

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde

CRISTIANE BASTOS NETTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PRESSÃO DE DISTENSÃO E
MORTALIDADE EM PACIENTES SOB RISCO PARA
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO:
ESTUDO DE COORTE**

Juiz de Fora
2019

CRISTIANE BASTOS NETTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PRESSÃO DE DISTENSÃO E
MORTALIDADE EM PACIENTES SOB RISCO PARA
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO:
ESTUDO DE COORTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, área de concentração em Saúde Brasileira, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

Coorientador: Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo

**Juiz de Fora
2019**

CRISTIANE BASTOS NETTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PRESSÃO DE DISTENSÃO E
MORTALIDADE EM PACIENTES SOB RISCO PARA
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO:
ESTUDO DE COORTE**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Saúde da Faculdade
de Medicina da Universidade Federal de
Juiz de Fora, área de concentração em
Saúde Brasileira, como requisito para
obtenção do título de Mestre em Saúde.**

Aprovada em 17 de Junho de 2019

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora**

**Prof. Dr. Marcelo Alcântara Holanda
Universidade Federal do Ceará**

**Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Netto
Universidade Federal de Juiz de Fora**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Henrique e Regina, por me ensinarem os valores que verdadeiramente importam e fornecerem os instrumentos necessários para vencer os desafios da vida, sem perder a essência.

Aos meus irmãos, Zeca e Priscilla, pela amizade sempre.

Ao meu esposo João, pelo apoio constante.

Aos meus filhos, Bernardo e Marina, que me mostraram o verdadeiro sentido da vida, sem dúvida, a existência deles é o que me incentiva e motiva.

Ao meu orientador Prof. Bruno do Valle Pinheiro, pela disponibilidade e paciência para ensinar, corrigir e orientar-me durante todo esse processo, me dando uma análise mais crítica, e assim, novos olhos a partir desse caminho. Sem dúvida, um grande exemplo de pessoa, professor e profissional, em quem me espelho para continuar exercendo minha profissão. Com essa convivência, somente hoje, pude entender o significado de um verdadeiro mestre.

Ao meu coorientador, Prof. Maycon de Moura Reboredo, pelas orientações e intervenções precisas.

Ao grande amigo Rodrigo, pelo apoio e companheirismo nessa trajetória. Caminhamos juntos há vários anos nas manhãs de trabalho no HU, e nesse processo da pós-graduação, pudemos dar, também, os primeiros passos juntos. Nossa parceria foi de grande importância para a realização desse trabalho.

À colega Leilane, pela participação nas coletas dos dados.

Aos colegas do Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva, pela receptividade e acolhimento, com trocas e constante aprendizado nas nossas reuniões semanais.

RESUMO

Introdução: Embora a pressão de distensão (PD) maior que 15 cmH₂O esteja associada a maior mortalidade em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), esse impacto clínico não está bem estabelecido em pacientes sem SDRA. Portanto, esse estudo teve como objetivo avaliar se há uma associação entre a PD e a mortalidade em pacientes sob risco de desenvolver SDRA.

Métodos: Foi realizada uma coorte prospectiva na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil (HU-UFJF). Foram incluídos pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, em ventilação mecânica (VM) e que apresentassem um ou mais fatores de risco para SDRA. Os parâmetros ventilatórios foram coletados duas vezes ao dia por sete dias e os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a PD: VM protetora ($\geq 80\%$ das medidas com PD < 15 cmH₂O) e VM não-protetora ($< 80\%$ das medidas com PD < 15 cmH₂O). O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. Como desfechos secundários, foram incluídos mortalidade na UTI e em 28 dias, e a relação PaO₂/FiO₂ no dia 7.

Resultados: Foram incluídos 116 pacientes no estudo, sendo 78 no grupo VM protetora. A regressão multivariada de Cox ajustada para idade, SAPS-3, uso de vasopressor, valores de base para PaO₂/FiO₂, PEEP, complacência do sistema respiratório, pH e PaCO₂, mostrou que a VM protetora esteve associada a menor mortalidade hospitalar (HR, 0,37; 95% IC, 0,19-0,73), menor mortalidade na UTI (HR, 0,40; 95% IC, 0,19-0,85) e menor mortalidade em 28 dias (HR, 0,41, 95% IC, 0,18-0,94), porém não esteve associada a menores níveis de PaO₂/FiO₂ no dia 7.

Conclusão: A PD parece ser uma ferramenta útil nos ajustes da VM em pacientes sob risco de desenvolver SDRA.

Palavras-chave: pressão de distensão, fatores de risco, síndrome do desconforto respiratório agudo, mortalidade.

ABSTRACT

Background: Although it is well known that a driving pressure (DP) higher than 15 cmH₂O is associated with higher mortality in patients with ARDS, it is not established its clinical impact in patients without ARDS. Therefore, this study aimed to evaluate the association between DP and mortality in patients at risk for ARDS.

Methods: A prospective cohort was carried out in the ICU of the University Hospital (Universidade Federal de Juiz de Fora, Brazil). All patients aged 18 years or older, receiving MV and with at least one risk factor for developing ARDS were included. Ventilatory parameters were collected twice daily for seven days, and patients were separated into two groups according to the DV: protective-MV ($\geq 80\%$ of the measures of DP < 15 cmH₂O), and non-protective-MV ($< 80\%$ of the measures of driving pressure < 15 cmH₂O). The primary outcome was hospital mortality. Secondary outcomes included ICU mortality, 28-day mortality, PaO₂/FIO₂ at day 7.

Results: We included 116 patients, 78 in the protective-MV group. The cox proportional regression, adjusted for age, SAPS-3, the use of vasopressor, and baseline values of PaO₂/FIO₂, PEEP, respiratory system compliance, pH and PaCO₂, showed that a protective MV was associated to lower mortality at hospital (HR, 0.37; 95% CI, 0.19-0.73), lower ICU-mortality (HR, 0.40; 95% CI, 0.19-0.85), and lower 28-day mortality (HR, 0.41, 95% CI, 0.18-0.94), but not with lower levels of PaO₂/FIO₂ at day 7.

Conclusions: The driving pressure seems to be a useful tool to set the MV in patients at risk for ARDS.

Key-words: driving pressure, risk factors, acute respiratory distress syndrome, mortality

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
ART	<i>Alveolar Recruitment for acute respiratory distress syndrome (ARDS) Trial</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CRF	Capacidade residual funcional
C _{RS}	Complacência do sistema respiratório
DP	<i>Driving pressure</i>
F _I O ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
HLA	Antígeno leucocitário humano
HNA	Antígeno neutrofílico humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
HU	Hospital Universitário
IC-95%	Intervalo de confiança de 95%
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IFG-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
MR	Manobras de recrutamento
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PaO ₂ /FIO ₂	Relação entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e fração inspirada de oxigênio
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica

PBW	<i>Predicted body weight</i>
PD	Pressão de distensão
PCV	Ventilação pressão-controlada
PDGT	Fator de crescimento derivado das plaquetas
PEEP	Pressão expiratória final positiva
P _{platô}	Pressão de platô
PSV	Ventilação com pressão de suporte
SaO ₂	Saturação de oxigênio no sangue arterial
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
TGF-β	Fator de crescimento transformador beta
TRALI	Lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UTI	Unidade de terapia intensiva
VCV	Ventilação volume-controlada
VILI	<i>Ventilator-induced lung injury</i>
VM	Ventilação mecânica
V/Q	Relação ventilação/perfusão
V _T	Volume corrente

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios diagnósticos de síndrome do desconforto respiratório agudo segundo a definição de Berlim	16
Tabela 2	Fatores de risco pulmonares e extra-pulmonares para a síndrome do desconforto respiratório agudo	18
Tabela 3	Estudos que comparam estratégias ventilatórias protetoras com base no volume corrente (V_T) em relação à mortalidade	27

APÊNDICES

APÊNDICE A - Artigo: "Driving pressure is associated with mortality in patients at risk for ARDS: a cohort study"

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido

ANEXOS

- ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF
- ANEXO B – Comprovação da submissão do artigo à revista Critical Care Medicine

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	SDRA: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	15
2.2	SDRA: FISIOPATOLOGIA	17
2.3	VILI: LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA	22
2.4	RELEVÂNCIA CLÍNICA DA VILI EM PACIENTES COM SDRA	25
2.5	ESTRATÉGIA VENTILATÓRIA PROTETORA EM PACIENTES SEM SDRA	35
3.	JUSTIFICATIVA	38
4.	HIPÓTESES	39
5.	OBJETIVOS	40
5.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	40
5.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	40
6.	MÉTODOS	41
6.1	CARACTERÍSTICAS E LOCAL DO ESTUDO	41
6.2	COORTE DE ESTUDO	41
6.3	VARIÁVEIS	42
6.4	DESFECHOS	43

6.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
7.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
9.	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
	APÊNDICES	58
	ANEXOS	83

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a ventilação mecânica (VM) tem sido uma estratégia muito utilizada nas unidades de terapia intensiva (UTIs) para o cuidado de pacientes críticos e com insuficiência respiratória aguda.¹⁻³ Porém, apesar de ser uma estratégia de suporte de vida, com o passar do tempo, pesquisadores observaram que ela pode causar complicações e danos nas estruturas pulmonares, tanto em um órgão previamente doente, como também iniciar lesão em um pulmão sadio.^{4,5}

A primeira complicação descrita foi a ruptura do parênquima em função de excessivas pressões geradas nas vias aéreas, com extravasamento de ar para o espaço extra-pulmonar. Esta complicação foi denominada barotrauma, que pode se apresentar, por exemplo, sob a forma de pneumotórax, pneumomediastino, pneumoperitônio, enfisema subcutâneo ou embolia gasosa.⁶

