47 \pm 8	49 \pm 9	43 \pm 6 ^a
PAM (mmHg)	78 \pm 21	78 \pm 18	78 \pm 24	77 \pm 17	77 \pm 23	83 \pm 21
PAPM (mmHg)	29 \pm 4	25 \pm 5 ^a	30 \pm 5	25 \pm 5 ^a	30 \pm 6	24 \pm 6 ^a
PVC (mmHg)	10 \pm 4	9 \pm 3	11 \pm 4	10 \pm 3	11 \pm 4	10 \pm 4
PCP (mmHg)	13 \pm 2	11 \pm 2 ^a	13 \pm 2	12 \pm 3	14 \pm 3	11 \pm 3 ^a
IRVP (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ²)	220 \pm 62	231 \pm 49	230 \pm 63	205 \pm 39	243 \pm 62	252 \pm 65
IRVS (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ²)	897 \pm 312	1.147 \pm 381 ^a	887 \pm 277	1.066 \pm 344 ^a	940 \pm 287	1.384 \pm 475 ^{a,b}

DP = desvio padrão; HP = Hipercapnia permissiva; VMO = ventilação mecânica otimizada; LPE = lavagem pan-expiratória; FC = frequência cardíaca; IC = índice cardíaco; IS = índice sistólico; PAM = pressão arterial média; PAPM = pressão arterial pulmonar média; PCP = pressão capilar pulmonar; PVC = pressão venosa central; ; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; ^a $P < 0,05$; ^b $P < 0,05$: VMO+ LPE versus VMO e LPE.

As três fases controle (hipercapnia permissiva) foram similares para todos os parâmetros testados.

Ventilação mecânica otimizada e lavagem pan-expiratória tiveram efeitos similares na PaCO₂ (Δ PaCO₂ = -28 \pm 11% versus -27 \pm 12%) (figura 3), pH (Δ pH = +0,15 \pm 0,04 versus + 0,14 \pm 0,03) e pressão arterial pulmonar média (Δ PAPM = -4 \pm 3 versus - 5 \pm 4 mmHg). Em ambos os casos, nenhuma mudança significativa foi observada na PaO₂ e *shunt*. A PEEP extrínseca permaneceu inalterada durante a ventilação mecânica otimizada, mas teve de ser reduzida em 40% durante lavagem pan-expiratória para manter a pressão de platô inspiratória constante. Esse resultado sugere que lavagem pan-expiratória implementada a uma frequência respiratória de 18 ciclos por minuto e um fluxo de 15 l.min⁻¹ induz uma PEEP intrínseca de 5 \pm 2 cmH₂O. A adição de lavagem pan-expiratória à ventilação mecânica otimizada causou uma diminuição adicional da PaCO₂ de 18 \pm 5%. Como consequência, a combinação de ventilação mecânica otimizada e lavagem pan-expiratória teve efeitos aditivos e diminuiu a PaCO₂ em 46 \pm 7%, se comparada à ventilação mecânica convencional com hipercapnia permissiva (figura 3). A PaCO₂ reduziu para menos de 50

mmHg em quatro dos seis pacientes estudados quando a ventilação mecânica otimizada foi combinada com lavagem pan-expiratória. Com o objetivo de manter a pressão de platô inspiratória constante, a PEEP extrínseca teve de ser ainda mais reduzida para 4 \pm 2 cm H₂O (-61 \pm 11%) e uma leve, mas não significativa, deterioração da oxigenação arterial foi observada.

A figura 4 mostra a cinética do aumento e do decréscimo da PetCO₂ quando os parâmetros respiratórios eram modificados. A parte esquerda da figura mostra o perfil do aumento da PetCO₂ quando mudado de lavagem expiratória, ventilação mecânica otimizada e a combinação de ambos os métodos para hipercapnia permissiva. Foi observada estabilização dos valores de PetCO₂ por aproximadamente 30 minutos. A parte direita da figura mostra o decréscimo da PetCO₂ quando modificada de hipercapnia permissiva para ventilação mecânica otimizada. Foi novamente observada estabilização dos valores de PetCO₂ por aproximadamente 30 minutos.

