

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

TESE DE DOUTORADO

**EFICÁCIA DO SUPORTE VENTILATÓRIO COM DOIS NÍVEIS DE PRESSÃO  
NO TRATAMENTO DE PACIENTES ESTÁVEIS COM SÍNDROME  
OBESIDADE HIPOVENTILAÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

CAROLINE PERSCH ROYER

Porto Alegre,  
2019

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

**EFICÁCIA DO SUPORTE VENTILATÓRIO COM DOIS NÍVEIS DE PRESSÃO  
NO TRATAMENTO DE PACIENTES ESTÁVEIS COM SÍNDROME  
OBESIDADE-HIPOVENTILAÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

CAROLINE PERSCH ROYER

“Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito  
parcial para o título de Doutor”

Orientadora: Prof. Graciele Sbruzzi

Porto Alegre,  
2019

## CIP - Catalogação na Publicação

Royer, Caroline Persch

EFICÁCIA DO SUPORTE VENTILATÓRIO COM DOIS NÍVEIS DE PRESSÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES ESTÁVEIS COM SÍNDROME OBESIDADE-HIPOVENTILAÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE / Caroline Persch Royer. -- 2019.  
87 f.

Orientadora: Graciele Sbruzzi.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Síndrome Obesidade Hipoventilação. 2. Medicina do Sono. I. Sbruzzi, Graciele, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*Dedico esta Tese a todos os  
pacientes com distúrbios  
do sono.*

## AGRADECIMENTOS

À *Prof<sup>a</sup>. Dra. Graciele Sbruzzi*, por ser minha orientadora e estar sempre disponível para me auxiliar. Obrigada por todo empenho e dedicação para a minha formação acadêmica e para o meu crescimento pessoal.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, por terem me proporcionado aprendizado em diversas áreas da Pneumologia.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clinicas de Porto Alegre, que me acolheram durante a residência médica em Medicina do Sono e durante a realização deste trabalho.

Aos médicos do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clinicas de Porto Alegre, em especial à *Dra Cláudia Schweiger*, à *Dra Denise Manica* e à *Dra Luisi Rabaioli*, por terem sido grandes amigas e pessoas fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao *Prof. Dr. Paulo Dalcin*, por ser exemplo de médico e professor desde a minha graduação, onde me encantei pela maneira simples, mas atenciosa e confiante, como sempre tratava os pacientes. Obrigada por ser meu exemplo de relação médico-paciente. Obrigada pelo incentivo.

Ao *Dr. Vinicius Guerra*, pelo apoio durante a execução do trabalho.

À *Prof. Dra Mirela Jobim (in memoriam)*, por ser minha orientadora de iniciação científica, tendo despertado em mim o interesse pela pesquisa. Obrigada por todos os ensinamentos e por ser meu exemplo de médica!

Aos meus grandes amigos *Caroline Daitx*, *Átila Miranda* e *Fernando Amaral*, pelo apoio e incentivo durante esta jornada.

Ao meu irmão *Gabriel* e ao meu afilhado *Antônio*, e a minha cunhada *Letícia*, pelo carinho e suporte. Obrigada por serem minha família.

À minha mãe *Alódia*, pelo amor incondicional de sempre. Por ser minha melhor amiga.

Ao meu pai *Remo (in memoriam)*, por sempre ter me apoiado. Esta conquista é tua também meu pai! Obrigada por ser o melhor pai do mundo para mim. Eu queria muito que estivesse aqui para ver isso e me abraçar.

Ao meu não somente esposo, mas também amigo e companheiro de todas as horas, *Rodrigo*, por estar sempre ao meu lado, me incentivando, me amando, e, acima de tudo, me tolerando nos momentos de mau-humor.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	8
LISTA DE TABELAS .....	10
LISTA DE FIGURAS.....	11
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	15
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	20
3. JUSTIFICATIVA.....	31
4. OBJETIVOS.....	32
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO E DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	33
6. ARTIGO.....	38
Página do Título.....	38
Resumo.....	40
Abstract.....	42
Introdução.....	44
Material e Métodos.....	45
Resultados.....	47
Discussão.....	51
Conclusão.....	54
Referências bibliográficas.....	55
Tabelas.....	59
Figuras.....	71
7. CONCLUSÕES.....	84
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
9. APÊNDICE.....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVAPS	Suporte de Pressão com Volume Médio Garantido (Average volume-assured pressure support)
AEV	Aconselhamento de Estilo de Vida
Bilevel/BVS	Suporte Ventilatório com Dois Níveis de Pressão
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (Continuous Positive Airway Pressure)
EPAP	Pressão Positiva Expiratória nas Vias Aéreas (Expiratory Positive Airway Pressure)
ESE	Escala de Sonolência de Epworth (Epworth Sleepiness Scale)
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato Sérico
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAP	Pressão Inspiratória Positiva nas Vias Aéreas (Inspiratory Positive Airway Pressure)
PaCO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono -CO <sub>2</sub> - no Sangue Arterial
PaO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Oxigênio -O <sub>2</sub> - no Sangue Arterial
PtcCO <sub>2</sub>	Pressão Transcutânea de Dióxido de Carbono
S	Modo de Ventilação Espontâneo (S mode)
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SF 36	Medical Outcome Survey Short Form 36
SOH	Síndrome Obesidade Hipoventilação
SRI	Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire



ST	Modo de Ventilação Espontâneo Temporizado (Spontaneous Timed Mode)
TTS<90%	Tempo Total de Sono com Saturação de Oxigênio< 90%
VNI	Ventilação Não Invasiva

**LISTA DE TABELAS**

Manuscrito

Table 1	Characteristics of included studies.....59
Table 2	Risk of bias of included studies.....65
Table 3	Quality of evidence using The GRADE approach.....66

## LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura:

Figura 1	Fisiopatologia da Síndrome Obesidade Hipoventilação.....22
----------	--

Manuscrito:

Figure 1	Prisma Flow Diagram.....71
Figure 2	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding PaCO <sub>2</sub> .....72
Figure 3	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding regarding PaO <sub>2</sub> .....73
Figure 4	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding regarding HCO <sub>3</sub> .....74
Figure 5	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling regarding Total Sleep Time with Oxygen Saturation <90%.....75
Figure 6	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> BVS with Average Volume Assured Pressure Support (AVAPS) regarding Transcutaneous Pressure of Carbon Dioxide (PtcCO <sub>2</sub> ).....76
Figure 7	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding Epworth Sleepiness Scale (ESS).....77
Figure 8	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> Continuous Positive Airway

	Pressure (CPAP) regarding Medical Outcome Survey Short Form (SF36) – Physical Component.....78
Figure 9	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding Medical Outcome Survey Short Form (SF36) – Mental Component.....79
Figure 10	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling regarding Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ).....80
Figure 11	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> BVS with Average Volume Assured Pressure Support (AVAPS) regarding Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI).....81
Figure 12	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding compliance to treatment.....82
Figure 13	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding weight loss.....83

## RESUMO

**Introdução:** A prevalência da Síndrome Obesidade Hipoventilação (SOH) tem aumentado e está associada ao desenvolvimento de diversas doenças e a altas taxas de mortalidade. A terapia com o uso de pressão positiva na via aérea (PAP) é o tratamento de escolha para esta síndrome, embora ainda não esteja evidente qual o melhor modo ventilatório a ser utilizado nestes pacientes.

**Objetivo:** Revisar sistematicamente os efeitos do suporte ventilatório com dois níveis de pressão positiva (Bilevel) em pacientes com SOH, comparando-o a outras modalidades terapêuticas.

**Métodos:** Foi realizada uma busca nos bancos de dados eletrônicos (MEDLINE acessado via PubMed, Cochrane CENTRAL, EMBASE e Lilacs) incluindo estudos publicados até junho de 2018. A metodologia seguiu as diretrizes do PRISMA Statement. Estudos randomizados comparando o tratamento com o uso de Bilevel a outras modalidades terapêuticas - como aconselhamento de estilo de vida, pressão positiva contínua em via aérea (CPAP) ou suporte de pressão com volume médio garantido (AVAPS) – foram incluídos. O desfecho primário avaliado foi mudança nos níveis arteriais de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ). Desfechos secundários incluídos foram pressão arterial parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), bicarbonato sérico ( $\text{HCO}_3$ ), porcentagem de tempo total de sono (TTS) com saturação de oxigênio  $<90\%$ , pressão transcutânea de dióxido de carbono ( $\text{PtcCO}_2$ ), Escala de Sonolência de Epworth (ESE), Medical Outcome Survey Short Form (SF36), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI), adesão ao tratamento e perda de peso.

**Resultados:** Dos 176 artigos identificados na busca, sete estudos foram incluídos. Quando o Bilevel foi comparado à aconselhamento de estilo de vida, a intervenção foi superior ao aconselhamento em melhorar  $\text{PaCO}_2$  (-2.90 mmHg; 95%CI -4.28 to -1.52),  $\text{PaO}_2$  (2.89 mmHg; 95%CI 0.33 to 5.46),  $\text{HCO}_3$  (-2.55mmol/L; 95%CI -3.28 to -1.81), porcentagem de TTS  $<90\%$  (-30.55%; 95%CI -37.98 to -23.12), ESE (-2.52; 95%CI -4.16 to -0.88) e FOSQ (6.33; 95%CI 1.78 to 10.88). Entretanto, quando a ventilação em dois níveis de pressão padrão foi comparada a outras modalidades de PAP, não houve diferença em nenhum dos desfechos avaliados.

Conclusão: O tratamento utilizando dois níveis de pressão positiva em via aérea é superior ao aconselhamento de estilo de vida. Diferentes modalidades de pressão positiva em via aérea parecem ser igualmente eficazes.

Registro PROSPERO CRD42017065326.

Palavras chave: Síndrome Obesidade Hipoventilação; ventilação não invasiva; suporte ventilatório com dois níveis de pressão; pressão positiva em via aérea; revisão.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity hypoventilation syndrome (OHS) prevalence has been increasing and is associated with the development of several diseases and with high mortality rates. Positive airway pressure (PAP) therapy is currently the treatment of choice for this disease, although the optimal therapy ventilatory mode for these patients remains unclear.

**Objective:** To systematically review the effects of bilevel ventilatory support (BVS) in patients with Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS).

**Methods:** A search of databases (MEDLINE accessed by PubMed, Cochrane CENTRAL, EMBASE and LILACS) was conducted from inception to June 2018. The methodology followed the guidelines of the PRISMA statement.

Randomized trials comparing BVS to other therapeutic modalities such as lifestyle counseling, continuous positive airway pressure (CPAP) or BVS with average volume assured pressure support for the treatment of patients with OHS were included. The primary outcome was change in daytime arterial carbon dioxide levels (PaCO<sub>2</sub>). Secondary outcomes measures included arterial partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>), blood bicarbonate (HCO<sub>3</sub>), percentage of total sleep time (TST) with oxygen saturation <90%, transcutaneous pressure of carbon dioxide (PtcCO<sub>2</sub>), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Medical Outcome Survey Short Form (SF36), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI), compliance to treatment, and weight loss.

**Results:** Of 176 articles identified, seven studies were included. When BVS was compared to lifestyle counseling, the intervention was superior in improving PaCO<sub>2</sub> (-2.90 mmHg; 95%CI -4.28 to -1.52), PaO<sub>2</sub> (2.89 mmHg; 95%CI 0.33 to 5.46), HCO<sub>3</sub> (-2.55mmol/L; 95%CI -3.28 to -1.81), percentage of TST<90% (-30.55%; 95%CI -37.98 to -23.12), ESS (-2.52; 95%CI -4.16 to -0.88) and FOSQ (6.33; 95%CI 1.78 to 10.88). However, when BVS was compared to other PAP modalities, there was no difference in any of the outcomes evaluated.

**Conclusions:** Treatment using BVS therapy is superior to lifestyle counseling. Different PAP modalities appear to be equally effective in improving outcomes.

PROSPERO registration number: CRD42017065326

Keywords: Obesity hypoventilation syndrome; non-invasive ventilation; bilevel ventilatory support; positive airway pressure; review.



## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é o mais comum distúrbio respiratório do sono, sendo que sua prevalência estimada varia entre 23 e 49% da população (1), podendo atingir valores ainda maiores dependendo do gênero, idade, índice de massa corporal e critérios utilizados para o diagnóstico. A prevalência de SAOS estimada na população brasileira é de 32,8% (2). A SAOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) das vias aéreas superiores durante o sono, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios (3), resultantes da obstrução da via aérea superior durante o sono, o que ocorre devido ao tônus motor inadequado da musculatura da língua e/ou dos músculos dilatadores da via aérea (4). O diagnóstico de SAOS é realizado pela história clínica em associação ao exame de polissonografia. O maior fator predisponente para SAOS é o excesso de peso. Estima-se que cerca de 60% dos casos de SAOS moderada e severa sejam atribuídos à obesidade (3).

Apesar do distúrbio respiratório do sono, a maioria dos pacientes com SAOS e obesidade consegue manter níveis diurnos adequados de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). Entretanto, uma pequena porcentagem destes pacientes irá desenvolver hipercapnia diurna na ausência de doenças pulmonares ou neuromusculares subjacentes, sendo diagnosticados com Síndrome Obesidade Hipoventilação (SOH) (5). Os critérios diagnósticos para a SOH incluem a presença de hipoventilação diurna ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ), obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ) e presença de distúrbio respiratório do sono, devendo-se excluir outras causas de hipoventilação, como doenças do parênquima pulmonar ou da via aérea, patologias pulmonares vasculares, desordens da parede torácica, uso de medicações, desordens neurológicas e musculares ou síndromes congênitas ou idiopáticas que curse com hipoventilação alveolar central (3). Mais recentemente, tem sido sugerido que um nível elevado de bicarbonato sérico ( $\text{HCO}_3$ ) ( $> 27 \text{ mmol/L}$ ), na ausência de outras causas para alcalose metabólica, associado ao nadir de saturação de oxigênio durante a noite, poderia ser uma ferramenta importante na triagem da SOH em pacientes com SAOS, permitindo um diagnóstico mais precoce (6). O  $\text{HCO}_3$  mostra-se menos sensível às mudanças transitórias frequentemente vistas nas medidas de  $\text{PaCO}_2$ ,

relacionadas a dor e a ansiedade provenientes do processo de punção arterial; entretanto, não há um consenso sobre a inclusão deste marcador e valores de corte não foram estabelecidos (7-11).

A prevalência da SOH na população geral é estimada em torno de 0,15 a 0,6% (10, 12-14) Embora possa existir de forma isolada, a SOH está frequentemente associada à SAOS. Aproximadamente 80-90% dos pacientes com SOH apresentam SAOS associada (3, 15). Cerca de 10-20% dos pacientes apresentam SOH sem a presença de apneia obstrutiva do sono. O distúrbio do sono neste pequeno subgrupo de pacientes é marcado pela hipoventilação durante o sono e é definido por um aumento na PaCO<sub>2</sub> durante o sono (caracterizado por um aumento de 10mmHg acima do valor da vigília, PaCO<sub>2</sub>>55mmHg por mais de 10 minutos durante o sono, ou dessaturação significativa que não pode ser explicada pela presença de apneias ou hipopneias) (14, 15).

Comparados com obesos sem hipoventilação, os pacientes com SOH utilizam mais recursos médicos, são mais comumente hospitalizados e necessitam mais frequentemente de cuidados em unidades de tratamento intensivo. O desenvolvimento de hipertensão pulmonar em pacientes com SOH é mais comum e a doença mostra-se mais severa do que em pacientes com SAOS isolada. Outras comorbidades comumente encontradas em pacientes com SOH são insuficiência cardíaca congestiva, diabetes do tipo II e eritrocitose (16-18).

Os objetivos do tratamento da SOH são reverter as principais anormalidades fisiológicas que dão origem à síndrome, visando normalizar a respiração durante o sono, reduzir o peso corporal e otimizar as trocas gasosas. O uso de pressão positiva na via aérea (PAP) segue como primeira linha de tratamento, proporcionando melhorias imediatas nas trocas gasosas durante o sono. O tratamento pode ser realizado através do uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou de ventilação não invasiva (VNI) com dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas (Bilevel), sendo a adesão à terapia um importante fator na resposta ao tratamento (7, 19).