Posteriormente, estudos experimentais mostraram que a VM pode causar uma lesão mais sutil e de natureza inflamatória, caracterizando a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI, do inglês, *ventilator-induced lung injury*).^{7,8} Apesar da VILI ser causada por fatores mecânicos, como altos volumes, altas pressões e abertura e fechamento cíclicos das vias aéreas, ela se caracteriza pela liberação de citocinas inflamatórias, sendo as manifestações dessas lesões no parênquima pulmonar muito semelhantes às observadas na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), com aumento da permeabilidade capilar, infiltrados inflamatórios e adesão plaquetária, edema, membrana hialina e reparação com proliferação de tecido conjuntivo.^{9,10}

A VILI ocorre mais comumente em órgãos previamente lesados, como na SDRA, condição em que a heterogeneidade do pulmão, com a coexistência de

áreas de hiperdistensão, áreas não aeradas e outras normais, faz com que a distribuição do volume corrente (V_T) e das pressões geradas durante os ciclos ventilatórios não seja uniforme. As áreas normo-aeradas passam a receber um V_T que seria distribuído por superfícies maiores em situações habituais, gerando altas pressões, favorecendo o desenvolvimento da VILI, que, nesse caso, compromete a recuperação da SDRA.^{11,12}

Na SDRA, vários ensaios clínicos randomizados demonstraram que o uso de uma estratégia ventilatória protetora, com baixos V_T e, conseqüentemente, baixas pressões, é eficaz, com redução da VILI, o que se traduz em benefícios clínicos, como redução de barotrauma, da duração da VM e da mortalidade.^{13,14} Porém em pacientes sem SDRA, a importância dessa estratégia ainda não está bem estabelecida. Poucos estudos analisaram os benefícios da VM protetora em pacientes sem SDRA e seus resultados são controversos. Vários destes estudos foram observacionais e, entre os randomizados, a maioria foi conduzida em pacientes cirúrgicos e ventilados por curtos períodos.^{15,16} Uma publicação recente de um ensaio clínico randomizado em pacientes sem SDRA demonstrou que o uso de baixos V_T , em comparação V_T intermediários, não reduziu de forma estatisticamente significativa a mortalidade.¹⁷

Sendo assim, em função das incertezas sobre os benefícios da VM em pacientes sem SDRA, objetivamos neste estudo de coorte avaliar se ajustes em parâmetros ventilatórios considerados protetores, como a pressão de distensão (do inglês, *driving pressure* – DP) e o V_T , relacionam-se com a mortalidade em pacientes sob risco de SDRA.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SDRA: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A SDRA caracteriza-se por um quadro de insuficiência respiratória aguda, com hipoxemia, diminuição da complacência pulmonar e com opacidades alveolares bilaterais evidenciadas na radiografia e/ou tomografia de tórax, podendo afetar pacientes clínicos ou cirúrgicos.¹⁸ Esses achados clínicos se dão por uma lesão inflamatória difusa da membrana alvéolo-capilar, com aumento de sua permeabilidade, e comprometimento do sistema surfactante. Essas alterações, em conjunto, resultam em áreas de edema alveolar rico em proteínas e células inflamatórias e atelectasias, as quais são responsáveis pelas apresentações clínicas e radiológicas da síndrome.¹⁹ Atualmente, para se caracterizar a SDRA utilizam-se critérios específicos, propostos pela definição de Berlim, publicados em 2012 (Tabela 1).²⁰

Tabela 1. Critérios diagnósticos de síndrome do desconforto respiratório agudo segundo a definição de Berlim

Critérios	Achados		
Tempo	Início dentro de sete dias da agressão inflamatória ou da piora dos sintomas respiratórios.		
Radiologia	Opacidades alveolares bilaterais não completamente explicadas por edemas, colapsos lobares/pulmonares, ou nódulos.		
Origem do edema	Falência respiratória não explicada por insuficiência cardíaca ou hipervolemia. Necessidade de avaliação objetiva (ex. ecocardiograma) para excluir edema hidrostático caso não haja nenhum fator de risco presente.		
Gravidade	Leve	Moderada	Grave
	200 < PaO ₂ /F _I O ₂ ≤ 300 PEEP ou CPAP ≥ 5 cmH ₂ O	100 < PaO ₂ /F _I O ₂ ≤ 200 PEEP ≥ 5 cmH ₂ O	PaO ₂ /F _I O ₂ ≤ 100 PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

PaO₂/F_IO₂: relação entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio; PEEP: pressão expiratória final positiva.

É difícil estimar a real incidência da SDRA no mundo e os resultados encontrados por diferentes estudos nem sempre são concordantes. Alguns fatores podem explicar essas diferenças, como o emprego de definições distintas, disponibilidades de recursos para se fazer o diagnóstico e mesmo variações nas populações estudadas, com suas características demográficas e seus fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome. Em estudos observacionais, Esteban et al. identificaram, em 1998, 2004 e 2010, que a proporção de SDRA entre os pacientes em VM em diferentes países era de 5%, 3% e 3%, respectivamente.¹⁻³ Em 2016, Bellani et al. conduziram um estudo observacional em 459 UTIs de 50 países, no qual 29.144 pacientes foram incluídos. No total, 10,4% dos pacientes preencheram os critérios para SDRA e, entre os pacientes que estiveram em VM, 23,4% apresentaram a síndrome.²¹

Dois estudos prospectivos, um espanhol e um francês, mostraram incidências de SDRA de 6,3 e 26,3/100.000 habitantes/ano, respectivamente.^{22,23} No Brasil, um estudo observacional realizado em 14 UTIs com mais de 7.000 pacientes encontrou incidência de 10,1 casos/100.000 habitantes/ano.²⁴

Além dessa frequência relativamente elevada nas UTIs, a SDRA é uma condição grave, ainda com elevada morbidade e mortalidade, apesar dos avanços no tratamento de pacientes críticos. No estudo observacional conduzido por Bellani et al., a mortalidade por SDRA na UTI foi de 35,8% e a hospitalar foi de 40%. Quando avaliada nos diferentes níveis de gravidade da síndrome, a mortalidade foi de 46,1% nas formas graves, 40,3% nas moderadas e 34,9% nas leves.²¹ Em um estudo brasileiro realizado em 45 UTIs com 773 pacientes em VM, a mortalidade na UTI entre aqueles com SDRA foi de 46% e a hospitalar foi de 52%.²⁵

2.2 SDRA: FISIOPATOLOGIA

Diferentes fatores podem desencadear o processo inflamatório na SDRA e são considerados seus fatores de risco (Tabela 2).²⁶ Segundo Villar et al., sepse, pneumonia bacteriana, politraumatismos e bronco-aspiração são os fatores de risco mais comuns, que juntos somam mais de 70% dos casos.²⁷ Esses fatores vêm sendo divididos na literatura em pulmonares e extra-pulmonares. Na SDRA de origem pulmonar, a agressão inicia-se diretamente no epitélio alveolar; já na SDRA de origem extra-pulmonar, o início se dá pelo endotélio, a partir de mediadores inflamatórios presentes na corrente sanguínea.²⁶

Tabela 2. Fatores de riscos pulmonares e extra-pulmonares para a síndrome do desconforto respiratório agudo

Pulmonares	Extra-pulmonares
<p>Mais comuns:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia • Aspiração de conteúdo gástrico <p>Menos comuns:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trauma pulmonar • Embolia gordurosa • Quase afogamento • Lesão por inalação de gases tóxicos • Edema de reperfusão 	<p>Mais comuns:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepses • Politraumas • Múltiplas transfusões • Pancreatite aguda <p>Menos comuns:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia extracorpórea • Overdose de drogas • Queimaduras

Independentemente do tipo de SDRA, de origem pulmonar ou extra-pulmonar, os achados histológicos tendem a seguir um padrão temporal de evolução, constituindo as fases exsudativa, proliferativa e fibrótica.^{28,29} A fase exsudativa, que é marcante na primeira semana da SDRA, mas que pode estender-se ao longo das três primeiras semanas, inicia-se com a ativação de macrófagos alveolares, que secretam citocinas pró-inflamatórias, as quais promovem o recrutamento e a ativação de neutrófilos, monócitos e macrófagos, além da ativação de células epiteliais alveolares e células endoteliais. Mediadores tóxicos liberados por essas células promovem lesão inflamatória da barreira alvéolo-capilar, resultando em edema intersticial e alveolar.¹⁸ A precipitação de proteínas do edema alveolar, de fibrina e de restos celulares dá origem à membrana hialina, marcador histopatológico da síndrome.³⁰ Ainda na fase exsudativa, os níveis alveolares de surfactante estão reduzidos, tanto pela menor produção, decorrente da lesão dos pneumócitos tipo II, quanto pela

inativação da fração produzida pelo edema inflamatório. Esses menores níveis de surfactante favorecem o aparecimento de atelectasias, que, em conjunto com o edema alveolar, determinam extensas áreas de *shunt*, resultando em hipoxemia grave.³¹