Discussão

Este estudo, realizado em pacientes

com IRA severa, demonstrou que os níveis de PaCO_2 , resultantes de estratégia ventilatória limitada à pressão e volume, podem ser mantidos dentro de limites seguros quando combinados com lavagem pan-expiratória e ventilação mecânica otimizada. Como consequência, muitos dos efeitos deletérios resultantes de hipercapnia severa, como hipertensão pulmonar, taquicardia, elevação de débito cardíaco e liberação de catecolaminas, podem ser evitados.

Hipercapnia permissiva: justificativas e efeitos cardiorrespiratórios

Os pacientes incluídos no presente estudo apresentavam IRA severa conforme demonstrado pela análise das TCs e pelas alterações da mecânica respiratória. Menos de 20% desses pacientes apresentavam parênquima pulmonar normalmente ventilado, enquanto 80% encontravam-se pobremente ou não ventilados na TC realizada em ZEEP. Em cinco dos seis pacientes estudados, P_{sup} foi identificado nas curvas P-V, com valores variando entre 24 e 33 cmH_2O , semelhantes aos valores previamente relatados (29). É bem provável que muitos desses pacientes estivessem sob risco de barotrauma induzido pela ventilação mecânica, já que, ao final de cada ciclo respiratório, a pressão platô inspiratória estava acima do P_{sup} quando os parâmetros ventilatórios eram estabelecidos para manter normocapnia.

Os resultados da hipercapnia permissiva implementada por um período de 12 horas foram de uma elevação da pressão de artéria pulmonar secundária a um aumento não-significativo do débito cardíaco e da pressão capilar pulmonar. Nem a PaCO_2 nem o *shunt* se modificaram significativamente. Essas mudanças hemodinâmicas e respiratórias foram menos importantes que aquelas ocorridas após uma redução aguda do volume corrente. Nessa situação aguda, um aumento importante da resistência vascular pulmonar e do *shunt* costuma ser observado (15). Diferenças entre os efeitos hemodinâmicos da hipercapnia permissiva aguda e da crônica são provavelmente relacionadas a diferenças no pH sanguíneo. O aumento no pH é concomitante

ao ocorrido nos níveis de bicarbonato plasmático que, por sua vez, é dependente do rim, ocorrendo de modo tempo-dependente (14,32). Também ficou claro no presente estudo que uma estabilização em termos de PaCO_2 era observada 30 minutos após mudanças agudas no PaCO_2 , resultantes de mudanças dos modos ventilatórios.

Efeitos cardiopulmonares da ventilação mecânica otimizada e da lavagem expiratória

A ventilação mecânica otimizada melhorou a ventilação alveolar, aumentando a ventilação-minuto através de um aumento da frequência respiratória e de uma redução do espaço morto instrumental. Em pacientes intubados e em ventilação mecânica, o espaço morto instrumental é composto pelo tubo endotraqueal, o filtro para troca calórica e o tubo conector entre a peça em Y do ventilador e o tubo endotraqueal. No presente estudo e durante a ventilação mecânica otimizada, o filtro para a troca calórica foi substituído pela câmara de umidificação do ventilador, e o tubo conector entre a peça em Y e o tubo endotraqueal foi removido. Essas modificações reduziram o espaço morto instrumental total em 40 ml, fazendo com que o espaço morto diminuísse de 106 ml durante a ventilação mecânica com hipercapnia para 66 ml durante ventilação mecânica otimizada. Deve-se salientar que o pneumotacógrafo e o capnômetro apresentam, por si próprios, um volume de 27 ml, fazendo também parte do espaço morto instrumental durante o presente estudo. Na prática clínica, esses equipamentos não são rotineiramente usados, e pode-se especular que sua supressão causaria uma redução adicional na PaCO_2 .

Conforme referido previamente, a lavagem pan-expiratória diminuiu a PaCO_2 , removendo gás rico em CO_2 do tubo endotraqueal e das suas conexões com a peça em Y do ventilador (25,33,34). Como consequência, a interface entre o gás inspirado e o gás rico em CO_2 é desviada em direção à porção distal da traquéia, resultando em redução da relação espaço morto/volume corrente. Também houve efeito de jato

superimposto, que se projeta adiante do local de administração e remove mais gás rico em CO_2 da porção distal da árvore traqueobrônquica (19,25,35,36). A eficácia da lavagem pan-expiratória observada em nosso estudo foi similar à descrita por Nahum et al. (34) em cachorros, e por Kalfon et al. (25) em humanos.

