ERICA ARANHA SUZUMURA

**Efeito da manobra de recrutamento alveolar em
pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda:
revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências
Programa de Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Suzumura, Erica Aranha

Efeito da manobra de recrutamento alveolar em pacientes com
síndrome da angústia respiratória aguda : revisão sistemática e metanálise
/ Erica Aranha Suzumura. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo.

Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: Alexandre Biasi Cavalcanti.

Descritores: 1.Síndrome do desconforto respiratório do adulto 2.
Respiração artificial 3.Revisão 4. Metanálise 5.Ensaio clínico controlado
aleatório 6.Métodos epidemiológicos

USP/FM/DBD-408/14

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ana e João.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti, pela confiança, disponibilidade para ensinar fora do horário, e pelo exemplo de profissionalismo e comprometimento. Foi uma honra e privilégio ter sua orientação na condução deste trabalho.

Às bibliotecárias, amigas e colegas de trabalho, Mabel Figueiró e Claudia Oliveira, pelo excelente trabalho na refinada busca das evidências científicas para elaboração desta revisão, pelo apoio e torcida.

Aos amigos e pesquisadores Karina Normílio Silva, Anna Maria Buehler, Lígia Nasi Laranjeira e Diogo Bugano, pela ajuda na seleção dos estudos, coleta de dados para este trabalho e incentivo constante.

Ao Professor Dr. Otavio Berwanger, pela valiosa contribuição intelectual no artigo e pelo apoio que me permitiu conciliar a pós-graduação e minhas atividades profissionais.

Aos Professores Doutores Marcelo Britto Passos Amato, Carlos Carvalho e Paulo Rossi Menezes, pelas valiosas considerações feitas no exame de qualificação.

À amiga Alessandra Kodama e ao Professor Dr. Wu Tsu pela ajuda na tradução dos estudos em idioma chinês.

À querida amiga Enilda Lara, pela eterna torcida para que o melhor aconteça.

À minha família, pelo incentivo e apoio incondicional que me permitiram esta conquista.

NORMALIZAÇÃO

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA E ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	DEFINIÇÃO DE SARA	1
1.2	EPIDEMIOLOGIA DA SARA	3
1.3	ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA SARA.....	3
1.4	A VENTILAÇÃO MECÂNICA NA SARA	4
1.5	EFEITO DAS MANOBRAS DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR	6
1.6	POR QUE REALIZAR UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE?	8
2	OBJETIVOS	9
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	9
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	9
3	MÉTODOS.....	10
3.1	DELINEAMENTO	10
3.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	10
3.2.1	<i>Tipo de estudo.....</i>	<i>10</i>
3.2.2	<i>Tipo de paciente</i>	<i>10</i>
3.2.3	<i>Tipo de intervenção</i>	<i>10</i>
3.3	BUSCA DE POTENCIAIS ESTUDOS ELEGÍVEIS	11
3.3.1	<i>Fonte de dados.....</i>	<i>11</i>
3.3.2	<i>Elaboração da estratégia de busca</i>	<i>12</i>
3.4	AValiação da ELEGIBILIDADE	13
3.4.1	<i>Triagem dos artigos pela leitura de título e resumo</i>	<i>13</i>
3.4.2	<i>Confirmação da elegibilidade</i>	<i>13</i>

3.5	EXTRAÇÃO DE DADOS	14
3.5.1	<i>Características dos estudos incluídos</i>	14
3.5.2	<i>Desfechos.....</i>	15
3.6	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	16
3.6.1	<i>Geração da sequência de alocação (randomização).....</i>	16
3.6.2	<i>Manutenção do sigilo da lista de alocação</i>	17
3.6.3	<i>Dados incompletos de desfechos.....</i>	18
3.6.4	<i>Publicação seletiva de desfechos.....</i>	20
3.6.5	<i>Interrupção precoce por benefício</i>	20
3.6.6	<i>Cegamento de pacientes, investigadores e avaliadores de desfecho</i>	21
3.6.7	<i>Classificação final do risco de viés dos estudos primários</i>	21
3.7	PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
3.7.1	<i>Modelo de metanálise.....</i>	22
3.7.2	<i>Avaliação da heterogeneidade</i>	23
3.7.3	<i>Avaliação do viés de publicação.....</i>	23
3.7.4	<i>Análises de subgrupos pré-especificadas</i>	24
3.7.5	<i>Análise sequencial de ensaios clínicos.....</i>	24
3.7.6	<i>Aplicativos de análise</i>	25
3.8	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	26
4	RESULTADOS	28
4.1	SELEÇÃO	28
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	29
4.3	RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	34
4.4	DESFECHO PRIMÁRIO.....	37
4.4.1	<i>Mortalidade hospitalar</i>	37
4.5	DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	46
4.5.1	<i>Barotrauma.....</i>	46
4.5.2	<i>Necessidade de terapia de resgate por hipoxemia grave.....</i>	46
4.5.3	<i>Tempo de ventilação mecânica</i>	49
4.5.4	<i>Tempo de permanência na UTI.....</i>	49
4.5.5	<i>Tempo de hospitalização.....</i>	50

4.5.6	<i>Eventos adversos</i>	51
4.6	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	52
5	DISCUSSÃO	54
6	CONCLUSÃO	58
7	ANEXO	59
8	REFERÊNCIAS	61
APÊNDICES		

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação esquemática dos mecanismos de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica	5
Figura 2 –	Processo de seleção dos estudos	29
Figura 3 –	Efeito das manobras de recrutamento alveolar na mortalidade hospitalar de pacientes com SARA	38
Figura 4 –	Gráfico de funil	39
Figura 5 –	Subgrupo de estudos com menor risco de viés <i>versus</i> estudos com maior risco de viés	41
Figura 6 –	Subgrupo de estudos que utilizaram PEEP ajustada após MRA <i>versus</i> estudos que não ajustaram a PEEP após MRA (ou seja, utilizaram PEEPs similares nos dois grupos de tratamento)	42
Figura 7 –	Subgrupo de estudos que utilizaram MRA com pressão de pico $\leq 40\text{cmH}_2\text{O}$ <i>versus</i> estudos que utilizaram MRA com pressão de pico $>40\text{cmH}_2\text{O}$	43
Figura 8 –	Análise sequencial de ensaios clínicos avaliando o efeito das manobras de recrutamento alveolar na mortalidade hospitalar	45
Figura 9 –	Efeito das manobras de recrutamento alveolar no risco de barotrauma em pacientes com SARA	47
Figura 10 –	Efeito das manobras de recrutamento alveolar no uso de terapias de resgate por hipoxemia refratária em pacientes com SARA	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para SARA conforme definição de Berlim	2
Tabela 2 – Classificação da SARA com base na oxigenação conforme definição de Berlim	3
Tabela 3 – Características dos estudos incluídos	30
Tabela 4 – Risco de viés dos estudos incluídos	36
Tabela 5 – Tempo de ventilação mecânica	49
Tabela 6 – Tempo de permanência na UTI	50
Tabela 7 – Tempo de hospitalização	51
Tabela 8 – Eventos adversos	52

LISTA E ABREVIATURAS E SIGLAS

SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
LILACS	<i>Latin American & Caribbean Health Sciences Literature</i>
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Register of Controlled Trials</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
RR	Risco Relativo
IC 95%	Intervalo de 95% de confiança
I ²	Teste de inconsistência de <i>Higgins</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
PEEP	<i>Positive End Expiratory Pressure</i> (ressão positiva expiratória final)
AECC	<i>American-European Consensus Conference</i>
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i> (pressão positiva contínua nas vias aéreas)
ERICC	<i>Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care</i>
IL	Interleucina
ARDSNet	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome Networking</i>
ISRCTN	<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>

TOI	Tamanho ótimo da informação
ECR	Ensaio clínico randomizado
MRA	Manobra de recrutamento alveolar
M-H	<i>Mantel-Haenszel</i>
SE	Erro padrão

RESUMO

Suzumura EA. *Efeito da manobra de recrutamento alveolar em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda: revisão sistemática e metanálise* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Objetivo: Avaliar o efeito das manobras de recrutamento alveolar em desfechos clínicos de pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

Métodos: Busca nas bases eletrônicas MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, CENTRAL, Scopus, and Web of Science (até Julho de 2014), sem limite de idioma, por ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito das manobras de recrutamento alveolar *versus* tratamento padrão sem manobras de recrutamento em pacientes adultos com SARA. Quatro duplas de revisores avaliaram de maneira independente a elegibilidade e o risco de viés dos estudos e extraíram os dados de interesse. Realizamos metanálise dos dados por meio de modelos de efeitos aleatórios. Foi utilizada análise sequencial de *trials* para estabelecer limiares de significância estatística para a metanálise cumulativa considerando nosso desfecho primário (mortalidade hospitalar) para limitar o erro tipo I global por análises múltiplas. Utilizamos sistema GRADE para avaliar a qualidade da evidência.