A fase proliferativa corresponde ao processo de reparação da lesão pulmonar. Embora seja um achado mais comum a partir da segunda semana de evolução, ela pode iniciar-se, em alguns casos, já na primeira semana. Nela ocorre a proliferação de fibroblastos, miofibroblastos e células mesenquimais progenitores pluripotentes, com a formação de uma matriz extracelular provisória rica em fibrina e fibronectina, sobre a membrana basal desnuda. Há também a proliferação dos pneumócitos tipo II, os quais se diferenciam em pneumócitos tipo I e reepitelizam os alvéolos.¹⁹ Com a recuperação da integridade da membrana alvéolo-capilar, inicia-se a reabsorção do edema alveolar a partir do transporte de sódio, cloro e água.³² As proteínas são removidas por difusão paracelular, endocitose pelo epitélio alveolar e fagocitose pelos macrófagos. A redução do processo inflamatório ocorre por apoptose de neutrófilos, mudança do comportamento dos macrófagos para um fenótipo anti-inflamatório e pela liberação de citocinas anti-inflamatórias pelos linfócitos T reguladores, com liberação de metaloproteinases que inibem a migração de novas células inflamatórias.³³

A fase fibrótica não ocorre em todos os pacientes e habitualmente inicia-se após a terceira semana de evolução.²⁸ Sua presença associa-se a mortalidade e a maior duração da VM, sugerindo inclusive que a VILI contribua para sua ocorrência.³⁴ A fase fibrótica parece ocorrer em resposta a um dano maior da membrana basal do epitélio alveolar, com a proliferação e diferenciação de fibroblastos residentes em miofibroblastos. Esse processo é mediado pela

expressão de diferentes mediadores pró-fibróticos, tais como fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1).³⁵

Essa evolução da SDRA pode ser comprometida por alguns fatores, tais como o balanço hídrico persistentemente positivo, a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e a transfusão de hemoderivados, que podem retardar ou até mesmo impedir a recuperação dos pulmões. Em relação ao balanço hídrico positivo, um estudo multicêntrico conduzido pelo ARDS *Clinical Trials Network*, em pacientes com diagnóstico de SDRA, demonstrou melhor evolução pulmonar entre aqueles que receberam reposição volêmica mais restritiva em comparação com outra mais liberal.³⁶

Eles observaram que o balanço hídrico menos positivo, decorrente da estratégia restritiva, resultou em melhor escore de lesão pulmonar e índice de oxigenação, menor pressão de platô e necessidade de pressão expiratória final positiva (PEEP) mais baixas. O estudo mostrou que os pacientes deste grupo apresentaram menor tempo de VM e de internação na UTI, embora sem diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade em 60 dias, em comparação com o grupo com reposição volêmica liberal. Esses resultados sugerem que uma estratégia que resulta em balanço hídrico negativo permite uma recuperação clínica mais rápida da lesão pulmonar aguda.³⁶

Quanto à PAV, seu impacto na evolução da SDRA foi avaliado em um estudo observacional, prospectivo, multicêntrico, conduzido em 339 pacientes com forma grave da síndrome. Entre os pacientes avaliados, a PAV foi diagnosticada em 98 (28,9%), sendo que 69 apresentaram um episódio; 22, dois episódios; e 7 pacientes apresentaram três ou mais episódios. A mortalidade na UTI entre os pacientes que apresentaram PAV foi maior do que a entre os que

não evoluíram com esta complicação (41,8%; IC-95% de 32,6% a 51,7% vs. 30,7%; IC-95% de 25,2% a 36,8%, respectivamente; $p = 0,05$). A duração da VM foi maior entre os pacientes com PAV e o número de dias fora da VM, em 28 e 90 dias, foi maior entre os pacientes sem a infecção. Esses resultados mostram o impacto negativo da PAV na evolução dos pacientes com SDRA grave.³⁷

Outro fator que pode retardar a evolução clínica da SDRA é a TRALI (do inglês, *Transfusion Related Acute Lung Injury*). Esta é definida como uma lesão pulmonar aguda decorrente de agressão inflamatória da membrana alvéolo-capilar, que ocorre durante a transfusão ou dentro das seis primeiras horas da mesma.³⁸ Acredita-se que anticorpos contra antígeno leucocitário humano (HLA) e contra antígeno neutrofílico humano (HNA) promovam sequestro e ativação de neutrófilos do receptor na microvasculatura pulmonar. Estes neutrófilos liberam citocinas, espécies reativas do oxigênio, oxidases e proteases, que lesam a membrana alvéolo-capilar, culminando em edema pulmonar inflamatório, semelhante ao que ocorre na SDRA.³⁹ Clinicamente, os pacientes apresentam-se com febre, taquipneia, taquicardia, hipotensão, hipoxemia e opacidades intersticiais e alveolares bilaterais.^{38,39} Em pacientes já com diagnóstico de SDRA, a TRALI pode passar despercebida ou apresentar-se com piora clínica da hipoxemia e das alterações radiográficas, determinando um quadro grave cuja mortalidade pode chegar a 41%-67%.^{40,41}

Além dessas complicações, atualmente, reconhece-se que um dos principais fatores que pode comprometer a recuperação pulmonar na SDRA é a própria VM, sobretudo quando ajustada de forma inadequada, constituindo-se a VILI.

2.3 LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA (VILI)

A VM tem sido uma estratégia importante no suporte de vida de pacientes críticos nas últimas décadas. Na década de 50, durante uma epidemia de poliomielite, um grande número de pacientes se beneficiou dessa estratégia, o que reduziu a mortalidade dessa população de 80% para aproximadamente 40%.⁴² Porém, desde sua instituição, a VM foi associada a complicações. As primeiras complicações descritas foram a ruptura do parênquima pulmonar secundária a excessivas pressões aplicadas, levando ao extravasamento de ar para o espaço extra-pulmonar, que pode se manifestar como pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo ou embolia gasosa. Estes eventos foram inicialmente denominados barotrauma.⁴³

Posteriormente, estudos experimentais mostraram que a VM também é capaz de induzir a um outro tipo de lesão pulmonar, mais sutil, de natureza inflamatória, com alterações histopatológicas semelhantes às observadas na SDRA, caracterizada por infiltrados inflamatórios, membrana hialina, aumento da permeabilidade vascular e edema, caracterizando a VILI.⁴

Os primeiros estudos experimentais associaram a VILI ao emprego de altas pressões, expandido o termo barotrauma também a esta situação.⁴⁴ Posteriormente, verificou-se que o emprego de altos V_T , independente dos níveis de pressão gerados nas vias aéreas, é capaz de causar VILI, surgindo assim o termo volutrauma.⁷ Este conceito levou, inicialmente, à ideia de que altos V_T são os responsáveis pela VILI. Porém, na verdade estas duas teorias abordam o mesmo evento, visto que é a pressão transpulmonar (diferença entre a pressão de vias aéreas e a pressão pleural), e não a pressão de vias aéreas, que se associa à VILI, e esta correlaciona-se diretamente com o V_T empregado.⁴⁵

Outra forma de entender a VILI em função do V_T e das pressões geradas é por meio dos conceitos de *strain* e *stress*. O *strain* é a deformação dos pulmões decorrente de sua insuflação pelo V_T . Quanto maior o *strain*, maior o risco de VILI, mostrando que não só o valor absoluto do V_T é importante, mas também o quanto ele representa em relação à área pulmonar previamente aberta, ou seja, a capacidade residual funcional (CRF).⁴⁵ Dessa forma, um determinado V_T que pode ser seguro na ventilação de um pulmão bem aerado, pode ser lesivo em outro com extensas áreas colapsadas e/ou edemaciadas, como ocorre na SDRA.⁴⁶

Já o *stress* pode ser definido como as forças que se desenvolvem na estrutura pulmonar em reação à pressão transpulmonar. Clinicamente, o *stress* pode ser estimado pela pressão de platô, mas somente se o paciente não estiver fazendo esforços inspiratórios, pois nesse caso, o *stress* seria maior, e, se a complacência da caixa torácica não for muito baixa, pois neste caso, o *stress* seria menor.⁴⁷

Outro fator importante na gênese da VILI é a heterogeneidade do pulmão. Durante a VM de um pulmão doente, como ocorre na SDRA, a distribuição do V_T e das pressões geradas nas diferentes unidades alveolares não é homogênea. Áreas instáveis, que se colapsam durante a expiração e se abrem na inspiração, são submetidas a elevadas pressões, que podem chegar a 140 cmH₂O, mesmo quando as pressões de vias aéreas não passam de 30 cmH₂O. Esta abertura e fechamento cíclicos das unidades alveolares é causa importante de VILI, sendo denominado atelectrauma.^{11,12}

Outros parâmetros ventilatórios menos estudados ao longo do tempo na gênese da VILI vêm recebendo atenção nos últimos anos, tais como o fluxo inspiratório e a frequência respiratória (FR). Alguns estudos identificaram que,

para um mesmo nível de V_T e pressão de platô, o risco de VILI é maior com o emprego de maiores fluxos^{48,49} e de maiores FR.⁵⁰

Como os parâmetros ventilatórios que têm o potencial de causar VILI podem interagir entre si, Gattinoni et al. propuseram o conceito de potência mecânica (*mechanical power*) para tentar reuni-los em uma fórmula, que representa a participação de cada um deles. Nessa fórmula, a pressão gerada no sistema, representada pela pressão elástica (elastância x V_T), pela pressão resistiva (fluxo x resistência do sistema respiratório) e pela PEEP, é multiplicada pelo V_T , obtendo-se a energia gasta em cada ciclo respiratório. Com a multiplicação deste valor de energia pela FR, têm-se a potência mecânica da VM, por minuto.⁵¹ Dessa forma, por exemplo, um mesmo nível de pressão ou V_T que pode ser deletério com uma frequência respiratória, pode ser seguro com frequências mais baixas⁵⁰ Ainda são necessários, entretanto, estudos clínicos que comprovem a relevância clínica da monitorização da potência mecânica.⁵²