Uma vez que a obstrução das vias aéreas superiores é extremamente comum nos pacientes com SOH, a terapia com CPAP controla efetivamente as desordens respiratórias durante o sono e reverte a insuficiência respiratória

diurna em grande parte dos pacientes (7, 19-21). A resposta positiva ao uso do CPAP é mais provável em pacientes com SAOS grave concomitante (maior IAH), pacientes menos obesos e com menor tempo total de sono com saturação menor que 90%, nos quais a obstrução da via aérea superior é a principal causa para o desenvolvimento da hipercapnia (22, 23). Até o momento, não há evidências na literatura que comprovem a superioridade do uso de um modo de pressão positiva em detrimento ao outro.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Fisiopatologia da síndrome obesidade hipoventilação

O mecanismo fisiopatológico pelo qual a obesidade leva a hipoventilação é complexo e não completamente compreendido. Vários mecanismos têm sido propostos na patogênese da SOH, incluindo alterações mecânicas respiratórias secundárias à obesidade, hipercapnia aguda devido aos eventos obstrutivos durante o sono, hipoventilação central secundária a resistência à leptina e uma resposta compensatória alterada à hipoventilação crônica durante o sono (14, 24-29).

Diversas alterações na fisiologia respiratória podem ser explicadas pela obesidade em si, e estão relacionadas não somente a quantidade de gordura, mas também ao padrão de distribuição do tecido adiposo. Um padrão de distribuição centrípeto da gordura está associado a um maior impacto na mecânica ventilatória do que um padrão de distribuição periférico da gordura, independente do IMC. Pacientes com SOH tendem a apresentar distribuição predominantemente central da gordura (5, 30, 31).

A obesidade impõe uma carga mecânica significativa, o que leva a uma redução na complacência pulmonar, um aumento da resistência pulmonar, e a um estado de relativa fraqueza muscular, levando ao aumento do trabalho ventilatório (24, 32-34).

Entretanto, a obesidade não parece ser o único fator determinante para o desenvolvimento da hipoventilação nesses pacientes, tendo em vista que menos de 1/3 dos obesos mórbidos desenvolvem hipercapnia crônica (12, 24, 35). Indivíduos com SOH, quando comparados a obesos mórbidos eucápnicos com SAOS, apresentam maior resistência de via aérea superior (VAS) na posição sentado, e quando comparados a pacientes não obesos apresentam maior resistência de via aérea superior tanto na posição sentado quanto na posição supino. É provável que este aumento da resistência na VAS possa contribuir para o aumento do trabalho respiratório visto nesses pacientes (5, 25). Além disso, devido a VAS ser uma estrutura maleável, sem suporte ósseo rígido, esta se torna suscetível ao colapso quando submetida a pressões negativas geradas

durante a inspiração e as pressões positivas extraluminais exercidas pelo tecidos. Os músculos dilatadores da VAS são responsáveis por manter a patência desta estrutura. Durante a vigília, esses músculos são eficazes em exercer sua função; entretanto, durante o sono, a atividade desses músculos diminui. Assim, em um indivíduo suscetível, essa perda de atividade muscular durante o sono pode originar eventos respiratórios obstrutivos. Existem pelo menos 20 músculos dilatadores que circundam as vias aéreas superiores, atuando sobre a língua, o palato mole, o osso hióide e a faringe. O papel do músculo genioglosso tem sido extensamente estudado e acredita-se que este desempenhe papel chave na patogênese da SAOS (36).

As alterações nos volumes pulmonares relacionadas a obesidade são mais acentuadas nos pacientes com SOH do que as alterações vistas em pacientes eucápnicos igualmente obesos (34, 37). A complacência pulmonar, a capacidade residual funcional (CRF) e o volume de reserva expiratório (VRE) geralmente estão reduzidos nesses pacientes (11). Baixos volumes pulmonares, em especial o VRE, favorecem o fechamento da pequena via aérea e podem culminar em uma inadequada relação ventilação/perfusão (5, 11, 38). As alterações na mecânica pulmonar podem se traduzir na espirometria pela redução da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), estando preservada a relação VEF1/CVF. Estes achados espirométricos podem ser explicados pela combinação dos mecanismos respiratórios alterados e da fraqueza dos músculos respiratórios (16, 32, 33, 37, 39-42).

Durante o sono, a disfunção respiratória já existente nesses pacientes tende a se tornar ainda mais acentuada, já que além da redução da resposta ventilatória à hipoxemia e à hipercapnia que ocorrem fisiologicamente durante o sono, o paciente assume a posição de decúbito dorsal, aumentando o trabalho respiratório devido a projeção cefálica do diafragma causada pela adiposidade central e pelo aumento de carga, colocando o diafragma em desvantagem mecânica (11, 43).

A leptina, conhecida como o hormônio da saciedade, é produzida pelos adipócitos e atua na estimulação da ventilação. A obesidade gera aumento do tecido adiposo, e, com isso, alterações na função respiratória, que culminarão em acúmulo de CO<sub>2</sub>. Ao mesmo tempo, o aumento de tecido adiposo irá

aumentar da produção de leptina, que deve gerar aumento da resposta ventilatória com vistas a eliminar o CO<sub>2</sub> acumulado. Este é o mecanismo pelo qual a maior parte dos obesos não desenvolve hipercapnia. Entretanto, pacientes com SOH parecem desenvolver resistência à leptina, e, mesmo com altos níveis desse hormônio, não apresentam resposta ventilatória adequada (14, 44-47).

Um modelo tem sido utilizado para explicar a fisiopatologia da SOH e propõe que, em pacientes com SAOS, a ventilação minuto é mantida devido ao aumento da ventilação minuto entre os eventos respiratórios obstrutivos. No entanto, se esta hiperventilação não for adequada para eliminar o acúmulo de CO<sub>2</sub> retido durante os eventos obstrutivos do sono ou se a resposta ao CO<sub>2</sub> estiver reduzida, haverá acúmulo de CO<sub>2</sub>. Esta hipercapnia aguda gera uma reabsorção renal de bicarbonato, que visa manter o equilíbrio ácido-básico, aumentando o nível de bicarbonato sérico. Por sua vez, o aumento do bicarbonato sérico será responsável pela retenção de CO<sub>2</sub> durante a vigília, que não é corrigida até o próximo período de sono. Assim, uma elevação sustentada de bicarbonato se inicia, aumentando a capacidade de tamponamento de CO<sub>2</sub>, atenuando a queda do pH no líquido cefaloraquidiano, que normalmente resultaria em hipercapnia, reduzindo a resposta ventilatória e levando a hipercapnia diurna crônica. (11, 24, 48-54) (Figura 1).

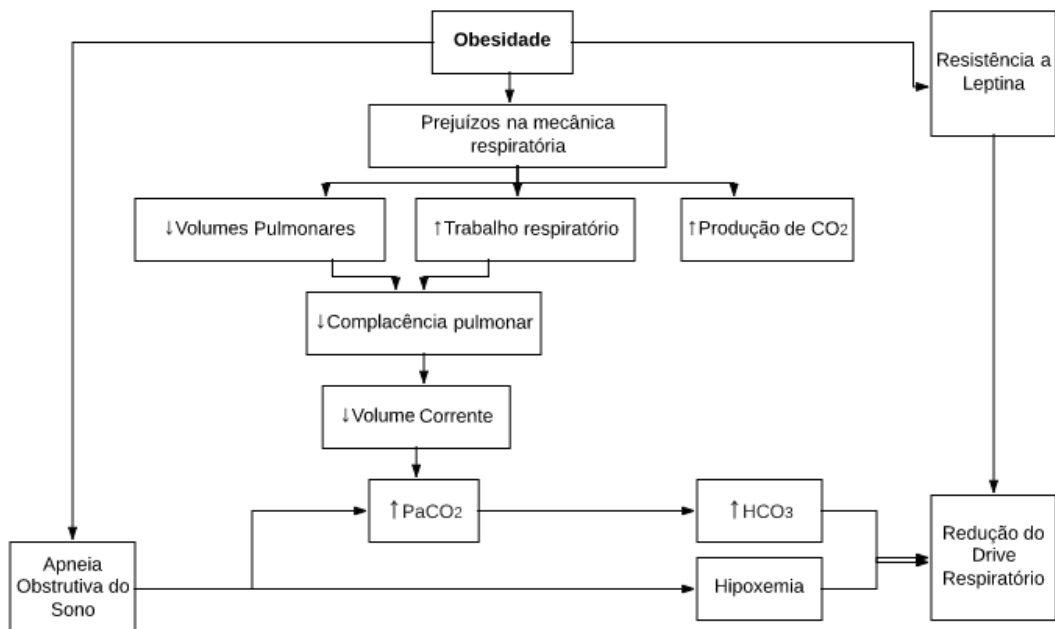


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos relacionados ao desenvolvimento da Síndrome Obesidade Hipoventilação – Adaptado de Iftikhar et al. (29).

Os mecanismos pelos quais a hipercapnia diurna melhora com o uso de PAP são igualmente complexos e não completamente compreendidos. O uso de pressão positiva pode agir sobre os mecanismos respiratórios alterados, sobre a resposta central a hipercapnia, sobre a disfunção neurohormonal e sobre os distúrbios respiratórios do sono (26, 27). O uso do CPAP age reduzindo a carga mecânica e impedindo a obstrução repetida da VAS durante o sono. O uso de VNI age reduzindo a atividade muscular inspiratória e, conseqüentemente, reduzindo a carga mecânica, favorecendo o descanso muscular e melhorando a eficácia muscular no dia seguinte (26, 55). A melhora da eficácia dos músculos respiratórios e a resolução das áreas de atelectasia pode resultar em aumento dos volumes pulmonares. Entretanto, as evidências sobre a melhora dos parâmetros na espirometria com o uso de VNI ainda são controversos na literatura (56-60).

Embora a fisiopatologia da SOH não seja completamente compreendida, os pacientes com SOH apresentam uma falha nos mecanismos compensatórios que deveriam ajustar a mecânica ventilatória ao excesso de peso ao qual o sistema respiratório está sendo exposto. Entender que a natureza desta condição é multifatorial e que a contribuição de cada fator varia entre os indivíduos é fundamental para obter êxito no tratamento desses pacientes (7).

## **2.2 Modalidades terapêuticas**

Deve-se ter em mente que a obesidade, embora não possa explicar completamente a fisiopatologia da síndrome, é o fator desencadeante das alterações respiratórias vistas neste grupo de pacientes. Assim, não somente o tratamento das desordens respiratórias deve ser priorizado, mas também um manejo multidisciplinar, incluindo a adequada avaliação e tratamento da obesidade e o estímulo às mudanças no estilo de vida.

### **2.2.1 Tratamento com uso de pressão positiva**

O objetivo da terapia com uso de pressão positiva em pacientes com SOH estáveis é normalizar a respiração durante o sono, consolidando este e otimizando as trocas gasosas (7). Devido à SOH ser uma desordem bastante heterogênea, o tratamento deve ser individualizado para cada paciente. As decisões acerca de qual modalidade de pressão positiva deve ser utilizada são um desafio clínico, principalmente devido a falta de evidências robustas na literatura sobre este tema (61).

Há uma tendência ao uso de VNI em detrimento ao uso de CPAP em pacientes com SOH. Este fato ocorre devido aos pacientes com SOH apresentarem hipoventilação e hipercapnia, e o CPAP, por definição, não ser um ventilador, atuando apenas em alguns dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SOH (62). Entretanto, tendo em vista que a imensa maior parte dos pacientes com SOH apresentam SAOS concomitante, a terapia com uso de CPAP é eficaz em controlar as desordens respiratórias do sono e reverter a insuficiência respiratória em 50-80% dos pacientes (7, 19, 20). Além de manter a patência da VAS eliminando os eventos obstrutivos, o efeito de insuflação de volume melhora a oxigenação por meio do aumento da capacidade residual funcional e da prevenção do fechamento das pequenas vias aéreas (7, 21, 62). Entretanto, não é esperado que o CPAP tenha papel sobre o trabalho respiratório aumentado devido a complacência torácica reduzida pela sobrecarga causada pela obesidade nem diretamente corrigindo a hipercapnia através do aumento do volume corrente (21).

Alguns fatores têm se mostrado marcadores de boa resposta ao uso de CPAP em pacientes com SOH, sendo eles obesidade menos severa, elevado índice de apneia-hipoapneia (IAH) e menor tempo de sono com saturação de oxigênio <90% (22, 23). Estas características sugerem que a obstrução da via aérea superior é a principal causa para o desenvolvimento da hipercapnia. Embora os protocolos de titulação de muitos centros orientem a alterar o modo de ventilação de CPAP para Bilevel em caso de não correção completa da hipoxemia com o uso do CPAP durante a noite do exame, a falha inicial ao CPAP em corrigir a troca de gases na primeira noite de uso não reflete a melhoria demonstrada com o uso em longo prazo (7, 19, 63, 64). Há evidências da melhora progressiva nos parâmetros (saturação de oxigênio e PaCO<sub>2</sub> diurno) no seguimento de três meses de tratamento com CPAP em pacientes com SOH,



sugerindo que muitos pacientes que inicialmente não apresentam uma resposta adequada ao uso do CPAP podem ser tratados eficazmente por este modo de ventilação após um período inicial de adaptação (20, 64). Da mesma forma, pacientes inicialmente tratados com VNI podem frequentemente ter seu modo de tratamento trocado para CPAP após um período inicial de estabilização (7, 20, 22, 63, 65).

Enquanto a terapia com CPAP fornece um único nível de pressão durante todo o ciclo respiratório, o Bilevel fornece dois níveis pressóricos. O componente de pressão expiratório (EPAP) tem os mesmos efeitos da terapia com CPAP. Já a pressão inspiratória (IPAP) tem o papel de aumentar o volume corrente, atuando diretamente sobre a complacência pulmonar. O Bilevel pode ser utilizado no modo espontâneo (modo S, onde o paciente é responsável pelos disparos respiratórios), no modo espontâneo temporizado (modo ST, no qual, na falta de disparo respiratório pelo paciente em um determinado tempo, o ventilador irá iniciar o ciclo ventilatório) ou no modo temporizado (modo T, no qual o ventilador é responsável pelos ciclos ventilatórios). Tanto o modo S quanto o modo ST têm sido utilizados para o tratamento de pacientes com SOH, sendo o modo ST recomendado na presença de eventos centrais (62, 66). Em pacientes com SOH, o modo S tem sido associado a um aumento de eventos respiratórios, principalmente de origem central e mista, comparado com o uso do modo ST. Este aumento no número de eventos provavelmente esteja relacionado ao aumento da ventilação, reduzindo a PCO<sub>2</sub> abaixo do limiar de apneia e resultando em episódios de interrupção da respiração (62, 67). Por outro lado, presença de assincronias paciente-ventilador e desconforto têm sido descritos com o uso do modo ST (62, 67, 68). Utilizar o modo ST com uma maior taxa de backup com vistas a alcançar uma ventilação mais passiva pode trazer uma respiração mais estável, com melhora da hipercapnia diurna (62, 67, 69).

A grande limitação ao uso de bilevel com pressão de suporte fixa é a incapacidade em manter um volume corrente constante devido às mudanças que ocorrem no esforço respiratório, na complacência torácica e na posição do paciente durante o sono (62, 70). Novos modos ventilatórios têm surgido com o intuito de melhorar ainda mais os parâmetros respiratórios e a adesão ao tratamento. Nos últimos anos, tem ocorrido uma mudança nos modos de ventilação controlada por volume para modos de ventilação controlada por

pressão, permitindo pressões mais baixas e maior conforto ao paciente (71). Estudos têm evidenciado que ventilação controlada por volume e controlada por pressão são igualmente efetivas. Entretanto, enquanto a ventilação controlada por pressão tem se mostrado melhor tolerada pelos pacientes devido a menor variação na pressão de pico inspiratório, a ventilação controlada por volume oferece maior estabilidade no volume corrente, já que esta consegue adequar a pressão de acordo com as variações do esforço respiratório, da complacência da parede torácica e da resistência da via aérea que ocorrem durante o sono (71-74). Assim, os modos ventilatórios híbridos automáticos com volume pré-definido pelo ajuste da pressão de suporte, combinam as vantagens dos dois modos de ventilação (controlado por pressão e controlado por volume) e podem ser mais efetivos. Estes novos modelos, que incluem o suporte de pressão com volume médio garantido (AVAPS), estimam o volume expiratório corrente e ajustam a pressão positiva inspiratória (IPAP) para manter o volume ventilatório (69).