Resultados: Foram incluídos 10 ensaios clínicos randomizados (1594 pacientes, 612 eventos). O risco relativo (RR) de óbito nos pacientes tratados com manobras de recrutamento em comparação ao controle foi de 0,84 (intervalo de 95% de confiança [IC95%] 0,74–0,95; $I^2=0\%$), embora a qualidade da evidência tenha sido considerada baixa devido ao risco de viés nos estudos incluídos e à evidência indireta (ou seja, a evidência disponível não responde diretamente nosso objetivo primário, pois os pacientes no grupo experimental receberam outras intervenções ventilatórias que podem ter impactado no desfecho, além das manobras de recrutamento). Não houve diferença no risco de barotrauma (RR 1,11; IC95% 0,78–1,57; $I^2=0\%$) ou necessidade de terapia

de resgate para hipoxemia (RR 0,76; IC95% 0,41–1,40; $I^2=56\%$). A maioria dos estudos não demonstrou diferenças entre os grupos nos desfechos: tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e no hospital. A análise sequencial de ensaios clínicos demonstrou que a evidência cumulativa sobre o efeito das manobras de recrutamento na mortalidade hospitalar de pacientes com SARA é precisa quando considerado um erro tipo I de 5%, mas é imprecisa quando considerado um erro tipo I de 1%.

Conclusão: A evidência atual sugere que as manobras de recrutamento alveolar reduzem o risco de óbito hospitalar em pacientes com SARA, sem aumento do risco de eventos adversos graves, entretanto, a evidência não é definitiva. Estudos adicionais são necessários para responder esta questão.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Respiração artificial; Revisão; Metanálise; Ensaio clínico controlado aleatório; Métodos epidemiológicos

ABSTRACT

Suzumura, EA. Effects of Alveolar Recruitment Maneuvers in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Purpose: To assess the effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Methods: We searched MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, CENTRAL, Scopus, and Web of Science (from inception to July 2014) for randomized controlled trials evaluating the effects of alveolar recruitment maneuvers *versus* no recruitment maneuvers in adults with ARDS. We placed no language restriction on our search. Four teams of two reviewers independently assessed eligibility and risk of bias and extracted data from the included trials. We pooled data using random-effects models. We used trial sequential analysis to establish monitoring boundaries to limit global type I error due to repetitive testing for our primary outcome (in-hospital mortality). We rated the quality of evidence using the GRADE system.

Results: We included 10 trials (1594 patients, 612 events). The meta-analysis assessing the effect of alveolar recruitment maneuvers on in-hospital mortality showed a risk ratio (RR) of 0.84 (95%CI 0.74–0.95; $I^2=0\%$). However, quality of evidence was considered low due to the risk of bias in the included trials and indirectness of evidence, that is, available evidence does not address our primary outcome directly as recruitment maneuvers were usually conducted along with other ventilatory interventions that may affect the outcome of interest. There were no differences in the rates of barotrauma (RR 1.11, 95%CI 0.78–1.57; $I^2=0\%$) or need for rescue therapies (RR 0.76, 95%CI 0.41–1.40; $I^2=56\%$). Most trials found no difference between groups regarding the duration of mechanical ventilation, length of stay in ICU and in hospital. The trial sequential analysis showed that the available evidence of the effect of recruitment

maneuvers on in-hospital mortality is precise when considering a type I error of 5% but not when considering a type I error of 1%.

Conclusions: Although recruitment maneuvers may decrease mortality of patients with ARDS without increasing the risk for major adverse events, the current evidence is not definitive. Additional trials addressing this question may better inform clinical practice.

Descriptors: Respiratory Distress Syndrome, Adult; Respiration, Artificial; Review; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Epidemiologic Methods

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO DE SARA

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foi pela primeira vez descrita em 1967, quando uma série de pacientes com insuficiência respiratória aguda desenvolveram infiltrados pulmonares bilaterais, cianose, hipoxemia com melhora após aplicação de pressão positiva expiratória final (PEEP).¹ Em 1994 a síndrome foi redefinida no *American-European Consensus Conference* (AECC) como uma síndrome de insuficiência respiratória de instalação aguda, caracterizada por infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax, compatível com edema pulmonar; hipoxemia grave, definida pela razão entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\leq 200\text{mmHg}$; pressão de oclusão da artéria pulmonar $\leq 18\text{mmHg}$ ou ausência de sinais clínicos ou ecocardiográficos de hipertensão atrial esquerda; presença de um fator de risco para lesão pulmonar.² Nesta ocasião também foi criado o termo lesão pulmonar aguda (LPA) cuja definição era similar, porém com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{ mmHg}$.²

Várias críticas relacionadas à definição estabelecida no AECC surgiram ao longo do tempo e uma nova definição foi proposta recentemente pela *European Society of Intensive Care Medicine* com endosso da *American Thoracic Society* e da *Society of Critical Care Medicine*. Denominada definição de Berlim,³ demonstrou-se mais acurada que a de 1994. Atualmente, a SARA é definida como uma síndrome de insuficiência respiratória de instalação aguda acompanhada dos fatores listados na Tabela 1.³

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para SARA conforme definição de Berlim

Temporalidade	Início da insuficiência respiratória em até uma semana após lesão clínica conhecida (fator de risco para SARA) ou sintomas respiratórios novos ou piorando
Imagem do tórax*	Opacidades bilaterais que não podem ser completamente explicadas por derrame pleural, atelectasia lobar/pulmonar ou nódulos
Origem do edema	Insuficiência respiratória não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica. Necessita de avaliação objetiva da insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica se não houver fator de risco para SARA (ecocardiografia ou pressão de oclusão de artéria pulmonar $\leq 18\text{cmH}_2\text{O}$)
Hipoxemia	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ com gasometria arterial coletada sob PEEP ou CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$

*Radiografia ou tomografia computadorizada de tórax

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: razão entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio

PEEP: pressão positiva expiratória final

CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas

A principal modificação na definição foi em relação à oxigenação. Nota-se que o termo LPA não deve ser mais utilizado e todos os pacientes com as características acima e relação da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ devem ser classificados como pacientes com SARA. Adicionalmente, esses pacientes devem ser subclassificados em três categorias, de acordo com o grau de hipoxemia apresentado (Tabela 2).³

Tabela 2 – Classificação da SARA com base na oxigenação conforme definição de Berlim

SARA leve	$200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ com PEEP ou CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$
SARA moderada	$100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ com PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$
SARA grave	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ com PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$

*PEEP ou CPAP pode ser administrada de modo não-invasivo no grupo com SARA leve
 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: razão entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio
 PEEP: pressão positiva expiratória final
 CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA SARA

A incidência anual de SARA não está definida em nosso meio. Dados internacionais apontam que a incidência varia entre 7,2 a 58,7 casos por 100.000 pessoas-ano.⁴⁻⁵ A frequência de SARA entre pacientes sob ventilação mecânica é de 20%, a maior parte com SARA moderada-grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$), sendo que dentre os pacientes inicialmente com SARA leve, mais da metade desenvolverá SARA moderada-grave.⁶ No Brasil, o estudo *Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care* (ERICC) demonstrou prevalência ainda maior, de 31%, entre pacientes sob ventilação mecânica.⁷

A mortalidade hospitalar de pacientes com SARA moderada-grave é alta, entre 33% a 52%,⁷⁻⁹ sendo os dados brasileiros os de maior magnitude.