Embora o insulto inicial da VILI seja mecânico, sua expressão histopatológica é de uma condição inflamatória. As deformações e microfraturas do parênquima pulmonar decorrentes da exposição a volumes e pressões acima de um determinado nível, culminam na liberação de citocinas inflamatórias. Estas citocinas podem ser liberadas diretamente a partir de células lesadas, ou indiretamente, pela ativação de vias de sinalização de células inflamatórias, endoteliais e epiteliais.⁹ Uma vez desencadeado o processo inflamatório, a VILI se desenvolverá com um padrão em tudo semelhante à SDRA, com aumento da permeabilidade capilar, presença de infiltrado inflamatório e adesão plaquetária, edema, formação de membrana hialina e reparação com proliferação de tecido conjuntivo. Este processo inflamatório da VILI deflagrado pela agressão inicialmente mecânica foi denominado biotrauma por Slutsky et al.¹⁰

2.4 RELEVÂNCIA CLÍNICA DA VILI EM PACIENTES COM SDRA

O primeiro estudo clínico randomizado que avaliou o impacto de uma estratégia ventilatória protetora na SDRA foi conduzido por Amato et al. em duas UTIs do Brasil, uma em São Paulo e outra em Porto Alegre. Foram incluídos 53 pacientes com SDRA, os quais foram randomizados para serem ventilados com uma estratégia protetora ou com a forma habitual da época. A estratégia protetora tinha como objetivo prevenir a hiperdistensão e o colapso alveolar. Para prevenir a hiperdistensão, estabeleceu-se um V_T menor que 6 ml/Kg PBW (do inglês, *predicted body weight*), com DP menor que 20 cmH₂O e pressão de pico menor que 40 cmH₂O, com uma FR menor que 30 irpm, tolerando-se a ocorrência de hipercapnia (PaCO₂ de até 80 mmHg). Já para evitar o colapso alveolar, a PEEP era ajustada em 2 cmH₂O acima do ponto de inflexão da curva pressão vs. volume. Quando este ponto não era identificado, a PEEP era ajustada em 16 cmH₂O. Já os pacientes randomizados para a estratégia convencional foram ventilados com V_T de 12 ml/kg PBW, com fluxo inspiratório entre 50 e 80 L/min, FR entre 10 e 24 irpm, com o objetivo de manter a PaCO₂ entre 35 e 38 mmHg. A PEEP era ajustada na tentativa de reduzir a F_IO₂ para menos de 0,6, mantendo a oxigenação adequada.¹³

Os pacientes ventilados com a estratégia protetora apresentaram menor mortalidade em 28 dias (38% vs. 71%, respectivamente; $p < 0,001$), mas sem diferença estatisticamente significativa em relação à mortalidade hospitalar (45% vs. 71%, respectivamente; $p = 0,37$). A estratégia protetora também esteve associada a maiores taxas de sucesso de desmame (66% vs. 29%, respectivamente; $p = 0,005$) e menor ocorrência de barotrauma (7% vs. 42%,

respectivamente; $p = 0,02$). Com esses resultados, os autores demonstraram os benefícios da VM com baixos V_T e PEEPs elevadas em pacientes com SDRA.¹³

Um segundo estudo que avaliou a estratégia ventilatória protetora com baixos V_T comparada com a estratégia ventilatória com V_T tradicionais foi de um grupo americano (ARDS-Network), realizado em 10 hospitais universitários. Foram incluídos 861 pacientes em VM, os quais apresentavam, dentro das primeiras 36 horas, critérios clínicos, radiográficos e gasométricos compatíveis com SDRA. Os pacientes randomizados para estratégia protetora eram ventilados inicialmente com V_T de 6 ml/kg PBW, o qual podia ser reduzido até 4 ml/kg PBW, com o objetivo de se manter a pressão de platô entre 25 e 30 cmH₂O. Aqueles randomizados para a estratégia convencional recebiam V_T inicial de 12 ml/kg PBW, o qual era reduzido se a pressão de platô ultrapassasse 50 cmH₂O. Os demais ajustes ventilatórios, assim como as estratégias de desmame, eram semelhantes nos dois grupos. Os pacientes ventilados de forma protetora apresentaram menor mortalidade hospitalar (31% vs. 39,8%, respectivamente; $p = 0,007$) e uma maior proporção destes pacientes foi desmamada dentro de 28 dias (65,7% vs. 55%, respectivamente; $p < 0,001$).¹⁴

Ambos os estudos citados acima compararam uma estratégia ventilatória com baixos V_T com uma estratégia com V_T tradicionais (na época, 12 ml/kg PBW).^{13,14} Porém, no estudo do grupo ARDS-Network, os dois grupos foram ventilados com níveis semelhantes de PEEP, o que permitiu comprovar, pela primeira vez, os benefícios de se ventilar pacientes limitando-se os níveis de V_T (<6 ml/kg PBW) e pressão de platô (<30 cmH₂O).¹⁴

Outros três estudos publicados nessa época também compararam o emprego de V_T menores ou maiores em pacientes com SDRA, porém sem encontrar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação à

mortalidade.⁵³⁻⁵⁵ De forma diferente em comparação aos dois estudos anteriores, as diferenças entre os grupos ditos protetores e convencionais em relação ao V_T eram menores (Tabela 3), fazendo com que a pressão de platô se mantivesse entre 29 e 31 cmH₂O mesmo nos grupos convencionais.

Esses achados conflitantes levantaram a possibilidade de que os resultados positivos encontrados nos primeiros estudos tenham decorrido da maior mortalidade pelo emprego de tão alto V_T (12 ml/kg PBW), gerando o questionamento sobre a necessidade de se limitar necessariamente o V_T em no máximo 6 ml/kg PBW. Com isso, em 2017, a *American Thoracic Society* (ATS), em suas diretrizes de VM em pacientes com SDRA, reconhece a importância de se limitar o V_T , mas orienta ajustes que podem variar entre 4 a 8 ml/kg PBW, mantendo-se a pressão de platô abaixo de 30 cmH₂O.⁵⁶

Tabela 3. Estudos que comparam estratégias ventilatórias protetoras com base no volume corrente (V_T) em relação à mortalidade

	V_T		Mortalidade		p
	Protetor	Controle	Protetor	Controle	
Amato ¹³	6,1 ± 0,2	11,9 ± 0,5	38%	71%	<0,001
ARDS-Net ¹⁴	6,3 ± 0,1	11,7 ± 0,1	31%	40%	0,007
Stewart ⁵³	7,2 ± 0,8	10,6 ± 0,2	50%	47%	0,72
Brochard ⁵⁴	7,2 ± 0,2	10,4 ± 0,2	47%	38%	0,38
Brower ⁵⁵	7,3 ± 0,1	10,2 ± 0,1	50%	46%	0,60

Outro ajuste da VM que teoricamente pode minimizar a VILI e trazer impacto na evolução clínica dos pacientes é a PEEP, que também vem sendo estudada em ensaios clínicos randomizados nos últimos anos. Um desses estudos foi realizado em 23 hospitais nos EUA incluindo 549 pacientes em VM por SDRA, os quais foram randomizados em dois grupos, um que recebia PEEPs

mais altas e outro, PEEPs mais baixas. Em ambos os grupos, tinha-se como objetivo a manutenção da saturação de oxigênio no sangue arterial (SaO_2) entre 88% e 95% e a PaO_2 entre 55 e 80 mmHg. Os ajustes da PEEP e da FiO_2 eram feitos com tabelas, sendo que, no grupo de PEEP alta, priorizava-se sua elevação para correção da hipoxemia; enquanto no de PEEP baixa, priorizava-se a elevação da FiO_2 . Nos dois grupos, iniciava-se a VM com V_T de 6 ml/kg PBW, o qual poderia ser reduzido para a manutenção da pressão de platô menor que 30 cmH₂O.

Os autores não encontraram diferença significativa no desfecho primário, que era a mortalidade hospitalar (27,8% no grupo de PEEP alta vs. 25,1% no grupo de PEEP baixa; $p = 0,48$). Também não encontraram diferenças em relação aos dias livres da VM dentro de 28 dias ($13,8 \pm 10,6$ vs. $14,5 \pm 10,4$, respectivamente; $p = 0,50$), dias fora da UTI dentro de 28 dias ($12,3 \pm 10,3$ vs. $12,2 \pm 10,4$, respectivamente; $p = 0,83$) ou em relação à ocorrência de barotrauma (11% vs. 10%, respectivamente; $p = 0,51$). Dessa forma, os autores mostraram que não houve vantagens em se ajustar PEEPs mais elevadas, em relação a PEEPs mais baixas, ambas com base em tabelas pré-estabelecidas, em pacientes com SDRA.⁵⁷

Num estudo realizado em 37 UTIs francesas, 768 pacientes com diagnóstico de SDRA, foram randomizados em dois grupos ventilados com níveis diferentes de PEEP. Assim, os autores compararam o uso de uma estratégia de distensão mínima ($n = 382$), na qual a PEEP era ajustada entre 5 e 9 cmH₂O, o que gerava menores pressões de platô, com uma estratégia de maior recrutamento ($n = 385$), na qual a PEEP era ajustada no maior valor possível para obter uma pressão de platô de 28 a 30 cmH₂O. A FiO_2 era determinada de acordo com uma tabela de oxigenação pré-estabelecida; o V_T

ajustado em 6 ml/kg PBW; e os outros parâmetros ventilatórios configurados da mesma forma nos dois grupos.⁵⁸

Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos desfechos, mortalidade em 28 dias (31,2% vs. 27,8% nos grupos mínima distensão e maior recrutamento, respectivamente; $p = 0,31$), mortalidade hospitalar (39% vs. 35,4%, respectivamente; $p = 0,30$), mortalidade em 60 dias (39,5% vs. 35,9%, respectivamente; $p = 0,31$) e ocorrência de pneumotórax (5,8% vs. 6,8%, respectivamente; $p = 0,57$). Somente os dias fora da VM em 28 dias foi maior no grupo de maior recrutamento (mediana de 7 vs. 3 dias, respectivamente; $p = 0,04$), traduzindo um desmame mais rápido neste grupo.⁵⁸

Um terceiro estudo que comparou VM com níveis diferentes de PEEP em pacientes com SDRA foi realizado em 30 hospitais do Canadá, Austrália e Arábia Saudita. No grupo ventilado com PEEP alta, esta era ajustada com base em uma tabela de ajustes conforme a $F_{I}O_2$, após uma manobra de recrutamento realizada por pressurização das vias aéreas com 40 cmH₂O, por 40 segundos. O recrutamento poderia ser repetido até quatro vezes por dia em casos de desconexão do circuito. No grupo de PEEP baixa, essa também era ajustada por uma tabela, mas em valores menores em relação ao outro grupo e sem manobras de recrutamento. Nos dois grupos, o V_T era ajustado entre 4 a 8 ml/kg e a pressão de platô não podia ultrapassar 40 cmH₂O no grupo de PEEP alta ou 30 cmH₂O no grupo de PEEP baixa. Ao final do estudo, os autores não encontraram diferença significativa entre os grupos de PEEP alta e PEEP baixa quanto aos principais desfechos, como mortalidade hospitalar (36,5% vs. 40,4%, respectivamente; $p = 0,19$), mortalidade na UTI (30,5% vs. 35%, respectivamente; $p = 0,13$), mortalidade em 28 dias (28,4% vs. 32,3%,

respectivamente; $p = 0,2$) ou ocorrência de barotrauma (11,2% vs. 9,1%, respectivamente; $p = 0,33$).⁵⁹

Esses três estudos acima, ALVEOLI⁵⁷, EXPRESS⁵⁸ e LOVS,⁵⁹ foram incluídos em uma metanálise, na qual foram analisados dados de 2.299 pacientes com SDRA, comparando o uso de altas PEEPs ($n = 1.136$) e baixas PEEPs ($n = 1.163$). Essa metanálise mostrou que, em pacientes com SDRA moderada e grave, os grupos que utilizavam altas PEEPs apresentaram menor mortalidade hospitalar (34,1% vs. 39,1%, respectivamente; $p = 0,049$), menor mortalidade na UTI (30,3% vs. 36,6%, respectivamente; $p = 0,001$) e maior número de dias livres da VM (mediana de 12 vs. 7 dias, respectivamente; $p = 0,004$). Já em pacientes com SDRA leve, a análise desses desfechos não apresentou resultados estatisticamente significantes.⁶⁰

Considerando-se que a heterogeneidade dos pulmões encontrada na SDRA favorece à ocorrência de VILI, em função das altas pressões necessárias para abrir na inspiração alvéolos que se colabam na expiração, em um processo que se repete a cada ciclo, manobras de recrutamento (MR) alveolar surgem como alternativas à prevenção dessa lesão. Além disso, sabe-se que elas são eficazes para melhorar a oxigenação e permitem o emprego de níveis menores de PEEP para manter um mesmo volume de alvéolos abertos, em comparação ao não emprego das manobras.⁶¹

Clinicamente, alguns estudos demonstraram os benefícios das MR na SDRA, e uma metanálise de seis ensaios clínicos randomizados, com um total de 725 pacientes distribuídos entre dois grupos (intervenção com MR e controle sem MR), mostrou redução da mortalidade com a MR (RR de 0,81, com IC-95% de 0,69 a 0,95; $p = 0,01$). Os autores observaram ainda melhora da oxigenação em 24 horas (diferença média de 49,7, com IC-95% de 27,75 a 71,59; $p <$

0,00001), sem maior ocorrência de barotrauma (RR de 0,84, com IC-95% de 0,46 a 1,55; $p = 0,58$).⁶²

Em 2017, entretanto, um ensaio clínico randomizado conduzido em 120 UTIs de nove países, incluindo 1.013 pacientes, colocou em xeque os benefícios das MR na SDRA (Estudo ART – *Alveolar Recruitment for ARDS Trial*). Os pacientes randomizados para o grupo intervenção eram submetidos a uma MR máximo, realizada em VM modo pressão-controlada (PCV), com PD de 15 cmH₂O e PEEP inicial de 25 cmH₂O, que era elevada progressivamente até 45 cmH₂O. Posteriormente, níveis decrescentes de PEEP eram testados, escolhendo-se como a PEEP ideal aquela que gerasse a melhor complacência do sistema respiratório, acrescida de 2 cmH₂O. No grupo controle, a MR e o ajuste da PEEP não eram realizados, mas os demais parâmetros ventilatórios eram semelhantes nos dois grupos.

Como resultado, os autores observaram maior mortalidade em 28 dias (55,3% vs. 49,3%, respectivamente; $p = 0,041$), maior mortalidade em 6 meses (65,3% vs. 59,9%, respectivamente; $p = 0,04$), menos dias livres da VM (mediana de 5,3 vs. 6,4 dias, respectivamente; $p = 0,03$), maior ocorrência de barotrauma (5,6% vs. 1,6%, respectivamente; $p = 0,001$) e de pneumotórax (3,2% vs. 1,2%, respectivamente; $p = 0,03$) nos pacientes do grupo com MR.⁶³ Com base nesses resultados, a MR, pelo menos da forma que foi empregada neste estudo, não é recomendada para o uso rotineiro em pacientes com SDRA.

Outra maneira de melhorar a função pulmonar, recrutando áreas de colapso e melhorando a oxigenação em pacientes com SDRA, é a posição prona. Na SDRA, ocorre o aumento do peso pulmonar em função do edema, o que impõe uma pressão até cinco vezes maior que a pressão normal exercida pela parede torácica, favorecendo o colapso de unidades alveolares nas regiões

dependentes da gravidade (regiões dorsais, quando o paciente está em posição supina). O colapso destas áreas prejudica a ventilação e é, em parte, responsável pela heterogeneidade da aeração dos pulmões, o que favorece a ocorrência de VILI.⁶⁴ A posição prona diminui as áreas de atelectasia, melhorando a CRF e reduzindo a heterogeneidade, melhorando assim a relação ventilação-perfusão (V/Q) dos pulmões e reduzindo o potencial de VILI.⁶⁵

A relevância desses benefícios foi comprovada em um estudo europeu, multicêntrico, realizado em 27 UTIs, no qual 466 pacientes com SDRA grave foram randomizados em dois grupos: grupo prona (n = 237) e grupo supina (n = 229). Os pacientes do grupo prona eram colocados na posição de estudo dentro de 1 hora após a randomização e permaneciam nesta posição por, pelo menos, 16 horas consecutivas. Os pacientes dos dois grupos eram ventilados em modo volume-controlado (VCV), com V_T alvo de 6 ml/kg PBW, com a PEEP ajustada a partir de uma tabela de PEEP- $F_{I_{O_2}}$ pré-estabelecida e com objetivo de manter a pressão de platô menor ou igual a 30 cmH₂O e os níveis de pH entre 7,20 e 7,45. As variáveis fisiológicas eram medidas em horários pré-determinados e o desmame da VM era conduzido da mesma forma nos dois grupos.⁶⁶

Os autores encontraram como resultado, menor mortalidade em 28 dias (16,0% vs. 32,8%, respectivamente; $p < 0,001$) e em 90 dias (23,6% vs. 41,0%, respectivamente; $p < 0,001$); maior sucesso na taxa de extubação em 90 dias (80,5% vs. 65,0%, respectivamente; $p < 0,001$); e mais dias livres da VM em 28 dias (14 ± 9 dias vs. 10 ± 10 dias, respectivamente; $p < 0,001$) e em 90 dias (57 ± 34 dias vs. 43 ± 38 dias, respectivamente; $p < 0,001$), nos pacientes do grupo prona.⁶⁶

Com base nos resultados desses estudos sobre diferentes estratégias de se recrutar áreas colapsadas para a ventilação, as diretrizes de VM em pacientes

com SDRA da ATS fazem recomendações diferentes para cada uma delas.⁵⁶ Em relação à PEEP, elas recomendam o uso de altos níveis para pacientes com SDRA moderada e grave e baixos níveis para aqueles com SDRA leve. Já quanto às MR, a ATS até recomenda seu emprego, embora assumindo que as evidências que suportam esta orientação são fracas. Além disso, vale salientar que essas recomendações foram anteriores ao estudo ART, que evidenciou maior mortalidade com as MR. Por fim, em relação à posição prona, a ATS recomenda, com base em evidências de moderada a alta qualidade, o seu emprego em pacientes com SDRA grave.