### **2.2.2 Ventilação não invasiva versus pressão contínua na via aérea**

Três ECR compararam o uso de VNI ao uso de CPAP em pacientes com SOH.

Piper et al. (20) randomizaram 36 pacientes com SOH sem hipoxemia noturna persistente grave com o uso de CPAP para receber bilevel (modo S) ou CPAP por um período de 3 meses. PaCO<sub>2</sub>, bicarbonato, SF-36 e ESE melhoraram em ambos os grupos, sem diferença intergrupos. Adesão ao tratamento e perda de peso foram semelhantes entre os grupos. Uma limitação do estudo é que estes resultados somente podem ser aplicados a pacientes com SOH sem hipoventilação persistente grave durante a titulação inicial ao CPAP. Assim, a questão se pacientes com dessaturação grave persistente à titulação inicial teriam resposta completa à terapia com CPAP no seguimento não pode ser determinada a partir deste estudo (61). Outra limitação importante diz respeito ao modo de ventilação utilizado, uma vez que o modo S permite falhas no disparo do estímulo inspiratório ou apnéias centrais. Assim, não se pode afirmar que o fato de o estudo não demonstrar diferença entre o uso de bilevel e CPAP não pode ser devido ao uso do modo S.

Masa et al. (58) realizaram um estudo multicêntrico randomizando 71 pacientes para tratamento com bilevel (modo ST com AVAPS) e 80 pacientes para tratamento com CPAP (há ainda um terceiro grupo, que recebeu aconselhamento de estilo de vida e que será abordado em outro tópico). Não houve diferença na PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, bicarbonato, adesão ao tratamento, ESE, FOSQ e SF-36 entre os grupos tratados com CPAP e Bilevel. Este estudo é muito importante, uma vez que tem um tamanho amostral maior do que outros estudos randomizados e que não excluiu pacientes com hipoxemia resistente ao CPAP. Este estudo também mostra que a eficácia noturna foi semelhante nos grupos que receberam Bilevel e CPAP, mesmo sobre o nível de oxigênio, sugerindo que os mecanismos subjacentes à hipoxemia resistente ao CPAP também se aplicam ao tratamento com VNI.

Howard et al. (21) realizaram um estudo multicêntrico duplo-cego, randomizando 29 pacientes para tratamento com Bilevel (modo ST) e 31 pacientes para tratamento com CPAP. PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, bicarbonato, ESE, SF-36, perda de peso e adesão ao tratamento foram semelhantes entre os grupos após 3 meses de seguimento. Não houve diferença entre a persistência de hipercapnia grave entre os grupos. A gravidade inicial da insuficiência respiratória (PaCO<sub>2</sub>) foi o único preditor para a persistência da insuficiência ventilatória após 3 meses de tratamento. Os achados deste estudo esclarecem questões pendentes do estudo de Piper et al. (20), pois sugerem que o CPAP pode ser usado com segurança para tratar todas as gravidades da SOH após estabilização inicial destes pacientes, desde que seja realizado um monitoramento cuidadoso, já que as duas modalidades terapêuticas mostraram melhorias semelhantes na falência ventilatória e nos sintomas. Uma importante precaução a ser tomada na análise dos resultados deste estudo é que o projeto atual não teve o poder adequado para discernir se a gravidade da SAOS poderia prever o controle da insuficiência ventilatória apenas com CPAP, e a população deste estudo apresentava SAOS grave. Assim, é possível que pacientes com SOH e SAOS leve possam responder diferentemente ao CPAP. Os pacientes com SAOS grave tendem a apresentar uma resposta melhor ao uso do CPAP, uma vez que a obstrução das vias aéreas superiores tem um papel importante na insuficiência respiratória em pacientes com alto índice de apneia.

### **2.2.3 Ventilação não invasiva versus ventilação não invasiva com AVAPS**

Três ECR comparam o uso de Bilevel com pressão fixa ao uso de Bilevel com AVAPS.

Storre et al. (71) realizaram um estudo randomizado crossover com seguimento de seis semanas, incluindo dez pacientes que não responderam à terapia com CPAP e compararam dois modos de ventilação (Bilevel com e sem AVAPS). O uso de Bilevel com AVAPS proporcionou uma redução mais eficiente na pressão transcutânea de dióxido de carbono (PtcCO<sub>2</sub>) do que o Bilevel padrão; entretanto, essa redução não se refletiu em benefícios clínicos em relação à qualidade do sono ou qualidade de vida quando comparados ao uso da ventilação padrão.

Janssens et al. (75) realizou um ECR com pacientes estáveis com SOH tratados com Bilevel, submetendo estes pacientes a polissonografia com medida de PtcCO<sub>2</sub> em 2 noites consecutivas, com Bilevel com pressão fixa e com AVAPS, em sequência randomizada. O IPAP médio, o volume corrente e a ventilação total aumentaram significativamente com grupo que usou AVAPS. O controle da hipoventilação noturna foi ligeiramente melhor no grupo que recebeu AVAPS (PtcCO<sub>2</sub> 42 ±9 vs. 45 ±5 mm Hg; p=0,04). No entanto, o tempo total de sono e o tempo em estágio 2 de sono (N<sub>2</sub>) foram maiores no grupo sem AVAPS, e o acordar após o início do sono e os despertares >20 segundos aumentaram com o uso de AVAPS. Subjetivamente, os pacientes descreveram um sono mais leve, de menor qualidade e despertares mais frequentes com o uso do AVAPS. Também, a ventilação foi percebida como menos confortável, com uma percepção aumentada de vazamentos e sensação de "muito ar". Assim, o uso de AVAPS segundo este estudo, tende a um melhor controle da ventilação, mas as custas de uma piora na qualidade do sono e no conforto com o uso do ventilador.

Murphy et al. (69) randomizaram 50 pacientes estáveis com SOH para tratamento com Bilevel com pressão fixa ou com AVAPS, demonstrando que a ventilação com AVAPS tem eficácia semelhante à VNI padrão. Com três meses de seguimento, melhorias na PaCO<sub>2</sub>, bicarbonato, ESS e SRI foram observadas em ambos os grupos, sem diferença entre eles. A PtcCO<sub>2</sub> apresentou melhora

ao final de três meses em relação ao valor basal somente no grupo VNI com pressão fixa, sem diferença entre os grupos. Esses resultados contrastam com estudos prévios, que sugerem que VNI com AVAPS proporcionaria melhorias no controle ventilatório noturno em relação a VNI com pressão fixa (71, 75), com uma maior redução na  $P_{tc}CO_2$ . No entanto, o estudo de Murphy et al. (69) utilizou um protocolo de titulação para minimizar as diferenças entre os grupos, ajustando ambos os modos para que entregassem um volume corrente semelhante aos pacientes. Assim, em estudos anteriores, a configuração do ventilador favoreceu níveis mais altos de pressão de suporte no braço de ventilação com uso de AVAPS, o que pode ter resultado em maior redução na  $P_{tc}CO_2$ .

#### **2.2.4 Pressão positiva na via aérea versus aconselhamento de estilo de vida**

Existem três ensaios clínicos randomizados (ECR) na literatura comparando ventilação não invasiva ao aconselhamento de estilo de vida (AEV).

Borel et al. (76) randomizaram 35 pacientes recém-diagnosticados com SOH para utilizar Bilevel (modo ST) ou receber aconselhamento de estilo de vida (AEV) durante um mês. O uso de Bilevel foi associado a melhora na pressão parcial de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ), no bicarbonato e no tempo total de sono com saturação de oxigênio  $<90\%$  (TST $<90\%$ ). Não houve diferença na pressão parcial de oxigênio ( $PaO_2$ ) e na escala de sonolência de Epworth (ESE) entre os grupos. Uma diminuição significativa no índice de massa corporal (IMC) foi observada apenas no grupo que recebeu AEV.

Masa et al. (58) compararam o uso de Bilevel (modo ST com AVAPS) ao uso de CPAP e ao AEV. Neste estudo, com dois meses de acompanhamento, quando o Bilevel (71 pacientes) foi comparada ao AEV (70 pacientes), o Bilevel foi mais eficaz em melhorar a  $PaCO_2$ , o bicarbonato, a porcentagem de TST  $<90\%$ , a ESE e o FOSQ. Não houve diferença intergrupos na  $PaO_2$ , SF-36 ou perda de peso.

Masa et al. (59) compararam, em um ECR com seguimento de 2 meses, o uso de Bilevel (modo ST com AVAPS) ao AEV, incluindo apenas pacientes sem SAOS grave. Este estudo é muito importante devido à escassez de

evidências em pacientes com SOH sem SAOS grave. O uso de Bilevel foi relacionado a uma melhora significativa nos componentes da PaCO<sub>2</sub>, bicarbonato, porcentagem de TST <90%, ESE e SF-36 no grupo. Não houve diferença na PaO<sub>2</sub>, no componente físico do SF-36, no FOSQ e na perda de peso entre os grupos.

Uma questão importante é que nos estudos realizados por Masa et al. (58, 59), todos os pacientes receberam orientação sobre modificação do estilo de vida (dieta de 1000 calorias, hábitos regulares de sono, exercícios físicos, evitar sedativos, estimulantes, álcool e tabaco), enquanto em Borel et al. (76) apenas o grupo de AEV recebeu estas orientações (exposição sobre dieta, exercícios físicos e modificação do estilo de vida em geral).

### 3. JUSTIFICATIVA

A Síndrome Obesidade Hipoventilação (SOH) é uma doença grave, com importantes impactos econômicos e sociais. A prevalência da SOH tem aumentado significativamente, de forma paralela ao aumento global da obesidade. Em alguns países, a SOH já é a mais comum indicação de ventilação a nível domiciliar.

O uso de pressão positiva parece ser a pedra angular no tratamento destes pacientes, tendo impacto importante nas trocas gasosas, na qualidade de vida e na qualidade do sono.

Muitos dos pacientes com SOH apresentam concomitantemente a Síndrome da Apneia do Sono (SAOS), e são em sua maioria tratados com uso de ventilação com dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas (Bilevel). Entretanto, estudos têm demonstrado desfechos semelhantes com o uso de pressão contínua em via aérea (CPAP), sendo este modo de ventilação mais simples e menos dispendioso.

A motivação em realizar esta revisão da literatura e metanálise se baseia na falta de evidências robustas na literatura até então disponível sobre qual o método mais efetivo para o tratamento dos pacientes com SOH. Os dados deste estudo poderão auxiliar no manejo adequado de um grupo de pacientes cada vez mais prevalente em consultórios médicos e enfermarias.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivos Gerais**

Revisar sistematicamente os efeitos do suporte ventilatório com dois níveis de pressão positiva (Bilevel) em pacientes com SOH, comparando-o a outras modalidades terapêuticas.

### **4.2 Objetivos Específicos**

Avaliar os efeitos do suporte ventilatório com dois níveis de pressão positiva (Bilevel) em pacientes com síndrome obesidade hipoventilação, comparando-o a outras modalidades terapêuticas quanto a modificações em:

- Níveis de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) e demais gases arteriais.
- Qualidade de vida e a qualidade do sono.
- Sonolência diurna.
- Adesão ao tratamento.
- Perda de peso.



## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(4):310-8.
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep medicine*. 2010;11(5):441-6.
3. Darien I. *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition 2014*.
4. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(6):549-54; quiz 54-5.
5. Piper AJ, Grunstein RR. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function. *Journal of applied physiology*. 2010;108(1):199-205.
6. Bingol Z, Pihtili A, Cagatay P, Okumus G, Kiyani E. Clinical predictors of obesity hypoventilation syndrome in obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respiratory care*. 2015;60(5):666-72.
7. Piper A. Obesity Hypoventilation Syndrome: Weighing in on Therapy Options. *Chest*. 2016;149(3):856-68.
8. Monneret D. Bicarbonate or base excess in early obesity hypoventilation syndrome: a methodologic viewpoint. *Chest*. 2015;147(6):e231.
9. Hart N, Mandal S, Manuel A, Mokhlesi B, Pepin JL, Piper A, et al. Obesity hypoventilation syndrome: does the current definition need revisiting? *Thorax*. 2014;69(1):83-4.
10. Balachandran JS, Masa JF, Mokhlesi B. Obesity Hypoventilation Syndrome Epidemiology and Diagnosis. *Sleep medicine clinics*. 2014;9(3):341-7.
11. Pierce AM, Brown LK. Obesity hypoventilation syndrome: current theories of pathogenesis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(6):557-62.
12. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2007;11(2):117-24.
13. Mokhlesi B, Saager L, Kaw R. Q: Should we routinely screen for hypercapnia in sleep apnea patients before elective noncardiac surgery? *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2010;77(1):60-1.
14. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respiratory care*. 2010;55(10):1347-62; discussion 63-5.
15. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120(2):369-76.
16. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2007;132(4):1322-36.
17. Berg G, Delaive K, Manfreda J, Walld R, Kryger MH. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2001;120(2):377-83.
18. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *The American journal of medicine*. 2004;116(1):1-7.
19. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani AA, Hassaballa HA, et al. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2006;2(1):57-62.

20. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax*. 2008;63(5):395-401.
21. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, Holland AE, Yee BJ, Dabscheck E, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2017;72(5):437-44.
22. Perez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, Lopez MJ, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration*. 2008;75(1):34-9.
23. Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest*. 2007;131(6):1678-84.
24. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):218-25.
25. Lin CC, Wu KM, Chou CS, Liaw SF. Oral airway resistance during wakefulness in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2004;139(2):215-24.
26. Ramirez-Molina VR, Gomez-de-Terreros FJ, Barca-Duran J, Masa JF. Non-invasive Positive Airway Pressure in Obesity Hypoventilation Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Present and Future Perspectives. *Copd*. 2017;14(4):418-28.
27. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(3):292-8.
28. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *The American journal of medicine*. 2005;118(9):948-56.
29. Iftikhar IH, Roland J. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Clinics in chest medicine*. 2018;39(2):427-36.
30. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest*. 1997;111(4):891-8.
31. Collins LC, Hobery PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest*. 1995;107(5):1298-302.
32. Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, Talamo S, Mastrosimone V, Stefano A, et al. Hypercapnia in obstructive sleep apnoea syndrome. *The Netherlands journal of medicine*. 2000;56(6):215-22.
33. Javaheri S, Colangelo G, Lacey W, Gartside PS. Chronic hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep*. 1994;17(5):416-23.
34. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *The American journal of the medical sciences*. 2001;321(4):249-79.
35. Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2005;127(3):710-5.
36. Cori JM, O'Donoghue FJ, Jordan AS. Sleeping tongue: current perspectives of genioglossus control in healthy individuals and patients with obstructive sleep apnea. *Nature and science of sleep*. 2018;10:169-79.
37. Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ. The Total Work of Breathing in Normal and Obese Men. *The Journal of clinical investigation*. 1964;43:728-39.
38. Holley HS, Milic-Emili J, Becklake MR, Bates DV. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. *The Journal of clinical investigation*. 1967;46(4):475-81.
39. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Annals of internal medicine*. 1990;112(11):828-32.
40. Lopata M, Freilich RA, Onal E, Pearle J, Lourenco RV. Ventilatory control and the obesity hypoventilation syndrome. *The American review of respiratory disease*. 1979;119(2 Pt 2):165-8.

41. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO<sub>2</sub>RESP) at rest. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(3):883-6.
42. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1987;92(5):807-13.
43. Piper AJ, Yee BJ. Hypoventilation syndromes. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(4):1639-76.
44. Kalra SP. Central leptin insufficiency syndrome: an interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides*. 2008;29(1):127-38.
45. Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, Schwartz A, Smith P. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *Journal of applied physiology*. 1996;81(2):716-23.
46. Tankersley CG, O'Donnell C, Daood MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *Journal of applied physiology*. 1998;85(6):2261-9.
47. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*. 1996;334(5):292-5.
48. Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. CO<sub>2</sub> homeostasis during periodic breathing in obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology*. 2000;88(1):257-64.
49. Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. Postevent ventilation as a function of CO<sub>2</sub> load during respiratory events in obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology*. 2002;93(3):917-24.
50. Norman RG, Goldring RM, Clain JM, Oppenheimer BW, Charney AN, Rapoport DM, et al. Transition from acute to chronic hypercapnia in patients with periodic breathing: predictions from a computer model. *Journal of applied physiology*. 2006;100(5):1733-41.
51. Ayappa I, Berger KI, Norman RG, Oppenheimer BW, Rapoport DM, Goldring RM. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(8):1112-5.
52. Goldring RM, Turino GM, Heinemann HO. Respiratory-renal adjustments in chronic hypercapnia in man. Extracellular bicarbonate concentration and the regulation of ventilation. *The American journal of medicine*. 1971;51(6):772-84.
53. Goldring RM, Heinemann HO, Turino GM. Regulation of alveolar ventilation in respiratory failure. *The American journal of the medical sciences*. 1975;269(2):160-70.
54. Heinemann HO, Goldring RM. Bicarbonate and the regulation of ventilation. *The American journal of medicine*. 1974;57(3):361-70.
55. Pankow W, Hijeh N, Schuttler F, Penzel T, Becker HF, Peter JH, et al. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *The European respiratory journal*. 1997;10(12):2847-52.
56. Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, Pfeifer M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respiratory medicine*. 2007;101(6):1229-35.
57. de Lucas-Ramos P, de Miguel-Diez J, Santacruz-Siminiani A, Gonzalez-Moro JM, Buendia-Garcia MJ, Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respiratory medicine*. 2004;98(10):961-7.
58. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. Pickwick Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(1):86-95.

59. Masa JF, Corral J, Caballero C, Barrot E, Teran-Santos J, Alonso-Alvarez ML, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016;71(10):899-906.
60. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2005;128(2):587-94.
61. Piper AJM, O.A. Obesity hypoventilation syndrome: updating a weighty concern. *Minerva Pneumologica* 2017;2017 March;56(1):47-58.
62. Piper AJ, BaHammam AS, Javaheri S. Obesity Hypoventilation Syndrome: Choosing the Appropriate Treatment of a Heterogeneous Disorder. *Sleep medicine clinics*. 2017;12(4):587-96.
63. Castro-Anon O, Perez de Llano LA, De la Fuente Sanchez S, Golpe R, Mendez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117808.
64. Salord N, Mayos M, Miralda RM, Farre A, Carreras M, Sust R, et al. Continuous positive airway pressure in clinically stable patients with mild-to-moderate obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2013;18(7):1135-42.
65. Orfanos S, Jaffuel D, Perrin C, Molinari N, Chanez P, Palot A. Switch of noninvasive ventilation (NIV) to continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obesity hypoventilation syndrome: a pilot study. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):50.
66. Berry RB, Chediak A, Brown LK, Finder J, Gozal D, Iber C, et al. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(5):491-509.
67. Contal O, Adler D, Borel JC, Espa F, Perrig S, Rodenstein D, et al. Impact of different backup respiratory rates on the efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in obesity hypoventilation syndrome: a randomized trial. *Chest*. 2013;143(1):37-46.
68. Guo YF, Sforza E, Janssens JP. Respiratory patterns during sleep in obesity-hypoventilation patients treated with nocturnal pressure support: a preliminary report. *Chest*. 2007;131(4):1090-9.
69. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2012;67(8):727-34.
70. Pluym M, Kabir AW, Gohar A. The use of volume-assured pressure support noninvasive ventilation in acute and chronic respiratory failure: a practical guide and literature review. *Hospital practice*. 2015;43(5):299-307.
71. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest*. 2006;130(3):815-21.
72. Tuggey JM, Elliott MW. Randomised crossover study of pressure and volume non-invasive ventilation in chest wall deformity. *Thorax*. 2005;60(10):859-64.
73. Windisch W, Storre JH, Sorichter S, Virchow JC, Jr. Comparison of volume- and pressure-limited NPPV at night: a prospective randomized cross-over trial. *Respiratory medicine*. 2005;99(1):52-9.
74. Schonhofer B, Sonneborn M, Haidl P, Bohrer H, Kohler D. Comparison of two different modes for noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device. *The European respiratory journal*. 1997;10(1):184-91.
75. Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respiratory medicine*. 2009;103(2):165-72.

76. Borel JC, Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Levy PB, 2012 #20}, Pepin JL. Obesity hypoventilation syndrome: from sleep-disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies. *Respirology*. 2012;17(4):601-10.

## 6. ARTIGO

### **Efficacy of bilevel ventilatory support in the treatment of stable patients with obesity hypoventilation syndrome: systematic review and meta-analysis**

#### **Eficácia do Suporte Ventilatório com dois Níveis de Pressão no Tratamento de Pacientes Estáveis com Síndrome Obesidade Hipoventilação: Revisão Sistemática e Metanálise**

Authors:

Caroline Persch Royer <sup>a,b</sup>, Claudia Schweiger<sup>c</sup> , Denise Manica<sup>c</sup> , Luisi Rabaioli<sup>c</sup> , Vinicius Guerra <sup>a,b</sup>, Graciele Sbruzzi <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Postgraduate Program in Pneumological Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Rua Ramiro Barcelos, 2400/2 Andar – Porto Alegre/RS – Brazil – CEP 90035-003.

<sup>b</sup>Medicine School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Rua Ramiro Barcelos, 2400/2 Andar – Porto Alegre/RS – Brazil – CEP 90035-003.

<sup>c</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre: Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Porto Alegre/RS – Brazil – CEP 90035-903.

Sleep Medicine

Article history:

Received 11 June 2018

Received in revised form 20 August 2018

Accepted 19 September 2018

Available online 10 October 2018

Corresponding Author:

Caroline Persch Royer

[caroline.otorrino@gmail.com](mailto:caroline.otorrino@gmail.com)

Otolaryngology and Head and Neck Surgery Department.

Correspondence: Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre/RS. Brazil. CEP 90035-903.

Phone: +55 51 3359 8314

## RESUMO

**Introdução:** A prevalência da Síndrome Obesidade Hipoventilação (SOH) tem aumentado e está associada ao desenvolvimento de diversas doenças e a altas taxas de mortalidade. A terapia com o uso de pressão positiva na via aérea (PAP) é o tratamento de escolha para esta síndrome, embora ainda não esteja evidente qual o melhor modo ventilatório a ser utilizado nestes pacientes.

**Objetivo:** Revisar sistematicamente os efeitos do suporte ventilatório com dois níveis de pressão positiva (Bilevel) em pacientes com SOH, comparando-o a outras modalidades terapêuticas.

**Métodos:** Foi realizada uma busca nos bancos de dados eletrônicos (MEDLINE acessado via PubMed, Cochrane CENTRAL, EMBASE e Lilacs) incluindo estudos publicados até junho de 2018. A metodologia seguiu as diretrizes do PRISMA Statement. Estudos randomizados comparando o tratamento com o uso de Bilevel a outras modalidades terapêuticas - como aconselhamento de estilo de vida, pressão positiva contínua em via aérea (CPAP) ou suporte de pressão com volume médio garantido (AVAPS) – foram incluídos. O desfecho primário avaliado foi mudança nos níveis arteriais de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ). Desfechos secundários incluídos foram pressão arterial parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), bicarbonato sérico ( $\text{HCO}_3$ ), porcentagem de tempo total de sono (TTS) com saturação de oxigênio  $<90\%$ , pressão transcutânea de dióxido de carbono ( $\text{PtcCO}_2$ ), Escala de Sonolência de Epworth (ESE), Medical Outcome Survey Short Form (SF36), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI), adesão ao tratamento e perda de peso.

**Resultados:** Dos 176 artigos identificados na busca, sete estudos foram incluídos. Quando Bilevel foi comparado à aconselhamento de estilo de vida, a intervenção foi superior ao aconselhamento em melhorar  $\text{PaCO}_2$  (-2.90 mmHg; 95%CI -4.28 to -1.52),  $\text{PaO}_2$  (2.89 mmHg; 95%CI 0.33 to 5.46),  $\text{HCO}_3$  (-2.55 mmol/L; 95%CI -3.28 to -1.81), porcentagem de TTS  $<90\%$  (-30.55%; 95%CI -37.98 to -23.12), ESE (-2.52; 95%CI -4.16 to -0.88) e FOSQ (6.33; 95%CI 1.78 to 10.88). Entretanto, quando a ventilação em dois níveis de pressão padrão foi comparada a outras modalidades de PAP, não houve diferença em nenhum dos desfechos avaliados.



Conclusão: O tratamento utilizando dois níveis de pressão positiva em via aérea é superior ao aconselhamento de estilo de vida. Diferentes modalidades de pressão positiva em via aérea parecem ser igualmente eficazes.

Registro PROSPERO CRD42017065326.

Palavras chave: Síndrome Obesidade Hipoventilação; ventilação não invasiva; suporte ventilatório com dois níveis de pressão; pressão positiva em via aérea; revisão.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity hypoventilation syndrome (OHS) prevalence has been increasing and is associated with the development of several diseases and with high mortality rates. Positive airway pressure (PAP) therapy is currently the treatment of choice for this disease, although the optimal therapy ventilatory mode for these patients remains unclear.

**Objective:** To systematically review the effects of bilevel ventilatory support (BVS) in patients with Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS).

**Methods:** A search of databases (MEDLINE accessed by PubMed, Cochrane CENTRAL, EMBASE and LILACS) was conducted from inception to June 2018. The methodology followed the guidelines of the PRISMA statement.

Randomized trials comparing BVS to other therapeutic modalities such as lifestyle counseling, continuous positive airway pressure (CPAP) or BVS with average volume assured pressure support for the treatment of patients with OHS were included. The primary outcome was change in daytime arterial carbon dioxide levels (PaCO<sub>2</sub>). Secondary outcomes measures included arterial partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>), blood bicarbonate (HCO<sub>3</sub>), percentage of total sleep time (TST) with oxygen saturation <90%, transcutaneous pressure of carbon dioxide (PtcCO<sub>2</sub>), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Medical Outcome Survey Short Form (SF36), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI), compliance to treatment, and weight loss.

**Results:** Of 176 articles identified, seven studies were included. When BVS was compared to lifestyle counseling, the intervention was superior in improving PaCO<sub>2</sub> (-2.90 mmHg; 95%CI -4.28 to -1.52), PaO<sub>2</sub> (2.89 mmHg; 95%CI 0.33 to 5.46), HCO<sub>3</sub> (-2.55mmol/L; 95%CI -3.28 to -1.81), percentage of TST<90% (-30.55%; 95%CI -37.98 to -23.12), ESS (-2.52; 95%CI -4.16 to -0.88) and FOSQ (6.33; 95%CI 1.78 to 10.88). However, when BVS was compared to other PAP modalities, there was no difference in any of the outcomes evaluated.

**Conclusions:** Treatment using BVS therapy is superior to lifestyle counseling. Different PAP modalities appear to be equally effective in improving outcomes.

PROSPERO registration number: CRD42017065326

Keywords: Obesity hypoventilation syndrome; non-invasive ventilation; bilevel ventilatory support; positive airway pressure; review.

## 1. INTRODUCTION

The estimated prevalence of obesity hypoventilation syndrome (OHS) in the general adult population is around 0.3% (1-4). However, in patients with a body mass index greater than 35 an incidence of over 30% have been reported (5). Around 80 to 90% of OHS patients have concomitantly obstructive sleep apnea (OSA), in which recurrent upper airway obstruction results in apneas, hypopneas and oxygen desaturation (1). The symptoms of OHS are usually more severe and the cardiovascular consequences more dangerous than those of OSA, with greater risk of hospitalization and death (6-11).

The pathogenesis of OHS is multifactorial and complex, and it is not fully understood. It is believed that several mechanisms are involved, such as changes in the respiratory mechanics secondary to obesity, acute hypercapnia due to obstructive events during sleep and central hypoventilation secondary to leptin resistance and to an altered compensatory response to chronic sleep hypoventilation (12-16).

Early and appropriate treatment of these patients is crucial in reducing the significant morbidity and mortality associated with OHS. Positive airway pressure (PAP) therapy for OHS can significantly improve health-related quality of life, healthcare costs, and even mortality (17). Although in the last years there has been an increase in the number of randomized controlled trials (RCTs) and reviews assessing this disorder, optimal therapy for these patients remains unclear. There are eight RCTs addressing efficacy of different PAP modalities in patients with OHS. Some of these studies approach the treatment comparing bilevel ventilatory support (BVS) to lifestyle counseling (6, 18, 19) and are extremely important since they establish the essential role of PAP treatment in OHS patients. Some RCTs compare BVS to continuous positive airway pressure (CPAP) (6, 20, 21) and aim to evidence the superiority of one PAP mode over another. Others RCTs compare different BVS modalities (22-24) showing the function of new technologies in OHS treatment. However, there is no meta-analysis approaching this important question.

Therefore, we report a systematic review with meta-analysis of RCTs comparing BVS to other therapeutic modalities (lifestyle counseling and other PAP modalities such as CPAP and BVS with AVAPS [average volume assured

pressure support]) regarding respiratory failure, sleep quality and daily sleepiness in patients with OHS.

## **2.METHODS**

This systematic review and meta-analysis followed the recommendations proposed by Cochrane Collaboration (25) and PRISMA Statement (26). The study protocol was registered at PROSPERO: CRD42017065326.

### **2.1.Eligibility criteria**

This review included RCTs that compared patients with OHS treated with BVS to patients treated with lifestyle counseling or other PAP modalities, such as CPAP and BVS with AVAPS. Outcomes evaluated were change in PaCO<sub>2</sub> (daytime arterial carbon dioxide level), PaO<sub>2</sub> (arterial partial pressure of oxygen), blood bicarbonate (HCO<sub>3</sub>), percentage of total sleep time (TST) with oxygen saturation <90%, *transcutaneous pressure of carbon dioxide* (PtcCO<sub>2</sub>), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Medical Outcome Survey Short Form (SF36), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI), compliance to treatment, and weight loss. In case of a study with multiple publications (or substudies), the study was included only once. Eligible studies included OHS patients with stable hypercapnic respiratory failure. Exclusion criteria were the following: (1) inclusion of subjects with other causes for chronic respiratory failure than OHS; (2) relevant chronic obstructive pulmonary disease; (3) follow-up shorter than 4 weeks; and (4) lack of control group data description.

### **2.2.Search strategy**

A paired, independent search was carried out in the following electronic databases (from inception to June 2018): MEDLINE (accessed by PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane CENTRAL), EMBASE and LILACS. In addition, a search in the references of the published studies was performed. The search comprised the following terms: “Obesity Hypoventilation Syndrome”, “Positive-Pressure Respiration”, “Noninvasive Ventilation”, “Continuous Positive Airway Pressure” combined with a high sensitivity

combination of words used in the search for RCTs (27). There were no language or publication status restrictions. The complete search strategy used in PubMed is shown in Appendix. Details for the other used strategies are available on request.

### **2.3. Study selection**

Two investigators independently evaluated titles and abstracts of all articles identified by the search strategy. All abstracts that did not provide sufficient information regarding the inclusion and exclusion criteria were selected for full-text evaluation. In the second phase, the same reviewers independently evaluated the full-text articles and performed their selection according to the eligibility criteria. Disagreements between reviewers were solved by consensus.

### **2.4. Data extraction**

Using standardized forms, the same two reviewers independently conducted data extraction regarding to the methodological characteristics of the studies, interventions and outcomes. Discordances between reviewers were solved by consensus or by a third reviewer. The primary outcome analyzed was PaCO<sub>2</sub>, and secondary outcomes were PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, percentage of TST with oxygen saturation <90%, PtcCO<sub>2</sub>, ESS, SF36, FOSQ, SRI, compliance to treatment, and weight loss.

### **2.5. Assessment of bias risk**

Study quality assessment was performed using the Cochrane Risk of Bias Tool. It included adequate sequence generation, allocation concealment, blinding of patient, blinding of outcome assessors, use of intention-to-treat analysis, and description of losses and exclusions. Studies without a clear description of these features were considered unclear. Use of intention-to-treat analysis was considered as confirmation on study assessment that the number of participants randomized and the number analyzed were identical. The same two reviewers independently performed studies quality assessment.