1.3 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA SARA

A SARA é uma síndrome clínica que pode ter várias etiologias. São condições predisponentes conhecidas: choque, aspiração, sepse, pancreatite, pneumonia, cirurgia de alto risco (torácica, ortopédica de coluna, abdome agudo, cardíaca, cirurgia de aorta), traumatismo (trauma crânio encefálico, inalação de fumaça, quase afogamento, contusão pulmonar, fraturas múltiplas).¹⁰ Pneumonia e sepse são os fatores desencadeantes mais comuns,

porém a maior incidência de SARA ocorre após inalação de fumaça (26%). Após exposição a alguma dessas condições, o tempo mediano de ocorrência da síndrome é 2 dias.¹⁰

A agressão alveolar provocada por algum desses fatores de risco causa a liberação de citocinas pro-inflamatórias como o fator de necrose tumoral, interleucina (IL) -1, IL-6 e IL-8.¹¹⁻¹⁴ Estas citocinas recrutam neutrófilos para os pulmões, onde são ativados e liberam mediadores tóxicos (por exemplo, proteases e espécies reativas de oxigênio) que lesam o endotélio capilar e epitélio alveolar.¹⁵⁻¹⁷ Lesões à distância, como sepse abdominal, poderão liberar mediadores inflamatórios sistêmicos, contribuindo para lesão alveolar da mesma maneira que nas lesões diretas.¹⁸⁻²⁰

As lesões do endotélio capilar e do epitélio alveolar permitem que proteínas passem do espaço vascular para o interstício e alvéolos. O gradiente oncótico que favorece a reabsorção de fluidos é perdido e o interstício é inundado por líquido, excedendo a capacidade de drenagem dos linfáticos.²¹ O resultado é o preenchimento do espaço alveolar com fluido rico em proteínas, sangue e restos celulares.

A SARA tem várias consequências para a função pulmonar, mas as principais são a piora nas trocas gasosas, queda na complacência e hipertensão arterial pulmonar. A deterioração nas trocas gasosas ocorre primariamente por alterações na relação ventilação-perfusão. Alvéolos não aerados continuam sendo perfundidos, levando a hipoxemia, ao mesmo tempo em que ocorre aumento do espaço morto fisiológico, prejudicando a eliminação de gás carbônico e predispondo a hipercapnia.^{22, 23}

1.4 A VENTILAÇÃO MECÂNICA NA SARA

Pacientes com SARA necessitam de ventilação mecânica com pressão positiva como medida de suporte à vida. Por outro lado, a própria ventilação mecânica pode propiciar lesão alveolar e agravar a síndrome.²⁴

Em um paciente em decúbito dorsal, o colapso alveolar ocorre mais intensamente nas zonas posteriores dos pulmões, devido à força gravitacional atuando sobre unidades alveolares encharcadas com fluidos, enquanto que

nas porções anteriores ocorre predomínio de hiperdistensão alveolar, que pode levar ao volutrauma.^{25, 26} Ademais, alguns alvéolos, entre as áreas de colapso permanente e as áreas de hiperdistensão, podem sofrer atelectrauma, por abertura e fechamento cíclico,²⁴ conforme representação esquemática apresentada na Figura 1. Durante a ventilação mecânica, os mecanismos de volutrauma e atelectrauma são potencializados, precipitando uma liberação contínua de mediadores inflamatórios que atuam localmente e sistemicamente, contribuindo para a falência de múltiplos órgãos.²⁸

Figura 1 – Representação esquemática dos mecanismos de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. (1) No final da inspiração ocorre hiperinsuflação das unidades alveolares menos doentes, que pode levar a volutrauma. (2) Áreas de abertura e fechamento cíclico, com grande variação de volume e tensão, causando atelectrauma. Ao contrário, alvéolos de pulmões normais sofrem pequenas variações de volume não chegando a colapsar na expiração. (3) Área de extenso colapso alveolar.

A ventilação mecânica contemporânea visa minimizar a hiperdistensão dos alvéolos menos doentes. Vários estudos clínicos randomizados foram realizados para avaliar o efeito da ventilação com volume corrente baixo e pressão de platô baixa *versus* volume/pressão altos, com níveis de PEEP

similares entre os grupos. O estudo mais robusto, realizado pela rede de pesquisa internacional *Acute Respiratory Distress Syndrome Networking* (ARDSNet), incluiu 861 pacientes e verificou redução da mortalidade hospitalar no grupo ventilado com volume corrente de até 6mL/kg de peso corporal predito e pressão de platô de até 30 cmH₂O em comparação ao grupo controle.³⁰ Diretrizes atuais recomendam o uso de volume corrente baixo, de até 6mL/kg de peso predito e pressão de platô inspiratório limitada (≤ 30 cmH₂O) em pacientes com SARA.²⁹

O uso de PEEP elevada tem o potencial de minimizar o atelectrauma por abertura e fechamento cíclico alveolar.³¹ No entanto, ensaios clínicos randomizados de grande porte avaliando o efeito de PEEP alta (em média 15,3cmH₂O) *versus* PEEP baixa (em média 9cmH₂O), adotando volume corrente baixo em ambos os grupos, demonstraram ausência benefício em pacientes com SARA.³²⁻³⁵ É interessante observar que apenas um dos estudos utilizou uma manobra de recrutamento alveolar, com pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP),³⁴ e é possível que a ausência de benefício seja atribuída à falta de recrutamento das áreas colapsadas antes do emprego dos níveis mais elevados de PEEP.

1.5 EFEITO DAS MANOBRAS DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR

A estratégia “*open lung*”, proposta para neutralizar o atelectrauma, prevê não somente a utilização de níveis adequados de PEEP, mas também a realização de manobras de recrutamento alveolar precedendo o uso da PEEP titulada.³¹ Recrutamento alveolar consiste na elevação transitória da pressão transpulmonar com os objetivos de abrir as unidades pulmonares colapsadas, melhorar as trocas gasosas e mecânica pulmonar.

Borges e cols. demonstraram que o recrutamento alveolar ocorre durante toda a curva de pressão x volume até pressão de vias aéreas de 60cmH₂O, sendo possível recrutar mais de 95% da massa pulmonar na quase totalidade de pacientes com SARA em fase inicial.³⁶ Os autores avaliaram uma série de 26 pacientes, 20 dos quais com relação $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg, e realizaram manobra de recrutamento alveolar atingindo níveis de PEEP de

45cmH₂O e pressão inspiratória máxima de 60cmH₂O. Após o recrutamento alveolar, realizaram titulação da PEEP na alça descendente da curva de pressão x volume a fim de evitar novo colapso das unidades alveolares recém recrutadas. Além da abertura pulmonar completa em 24 dos 26 pacientes conforme o critério baseado em gasometria adotado no estudo, houve melhora da oxigenação sem eventos adversos graves associados ao recrutamento alveolar, como barotrauma.³⁶

Outros estudos clínicos confirmaram o benefício das manobras de recrutamento alveolar em desfechos substitutos. De Matos e cols. avaliaram 51 pacientes com SARA submetidos a manobras de recrutamento com titulação de PEEP guiada por tomografia computadorizada.³⁷ Os autores também observaram melhora da oxigenação, com aumento da relação PaO₂/FiO₂ de 125 ± 43 para 302 ± 102 mmHg (P<0,01), além de importante redução do colapso pulmonar e recrutamento cíclico.³⁷

Uma revisão sistemática envolvendo 40 estudos, tanto randomizados como observacionais, sobre manobras de recrutamento alveolar verificou que o método mais comumente utilizado é o de recrutamento com CPAP elevado (18 estudos), seguido de elevação da pressão controlada (9 estudos) e elevação da PEEP (8 estudos).³⁸ O recrutamento alveolar resultou em melhora da oxigenação, no entanto, o efeito foi perdido em poucas horas na maioria dos estudos. Hipotensão transitória (12%) e dessaturação (9%) foram os problemas mais comuns, porém eventos adversos graves foram infrequentes (barotrauma 1%, arritmias graves 1%). Os autores concluíram que o recrutamento alveolar não deve ser utilizado rotineiramente, e podem ser consideradas para tratamento individualizado nos pacientes com hipoxemia severa. Este estudo é limitado pela ausência de avaliação formal do efeito do recrutamento alveolar na sobrevida dos pacientes. Adicionalmente, apenas 4 dos estudos considerados eram estudos randomizados.³⁸

Outra revisão sistemática, porém, com metanálise de ensaios clínicos randomizados, avaliou o efeito da manobra de recrutamento pulmonar em pacientes com SARA.³⁹ Dois dos estudos incluídos avaliaram o efeito do recrutamento alveolar na mortalidade e não encontraram benefício a favor da intervenção (RR 0,73; IC 95% 0,46 a 1,17; P=0,2; I² = 67%).³⁹ A evidência

gerada por esta metanálise é limitada pela baixa precisão e importante heterogeneidade, que não foi formalmente explorada pelos autores. Uma das possíveis explicações para a heterogeneidade foi a diferença de volume corrente utilizado nos grupos em um dos estudos,³¹ sendo o grupo experimental tratado com baixos volumes, além de manobra de recrutamento alveolar e PEEP titulada, enquanto o grupo controle recebeu volumes correntes altos, o que pode ter contribuído na magnitude do benefício encontrado. Além disso, é possível que desde a publicação da última revisão novos estudos tenham sido realizados, o que permitiria uma estimativa mais precisa do efeito do recrutamento sobre desfechos clínicos.