Mais recentemente, outro parâmetro ventilatório tem sido estudado como relevante em relação aos principais desfechos em pacientes com SDRA: a PD, que é a diferença entre a pressão de platô ($P_{\text{platô}}$) e a PEEP ($PD = P_{\text{platô}} - PEEP$). Sabe-se que a complacência do sistema respiratório (C_{RS}) representa o V_T sobre a $P_{\text{platô}}$ menos a PEEP, logo a C_{RS} é igual a relação entre o V_T e a PD e, numa relação inversa, a PD representa o V_T corrigido pela C_{RS} ($PD = V_T/C_{RS}$). Sendo assim, o ajuste do V_T com base na PD leva em conta o grau de lesão pulmonar, de certa forma avaliado pela C_{RS} , sendo, portanto, mais racional do que fazê-lo apenas com base no peso predito do paciente.⁶⁷

A correlação entre PD e mortalidade em pacientes com SDRA foi descrita pela primeira vez em 2002, em um estudo observacional envolvendo 217 pacientes e conduzido por Estenssoro et al.⁶⁸ Porém, a maior evidência dessa associação foi descrita em 2015 por Amato et al., a partir da análise de resultados obtidos em nove estudos clínicos prévios, os quais comparavam a VM com altos ou baixos V_T em pacientes com SDRA. Eles observaram que a PD esteve associada mais fortemente à mortalidade do que outros parâmetros ventilatórios, como pressão de platô, PEEP e V_T . Um aumento de

aproximadamente 7 cmH₂O na PD, o equivalente a 1 desvio-padrão da distribuição da coorte, associou-se a 41% maior de risco de óbito (RR de 1,41, com IC-95% de 1,31 a 1,56, $p < 0,001$). Mesmo quando considerados apenas os pacientes ventilados com estratégia protetora com base na pressão de platô e V_T , esta associação entre PD e mortalidade se manteve (RR de 1,36, com IC-95% de 1,17 a 1,58; $p < 0,001$).⁶⁹

Posteriormente, um grupo espanhol, a partir de três estudos observacionais prévios, analisou dados individuais de 778 pacientes nas primeiras 24 horas do diagnóstico de SDRA, sendo estes ventilados de forma protetora com base no V_T . O estudo foi realizado em duas etapas, dividido em duas coortes, uma de derivação, com dados de 478 pacientes provenientes de dois estudos, outra de validação, com dados de 300 pacientes de um estudo. Estabelecendo-se um ponto de corte na PD de 19 cmH₂O, os autores encontraram, na coorte de derivação, uma menor mortalidade nos pacientes que tiveram a PD abaixo deste nível (31,5% vs. 66,2%, respectivamente; $p < 0,000001$). Estes dados foram confirmados na coorte de validação e também numa análise total.⁷⁰

Em outro estudo com métodos semelhantes, um grupo francês coletou os dados de dois ensaios clínicos controlados e randomizados que incluíram pacientes com SDRA grave em VM protetora. Desses, 787 tinham dados nas primeiras 24 horas após a randomização e estes dados foram usados para uma análise comparativa entre vivos ($n = 533$) e não-vivos ($n = 254$). Pacientes com PD menor ou igual a 13 cmH₂O apresentaram mortalidade significativamente inferior aos com PD maior que 13 cmH₂O, com $p = 0,02$. Os autores mostraram que a elevação de 1 cmH₂O na PD associou-se a um aumento do risco de óbito em 90 dias em 5% (RR de 1,05, com IC-95% de 1,02 a 1,08; $p = 0,005$).⁷¹

2.5 ESTRATÉGIA VENTILATÓRIA PROTETORA EM PACIENTES SEM SDRA

A partir dos estudos clínicos que mostraram a importância de se ajustar a VM de forma protetora para minimizar a ocorrência de VILI em pacientes com SDRA, surgiu o questionamento sobre a necessidade de se manter esta preocupação também em pacientes sem a síndrome. Um estudo americano, por exemplo, analisou dados de uma coorte de 447 pacientes em VM, dos quais 336 não apresentavam diagnóstico de SDRA nas primeiras 24 horas de VM invasiva. Dentre esses pacientes, 80 (24%) desenvolveram SDRA durante a VM, sendo que o uso de altos V_T mostrou-se ser um preditor independente para essa evolução (*odds ratio* de 1,22, com IC-95% de 1,08 a 1,36; $p < 0,001$).¹⁵

Poucos ensaios clínicos randomizados avaliaram o emprego da VM protetora em pacientes sem SDRA. Em um desses, desenvolvido na Holanda, 150 pacientes clínicos e cirúrgicos que não apresentavam o diagnóstico de SDRA foram randomizados em dois grupos: grupo V_T convencional ($n = 74$), no qual eles eram ventilados com V_T de 10 ml/kg PBW; grupo de baixos V_T ($n = 76$), no qual eles eram ventilados com V_T de 6 ml/kg PBW. Nos dois grupos foi adotado o modo PCV e os níveis de PEEP e F_{IO_2} dependiam do valor da PaO_2 e eram ajustados de acordo com protocolo local, igualmente para ambos os grupos. O estudo foi interrompido, após uma segunda análise parcial, devido ao número alto de pacientes que desenvolveram SDRA no grupo com V_T convencional comparado com o grupo de baixos V_T (10 pacientes - 13,5% vs. 2 pacientes - 2,6%, respectivamente; $p = 0,01$). Apesar de maior ocorrência de SDRA no grupo V_T convencional, ao analisar a mortalidade, os autores não encontraram diferença significativa entre os grupos (31% vs. 32%, respectivamente; $p = 0,94$).⁷²

Em 2018, este mesmo grupo publicou os resultados de um ensaio clínico randomizado, conduzido em seis hospitais universitários da Holanda. Foram randomizados 961 pacientes em dois grupos: baixos V_T , (V_T alvo de 6 ml/kg PBW) e V_T intermediário (V_T alvo de 10 ml/kg PBW). Ambos os grupos foram ventilados em modo VCV ou pressão de suporte (PSV). Durante a ventilação com PSV, nem sempre era possível garantir os níveis de V_T desejados, visto que esta variável depende da interação com o paciente.

Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação a todos os desfechos analisados: dias livres da VM em 28 dias (média de 15,2 dias no grupo de baixos V_T vs. 15,5 dias no de V_T intermediários; $p = 0,71$), mortalidade na UTI (29,3% vs. 25,1%, respectivamente; $p = 0,15$), hospitalar (31,7% vs. 28,9%, respectivamente; $p = 0,35$), em 28 dias (34,9% vs. 32,1%, respectivamente; $p = 0,3$) e em 90 dias (39,1% vs. 37,8%, respectivamente; $p = 0,54$).¹⁷ Esses resultados questionam a relevância de se estabelecer uma estratégia protetora baseada em baixos V_T em pacientes sem SDRA. Entretanto, é importante considerar que, pelo fato de os pacientes terem sido ventilados por longos períodos em PSV, o V_T acabou mantendo-se em níveis maiores que o inicialmente programado no grupo de baixos V_T (em média 7 ml/kg PBW) e um pouco menor no grupo de V_T intermediários (em média, 9 ml/kg PBW), reduzindo a diferença deste parâmetro entre os grupos, o que pode ter tido uma interferência nos desfechos finais.

Uma metanálise anterior a esse estudo multicêntrico holandês, que comparou o emprego de baixos e altos V_T em pacientes sem SDRA, tinha demonstrado menor ocorrência de SDRA (RR de 0,33, com IC-95% de 0,23 a 0,47; $p < 0,001$) e menor mortalidade (RR de 0,64, com IC-95% de 0,46 a 0,86; $p = 0,007$), com o emprego de baixos V_T . Entretanto, os estudos incluídos eram

muito heterogêneos, com vários deles tendo avaliado pacientes durante cirurgias e apenas por poucas horas. Além disso, ela incluiu tanto estudos observacionais, quanto ensaios clínicos randomizados, sendo que, quando apenas estes últimos foram considerados, não houve impacto da VM com baixos V_T sobre a mortalidade (RR de 0,97, com IC-95% de 0,53 a 1,78; $p = 0,92$).¹⁶ Com todas essas considerações, o papel da estratégia protetora com baixos V_T em pacientes sem SDRA ainda permanece indefinido.

Como o ajuste do V_T pela PD, e não pelo PBW, tem se mostrado mais racional em pacientes com SDRA, este mesmo comportamento pode ser verdadeiro naqueles sem SDRA. A associação da PD com a mortalidade em pacientes clínicos sem SDRA foi descrita pela primeira vez por Schmidt et al., em um estudo de coorte realizado em cinco UTIs dos Estados Unidos. Dos 1.165 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 622 não apresentavam SDRA e foram analisados. Os autores observaram que a PD no primeiro dia de VM, em pacientes sem SDRA, não esteve associada à mortalidade hospitalar (*odds ratio* de 1,01, com IC-95% de 0,96 a 1,05); na UTI (*odds ratio* de 1,05, com IC-95% de 0,99 a 1,10); e em seis meses (*odds ratio* de 1,02, de com IC-95% de 0,97 a 1,06).⁷³

A associação entre maiores PD e desfechos clínicos desfavoráveis já tinha sido identificada em pacientes cirúrgicos, analisados durante anestesia geral. Em uma metanálise de 17 ensaios clínicos randomizados, incluindo dados de 2.250 pacientes, Neto et al. mostraram que a PD associou-se à ocorrência de complicações pulmonares (para cada unidade de aumento na PD, um *odds ratio* de 1,16, com IC-95% de 1,13 a 1,19; $p < 0,0001$), mas não com a mortalidade.⁷⁴

3. JUSTIFICATIVA

A VILI é uma potencial complicação da VM, sobretudo em pacientes com SDRA, entre os quais está bem estabelecido que a adoção de estratégias ventilatórias protetoras melhora o prognóstico, inclusive com redução da mortalidade. Embora estudos experimentais e alguns estudos clínicos sugiram a importância da VILI também em pacientes sem SDRA, os benefícios da VM protetora nesses pacientes não estão bem estabelecidos. Sendo assim, conduzimos uma coorte prospectiva para avaliar se existe uma associação entre a VM protetora e a mortalidade em pacientes sob risco para SDRA.