### **2.6. Data analysis**

Pooled-effect estimates were obtained by comparing the mean change from baseline to end of the study for each group, and were expressed as the weighted mean difference between groups. Studies in which it was not possible to calculate the standard deviation of the mean change were imputed as directed in Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (25). Calculations were performed using a random effects method. P value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. Statistical heterogeneity of the treatment effects among studies was assessed using Inconsistency  $I^2$  test, in which values above 25% and 50% were considered indicative of moderate and high heterogeneity, respectively (28). All analyses were conducted using Review Manager Version 5.3 (29). We explored heterogeneity between studies re-ran the meta-analyses removing one paper at a time to check whether some individual study explained heterogeneity.

## **2.7. Summary of evidence: GRADE-criteria**

We presented the overall quality assessment of the evidence using the GRADE approach, as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (25, 30) (Table 3). For each specific outcome, the quality of the evidence was based on five factors: (1) risk of bias; (2) inconsistency; (3) indirectness; (4) imprecision, and (5) other considerations (publication bias). The quality was reduced by one level for each of the lacking factors. The GRADE approach resulted in four levels of evidence quality of evidence: high, moderate, low, and very low.

## **3. RESULTS**

### **3.1. Description of studies**

The search strategy yielded 176 abstracts; of these, 10 studies were considered potentially relevant and retrieved for detailed analysis. Seven of these studies met the eligibility criteria and were included in the systematic review and meta-analysis (n = 500) (Figure 1). One of the studies compared three groups – BVS, CPAP and lifestyle counseling - and was included in two analysis (BVS *versus* lifestyle counseling and BVS *versus* CPAP) (6). Three studies compared BVS to lifestyle counseling (total n = 264, of which 130 patients were treated with

BVS) (6, 18, 19). Three trials compared BVS to CPAP (total n = 247, of which 118 were treated with BVS) (6, 20, 21). Two trials compared BVS to BVS with AVAPS (22, 23) and one of them was a crossover study (23) (total n = 60, of which 35 were treated with BVS) (Table 1).

### **3.2.Risk of bias**

All studies included in the systematic review described losses to follow-up and exclusions, and 71.4% presented an adequate sequence generation, characterizing low bias risk for these items. 42.9% reported allocation concealment, presented blinded assessment of outcomes, and used the intention-to-treat principle for statistical analyses, evidencing a moderate risk of bias; only 28.6% included blinded patients (high risk of bias) (Table 2).

### **3.3.Effects of Interventions**

#### **3.3.1.Daytime Arterial Carbon Dioxide Level**

All included studies evaluated PaCO<sub>2</sub>. BVS was compared to lifestyle counseling in three studies (6, 18, 19), all of them evidencing superiority of BVS when compared to lifestyle counseling (-2.90 mm Hg; 95% CI -4.28 to -1.52; I<sup>2</sup>= 0%). Three studies compared BVS to CPAP (6, 20, 21) (-1.16 mm Hg; 95% CI -2.93 to 0.61; I<sup>2</sup>= 0%) and two studies compared BVS to BVS with AVAPS (22, 23) (1.96 mm Hg; 95% CI -1.87 to 5.78; I<sup>2</sup>= 35%), showing no difference inter-groups (Figure 2). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered high to BVS *versus* lifestyle counseling, moderate to BVS *versus* CPAP, and very low to BVS *versus* BVS with AVAPS (Table 3).

#### **3.3.2.Arterial Partial Pressure of Oxygen**

All articles included in this meta-analysis evaluated PaO<sub>2</sub>. Three studies compared BVS to lifestyle counseling (6, 18, 19), showing a significant improvement in PaO<sub>2</sub> in BVS group (2.89 mm Hg; 95% CI 0.33 to 5.46; I<sup>2</sup>= 0%). Three studies compared BVS to CPAP (6, 20, 21) (-0.26 mm Hg; 95% CI -3.40 to 2.88; I<sup>2</sup>= 0%) and two studies compared BVS to BVS with AVAPS (22, 23) (2.60 mm Hg; 95% CI -3.22 to 8.43; I<sup>2</sup>= 0%), evidencing no difference between groups (Figure 3). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence



for this outcome was considered moderate to BVS *versus* lifestyle counseling and to BVS *versus* CPAP, and very low to BVS *versus* BVS with AVAPS (Table 3).

### **3.3.3. Bicarbonate**

All studies evaluated HCO<sub>3</sub>. Three articles compared BVS to lifestyle counseling (6, 18, 19), with a significant improvement in BVS group (-2.55mmol/L; 95% CI -3.28 to -1.81, I<sup>2</sup>= 0%). Three studies compared BVS to CPAP (6, 20, 21) (-0.18mmol/L; 95% CI -1.15 to 0.79; I<sup>2</sup>= 0%) and two studies compared BVS to BVS with AVAPS (22, 23) (0.68mmol/L; 95% CI -0.68 to 2.03; I<sup>2</sup>= 0%), without any difference between groups (Figure 4). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered high to BVS *versus* lifestyle counseling, and moderate to BVS *versus* CPAP and to BVS *versus* BVS with AVAPS (Table 3).

### **3.3.4. Percentage of total sleep time with oxygen saturation <90%**

Three studies comparing BVS to lifestyle counseling measured the percentage of TST with oxygen saturation <90% (6, 18, 19), showing an inter-group difference (-30.55%; 95% CI -37.98 to -23.12; I<sup>2</sup>= 0%) (Figure 5). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered low (Table 3).

### **3.3.5. Transcutaneous pressure of carbon dioxide**

Two studies comparing BVS to BVS with AVAPS measured PtcCO<sub>2</sub> (22, 23), without any inter-group difference (2.06 mm Hg; 95% CI -3.02 to 7.14; I<sup>2</sup>= 12%) (Figure 6). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered very low (Table 3).

### **3.3.6. Epworth Sleepiness Scale**

Five studies assessed ESS. Three articles compared BVS to lifestyle counseling (6, 18, 19), evidencing a significant improvement in this outcome in BVS group (-2.52; 95% CI -4.16 to -0.88; I<sup>2</sup>= 51%). The high statistical heterogeneity is due to the inclusion of the study of Masa et al. (6), which showed a greater improvement in this outcome in BVS group compared to the other studies, possibly due to OSA severity and the large apnea-hypopnea index

reduction, with consequent reduction of arousal index. Removing this study from the meta-analysis, this heterogeneity was no longer observed (-1.63; 95% CI -3.08 to -0.19;  $I^2= 0\%$ ). In three studies that compared BVS to CPAP (6, 20, 21) there was no difference between the groups (-0.74; 95% CI -2.13 to 0.66;  $I^2= 0\%$ ) (Figure 7). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered very low to BVS *versus* lifestyle counseling, and low to BVS *versus* CPAP (Table 3).

### 3.3.7. Medical Outcome Survey Short Form

Five articles assessed SF36, two studies compared BVS to lifestyle counseling (6, 19) and three studies compared BVS to CPAP (6, 20, 21). Regarding the physical component, BVS was compared to lifestyle counseling (1.77; 95% CI -0.42 to 3.96;  $I^2= 0\%$ ) and to CPAP (1.06; 95% CI -3.88 to 5.99;  $I^2= 41\%$ ), with no difference between groups (Figure 8). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered low to BVS *versus* lifestyle counseling and very low to BVS *versus* CPAP (Table 3). Regarding the mental component, BVS was compared to lifestyle counseling (2.46; 95% CI -1.91 to 6.84;  $I^2= 49\%$ ) and to CPAP (1.58; 95% CI -5.56 to 8.72;  $I^2= 60\%$ ), also showing no difference between groups (Figure 9). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered very low to BVS *versus* lifestyle counseling and to BVS *versus* CPAP (Table 3). Statistical heterogeneity in the BVS and CPAP comparison was due to the inclusion of the study of Piper et al. (20), which was more favorable to BVS group in this outcome compared to the other studies. Removing this paper from meta-analysis, there was an absence of heterogeneity for both physical (0.23; 95% CI -2.38 to 2.84;  $I^2= 0\%$ ) and mental component (-2.16; 95% CI -6.02 to 1.70;  $I^2= 0\%$ ).

### 3.3.8. Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Two studies comparing BVS to lifestyle counseling assessed FOSQ (6, 19), evidencing an improvement in BVS group when compared to lifestyle counseling (6.33; 95% CI 1.78 to 10.88;  $I^2= 0\%$ ) (Figure 10). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered low (Table 3).

### 3.3.9. Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire

Two studies comparing BVS to BVS with AVAPS assessed SRI (22, 23), without any difference between groups (-3.15; 95% CI -9.64 to 3.35;  $I^2= 0\%$ ) (Figure 11). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered very low (Table 3).

### 3.3.10. Treatment Compliance

Compliance was evaluated in three studies comparing BVS to CPAP (6, 20, 21), showing no inter-group difference (0.11; 95% CI -0.46 to 0.67;  $I^2= 0\%$ ) (Figure 12). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered moderate (table 3).

### 3.3.11. Weight Loss

Four studies assessed this outcome. In two studies comparing BVS to lifestyle counseling (6, 19) (0.39; 95% CI -2.56 to 3.35;  $I^2= 57\%$ ) and in three studies comparing BVS to CPAP (6, 20, 21) (-0.72; 95% CI -2.38 to 0.95;  $I^2= 0\%$ ), there was no inter-group difference (Figure 13). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered low to BVS *versus* lifestyle counseling and moderate to BVS *versus* CPAP (Table 3).

## 4. DISCUSSION

In this systematic review, we found that BVS was associated with significant improvement in PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, percentage of TST<90%, ESS and FOSQ when compared to lifestyle counseling in patients with OHS. However, when BVS was compared to other PAP modalities, there was no evidence of superiority of one over the other in the analyzed outcomes.

This is the first meta-analysis comparing different treatment modalities in patients with OHS. The findings of this work are of inestimable importance, since they reinforce the need of treating sleep disorders in patients with OHS. There are important issues that should be considered when evaluating the results of this meta-analysis, such as the heterogeneity of the included patients, which is a limitation, since some patients presented mild OSA associated to OHS (19) and

others presented severe OSA. Moreover, in Masa et al. (6, 19), all patients received orientation about lifestyle modification (1000 calorie diet, regular sleep habits, exercise, and avoiding sedatives, stimulants, alcohol, and smoking tobacco), while in Borel et al. (18), only the lifestyle counseling group received these orientations (exposure about diet, exercises and modification of lifestyle in general).

Individual analysis of the study limitations can help to understand some findings of this meta-analysis. The results of Piper et al. (20), for example, cannot be applied to all patients with OHS, since the trial excluded patients with OHS with severe persistent hypoventilation during initial CPAP titration. Therefore, it is not possible to determine if these severe patients would have a complete response to CPAP therapy (31). Another important limitation is the ventilation mode used, since S mode permits inspiratory trigger failure or central apneas. Although ST mode can induce some patient-ventilator asynchronies, backup rate reduced the number of central and mixed respiratory events compared to spontaneous ventilation in a randomized study (32). It cannot be asserted that the fact that the study did not demonstrate difference between PAP modes, could not be due to the use of S mode. Masa et al. (6) is a very important study, since it has a higher sample size than the other randomized trials and did not exclude patients with CPAP-resistant hypoxemia. This study also shows that nocturnal efficacy was similar in BVS and CPAP groups, even regarding oxygen level, suggesting that the mechanisms underlying CPAP-resistant hypoxemia also apply to BVS treatment. The findings of Howard et al. (21) help to clarify pending issues in the Piper study (20). These authors suggest that CPAP can be safely used to treat all OHS stages following initial stabilization, with careful monitoring, since it is similar to BVS in improving ventilatory parameters and symptoms after 3 months of treatment (regardless of the used mode, S or ST). However, it is noteworthy that the majority of the included population had severe OSA. Thus, it is possible that patients with OHS and milder OSA may respond differently to CPAP in comparison to BVS, since recent trials have been showing that those with severe OSA would have a better response to CPAP than patients with mild-to-moderate OSA.

New ventilatory modes have been presented with the aim of optimizing the treatment of patients with ventilatory dysfunction. The concept that the use of

AVAPS mode would be more effective in OHS patients is based on the fact that, conceptually, BVS is not able to maintain adequate ventilation during the changes in pulmonary mechanics that occur throughout sleep. So, an auto titrating hybrid ventilatory mode that targets a pre-set volume might be more effective (22, 33). Two studies included in this review compared standard BVS and BVS with AVAPS, and found no difference between different modalities of noninvasive ventilation in any of the analyzed outcomes. Thus, current evidence does not support significant benefits of AVAPS mode over fixed pressure BVS, although it may be useful in selected cases (34).

Previous studies suggest BVS with AVAPS provided enhanced nocturnal ventilatory control with a greater reduction in  $P_{tCO_2}$  during ventilation using AVAPS mode compared to standard BVS (23, 24). These studies used a ventilator setup that favored higher levels of pressure of support delivered in AVAPS ventilation arm resulting in greater carbon dioxide clearance. In contrast, Murphy et al. (22) did not show this superiority of AVAPS mode, probably because they used a titration protocol to minimize the differences between the groups.

This review and meta-analysis has some limitations. The review of literature has evidenced just a few RCTs comparing different treatment modalities for OHS patients. This reinforces the need for new studies, which should take into account the heterogeneity of this population. The follow-up of included studies ranges between 6 to 12 weeks, which can be a short time to evaluate important outcomes. Although data suggests that a 4-week period may be sufficient to achieve the full benefits of therapy with regard to changes in blood gases (35, 36), outcomes related to sleep quality and quality of life may require a longer period to show full effects. Furthermore, there is heterogeneity between patients included in this study, with a large difference in age and also in OHS and OSA severity of patients. Another important question is regarding the different titration models used in studies, since there is not a single method used to perform a PAP titration.

The big challenge is to know the best form of PAP for a particular patient, since there is a wide heterogeneity of patients with OHS, and each of these patients will require adapted management depending on the severity of their disease. The concept supporting BVS as a treatment of OHS comes from open

studies (37, 38). However, the majority of patients with OHS appear to respond to CPAP and, in this subgroup, both CPAP and BVS seem to be equally effective in improving the analyzed outcomes. Meanwhile, some patients, especially those with OHS without associated severe OSA, can persist with sleep hypoventilation and diurnal hypercapnia, showing severe oxygen desaturation on CPAP and requiring ventilatory support. This study is important, since it is the first meta-analysis approaching different modalities of treatment for patients with OHS. This study helps to clarify the best PAP mode for different patients and allows the clinician to initiate a lower cost therapy with safety, since there is a strict follow-up. Finally, we do not forget that the success of treatment is based on a multidisciplinary approach, since the management of this complex condition includes treating the obesity, encouraging the patients to perform physical activities according to their capacity, and managing the cardiometabolic comorbidities (39-41).

## **5.CONCLUSION**

This systematic review with meta-analysis suggests that treatment using BVS therapy is superior to lifestyle counseling, since it provides improvements in gas exchange, sleepiness and quality of life. Different PAP modalities appear to be equally effective in improving outcomes. However, larger and long-term comparative studies are necessary to confirm these findings.

**References:**

1. Littleton SW, Mokhlesi B. The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome. *Clinics in chest medicine*. 2009;30(3):467-78, vii-viii.
2. Mokhlesi BS, L.; Kaw, R. Should we routinely screen for hypercapnia in sleep apnea patients before elective noncardiac surgery? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010 January. 2010;77(1):60-1.
3. Pierce AM, Brown LK. Obesity hypoventilation syndrome: current theories of pathogenesis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(6):557-62.
4. Shetty S, Parthasarathy S. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Current pulmonology reports*. 2015;4(1):42-55.
5. Katyal N, Bollu PC. Ventilation, Obesity-Hypoventilation Syndrome. [Updated 2018 Feb 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482300/>
6. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. Pickwick Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(1):86-95.
7. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120(2):369-76.
8. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *The American journal of medicine*. 2004;116(1):1-7.
9. Berg G, Delaive K, Manfreda J, Walld R, Kryger MH. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2001;120(2):377-83.
10. Borel JC, Borel AL, Piper AJ. NERO: a pilot study but important step towards comprehensive management of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2018;73(1):5-6.