1.6 POR QUE REALIZAR UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE?

A SARA é um problema comum em pacientes graves e associado à alta mortalidade.⁴⁻⁹ As intervenções comprovadamente eficazes para estes pacientes são escassas e a mortalidade dos pacientes com SARA em estudos observacionais tem, na melhor hipótese, reduzido discretamente.⁹ A estratégia de recrutamento alveolar é uma intervenção relativamente simples e amplamente disponível com potencial de melhorar o prognóstico de pacientes com SARA, entretanto, existe incerteza quanto à magnitude do efeito da manobra de recrutamento alveolar em desfechos clinicamente relevantes em pacientes com SARA.³⁹ Para responder essa questão, conduzimos uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que avaliaram efeito da manobra de recrutamento alveolar em desfechos clinicamente relevantes de pacientes com SARA.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o efeito das manobras de recrutamento alveolar na mortalidade hospitalar de pacientes com SARA.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o efeito das manobras de recrutamento alveolar em pacientes com SARA nos seguintes desfechos:

- Barotrauma (pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo ou pneumatocele) relacionado ao procedimento;
- Necessidade de uso de terapias de resgate para hipoxemia refratária (posição prona, óxido nítrico, ventilação com oscilação de alta frequência, oxigenação por membrana extra-corpórea);
- Tempo de ventilação mecânica (reportado como dias livres de ventilação mecânica em 28 dias após randomização, tempo médio em ventilação mecânica ou tempo mediano em ventilação mecânica);
- Tempo de internação na UTI;
- Tempo de hospitalização;
- Outros eventos adversos graves.

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados.

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.2.1 Tipo de estudo

Nesta revisão sistemática foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados que tenham avaliado efeito da manobra de recrutamento alveolar em pacientes com SARA.

Foram excluídos estudos observacionais, estudos experimentais não randomizados, estudos randomizados do tipo “*cross-over*”, devido à dificuldade de eliminar efeitos residuais (“*carry-over effects*”) na troca dos pacientes de um grupo de intervenção para outro.

3.2.2 Tipo de paciente

Foram considerados estudos que envolveram pacientes com SARA definida de acordo com os critérios da AECC² ou de Berlim.³ No entanto, foram aceitos estudos que descrevem a inclusão de pacientes com SARA, mas não explicitaram os critérios diagnósticos utilizados. Foram excluídos estudos que envolveram exclusivamente pacientes com barotrauma, uma vez que esta é uma contraindicação habitual para manobra de recrutamento alveolar.

3.2.3 Tipo de intervenção

Foram incluídos estudos em que um dos grupos (grupo experimental) foi submetido a recrutamento alveolar e outro grupo (grupo controle) foi tratado sem recrutamento alveolar. O grupo experimental pode ou não ter sido tratado com níveis ajustados de PEEP após a manobra de recrutamento alveolar. No

entanto, foram incluídos apenas estudos nos quais os grupos experimental e controle foram tratados com volumes correntes similares, uma vez que essa variável exerce influência sobre o prognóstico de pacientes com SARA.³⁰

Foram consideradas como manobras de recrutamento alveolar quaisquer técnicas que envolvessem aumento transitório da pressão transpulmonar além da pressão utilizada para a ventilação habitual e sustentada além do tempo normal do ciclo respiratório. O aumento da pressão transpulmonar pode ter ocorrido pelo aumento em qualquer uma das pressões respiratórias, como pressão de platô, pressão de pico ou PEEP.

3.3 BUSCA DE POTENCIAIS ESTUDOS ELEGÍVEIS

3.3.1 Fonte de dados

A estratégia para busca por potenciais estudos elegíveis foi composta por busca em fontes de dados publicados, estudos em andamento e literatura cinzenta.

As bases eletrônicas de dados utilizadas foram: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed, *Excerpta Medica Database* (EMBASE), *Latin American & Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Cochrane Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Scopus e *Web of Science*.

A estratégia de busca foi complementada pelo rastreamento manual de referências de revisões sistemáticas, de outros estudos relevantes na área e de estudos que preencherem os critérios de elegibilidade desta revisão sistemática.

A estratégia para a busca de estudos em andamento e não publicados incluiu contato com especialistas na área e contato com autores de estudos randomizados prévios. Também foram realizadas buscas nos registros de ensaios clínicos *Clinicaltrials.gov* e *International standard randomised controlled trial number* (ISRCTN).

3.3.2 Elaboração da estratégia de busca

Para a construção da estratégia de busca nas bases eletrônicas de dados publicados priorizamos a sensibilidade em detrimento à especificidade. Sempre que possível, utilizamos vocabulário controlado que corresponde ao descritor de assunto oficialmente registrado em cada base. A busca inicial foi realizada no MEDLINE utilizando o *Medical Subject Headings* (MeSH) correspondente à população de interesse. Construímos o primeiro “bloco” de busca utilizando o termo MeSH e, no intuito de sensibilizar a busca, foram utilizadas palavras de texto e seus sinônimos combinando-os por meio do operador booleano “OR”. O segundo “bloco” de busca foi construído utilizando os termos MeSH correspondentes à intervenção de interesse e combinando-os com palavras de texto e sinônimos correspondentes por meio do operador booleano “OR”. O terceiro “bloco” de busca correspondeu ao tipo de estudo de interesse. Foi utilizado o filtro para ensaios clínicos randomizados validado pela *Cochrane Library* para busca no MEDLINE.⁴⁰ Após, os três blocos de busca foram relacionados por meio do operador booleano “AND”.

Não foram definidos termos de busca para os desfechos de interesse a fim de não atribuir especificidade, não desejada nesta etapa de recuperação dos artigos. A estratégia de busca não foi limitada por idioma, por *status* de resultado (favorável ou contra a intervenção experimental) ou por data de publicação (até o dia 01 de Julho de 2014).

Para busca nas demais bases de dados eletrônicas, adaptamos a estratégia de busca utilizada no MEDLINE. Portanto, para busca no CENTRAL foram utilizados os mesmos termos MeSH empregados no MEDLINE, com exceção do filtro para tipo de estudo, pelo fato de esta base indexar apenas ensaios clínicos randomizados. Para busca no EMBASE, foram utilizados os descritores de assunto Emtree, que corresponde ao vocabulário controlado nesta base, e palavras texto para cada um dos blocos de busca, analogamente à busca no MEDLINE.

Para busca na LILACS foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) referentes à população e à intervenção adicionados às palavras texto correspondentes. Filtros para tipo de estudo não foram considerados,

visto se tratar de base com menor quantidade de publicações indexadas em comparação às demais. A estratégia de busca completa encontra-se no Apêndice A.

3.4 AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE

As referências recuperadas pela estratégia de busca foram exportadas para um gerenciador de referências (Reference Manager, versão 11). Após exclusão das referências duplicadas, que foram indexadas em mais de uma base de dados eletrônica, a lista de referências foi dividida entre duplas de revisores independentes.

A etapa de seleção dos estudos envolveu duas fases: primeiro, foi realizada a triagem dos artigos pela leitura do título e resumo; após, a confirmação da elegibilidade pela leitura do artigo completo, conforme descrito nas próximas seções.