4. HIPÓTESES

H0: a VM protetora com base na limitação PD não está associada à redução da mortalidade hospitalar em pacientes sob risco de SDRA.

H1: a VM protetora com base na limitação PD está associada à redução da mortalidade hospitalar em pacientes sob risco de SDRA.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a associação entre a VM protetora com base na limitação da PD com a mortalidade hospitalar, em pacientes com fator de risco para SDRA.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a associação entre a VM protetora com base na limitação da PD com a mortalidade na UTI e em 28 dias e com o déficit de oxigenação no dia sete, em pacientes com fator de risco para SDRA.

Avaliar a associação entre a VM protetora com base na limitação do V_T com a mortalidade hospitalar, na UTI, em 28 dias e com o déficit de oxigenação no dia sete, em pacientes com fator de risco para SDRA.

6. MÉTODOS

6.1 CARACTERÍSTICAS E LOCAL DO ESTUDO

Este estudo de coorte prospectiva foi conduzido na UTI do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), sendo esta, uma UTI de nove leitos, clínicos e cirúrgicos. Os dados foram coletados de maio de 2016 a março de 2018.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (protocolo 2.494.061) (APÊNDICE A) e o consentimento livre e esclarecido foi obtido junto ao familiar mais próximo do paciente (APÊNDICE B).

6.2 COORTE DE ESTUDO

Foram coletados dados de todos os pacientes com idade de 18 anos ou mais, admitidos na UTI e em VM, que apresentassem um ou mais fatores de risco para SDRA (pneumonia, sepse, choque, aspiração de conteúdo gástrico, pancreatite, transfusão de hemoderivados, trauma, contusão pulmonar, lesão por inalação, “quase afogamento”). Foram excluídos pacientes com diagnóstico de SDRA, de acordo com a definição de Berlim, dentro dos primeiros dois dias após a intubação endotraqueal; pacientes em VM por menos que 48 horas; e aqueles em que se decidiu por cuidados paliativos dentro dos primeiros sete dias de VM.

Apesar de não haver um protocolo para os ajustes da VM, os pacientes foram ventilados em modos PCV ou PSV, e os parâmetros ventilatórios foram instituídos pela equipe de acordo com as recomendações atuais.

6.3 VARIÁVEIS

A variável de exposição foi definida pela presença ou não de VM protetora, ao longo dos primeiros sete dias de VM, com monitorizações ventilatórias realizadas duas vezes ao dia (7 h e 19 h), por sete dias. Considerou-se VM protetora quando a diferença entre a pressão máxima de vias aéreas e a PEEP (uma estimativa da PD) foi mantida menor ou igual a 15 cmH₂O em pelo menos 80% das medidas. Alternativamente, considerou-se VM protetora quando o V_T foi mantido menor ou igual a 8 ml/kg PBW em pelo menos 80% das 14 medidas determinadas ao longo dos primeiros sete dias de VM.

Na admissão da UTI, as seguintes variáveis foram registradas: *Simplified acute physiology score 3* (SAPS-III), *Sequential organ failure assessment* (SOFA), peso predito (PBW) e índice de massa corpórea (IMC). No momento da intubação, foram coletados os seguintes dados: idade, sexo, causa da admissão na UTI, SAPS-III, SOFA, fatores de risco para SDRA, comorbidades, uso de vasopressores, corticoides e bloqueadores neuromusculares. Também foram coletados os ajustes ventilatórios, resultados da gasometria arterial e a complacência do sistema respiratório.

6.4 DESFECHOS

O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. Como desfechos secundários, foram considerados a mortalidade na UTI; em 28 dias; ocorrência de déficit leve de oxigenação no dia sete de VM. O déficit de oxigenação foi definido como leve pela presença de relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 e 300 mmHg, com PEEP menor que 8 cmH₂O; ou como moderado/grave pela presença de relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 200 cmH₂O ou PEEP maior ou igual a 8 cmH₂O.

6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou porcentagens, conforme apropriado. Para as variáveis contínuas, as diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste T de *Student* ou pelo teste de Wilcoxon, conforme apresentassem ou não distribuição normal, avaliada pelo teste de Shapiro Wilk. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado.

Foi realizado o modelo de regressão multivariada de Cox para estimar o *hazard ratio* (HR) para a mortalidade hospitalar, na UTI e em 28 dias, em função do emprego ou não da VM protetora. O HR foi analisado em três modelos. No modelo 1, o HR foi ajustado para idade, SAPS-III e o uso de vasopressores; no modelo 2, o HR foi ajustado para idade, SAPS-III, uso de vasopressores, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PEEP e C_{RS} no momento da intubação; e no modelo 3, o HR foi ajustado para idade, SAPS-III, uso de vasopressores, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PEEP, C_{RS} , pH e PaCO_2 no momento da intubação.

Para testar uma associação independente entre a VM protetora e a ocorrência de déficit de oxigenação no dia 7, tanto leve como moderado/grave, foi realizada uma regressão logística multivariada usando as mesmas variáveis descritas nos modelos acima.

O valor de p considerado estatisticamente significativo foi menor que 0,05. O programa utilizado para realização da análise estatística foi o Stata, versão 15.1 (StataCorp).

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais resultados e a discussão estão apresentados sob a forma do artigo intitulado “Driving pressure is associated with mortality in patients at risk for ARDS: a cohort study” que foi submetido à revista *Critical Care Medicine* em 04/02/2019. (ANEXO 1).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A despeito de sua importância como medida de suporte em pacientes com insuficiência respiratória, a VM associa-se a complicações importantes, entre elas a VILI. A VILI é mais frequente e grave em pacientes com injúria pulmonar prévia, sobretudo naqueles com SDRA, nos quais a VM pode agravar a lesão inflamatória existente em função da heterogeneidade da distribuição da ventilação. Sendo assim, áreas menos acometidas tendem a receber maiores frações do V_T e podem sofrer hiperdistensão, enquanto áreas menos aeradas podem ser lesadas em função de altas pressões a que são submetidas durante o processo de abertura e fechamento pelo V_T , a cada ciclo ventilatório. Em função deste risco de VILI, algumas estratégias ventilatórias protetoras têm sido recomendadas na SDRA, com destaque para a limitação do V_T , da $P_{\text{platô}}$ e da PD, as quais associaram-se a redução da mortalidade.

Nos últimos anos, os conceitos de VM protetora aplicados em pacientes com SDRA passaram a ser estudados também naqueles sem a síndrome, porém com resultados conflitantes. Neste sentido, para contribuir com o preenchimento desta lacuna do conhecimento, conduzimos uma coorte de pacientes com fator de risco para SDRA e avaliamos o impacto de parâmetros ventilatórios não protetores sobre a mortalidade.

Nossos resultados apontaram para a importância da VM protetora baseada na limitação da PD nestes pacientes, visto que aqueles que não a mantiveram abaixo de 15 cmH₂O, durante os primeiros sete dias de VM, apresentaram maior mortalidade hospitalar; na UTI; e em 28 dias. Por outro lado, a associação entre VM com altos V_T e mortalidade não foi tão evidente. Estes resultados sugerem que, assim como acontece na SDRA, também em pacientes

sem a síndrome seja importante ajustar a ventilação com base nas características mecânicas do sistema respiratório e não com base no PBW, ou seja, talvez a PD, e não o V_T em ml/kg PBW, seja o parâmetro a ser limitado.

Por limitações no desenho e condução, conforme discutido no artigo, nosso estudo, apesar de reforçar a importância de estratégias protetoras em pacientes sob risco para SDRA, não permite concluir de forma definitiva que a limitação da PD deva ser implementada na ventilação destes pacientes. O fato de ser um estudo unicêntrico e o seu desenho observacional são algumas limitações que comprometem as conclusões. Sendo assim, acreditamos que reforçamos a hipótese de que a PD é um parâmetro importante na VM de pacientes sob risco para SDRA, mas também acreditamos que novos estudos, tanto observacionais multicêntricos, quanto ensaios clínicos randomizados, são necessários para a definição do real papel deste parâmetro na evolução desta população.

9. CONCLUSÕES

Concluimos que, em pacientes em VM e sob risco para SDRA, o emprego de PD elevadas associa-se de forma independente a maior mortalidade hospitalar, na UTI, e em 28 dias, bem como menores níveis de oxigenação no sétimo dia de VM. Já o emprego de VT acima de 8 ml/kg PBW não se associou de forma significativa com estes desfechos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esteban A, Anzueto A, Frutos-Vivar F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345–55.
2. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):170–7.
3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):220–30.
4. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2014;370(10):979–80.
5. Avignon PD, Hedenstrom G, Hedman C. Pulmonary complications in respirator patients. *Acta Med Scand Suppl*. 1956;316:86–90.
6. Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1986–96.
7. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(5):1159–64.
8. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. *J Appl Physiol*. 1992;72(6):2081–9.
9. Dos Santos CC, Slutsky AS. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol*. 2000;89(4):1645–55.

10. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110(6):482–8.
11. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1327–34.
12. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970;28(5):596–608.
13. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347–54.
14. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8.
15. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation*. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1817–24.
16. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2012;308(16):1651-9.
17. Simonis FD, Serpa Neto A, Binnekade JM, et al. Effect of a low vs intermediate tidal volume strategy on ventilator-free days in Intensive care unit patients without ARDS. *JAMA*. 2018;320(18):1872-80.
18. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334–49.

19. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562–72.
20. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
21. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. 2017; *JAMA*;315(8):788–800.
22. Villar J, Blanco J, Añón JM, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1932–41.
23. Hernu R, Wallet F, Thiollière F, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2161–70.
24. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AMC, Barbas CS. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7,133 patients. *Crit Care Med*. 2014;42(3):574–82.
25. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63.
26. Pinheiro B V, Lisboa LFM, Holanda MA. Fatores de risco na síndrome do desconforto respiratório agudo. *Pulmão RJ*. 2011;20(1):13–8.
27. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(1):1–6.

28. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med.* 2013;1(5):395–401.
29. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;85(1):209–28.
30. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1999;27(2):304–12.
31. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1843–50.
32. Millar FR, Summers C, Griffiths MJ, Toshner MR, Proudfoot AG. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax.* 2016;71(5):462–73.
33. Vaughan AE, Brumwell AN, Xi Y, et al. Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury. *Nature.* 2015;517(7536):621–5.
34. Martin C, Papazian L, Payan MJ, Saux P, Gouin F. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1995;107(1):196–200.
35. Rocco PRM, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(12):730–40.

36. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564–75.
37. Forel J-M, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care*. 2012;16(2):R65.
38. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*. 2004;44(12):1774–89.
39. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):721–6.
40. Vlaar APJ, Binnekade JM, Prins D, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested case-control study*. *Crit Care Med*. 2010;38(3):771–8.
41. Gajic O, Rana R, Winters JL, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):886–91.
42. Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet*. 1953;1(6749):37–41.
43. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1973;1(4):181–6.
44. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(5):556–65.

45. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: The anatomical and physiological framework. *Crit Care Med.* 2010;38(10 Suppl):S539–48.
46. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hiperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):160–6.
47. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med.* 2017;5(14):286.
48. Rich PB, Reickert CA, Sawada S, et al. Effect of rate and inspiratory flow on ventilator-induced lung injury. *J Trauma.* 2000;49(5):903–11.
49. Maeda Y, Fujino Y, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Nishimura M. Effects of peak inspiratory flow on development of ventilator-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology.* 2004;101(3):722–8.
50. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology.* 2016;124(5):1100–8.
51. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1567–75.
52. Marini JJ, Jaber S. Dynamic predictors of VILI risk: beyond the driving pressure. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1597–600.
53. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):355–61.
54. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1831–8.



55. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1492–8.
56. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253–63.
57. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327–36.
58. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646–55.
59. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2008;299(6):637-45.
60. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2010;303(9):865-73.
61. Pelosi P, de Abreu M, Rocco PR. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2010;14(2):210.

62. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, et al. Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S304–11.
63. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2017;318(14):1335-45.
64. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1286–93.
65. Soo Hoo GW. In prone ventilation, one good turn deserves another. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2227–8.
66. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–68.
67. Bugeo G, Retamal J, Bruhn A. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care*. 2017;21(1):199.
68. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2450–6.
69. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747–55.

70. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, et al. A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med.* 2017;45(5):843–50.
71. Guérin C, Papazian L, Reignier J, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20(1):384.
72. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(1):R1.
73. Schmidt MFS, Amaral ACKB, Fan E, Rubenfeld GD. Driving pressure and hospital mortality in patients without ARDS. *Chest.* 2018;153(1):46–54.
74. Neto AS, Hemmes SNT, Barbas CS V, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):272–80.

APÊNDICE B

Termo de consentimento livre e esclarecido

	<p style="text-align: center;">HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</p> <p style="text-align: center;">Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p>	
---	---	---

UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS HU-CAS-UFJF

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

Endereço: Rua Benjamin Constant, 1044/1001

CEP: 36015-400 Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 99977-6584 E-mail: bvallepinheiro@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) (ou o seu parente de primeiro grau) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“ASSOCIAÇÃO ENTRE A APLICAÇÃO DE ALTOS VOLUMES CORRENTES E O DESENVOLVIMENTO DE SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO”**. Neste estudo pretendemos avaliar se o uso de altos volumes correntes durante a ventilação mecânica (“respiração por aparelhos”) constitui-se em fator de risco para a ocorrência da síndrome do desconforto respiratório agudo. O motivo que nos leva a realizar esse estudo é avaliar a associação entre a ventilação mecânica com altos volumes e a ocorrência dessa síndrome. Avaliaremos também a ocorrência de hipoxemia (“baixa oxigenação”), desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica, o tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência em UTI e a mortalidade.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: os pacientes incluídos serão acompanhados durante 28 dias ou até a saída da UTI. Os seguintes dados serão registrados: informações dos prontuários, dados da ventilação mecânica e exames laboratoriais, medicações sedativas usadas pelo paciente, nível de sedação, ocorrência de complicações, data da alta da UTI, data da alta hospitalar.

Os pacientes internados na UTI do HU–UFJF que forem entubados serão avaliados inicialmente após a intubação, quando serão coletados os dados citados acima. Estes dados serão coletados diariamente por 28 dias ou enquanto o paciente estiver na UTI. Não haverá interferência na evolução ou conduta dos casos dos pacientes do estudo, uma vez que trata-se de estudo observacional, ou seja, somente estaremos acompanhando a evolução de tais pacientes.

Alguns dados do estudo serão retirados dos prontuários dos pacientes e, por isso, solicitamos autorização para olharmos seu prontuário (ou de seu parente de primeiro grau). Os dados retirados do prontuário serão: nome, idade, número do prontuário, sexo, data de admissão na UTI, diagnóstico inicial, data da intubação, período de internação, período de ventilação mecânica, dose de sedação ou outras medicações usadas, realização de transfusão, resultado de gasometria arterial e outros exames laboratoriais, se ocorreu pneumonia ou não, se ocorreu síndrome do desconforto respiratório agudo ou não. O manuseio dos prontuários será feito dentro da UTI, para reduzir os riscos de extravio dos mesmos. Nenhum dado que permita a identificação do paciente será colhido, garantindo a sua privacidade.

Não será feito nenhum exame a mais em relação aos que já são feitos como parte dos cuidados na UTI. Não haverá nenhuma mudança no tratamento e nos cuidados que o paciente já recebe na UTI. Não há previsão de danos com a pesquisa, mas se houver algum dano decorrente do estudo, ele será ressarcido pelo pesquisador principal.

Como benefícios, o estudo trará conhecimentos sobre quais os melhores cuidados associados à ventilação mecânica podem ser utilizados para prevenir a ocorrência de síndrome do desconforto respiratório agudo.

Para participar deste estudo você (ou seu parente de primeiro grau) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar (ou aceitar ou recusar a participação de seu parente de primeiro grau). Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação (ou de seu parente de primeiro grau) a qualquer momento. A sua participação (ou de seu parente de primeiro grau) é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) (ou seu parente de primeiro grau) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição (ou a de seu parente de primeiro grau) quando finalizada. Seu nome (ou de seu parente de primeiro grau) ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão (ou a de seu parente de primeiro grau). O(A) Sr(a) (ou seu parente de primeiro grau) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Unidade de Terapia Intensiva do HU-CAS da UFJF e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “ **ASSOCIAÇÃO ENTRE A APLICAÇÃO DE ALTOS VOLUMES CORRENTES E O DESENVOLVIMENTO DE SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO**” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar (ou de permitir a participação de meu parente de primeiro grau), se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo (ou que meu parente de primeiro grau participe). Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20__.

Nome e assinatura do(a) participante	Data
Nome e assinatura do(a) pesquisador(a)	Data
Nome e assinatura da testemunha	Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF


Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina

CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

ANEXO A

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF



Público
Pesquisador
Alterar Meus Dados


Cadastros

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Altos volumes correntes e o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo
Pesquisador Responsável: Bruno do Valle Pinheiro
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 81776017.1.0000.5133
Submetido em: 05/01/2018
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1019261

- DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações
<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 1 <ul style="list-style-type: none"> Pendência Documental (PO) - Versão 1 <ul style="list-style-type: none"> Currículo dos Assistentes Documentos do Projeto <ul style="list-style-type: none"> Comprovante de Recepção - Submissã Declaração de Instituição e Infraestrutu Folha de Rosto - Submissão 2 Informações Básicas do Projeto - Subm Orçamento - Submissão 2 Outros - Submissão 2 Projeto Detalhado / Brochura Investigaç TCLE / Termos de Assentimento / Justifi Apreciação 2 - UFJF - Hospital Universitári Projeto Completo 				

ANEXO B

Comprovação da submissão do artigo à revista *Critical Care Medicine*

Critical Care Medicine Society for Critical Care Medicine
 Editorial Manager®
 Role: Author Username: bvallepinheiro@gmail.com

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
 MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Submissions with an Editorial Office Decision for Author Bruno do Valle Pinheiro, M.D., Ph.D.

Page: 1 of 1 (2 total completed submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Date Final Disposition Set
Action Links	CMED-D-19-00275	Driving pressure is associated with mortality in patients at risk for ARDS: a cohort study	Feb 12 2019 5:26:46:637PM	Mar 4 2019 7:56:56:177PM	Mar 4 2019 7:56:56:150PM
Action Links	CMED-D-16-01940	Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis	Oct 30 2016 12:47:32:300PM	Dec 3 2016 4:39:35:877PM	Dec 3 2016 4:39:35:840PM

Page: 1 of 1 (2 total completed submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

You should use the free Adobe Reader 10 or later for best PDF Viewing results.