11. Castro-Anon O, Perez de Llano LA, De la Fuente Sanchez S, Golpe R, Mendez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PloS one*. 2015;10(2):e0117808.
12. Ramirez-Molina VR, Gomez-de-Terrerros FJ, Barca-Duran J, Masa JF. Non-invasive Positive Airway Pressure in Obesity Hypoventilation Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Present and Future Perspectives. *Copd*. 2017;14(4):418-28.
13. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(3):292-8.
14. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respiratory care*. 2010;55(10):1347-62; discussion 63-5.
15. Iftikhar IH, Roland J. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Clinics in chest medicine*. 2018;39(2):427-36.
16. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *The American journal of medicine*. 2005;118(9):948-56.
17. Combs D, Shetty S, Parthasarathy S. Advances in Positive Airway Pressure Treatment Modalities for Hypoventilation Syndromes. *Sleep medicine clinics*. 2014;9(3):315-25.
18. Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, Baguet JP, Monneret D, Arnol N, et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest*. 2012;141(3):692-702.
19. Masa JF, Corral J, Caballero C, Barrot E, Teran-Santos J, Alonso-Alvarez ML, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016;71(10):899-906.
20. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax*. 2008;63(5):395-401.
21. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, Holland AE, Yee BJ, Dabscheck E, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2017;72(5):437-44.



22. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2012;67(8):727-34.
23. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest*. 2006;130(3):815-21.
24. Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respiratory medicine*. 2009;103(2):165-72.
25. Higgins J GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2011 [cited Version 5.1.0]. Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
26. Moher D LA, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
27. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *International journal of epidemiology*. 2002;31(1):150-3.
28. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-60.
29. Review Manager version 5.3. Available from: <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5/revman-5-download>.
30. GRADE's software for Summary of Findings tables, Health Technology Assessment and Guidelines. Available from: <https://gradepro.org/>.
31. Piper AJM, O.A. Obesity hypoventilation syndrome: updating a weighty concern *Minerva Pneumologica* 2017;March:56(1):47-58.
32. Contal O, Adler D, Borel JC, Espa F, Perrig S, Rodenstein D, et al. Impact of different backup respiratory rates on the efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in obesity hypoventilation syndrome: a randomized trial. *Chest*. 2013;143(1):37-46.
33. Rabec C, Emeriaud G, Amadeo A, Fauroux B, Georges M. New modes in non-invasive ventilation. *Paediatric respiratory reviews*. 2016;18:73-84.

34. Piper AJ, BaHammam AS, Javaheri S. Obesity Hypoventilation Syndrome: Choosing the Appropriate Treatment of a Heterogeneous Disorder. *Sleep medicine clinics*. 2017;12(4):587-96.
35. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani AA, Hassaballa HA, et al. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2006;2(1):57-62.
36. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2005;128(2):587-94.
37. Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *Journal of internal medicine*. 2007;261(4):375-83.
38. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pepin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. *Chest*. 2007;131(1):148-55.
39. Borel JC, Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. Obesity hypoventilation syndrome: from sleep-disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies. *Respirology*. 2012;17(4):601-10.
40. Noda JR, Masa JF, Mokhlesi B. CPAP or non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome: does it matter which one you start with? *Thorax*. 2017;72(5):398-9.
41. Mandal S, Suh ES, Harding R, Vaughan-France A, Ramsay M, Connolly B, et al. Nutrition and Exercise Rehabilitation in Obesity hypoventilation syndrome (NERO): a pilot randomised controlled trial. *Thorax*. 2018;73(1):62-9.

Table 1. Characteristics of included studies

Study, year	N (I/C)	Age (I/C)	Patients	Parameters	Follow-up	Assessed Outcomes	Conclusion
<b>BVS vs Lifestyle Counseling</b>							
<b>Borel, 2012</b>	19/18	58(11)/ 54(6)	Patients with OHS	I- BVS ST IPAP 18±3cmH2O EPAP11±2c mH2O  C- Lifestyle counseling	1 month	PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , TST<90% and ESS.	When compared with lifestyle counseling, BVS was effective in reducing significantly PaCO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> and TST<90%. Compared to baseline, a significant improvement in ESS was seen with BVS, although the difference between lifestyle counseling and BVS groups was non significant. There was no difference in PaO <sub>2</sub> .
<b>Masa, 2015</b>	71/70	64(11)/ 60(13)	Patients with OHS and severe OSA	I- BVS ST AVAPS IPAP 20±3 EPAP 7±2cmH2O  C-Lifestyle counseling	2 months	PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , TST<90%, ESS, SF36, FOSQ and weight loss.	PaCO <sub>2</sub> improved in both groups, although the improvement was greater in BVS group, with a significant difference relative to the control group. HCO <sub>3</sub> , TST<90%, ESS and FOSQ improved only in BVS group, with statistical significance compared with the control group. PaO <sub>2</sub> improved only with BVS, without significant difference compared control group. Weight decreased significantly in BVS and control groups, with no significant differences

							between the groups. There was no improvement in SF36 in both groups.
<b>Masa, 2016</b>	40/46	67(12)/ 69(15)	Patients with OHS without severe OSA	I- BVS ST AVAPS IPAP 18.2±3.4 EPAP 7.1±1.8  C- Lifestyle counseling	2 months	PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , TST<90%, ESS, SF36, FOSQ and weight loss.	PaCO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> and ESS improved in both groups although the improvements were significantly greater in BVS group. PaO <sub>2</sub> improved only in BVS group without reaching inter-group statistical significance. TST<90% improved just in BVS group, with statistical difference between groups. Significant improvement was observed in SF36 mental component for BVS group in intra-group and inter-group comparisons. Changes in SF36 physical component and FOSQ were not statistically significant in both groups. Weight loss was statistically significant only in control group.
<b>BVS vs CPAP</b>							
<b>Howard, 2017</b>	29/31	53.2(10.7)/ 52.9(10)	Newly diagnosed OHS patients, including all severities	I- BVS ST IPAP 19.3±2.8cm H2O EPAP 11.9±2.3cm H2O	3 months	PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , ESS, SF36, weight loss	BVS and CPAP resulted in similar improvements in PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> and HCO <sub>3</sub> . ESS and SF36 improved on treatment, without any between-group difference. Body weight was reduced in both groups. Compliance was similar in both groups.

				C- CPAP P 15.2 $\pm 2.8$ cmH <sub>2</sub> O		and compliance	
<b>Masa, 2015</b>	71/80	64(11)/ 57(13)	Patients with OHS and severe OSA	I- BVS ST AVAPS IPAP $20 \pm 3$ cmH <sub>2</sub> O EPAP $7.8 \pm 1.8$ cmH 2O  C- CPAP P $11 \pm 2$ cmH <sub>2</sub> O	2 months	PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , ESS, SF36, weight loss and compliance	PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , ESS and FOSQ improved in BVS and CPAP treatments, without significant differences between the groups. SF36 mental component improved only in the CPAP group. There was no statistical significance in the different groups for the outcome SF36 physical component. Only in the BVS group, there was a significant weight loss. Compliance was the same for both treatments.
<b>Piper, 2008</b>	18/18	47(13)/ 52(17)	Patients with OHS without severe nocturnal hypoxemia	I- BVS S IPAP $16 \pm 2$ cmH <sub>2</sub> O EPAP $10 \pm 2$ cmH <sub>2</sub> O	3 months	PaCO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , ESS, SF36, weight loss, compliance	PaCO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , ESS and weight loss improved in both groups, with no difference between groups. There was no difference in SF36 between the two groups. There was no difference in compliance for both treatments.

				C- CPAP P 14±3 cmH2O			
<b>BVS vs AVAPS</b>							
<b>Murphy, 2012</b>	25/25	56(11)/ 53(9)	Super obese patients with OHS	I- BVS ST (standard) IPAP 25±3cmH2O EPAP 10±2cmH2O  C- BVS ST AVAPS Vte 657±96ml EPAP 9±1cmH2O	3 months	PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , PtcCO <sub>2</sub> and SRI	Improvements in PaCO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> and SRI were observed in both groups, but without between-group difference. There was no significant change in PaO <sub>2</sub> in both groups. There was no inter-group difference in PtcCO <sub>2</sub> .
<b>Storre, 2006</b>	10 (crossover)	53.5(11.7)/ 53.5 (11.7)	Patients with OHS and OSA who failed	I- BVS ST (standard) IPAP 15±2cmH2O	6 weeks	PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> ,	PaCO <sub>2</sub> and HCO <sub>3</sub> decreased in BVS with AVAPS group only (compared with baseline), but without statistical significance when compared to BVS group. BVS with AVAPS mode providing a more

			to CPAP therapy.	EPAP 6±1cmH2O  C- BVS ST AVAPS Vte: 608±134ml IPAP 16±4cmH2O EPAP 6±1cmH2O		PtcCO <sub>2</sub> and SRI	efficient reduction in PtcCO <sub>2</sub> than BVS; however, this reduction did not provide further clinical benefits regarding sleep quality and SRI compared to standard BVS. There was no significant change in PaO <sub>2</sub> in both groups. SRI improved in both groups.
--	--	--	------------------	--	--	----------------------------	--

Age and Parameters are presented as mean (SD). *AVAPS*, average volume-assured pressure support; HCO<sub>3</sub>, blood bicarbonate; BVS, bilevel ventilatory support; *C*, comparator; *CPAP*, continuous positive airway pressure; *EPAP*, expiratory positive airway pressure; *ESS*, Epworth Sleepiness Scale; *FOSQ*, Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; *I*, Intervention; *IPAP*, inspiratory positive airway pressure; *N*, number; *OHS*, obesity hypoventilation syndrome; *OSA*, obstructive sleep apnea; *P*, pressure; *PaCO<sub>2</sub>*, arterial partial pressure of carbon dioxide; *PaO<sub>2</sub>*, arterial partial pressure of oxygen; *PtcCO<sub>2</sub>*, transcutaneous pressure of carbon dioxide; *S*, spontaneous mode; *SF 36*, Medical Outcome Survey Short Form 36; *SRI*, severe respiratory insufficiency questionnaire; *ST*, spontaneous timed mode; *TST<90%*, total sleep time with oxygen saturation < 90%; *Vte*, estimated tidal volume.

Table 2. Risk of bias of included studies

	<b>Adequate sequence generation</b>	<b>Allocation concealment</b>	<b>Blinding of patients</b>	<b>Blinding of outcome assessors</b>	<b>Description of losses and exclusions</b>	<b>Intention-to- treat analysis</b>
<b>BVS versus Lifestyle counseling</b>						
Borel, 2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
Masa, 2015	Yes	No	No	No	Yes	Yes
Masa, 2016	Yes	No	No	No	Yes	Yes
<b>BVS versus CPAP</b>						
Howard, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Masa, 2015	Yes	No	No	No	Yes	Yes
Piper, 2008	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
<b>BVS versus AVAPS</b>						
Murphy, 2012	No	No	Yes	No	Yes	No
Storre, 2006	No	No	No	No	Yes	No



Table 3- Quality of evidence using The GRADE approach

Certainty assessment					N		Absolute (95% CI)	Certainty
N (RCTs)	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Intervention	Comparison		
<b>PaCO<sub>2</sub> - BVS vs Lifestyle counseling</b>								
3	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Not Serious	130	134	2.9 (95% CI 4.28- 1.52)	HIGH
<b>PaCO<sub>2</sub> - BVS vs CPAP</b>								
3	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	118	129	1.16 (95% CI 2.93- 0.61)	MODERATE
<b>PaCO<sub>2</sub> - BVS vs AVAPS</b>								
2	Serious <sup>b</sup>	Serious <sup>c</sup>	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	35	35	1.96 (95% CI 1.87- 5.78)	VERY LOW
<b>PaO<sub>2</sub> - BVS vs Lifestyle counseling</b>								

3	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	130	134	2.89 (95% CI 0.33 - 5.46)	MODERATE
<b>PaO<sub>2</sub> - BVS vs CPAP</b>								
2	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	100	111	0.26 (95% CI 3.4- 2.88)	MODERATE
<b>PaO<sub>2</sub> - BVS vs AVAPS</b>								
2	Serious <sup>b</sup>	Not Serious	Not Serious	Very Serious <sup>a</sup>	35	35	2.6 (95% CI 3.22- 8.43)	VERY LOW
<b>HCO<sub>3</sub> - BVS vs Lifestyle counseling</b>								
3	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Not Serious	130	134	2.55 (95% CI 3.28- 1.81)	HIGH
<b>HCO<sub>3</sub> - BVS vs CPAP</b>								
3	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	118	129	0.18 (95% CI	MODERATE

							1.15- 0.79)	
<b>HCO<sub>3</sub> - BVS vs AVAPS</b>								
2	Serious <sup>b</sup>	Not Serious	Not Serious	Not Serious	35	35	0.68 (95% CI 0.68- 2.03)	MODERATE
<b>% TST&lt;90% - BVS vs Lifestyle Counseling</b>								
3	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Very Serious <sup>a</sup>	130	134	30.35 (95% CI 37.98 - 23.12)	LOW
<b>PtCO<sub>2</sub> - BVS vs AVAPS</b>								
2	Serious <sup>b</sup>	Not Serious	Not Serious	Very Serious <sup>a</sup>	35	35	2.06 (95% CI 3.02- 7.14)	VERY LOW
<b>ESS - BVS vs Lifestyle counseling</b>								
3	Serious <sup>b</sup>	Serious <sup>d</sup>	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	130	134	2.52 (95%CI)	VERY LOW

							4.16-0.88)	
<b>ESS - BVS vs CPAP</b>								
3	Serious <sup>b</sup>	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	118	129	0.74 (95% CI 2.13- 0.66)	LOW
<b>SF-36 physical - BVS vs lifestyle counseling</b>								
2	Serious <sup>b</sup>	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	111	116	1.77 (95% CI 0.42- 3.96)	LOW
<b>SF-36 physical - BVS vs CPAP</b>								
3	Serious <sup>b</sup>	Very Serious <sup>c</sup>	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	118	129	1.06 (95% CI 3.88- 5.99)	VERY LOW
<b>SF-36 mental - BVS vs lifestyle counseling</b>								
2	Serious <sup>b</sup>	Serious <sup>c</sup>	Not Serious	Very Serious <sup>a</sup>	111	116	2.46 (95% CI	VERY LOW

							1.91- 6.84)	
<b>SF-36 mental - BVS vs CPAP</b>								
2	Serious <sup>b</sup>	Serious <sup>d</sup>	Not Serious	Very Serious <sup>a</sup>	100	111	2.16 (95% CI 6.02- 1.7)	VERY LOW
<b>FOSQ - BVS vs Lifestyle counseling</b>								
2	Serious <sup>b</sup>	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	111	116	6.33 (95% CI 1.78- 10.88)	LOW
<b>SRI - BVS vs AVAPS</b>								
2	Very Serious <sup>b</sup>	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	35	35	3.15 (95% CI 9.64- 3.35)	VERY LOW
<b>Compliance - BVS vs CPAP</b>								
3	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	118	129	0.11 (95% CI	MODERATE

							0.46- 0.67)	
<b>Weight loss - BVS vs Lifestyle counseling</b>								
2	Not Serious	Serious <sup>d</sup>	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	111	116	0.39 (95% CI 2.56- 3.35)	LOW
<b>Weight loss - BVS vs CPAP</b>								
3	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>a</sup>	118	129	0.72 (95% CI 2.38- 0.95)	MODERATE

AVAPS, average volume-assured pressure support; BVS, bilevel ventilatory support; CI, Confidence Interval; CPAP, continuous positive airway pressure; ESS, Epworth Sleepiness Scale; FOSQ, Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; N, number; PaCO<sub>2</sub>, arterial partial pressure of carbon dioxide; PaO<sub>2</sub>, arterial partial pressure of oxygen; PtcCO<sub>2</sub>, transcutaneous pressure of carbon dioxide; RCT, Randomized Clinical Trial; SF 36, Medical Outcome Survey Short Form 36; SRI, severe respiratory insufficiency questionnaire; vs, versus.

Explanations: a. Large confidence interval (CI); b. Some studies do not report whether there was allocation concealment, whether there was blinding of patients and outcome assessors and whether the analysis was performed by intention to treat; c. Moderate heterogeneity (30-50%); d. High heterogeneity (over 50%).