3.4.1 Triagem dos artigos pela leitura de título e resumo

Quatro duplas de revisores avaliaram as referências e, com base na leitura do título e resumo, excluíram os estudos que claramente não eram ensaios clínicos randomizados ou que claramente não avaliaram o efeito da manobra de recrutamento alveolar em pacientes com SARA. Estudos considerados potencialmente elegíveis por pelo menos um dos revisores da dupla foram mantidos na lista de referências. Estudos cujos resumos continham informações insuficientes para avaliar a elegibilidade também foram mantidos na lista de referências.

3.4.2 Confirmação da elegibilidade

Na segunda etapa, obtivemos o artigo completo de todos os estudos mantidos na lista de referências. A elegibilidade dos estudos foi então avaliada pelas duplas de revisores por meio da leitura do texto completo. Os motivos

para exclusão dos estudos foram registrados em formulário padronizado elaborado especificamente para este fim (Apêndice B).

Nesta etapa, as discordâncias foram resolvidas por consenso entre os dois revisores. Quando não houve consenso entre os revisores um terceiro revisor sênior foi consultado para a tomada de decisão final sobre a elegibilidade do estudo.

3.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados dos estudos que preencherem os critérios de elegibilidade foram extraídos por duplas de revisores independentes. A coleta de dados foi guiada por uma ficha de coleta de dados padronizada, elaborada especificamente para a revisão sistemática (Apêndice B). Todas as discordâncias foram resolvidas por consenso entre os dois revisores. Quando não houve consenso entre os revisores um terceiro revisor sênior foi consultado. Os dados não disponíveis nos estudos primários foram solicitados para os respectivos autores por e-mail.

3.5.1 Características dos estudos incluídos

Foram extraídos dados relevantes sobre estudos incluídos que pudessem influenciar a magnitude do efeito da manobra de recrutamento alveolar em pacientes com SARA. Deste modo, foram coletados dados sobre as características de base dos pacientes que poderiam ser fonte de heterogeneidade clínica e inconsistência entre os achados dos estudos. Além disso, informações que auxiliassem na interpretação crítica e aplicabilidade dos resultados também foram extraídas.

Os seguintes dados foram coletados de cada um dos estudos incluídos:

- Dados de identificação do estudo: primeiro autor, ano de publicação (para estudos publicados), nome do periódico, possibilidade de multiplicidade da publicação;
- Detalhes sobre o delineamento do estudo: local do estudo, período de inclusão de pacientes, quantidade de centros investigadores envolvidos;

- Critérios de elegibilidade;
- Características de base dos pacientes incluídos;
- Tamanho da amostra randomizada para cada grupo, tamanho da amostra analisada em cada grupo;
- Detalhes da intervenção: tipo de manobra de recrutamento alveolar, frequência da manobra de recrutamento alveolar (esquema de repetições); método de ajuste da PEEP após manobra de recrutamento, se utilizado; ajustes da ventilação mecânica de manutenção após recrutamento alveolar; PEEP média após manobra de recrutamento;
- Detalhes do controle: ajustes da ventilação de manutenção; PEEP média após randomização;
- Co-intervenções;
- Tempo de seguimento;
- Desfechos clínicos.

3.5.2 Desfechos

3.5.2.1 Desfecho primário

O desfecho primário desta revisão sistemática foi mortalidade hospitalar. Quando não disponível ou não fornecido pelos autores dos estudos individuais foram utilizados dados de mortalidade obtidos no seguimento mais longo.

3.5.2.2 Desfechos secundários

Foram considerados os seguintes desfechos:

- Barotrauma (pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo ou pneumatocele) relacionado ao procedimento;
- Necessidade de uso de terapias de resgate para hipoxemia refratária (posição prona, óxido nítrico, ventilação com oscilação de alta frequência, oxigenação por membrana extra-corpórea);

- Tempo de ventilação mecânica (reportado como dias livres de ventilação mecânica em 28 dias após randomização, tempo médio em ventilação mecânica ou tempo mediano em ventilação mecânica);
- Tempo de internação na UTI;
- Tempo de hospitalização;
- Outros eventos adversos graves.

Quando as informações referentes a um destes desfechos não estavam disponíveis na publicação principal do estudo, os autores foram contatados a fim de obter dados sobre desfechos não publicados.

3.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada com base nos aspectos metodológicos relevantes ou domínios para este tipo de delineamento de estudo, conforme recomendação da Colaboração Cochrane.⁴¹ Para cada domínio indicou-se “baixo risco de viés”, “alto risco de viés” ou “risco de viés desconhecido” de acordo com as características apresentadas pelo estudo. Considerou-se a avaliação do risco de viés para o desfecho primário (mortalidade hospitalar).

Os seguintes domínios e critérios foram utilizados para avaliar o risco de viés:

3.6.1 Geração da sequência de alocação (randomização)

Refere-se ao viés de seleção devido à geração inadequada da sequência de alocação (viés na alocação das intervenções). Os critérios utilizados na avaliação foram:

- Baixo risco de viés: Os autores descreveram o componente “aleatório” no processo de geração da sequência de alocação como:
 - Tabela de números aleatórios;
 - Uso de gerador de números aleatórios por computador;
 - Cara ou coroa (jogar moeda);
 - Cartões embaralhados ou envelopes;

- Jogo de dados;
- Minimização (minimização pode ter sido executada sem um elemento aleatório, no entanto, a técnica pode ser considerada equivalente à randomização).
- Alto risco de viés: Os autores descreveram um componente não aleatório para gerar a sequência de alocação. O estudo descreveu alguma abordagem sistemática e não aleatória, por exemplo:
 - Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento;
 - Sequência gerada por alguma regra com base na data de admissão ou dia da semana;
 - Sequência gerada por alguma regra com base em número de registro hospitalar;
 - Alocação por decisão do investigador;
 - Alocação de preferência do participante;
 - Alocação com base nos resultados de exame laboratorial;
 - Alocação por disponibilidade da equipe para realizar a intervenção.
- Risco de viés desconhecido: Quando não houve informação suficiente sobre o processo de origem da sequência de alocação para permitir o julgamento de "baixo risco" ou "alto risco".

3.6.2 Manutenção do sigilo da lista de alocação

Refere-se ao viés de seleção devido ao sigilo da sequência de alocação inadequado, o que permite a previsão da atribuição das intervenções. Os critérios utilizados na avaliação foram:

- Baixo risco de viés: Quando participantes ou investigadores não puderam prever, antes da randomização, a intervenção que seria atribuída. Um dos procedimentos a seguir, ou método equivalente, foi utilizado para ocultar a sequência de alocação:
 - Alocação central (randomização via Internet, randomização por central telefônica);
 - Envelopes sequenciais, numerados, opacos e lacrados.

- Alto risco de viés: Quando participantes ou investigadores puderam prever antes da randomização qual intervenção seria atribuída e, assim, introduzir viés de seleção, tais como a alocação com base em:
 - Tabela ou lista de números aleatórios aberta;
 - Envelopes sem segurança adequada (por exemplo, envelopes não selados, não opacos ou não numerados sequencialmente);
 - Alternância ou rotatividade de intervenções;
 - Data de nascimento;
 - Número do registro de caso ou número de registro hospitalar do paciente;
 - Qualquer outro procedimento explicitamente aberto.
- Risco de viés desconhecido: Quando não houve informações suficientes para permitir o julgamento de "baixo risco" ou "alto risco". Este foi o caso quando o método de sigilo não foi descrito ou não descrito em detalhe suficiente para permitir um julgamento definitivo. Por exemplo, se o uso de envelopes foi descrito, mas não ficou claro se os envelopes foram numerados sequencialmente, opacos e lacrados.