A combinação de ventilação mecânica otimizada com lavagem pan-expiratória resultou em uma redução mais importante da PaCO_2 , que chegou a valores normais em quatro pacientes. Apesar disso, o efeito da lavagem pan-expiratória foi menos eficiente durante a ventilação otimizada do que durante ventilação convencional. É altamente provável que essa diferença esteja relacionada a uma fração expiratória final de CO_2 , mais baixa durante a ventilação otimizada. Nahum et al. (34) já haviam observado em cães hipercápnicos que, quanto maior a fração de CO_2 no final da expiração, maior o efeito da lavagem expiratória na sua eliminação.

PEEP intrínseca induzida por lavagem expiratória

Um aumento significativo nas pressões de via aérea e nos volumes pulmonares é um para-efeito conhecido da insuflação traqueal de gases, e se correlaciona com o fluxo utilizado (18,19). Quando a insuflação de gás é limitada à fase expiratória, o volume corrente não se modifica, mas as pressões de via aérea podem aumentar em consequência da limitação imposta ao fluxo expiratório e do surgimento da PEEP intrínseca (25). Neste trabalho, os autores utilizaram, durante a lavagem expiratória, um fluxo de $15 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$, tendo observado um aumento de 26% na pressão de platô inspiratório devido à limitação imposta ao fluxo expiratório. No presente estudo, a PEEP extrínseca foi ajustada para manter pressão de platô constante nos diferentes modos ventilatórios. Deste modo foi possível uma avaliação indireta da PEEP intrínseca induzida pela lavagem pan-expiratória. Da mesma forma observada previamente por Kalfon et al. (25), a PEEP intrínseca esteve presente e seu valor foi de $5 \pm 2 \text{ cm H}_2\text{O}$ durante a lavagem pan-expiratória. Durante a lavagem pan-expiratória

combinada com a ventilação otimizada, a PEEP intrínseca aumentou para $8 \pm 2 \text{ em cm H}_2\text{O}$. Como a pressão média de via aérea foi cuidadosamente controlada durante o estudo, nenhuma variação significativa foi observada na PaO_2 entre os modos ventilatórios estudados. Este resultado difere do aumento da PaO_2 de 44% observado por Kalfon et al. (25), quando a lavagem expiratória era empregada sem controle da pressão aérea média. Nesse estudo prévio, o aumento na PaO_2 correlacionou-se com o aumento da pressão aérea média devido à PEEP intrínseca induzida pela lavagem expiratória, sugerindo que a melhora na oxigenação arterial resultou de um recrutamento alveolar adicional. Tal hipótese é confirmada pelo fato de que a oxigenação arterial não melhorou no presente estudo, no qual um controle cuidadoso da pressão aérea foi mantido. Como consequência, os resultados sugerem que a lavagem pan-expiratória por si própria não teve efeito direto no recrutamento alveolar, quando a PEEP intrínseca não induziu aumento na pressão média de via aérea.

Conclusão

Durante a ventilação mecânica convencional com hipercapnia, o aumento da frequência respiratória associado à redução do espaço morto instrumental foi tão efetivo quanto a lavagem pan-expiratória no que tange à redução de PaCO_2 nos seis pacientes deste estudo com IRA severa, tratados com hipercapnia permissiva. Quando a PEEP intrínseca induzida pela lavagem pan-expiratória foi contrabalançada por redução da PEEP extrínseca, com vistas a manter o mesmo nível de pressão aérea média, a pressão de platô e a oxigenação arterial permaneceram constantes. Quando a lavagem pan-expiratória foi combinada com ventilação mecânica otimizada, uma redução mais importante na PaCO_2 foi observada, resultando em eliminação de CO_2 próxima ao normal na maioria dos pacientes. Tivemos, assim, uma alternativa para contrabalançar a hipercapnia permissiva que acompanha as técnicas protetoras de ventilação mecânica.