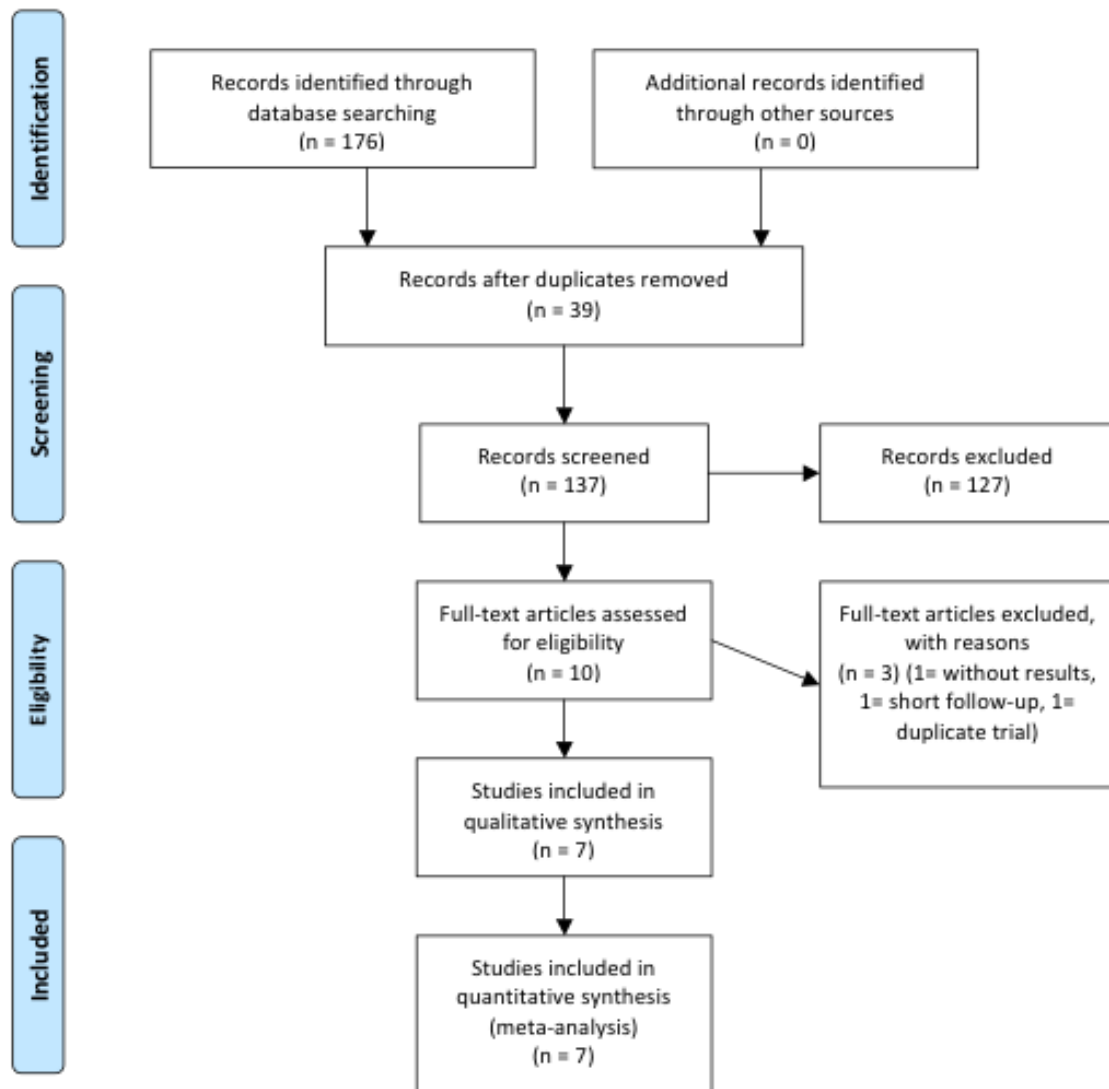


Figure 1. Prisma Flow Diagram

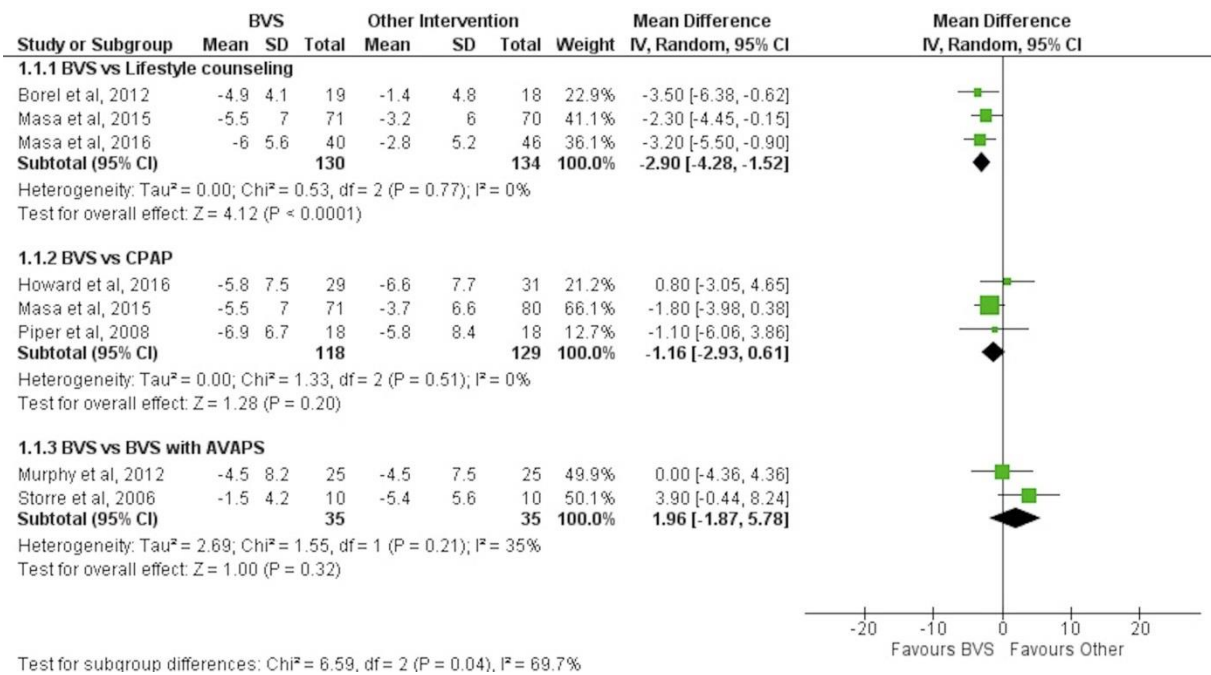


Figure 2. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus lifestyle counseling and BVS versus other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding PaCO<sub>2</sub>



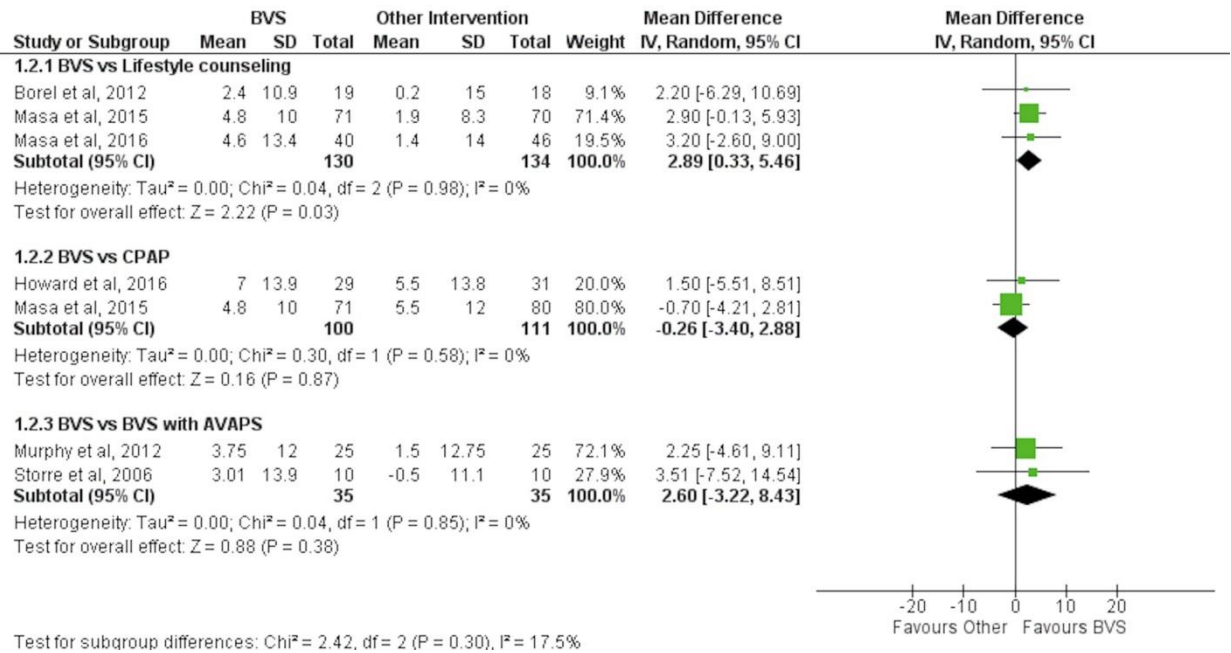


Figure 3. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus lifestyle counseling and BVS versus other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding PaO<sub>2</sub>

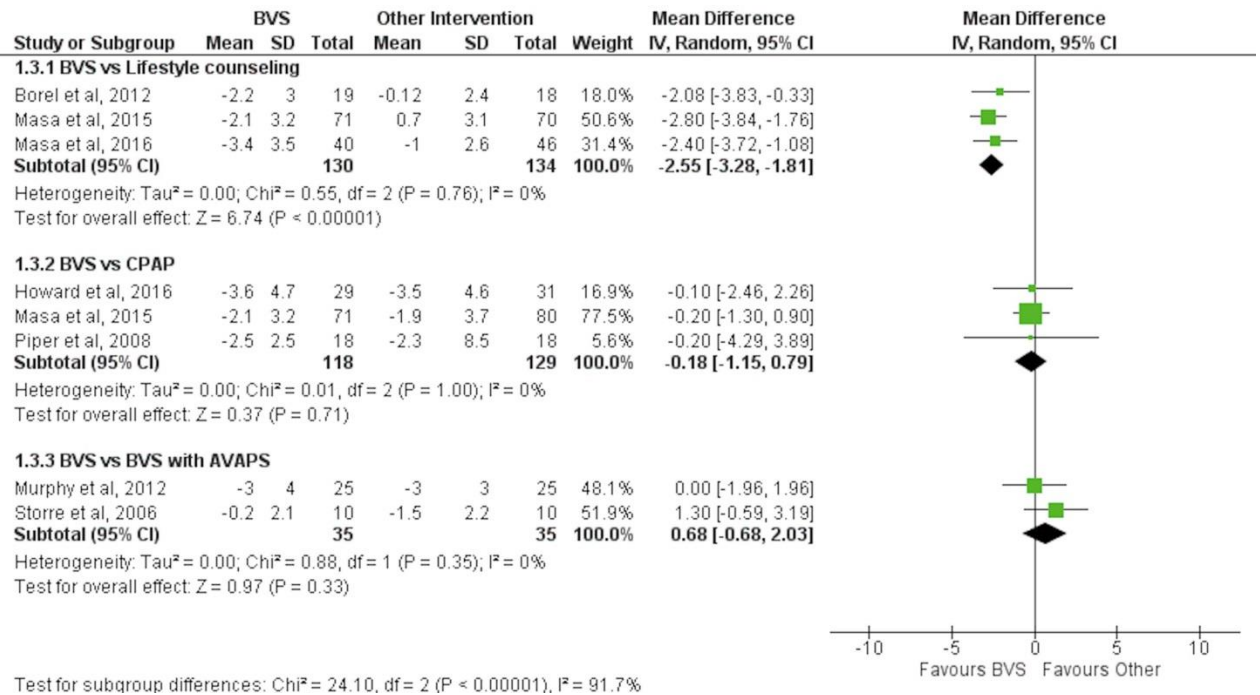


Figure 4: Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus lifestyle counseling and BVS versus other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding regarding HCO<sub>3</sub>

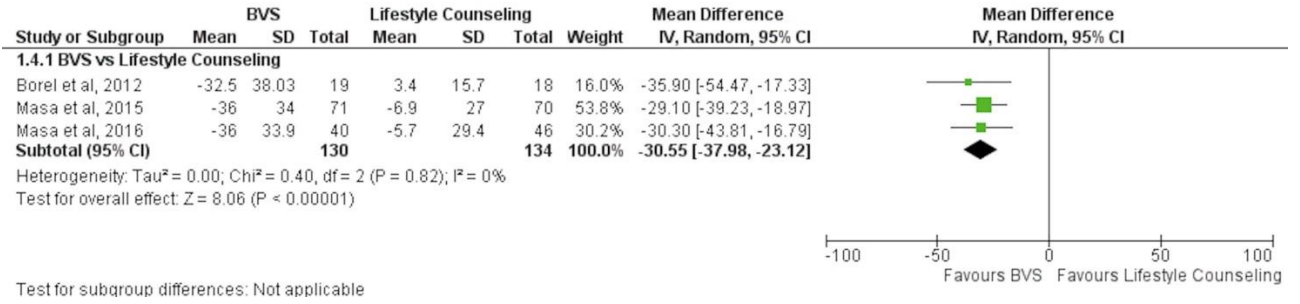


Figure 5. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus lifestyle counseling regarding Total Sleep Time with Oxygen Saturation <90%

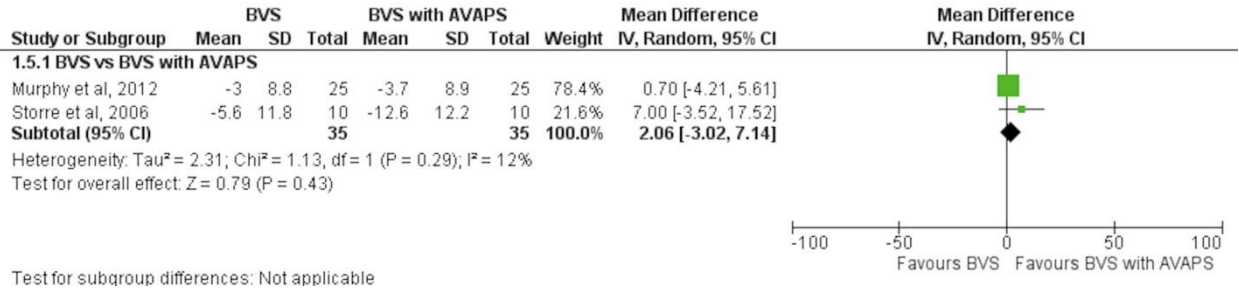


Figure 6. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus BVS with Average Volume Assured Pressure Support (AVAPS) regarding Transcutaneous Pressure of Carbon Dioxide (PtcCO<sub>2</sub>)

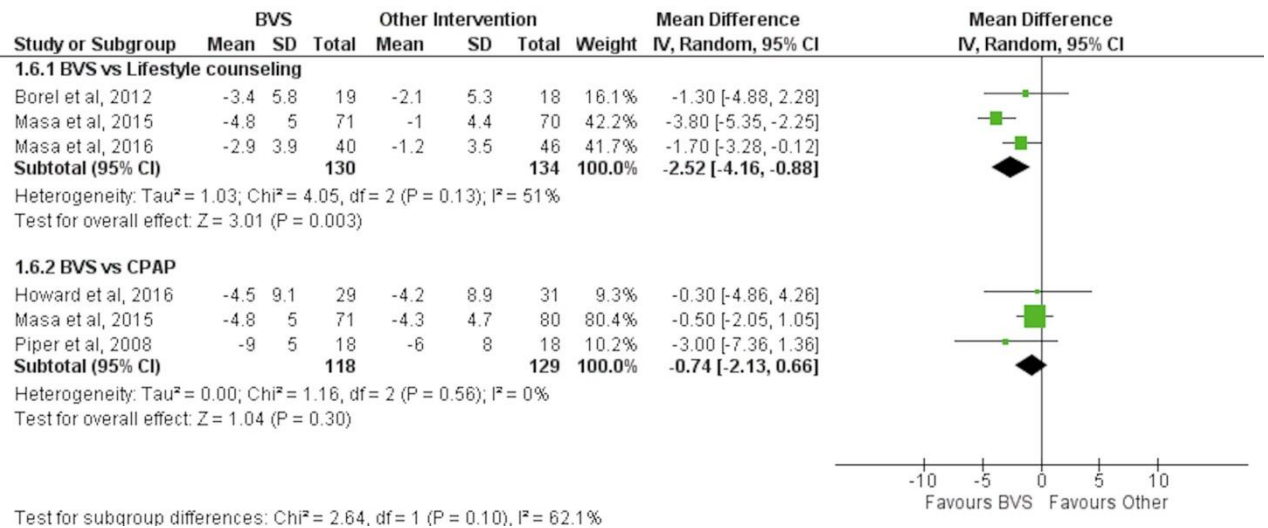


Figure 7. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus lifestyle counseling and BVS versus Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding Epworth Sleepiness Scale (ESS)