3.6.3 Dados incompletos de desfechos

Refere-se ao viés relacionado à perda de seguimento ou não completude de dados relacionados ao desfecho. Os critérios utilizados na avaliação foram:

- Baixo risco de viés: Quando o estudo descreveu qualquer um dos seguintes:
 - Dados sobre o desfecho de interesse estavam completos;
 - Número de pacientes randomizados e número de pacientes analisados foram iguais;
 - A razão para a falta de dados sobre o desfecho pouco provavelmente estava relacionada ao verdadeiro resultado;
 - Falta de dados sobre desfecho foi equilibrada nos dois grupos de tratamento, com razões semelhantes para a falta dos dados;

- A proporção de dados faltantes em comparação com risco de eventos observado não foi suficiente para exercer impacto clinicamente relevante na estimativa de efeito de intervenção;
 - Os dados em falta foram imputados usando métodos apropriados.
- Alto risco de viés: Quando o estudo descreveu qualquer um dos seguintes:
 - Razões para a falta de dados sobre o desfecho provavelmente estava relacionada ao verdadeiro resultado, com desequilíbrio entre os números faltantes ou com razões diferentes para a falta dos dados entre os grupos;
 - A proporção de dados faltantes em comparação ao risco de eventos observado foi suficiente para exercer impacto clinicamente relevante na estimativa de efeito da intervenção;
 - Análise por protocolo, com substancial troca de pacientes de grupo de intervenção em relação àquele originalmente alocado;
 - Método de imputação de dados inadequado (imputação simples).
- Risco de viés desconhecido:
 - O estudo descreveu as exclusões pós randomização com detalhes insuficientes para permitir o julgamento de "baixo risco" ou "alto risco" (por exemplo, número de pacientes randomizados não declarado, ou ausência de justificativa para falta dos dados sobre desfecho).

Observações: Nossa avaliação foi independente do que os autores mencionam sobre a análise por intenção de tratar, ou seja, um estudo pode ter sido considerado por nós como sendo uma análise por intenção de tratar mesmo que o artigo não mencione. O oposto também pode ter acontecido quando um estudo descreveu ter realizado análise por intenção de tratar, mas não apresentou evidências de que pacientes randomizados foram excluídos das análises.

3.6.4 Publicação seletiva de desfechos

Refere-se ao viés devido à publicação seletiva dos resultados. Os critérios utilizados na avaliação foram:

- Baixo risco de viés: Quando ocorreu qualquer um dos seguintes:
 - O protocolo do estudo estava disponível e os desfechos do estudo de interesse da revisão foram definidos *a priori*;
 - O protocolo do estudo não estava disponível, mas está claro que os resultados publicados incluem todos os desfechos esperados, incluindo aqueles que foram definidos *a priori*.
- Alto risco de viés: Quando ocorreu qualquer um dos seguintes:
 - Nem todos os desfechos definidos *a priori* foram publicados;
 - Um ou mais desfechos primários foi apresentado por meio de medidas, métodos de análise ou subconjuntos dos dados que não foram definidos *a priori*;
 - Um ou mais desfechos primários não foram definidos *a priori* (a menos que a justificativa esteja clara como, por exemplo, a ocorrência de um efeito adverso inesperado);
 - O estudo não apresentou um desfecho chave, esperado para um estudo dessa natureza (ventilação mecânica em pacientes com SARA).
- Risco de viés desconhecido: Quando não houve informações suficientes para permitir o julgamento de "baixo risco" ou "alto risco".

3.6.5 Interrupção precoce por benefício

Refere-se ao viés por superestimação do efeito do tratamento nos estudos interrompidos precocemente por benefício.⁴⁴ Os critérios utilizados na avaliação foram:

- Baixo risco de viés: Quando o estudo não foi interrompido. O protocolo do estudo ou registro em base apropriada estava disponível e o tamanho de amostra calculado *a priori* foi atingido. Estudos interrompidos precocemente por problemas de recrutamento ou outras razões

logísticas independentes dos resultados de análises estatísticas também foram considerados como de baixo risco de viés.

- Alto risco de viés: Quando o estudo foi interrompido precocemente devido ao resultado de análise interina demonstrando benefício do tratamento experimental em comparação ao controle;
- Risco de viés desconhecido: Quando não houve informações suficientes para permitir o julgamento de "baixo risco" ou "alto risco".

3.6.6 Cegamento de pacientes, investigadores e avaliadores de desfecho

O critério cegamento não foi avaliado devido às seguintes razões: 1) pacientes participantes dos estudos estavam intubados, sob ventilação mecânica e sedados (cegamento de pacientes), de modo que é improvável que tivessem ciência de qual estratégia de ventilação mecânica estavam recebendo; 2) conhecimento da intervenção pela equipe assistente foi condição *sine qua non* para a realização da mesma (cegamento dos investigadores e equipe assistente); 3) o nosso desfecho primário (mortalidade) não é sujeito a incerteza diagnóstica (cegamento dos avaliadores de desfecho).

3.6.7 Classificação final do risco de viés dos estudos primários

Para a classificação final do risco de viés de cada estudo incluído foram considerados os seguintes critérios:

- Estudos com menor risco de viés: aqueles que apresentaram “baixo risco de viés” em todos os domínios avaliados. Optamos por não categorizar nenhum dos estudos como “baixo risco de viés” devido à natureza aberta (sem cegamento) dos mesmos, que pode estar associada ao risco de viés de performance;
- Estudos com maior risco de viés: estudos que apresentaram “alto risco de viés” ou “risco de viés desconhecido” em pelo menos um dos domínios avaliados.

3.7 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.7.1 Modelo de metanálise

Para o cálculo da metanálise foram realizados dois processos. Primeiramente, para desfechos binários, consideramos o número de pacientes que apresentaram o desfecho e o total de pacientes observados e calculamos os riscos relativos (RR) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%) para cada estudo incluído na análise. Após, o efeito combinado foi calculado usando modelo de efeitos aleatórios e as estimativas de efeito dos estudos individuais foram ponderadas pelo método de Mantel-Haenszel. O método de Mantel-Haenszel é preferível quando a metanálise inclui estudos pequenos.

Em metanálises com modelos de efeitos aleatórios pressupõe-se que cada estudo está estimando efeito verdadeiro diferente e que os efeitos verdadeiros tem distribuição normal. Em oposição, o modelo de efeito fixo, é baseado no pressuposto de que os diversos estudos estimam um efeito verdadeiro idêntico. Considerando que sempre há alguma variabilidade na população, nas intervenções, nos controles e nos critérios para definição dos desfechos entre os estudos, o pressuposto do modelo de efeito fixo pode não ser adequado. Deste modo, a opção pelo modelo de efeitos aleatórios é mais conservadora e leva em conta variações de características entre os estudos. Por outro lado, na ausência de variação substancial entre as estimativas de efeito dos estudos individuais, os resultados das metanálises geradas pelo modelo de efeito fixo e efeitos aleatórios serão iguais.

Para desfechos contínuos, planejávamos realizar metanálises das diferenças entre médias por meio de modelos de efeitos aleatórios ponderando as estimativas de efeito pelo método do inverso da variância. No entanto, não foi possível realizar metanálises devido aos estudos reportarem os resultados usando métricas distintas.

3.7.2 Avaliação da heterogeneidade

Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos para cada uma das metanálises realizadas, utilizou-se o teste de χ^2 de Cochrane. Para quantificar a proporção da heterogeneidade atribuída à diferença entre os resultados dos estudos incluídos nas metanálises utilizamos o Teste de Inconsistência (I^2) de Higgins,⁴³ sendo valores inferiores a 25% considerados como baixa heterogeneidade, valores entre 25% e 75% heterogeneidade moderada e maiores do que 75% alta heterogeneidade.

3.7.3 Avaliação do viés de publicação

A fim de explorar a possibilidade de viés de publicação, foi construído um “gráfico de funil” (*funnel plot*), que consiste em um *scatter plot* onde as estimativas de efeito dos estudos para o desfecho primário foram plotadas no eixo horizontal e o erro padrão do logaritmo do risco relativo, que reflete a precisão de cada estudo individual, no eixo vertical. Na ausência de viés de publicação os pontos representando os estudos distribuem-se no formato de funil invertido. Na base, encontram-se os estudos com menores tamanhos de amostra, com estimativas de efeito com maior erro aleatório, portanto, distribuindo-se a distâncias maiores do valor verdadeiro. Estudos maiores, cujas estimativas de efeito tendem a se aproximar do valor verdadeiro, configuram o vértice do funil. Se na base do funil houver ausência de pontos (que representam os estudos), principalmente de um dos lados da figura, sugere-se que os estudos de resultados negativos (sem diferença entre os tratamentos ou a favor do controle) não foram publicados. Na presença de assimetria do gráfico de funil, realizamos o Teste de Egger,⁴⁴ onde um valor de P unilateral inferior a 5% foi considerado sugestivo de potencial viés de publicação.