Referências

1. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972;51:2315-23.
2. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:730-6.
3. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi G, et al. Relationships between lung computer tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;69:824-32.
4. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984;86:58-66.
5. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Resp Dis* 1985;132:880-4.
6. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Resp Dis* 1987;135:312-5.
7. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Resp Dis* 1988;137:1159-64.
8. Rouby JJ, Lherm T, Martin de Lassale E, Poète P, Bodin L, Finet JF, et al. Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1993;20:187-92.
9. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372-7.
10. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994;22:1568-78.
11. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Schettino GDP, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:1835-46.
12. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros D, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, et al. Improved survival in ARDS: Beneficial effects of a lung protective strategy. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;153:A531.
13. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPB, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
14. Carvalho CRR, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Filho GL, Kairalla RA, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1458-66.
15. Puybasset L, Stewart TE, Rouby JJ, Cluzel P, Mourgeon E, Belin MF, et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with ARDS. *Anesthesiology* 1994;80:1254-67.
16. Thorens J-B, Jolliet P, Ritz M, Chevrolet JC. Effect of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation of the respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1996;22:182-91.
17. Pesenti A. Target blood gases during ARDS ventilatory management. *Intensive Care Med* 1990;16:349-51.
18. Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, Burke WC, Adams AB, Marcy TW, et al. Tracheal gas insufflation during pressure-control ventilation. Effect of catheter position, diameter, and flow rate. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1411-8.
19. Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, Adams AB, Burke WC, Marini JJ. Effect of catheter flow direction on CO₂ removal during tracheal gas insufflation in dogs. *J Appl Physiol* 1993;75:1238-46.
20. Nahum A, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Inspiratory tidal volume sparing effects of tracheal gas insufflation in dogs with oleic acid-induced lung injury. *J Crit Care* 1995;10:115-21.

21. Nakos G, Zakinthinos S, Kotanidou A, Tsagaris H, Roussos C. Tracheal gas insufflation reduces the tidal volume while PaCO₂ is maintained constant. *Intensive Care Med* 1994;20:407-13.
22. Ravenscraft SA, Burke WC, Nahum A, Adams AB, Nakos G, Marcy TW, et al. Tracheal gas insufflation augments CO₂ clearance during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:345-51.
23. Ravenscraft SA, Shapiro RS, Nahum A, Burke WC, Adams AB, Nakos G, et al. Tracheal gas insufflation: catheter effectiveness determined by expiratory flush volume. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1817-24.
24. Nahum A, Shapiro R. Adjuncts to mechanical ventilation. *Clin Chest Med* 1996;17:491-511.
25. Kalfon P, Umamaheswara R, Gallart L, Puybasset L, Coriat P, Rouby JJ. Permissive hypercapnia with and without expiratory wash out in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;87:6-17.
26. Jonson B, Nordstrom L, Olsson SG, Akerback D. Monitoring of ventilation and lung mechanics during automatic ventilation. A new device. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1975;11:729-43.
27. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985;58:1840-8.
28. Levy P, Similowski T, Corbeil C, Albala M, Pariente R, Milic-Emili J, et al. A method for studying the static volume-pressure curves of the respiratory system during mechanical ventilation. *Journal of Critical Care* 1989;4:83-9.
29. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, Mentec H, El Atrous S, Beydon L, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:121-8.
30. Umamaheswara Rao GS, Gallart L, Law-koune J-D, Lu Q, Puybasset L, Coriat P, et al. Factors influencing the uptake of inhaled nitric oxide in patients on mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1997;87:823-34.
31. Vieira SRR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1571-77.
32. Ranieri VM, Mascia LM, Fiore T, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:710-20.
33. Permut S, Mitzner W, Weinmann G. Model of gas transport during high jet ventilation. *J Appl Physiol* 1985;58:1956-70.
34. Nahum A, Shapiro RS, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Efficacy of expiratory tracheal gas insufflation in a canine model of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:489-95.
35. Burke WC, Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, Adams AB, Marcy TW, et al. Modes of tracheal gas insufflation. Comparison of continuous and phase-specific gas injection in normal dogs. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:562-8.
36. Nahum A, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Distal effects of tracheal gas insufflation: changes with catheter position and oleic acid lung injury. *J Appl Physiol* 1996;81:1121-7.