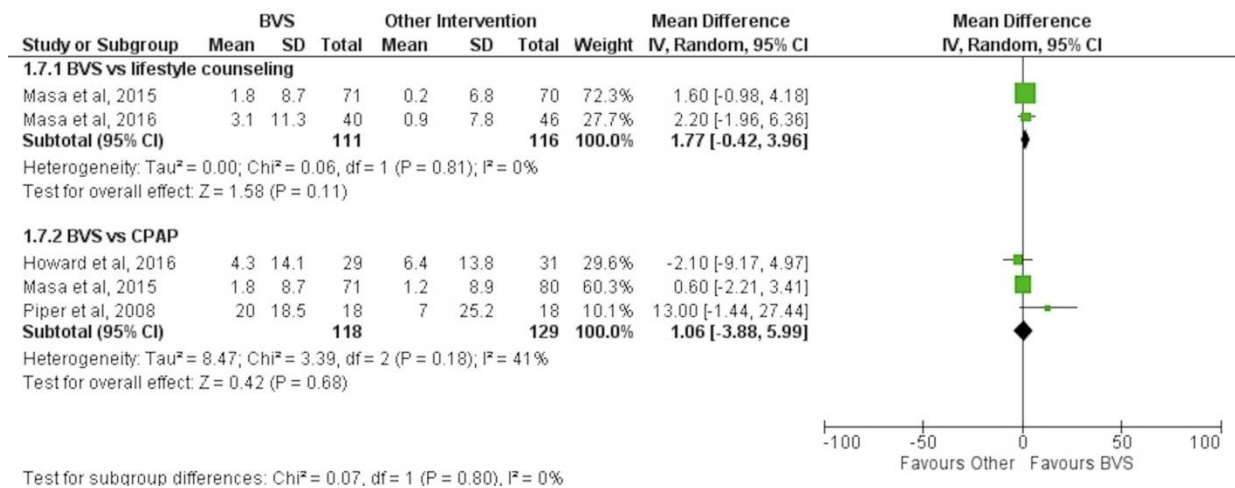


Figure 8. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus lifestyle counseling and BVS versus Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding Medical Outcome Survey Short Form (SF36) – Physical Component

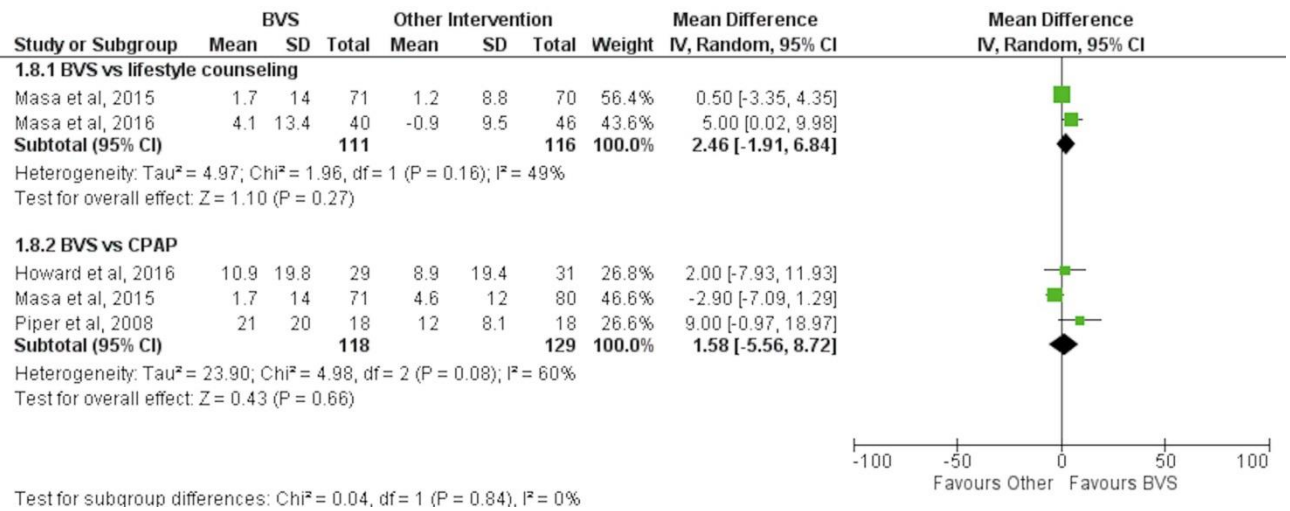


Figure 9. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus lifestyle counseling and BVS versus other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding regarding Medical Outcome Survey Short Form (SF36) – Mental Component

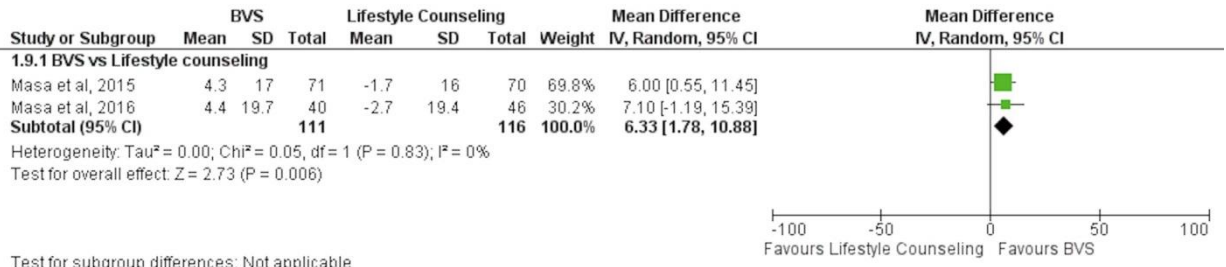


Figure 10. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus lifestyle counseling regarding Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)



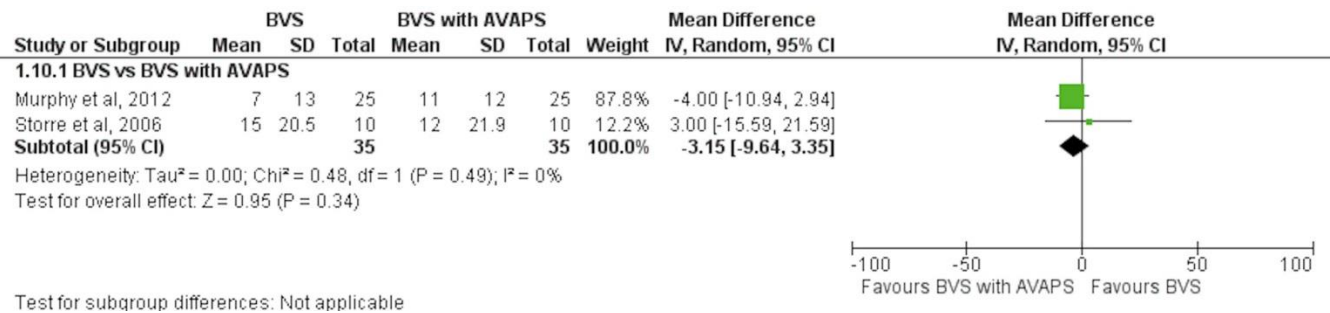


Figure 11. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus BVS with Average Volume Assured Pressure Support (AVAPS) regarding Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI)

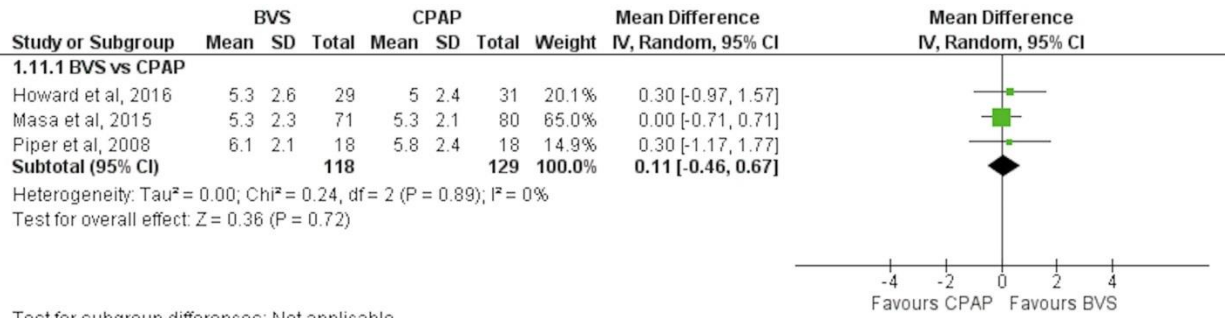


Figure 12. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding compliance to treatment

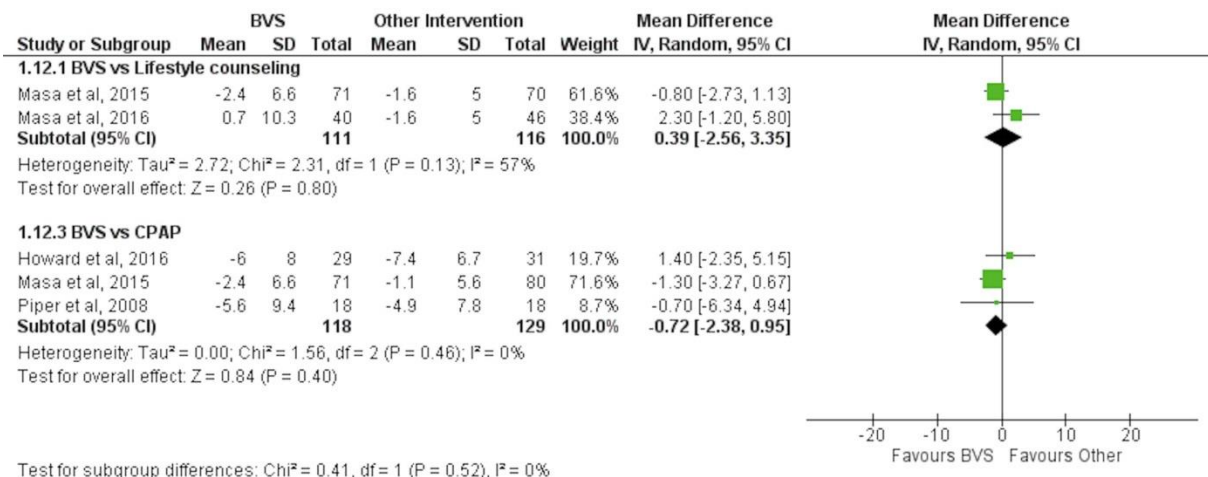


Figure 13. Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) versus lifestyle counseling and BVS versus Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding weight loss.

## **7.CONCLUSÃO**

Esta revisão sistemática com metanálise concluiu que, em pacientes com SOH estáveis, o tratamento com ventilação não invasiva é superior ao aconselhamento de estilo de vida, uma vez que proporciona melhorias nas trocas gasosas, na sonolência diurna e na qualidade de vida. Entretanto, as diferentes modalidades de pressão positiva comparadas parecem ser tão eficazes quanto o uso de VNI com pressão fixa na melhoria dos resultados analisados. No entanto, estudos comparativos maiores e de longo prazo são necessários para confirmar esses achados e avaliar o impacto desses desfechos na morbidade e mortalidade de pacientes com SOH.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SOH é uma condição clínica relacionada a grande morbidade e altos custos em saúde, sendo muitas vezes subdiagnosticada. Com o aumento global da obesidade, a prevalência desta síndrome tende a aumentar. Assim, é papel do médico conhecer os critérios diagnósticos e as condições médicas associadas a esta síndrome com vistas a um diagnóstico precoce e um manejo adequado. A abordagem desses pacientes deve ser ampla e multidisciplinar, avaliando a obesidade, as disfunções respiratórias e as comorbidades relacionadas.

O tratamento das disfunções respiratórias é fundamental neste grupo de pacientes, tendo em vista a melhora em inúmeros parâmetros, como por exemplo nas trocas gasosas, na sonolência diurna e na qualidade de vida. Diversos modos de pressão positiva têm sido utilizados nesses pacientes visando à estabilidade respiratória e melhorias clínicas. Devido a esta condição clínica estar muito frequentemente associada a SAOS, grande parte dos pacientes irá responder ao uso de CPAP, tendo em vista o componente de obstrução de via aérea superior. Mesmo pacientes que inicialmente não respondem ao CPAP podem, após um período inicial de adaptação, apresentar bons resultados com o uso deste modo de PAP. Entretanto, alguns pacientes, especialmente pacientes com SOH sem SAOS grave associada, podem necessitar de uso de ventilação não invasiva para obter estabilidade respiratória.

Assim, devido a heterogeneidade desta síndrome, cada paciente deve ser manejado individualmente, não havendo um *guideline* para o tratamento da SOH. Esta metanálise mostra que a maior parte dos pacientes pode iniciar o tratamento com o uso de CPAP, um aparelho mais simples e de menor custo, desde que haja um acompanhamento cuidadoso dos parâmetros clínicos e laboratoriais.

Novos estudos devem ser encorajados com vistas a esclarecer questões ainda pendentes, como os desfechos a longo prazo com o uso de pressão positiva neste grupo de pacientes.

## 9.APÊNDICE

Appendix - Literature search strategy used for the MEDLINE database

<a href="#"><u>#1</u></a>	Search ("Obesity Hypoventilation Syndrome"[Mesh] OR "Obesity Hypoventilation Syndrome" OR "Hypoventilation Syndrome, Obesity" OR "Syndrome, Obesity Hypoventilation" OR "Pickwickian Syndrome" OR "Syndrome, Pickwickian" OR "Obesity-Hypoventilation Syndrome")
<a href="#"><u>#2</u></a>	Search ("Positive-Pressure Respiration"[Mesh] OR "Positive-Pressure Respiration" OR "Positive Pressure Respiration" OR "Positive-Pressure Respirations" OR "Respiration, Positive-Pressure" OR "Respirations, Positive-Pressure" OR "Positive-Pressure Ventilation" OR "Positive Pressure Ventilation" OR "Positive-Pressure Ventilations" OR "Ventilation, Positive-Pressure" OR "Ventilations, Positive-Pressure" OR "Positive End-Expiratory Pressure" OR "End-Expiratory Pressure, Positive" OR "End-Expiratory Pressures, Positive" OR "Positive End Expiratory Pressure" OR "Positive End-Expiratory Pressures" OR "Pressure, Positive End-Expiratory" OR "Pressures, Positive End-Expiratory" OR "Noninvasive Ventilation"[Mesh] OR "Noninvasive Ventilation" OR "Noninvasive Ventilations" OR "Ventilation, Noninvasive" OR "Ventilations, Noninvasive" OR "Non-Invasive Ventilation" OR "Non-Invasive Ventilations" OR "Ventilation, Non-Invasive" OR "Ventilations, Non-Invasive" OR "Non Invasive Ventilation" OR "Non Invasive Ventilations" OR "Ventilation, Non Invasive" OR "Ventilations, Non Invasive" OR "Continuous Positive Airway Pressure"[Mesh] OR "Continuous Positive Airway Pressure" OR "CPAP Ventilation" OR "Ventilation, CPAP" OR "Biphasic Continuous Positive Airway Pressure" OR "Bilevel Continuous Positive Airway Pressure" OR "Nasal Continuous Positive Airway Pressure" OR "nCPAP Ventilation" OR "Ventilation, nCPAP" OR "Airway Pressure Release Ventilation" OR "APRV Ventilation Mode" OR "APRV Ventilation Modes" OR "Ventilation Mode, APRV" OR "Ventilation Modes, APRV")

<a href="#">#3</a>	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ("latinsquare"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))
<a href="#">#4</a>	Search #1 AND #2 AND #3