3.7.4 Análises de subgrupos pré-especificadas

Os resultados para o desfecho primário foram apresentados de forma conjunta e também para os subgrupos pré-especificados (caso disponíveis nos estudos primários):

- Pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ *versus* $>100\text{mmHg}$;
- Pacientes com menores escores de gravidade [por exemplo, *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE) II ou *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) III] *versus* maiores escores;
- Pacientes com SARA de origem pulmonar *versus* extrapulmonar;
- Estudos com níveis de PEEP maiores (ajustados) no grupo experimental do que no controle *versus* estudos com níveis semelhantes de PEEP entre os grupos;
- Estudos com manobras de recrutamento com pressão contínua *versus* níveis incrementais de pressão (PEEP e/ou pressão de platô);
- Estudos com manobras atingindo pressão máxima $\leq 40\text{cmH}_2\text{O}$ *versus* manobras atingindo pressões máximas $>40\text{cmH}_2\text{O}$;
- Estudos com menor risco de viés *versus* maior risco de viés (conforme avaliação descrita no item 3.6.7).

3.7.5 Análise sequencial de ensaios clínicos

Algumas vezes, os resultados “positivos” de metanálises ocorrem devido ao acaso, sem que haja um efeito real subjacente.^{45, 46} A medida que dados de novos ensaios clínicos randomizados se acumulam as metanálises podem ser repetidas. Com a repetição de testes de hipótese aumenta a probabilidade dos resultados indicarem conclusões falso-positivas (testes de hipótese estatisticamente significativos).

O método de análise sequencial de ensaios clínicos (do inglês *Trial Sequential Analysis*) se assemelha às regras estatísticas utilizadas para considerar interrupção de ensaios clínicos randomizados em análises interinas. Inicialmente, é necessário calcular-se o tamanho de amostra ou número de eventos que garanta poder suficiente para identificar efeitos clinicamente

relevantes. Ao longo das análises interinas, definem-se limiares de significância estatística mais rigorosos para análises realizadas quando há poucos eventos acumulados, os chamados limiares de monitorização. Os limiares tornam-se menos rigorosos à medida que mais eventos se acumulam. Nas análises interinas considera-se que há evidência suficiente do efeito da intervenção apenas quando os limiares de monitorização são ultrapassados.

Os mesmos princípios são utilizados em metanálises, para análise sequencial de ensaios clínicos. Calcula-se o número de eventos necessário para obter-se poder adequado, o chamado Tamanho Ótimo da Informação (TOI). Se o número de eventos observado na metanálise é inferior ao TOI, então considera-se que há evidência de efeito apenas se os valores do teste estatístico ultrapassarem os limiares de monitorização.

Calculamos então o TOI para a metanálise cumulativa considerando uma taxa de mortalidade de 36% no grupo controle,⁹ uma redução do risco relativo de 20%, poder de 90% e um erro tipo I de 5%. Nós estabelecemos a redução do risco relativo de 20% para calcular o TOI, a fim de ter poder suficiente para detectar até mesmo um efeito pequeno, mas clinicamente relevante, além disso, esta é a magnitude de efeito tipicamente observada em estudos em terapia intensiva.^{30, 35} Assim, foi necessário observar pelo menos 575 eventos, ou seja, óbitos intra-hospitalares. Com base no TOI foram construídos os limiares de monitorização de significância estatística.⁴⁵

Alguns autores defendem uma abordagem mais conservadora, considerando nível de significância estatística mais rigoroso (erro tipo I de 1%) para calcular o TOI e estabelecer os limiares de monitorização, em particular em metanálises de estudos de pequeno porte.⁴⁷ Então, como análise de sensibilidade, consideramos um erro tipo I de 1% para cálculo do TOI e definição dos limiares.

3.7.6 Aplicativos de análise

Utilizamos o aplicativo RevMan 5.2 (*Cochrane Collaboration*) para realização das metanálises, cálculo da heterogeneidade e construção do gráfico de funil. Utilizamos o STATA 11.0 para o teste de *Egger*. Foi utilizado o

software TSA Versão 0.9 Beta para a análise sequencial de ensaios clínicos (Copenhagen Trial Unit, Copenhagen, Dinamarca).

3.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência gerada para o desfecho primário foi avaliada considerando os critérios do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).⁴⁸ O GRADE classifica a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa. A qualidade da evidência indica nossa confiança de que a evidência gerada pela metanálise é definitiva. De acordo com o sistema GRADE, um resultado preciso (associado com baixo erro aleatório ou um valor P pequeno) é necessário, mas não é o único critério para a evidência ser de alta qualidade e fornecer uma resposta definitiva. A qualidade da evidência da metanálise foi inicialmente definida como alta e foi rebaixada em um nível cada vez que um dos critérios seguintes estivesse presente:

- Alto risco de viés: consideramos uma evidência com “alto risco de viés” quando a maioria dos estudos incluídos na metanálise apresentou alto risco de viés em pelo menos um domínio avaliado (conforme seção 3.6);
- Imprecisão na estimativa de efeito da metanálise: consideramos uma estimativa imprecisa quando houve um erro aleatório não aceitável na estimativa de efeito gerada pela metanálise. Formalmente, avaliamos a imprecisão considerando os limiares de significância estatística e TOI definidos na seção 3.7.5;
- Evidência indireta: consideramos evidência indireta quando houve diferenças entre a população, intervenção, comparador e desfecho considerados na nossa questão de pesquisa e os considerados pelos estudos incluídos na revisão. Ou seja, existe evidência indireta se a questão de revisão não foi diretamente respondida pela evidência disponível;
- Inconsistência: inconsistência indica que o resultado dos estudos primários individuais foram diferentes uns dos outros. Formalmente a

inconsistência foi avaliada pelo teste de inconsistência de *Higgins*, descrito na seção 3.7.2;

- Evidência de viés de publicação: quando houve forte suspeita de viés de publicação, ou por ausência de estudos (geralmente aqueles com resultados negativos), ou por relato seletivo de desfecho (geralmente aqueles em que o tratamento foi prejudicial ou para os quais não foi observado nenhum efeito). Formalmente, avaliamos a evidência de viés de publicação por meio de inspeção visual do gráfico de funil e pelo teste de *Egger*, descritos na seção 3.7.3.

Usamos o aplicativo GRADEpro versão 3.6 (Grupo de Trabalho GRADE).

4 RESULTADOS

Os resultados deste estudo foram publicados no periódico *Intensive Care Medicine* [Intensive Care Med 2014(40):1227-1240. DOI 10.1007/s00134-014-3413-6]. O manuscrito encontra-se no Apêndice C.⁴⁹

4.1 SELEÇÃO

Nossa estratégia de busca recuperou 9.451 citações, das quais 3.279 estavam duplicadas, ou seja, foram indexadas em mais de uma base de dados (Figura 2). Após exclusão das referências duplicadas, realizamos a triagem pela leitura dos títulos e resumos. Seleccionadas 56 citações relevantes para uma análise mais aprofundada, por meio de leitura da publicação completa.^{30, 31, 33, 34, 50-101}

Após, foram excluídas 47 publicações por não apresentarem todos os critérios de elegibilidade da presente revisão sistemática (Anexo).^{30, 31, 33, 58-101} Cinco ensaios clínicos randomizados com grupos paralelos envolveram a população e intervenções de interesse, no entanto, não apresentaram desfechos clinicamente relevantes.^{64, 65, 78, 80, 98} Antes de excluirmos estes estudos, entramos em contato com os respectivos autores a fim de obter os dados de interesse para esta revisão sistemática, mas não obtivemos resposta. As razões para exclusão dos artigos após leitura da publicação completa encontram-se no Anexo.

Além disso, identificamos por meio de contato com especialistas na área um estudo elegível não publicado e obtivemos dados referentes ao nosso desfecho primário em uma conferência apresentada pelos autores.¹⁰² Por fim, foram incluídos 10 ensaios clínicos randomizados, envolvendo um total de 1.594 participantes.^{34, 50-57, 102} O processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura 2.

Figura 2 – Processo de seleção dos estudos

ECR: Ensaio clínico randomizado

MRA: Manobra de recrutamento alveolar

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos incluídos foram publicados entre 2003 e 2011. Dois dos estudos foram publicados no idioma chinês.^{52, 53} O tamanho da amostra variou entre 17 e 985 pacientes. As características dos estudos incluídos estão listadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Autor, Ano	Elegibilidade	Grupo	N	Tipo de MRA	Método de ajuste da PEEP	PEEP média após MRA ou randomização*	Ventilação de manutenção
Lim 2003 ⁵⁰	PaO ₂ /FiO ₂ ≤200mmHg por <7 dias	MRA	20	Aumento de PEEP em <i>steps</i> (de 10 até 30cmH ₂ O) com decréscimo simultâneo de VC (de 8 até 2mL/kg), pressão de pico limitada em 40cmH ₂ O. MRA repetida 2 vezes com intervalo de 1min (total 7min)	PEEP ajustado em 15cmH ₂ O para todos os pacientes	15cmH ₂ O	VCV, VC 8 mL/kg de PCP, FR 20/min, I:E 1:1, com pausa de 20%
		Controle	8	NA	Similar ao grupo experimental	15cmH ₂ O	Similar ao grupo experimental
Park 2003 ⁵¹	PaO ₂ /FiO ₂ ≤200mmHg por <2 dias	MRA	11	CPAP 30-35cmH ₂ O por 30 segundos, 2 vezes por dia	PEEP ajustado antes da MRA com base na oxigenação: aumento em <i>steps</i> (incremento de 2cmH ₂ O, de 8 até 15cmH ₂ O)	10,4 ± 1,2cmH ₂ O	VCV, VC 6mL/kg de PCP, FR 20-25/min, menor FiO ₂ para PaO ₂ >60mmHg e SaO ₂ >90%
		Controle	6	NA	Similar ao grupo experimental	8,2 ± 2,8cmH ₂ O	Similar ao grupo experimental
Long 2006 ⁵²	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200mmHg por <24 horas	MRA	16	Não descrita	PEEP ajustada diariamente com base na variação da curva P-V	11 ± 2cmH ₂ O	VC ajustado diariamente com base na variação da curva P-V
		Controle	14	NA	Conforme tabela de PEEP alta do estudo ARDSNet [†]	16 ± 3cmH ₂ O	VCV, VC 6mL/kg de PCP, pressão de platô ≤30cmH ₂ O (VC reduzido para 5 ou 4mL/kg se pressão de platô>30cmH ₂ O), FR inicial 15/min

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor, Ano	Elegibilidade	Grupo	N	Tipo de MRA	Método de ajuste da PEEP	PEEP média após MRA ou randomização*	Ventilação de manutenção
Wang 2007 ⁵³	PaO ₂ /FiO ₂ ≤200mmHg	MRA	14	CPAP 35cmH ₂ O por 35 segundos após aspiração traqueal	Conforme tabela de PEEP do estudo ARDSNet [‡]	9,8 ± 1,0cmH ₂ O	Modo BiPAP, pressão inspiratória para VC 6±0,5 mL/kg de PCP, <i>driving pressure</i> alvo ≤ 20cmH ₂ O (violação permitida se VC <4mL/kg), FR inicial 8-10/min, pH alvo >7,5
		Controle	14	NA	Conforme tabela de PEEP do estudo ARDSNet [‡]	11,6 ± 1,2cmH ₂ O	VCV, VC 6 mL/kg de PCP, FR 12-20/min, pH alvo >7,15, I:E 1:1 a 1,5, Pressão de platô 25-30cmH ₂ O
Meade 2008 ³⁴	PaO ₂ /FiO ₂ ≤250mmHg	MRA	476	CPAP 40cmH ₂ O por 40 segundos após desconexões do ventilador, até 4 vezes por dia, até FiO ₂ ≤40%	Tabela de combinações de PEEP/FiO ₂ padronizada (para PaO ₂ 55-80mmHg ou SaO ₂ 88-93%) com níveis mais altos de PEEP no grupo experimental	15,6 ± 3,9cmH ₂ O	PCV, pressão de platô ≤ 40cmH ₂ O, VC 6mL/kg de PCP (sendo permitido 4-8mL/kg), pH alvo ≥ 7,30, FR ≤35/min
		Controle	509	NA	Conforme tabela de PEEP do estudo ARDSNet [‡]	10,1 ± 3,0cmH ₂ O	VCV, pressão de platô ≤30cmH ₂ O. Ajustes de VC, pH alvo e FR ≤35/min similares ao grupo experimental
Huh 2009 ⁵⁴	PaO ₂ /FiO ₂ ≤200mmHg	MRA	31	Aumento da PEEP em <i>steps</i> (15, 20 e 25cmH ₂ O) com decréscimo no VC de 25% em cada <i>step</i> , pressão máxima 55cmH ₂ O. Fase decremental em ordem inversa. MRA realizada 2 vezes, com a reduções de PEEP na segunda fase decremental em <i>steps</i> de 1cmH ₂ O. MRA repetida 1 vez/ dia ou após desconexões ou se necessidade de incrementos de FiO ₂	Titulação decremental na segunda MRA. PEEP ajustada em 2cmH ₂ O acima da PEEP onde houve queda na SpO ₂ ou na complacência estática	Não descrita, mas autores descreveram que foi maior que a do grupo controle	PCV, outros ajustes não descritos
		Controle	30	NA	Conforme tabela de PEEP do estudo ARDSNet [‡]	Não descrita	VCV, pressão de platô ≤30cmH ₂ O, VC≤6mL/kg de PCP, permitido até 8mL/kg se pH <7,2

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor, Ano	Elegibilidade	Grupo	N	Tipo de MRA	Método de ajuste da PEEP	PEEP média após MRA ou randomização*	Ventilação de manutenção
Xi 2010 ⁵⁵	PaO ₂ /FiO ₂ ≤200mmHg com FiO ₂ 100% e PEEP ≥10cmH ₂ O	MRA	67	CPAP 40cmH ₂ O por 40 segundos com FiO ₂ 100%, a cada 8 horas nos primeiros 5 dias	Menor PEEP para SaO ₂ 90%-95% ou PaO ₂ 60-80 mmHg, com FiO ₂ ≤ 60%	10,5 ± 3,2cmH ₂ O	VCV ou PCV, VC 6-8 mL/kg de PCP, pressão de platô ≤30cmH ₂ O, FR ≤ 35/min para manter PaCO ₂ 45–50 mmHg ou pH 7,30–7,45
		Controle	58	NA	Similar ao grupo experimental	9,8 ± 2,3cmH ₂ O	Similar ao grupo experimental
Hodgson 2011 ⁵⁶	PaO ₂ /FiO ₂ ≤200 mmHg	MRA	10	Aumento da PEEP em <i>steps</i> (20, 30 e 40cmH ₂ O) com PC 15cmH ₂ O, 1 vez por dia até paciente estar apto ao desmame. PEEP poderia ser elevada para 40cmH ₂ O com PC 15cmH ₂ O por 1 min se SaO ₂ ≤90% ou após desconexões	Titulação decremental a partir de 25 até 15cmH ₂ O com base na oxigenação (diminuição na SaO ₂ ≥ 1%). Após, PEEP de 40cmH ₂ O por 1 min. PEEP ideal = 2,5 cmH ₂ O acima do ponto de derecrutamento	17,4 ± 3,2cmH ₂ O	PCV, pressão de platô ≤30cmH ₂ O, PC ajustada para VC ≤6mL/kg de PCP, FiO ₂ para SpO ₂ 90-92%. Acidose tratada apenas se pH ≤7,15 aumentando a FR (máximo 38/min)
		Controle	10	NA	Conforme tabela de PEEP do estudo ARDSNet [†]	11,6 ± 3,2cmH ₂ O	VCV, pressão de platô ≤30cmH ₂ O, VC ≤6mL/kg de PCP. Acidose (pH <7,3) ativamente tratada pelo aumento do volume minuto
Liu 2011 ⁵⁷	PaO ₂ /FiO ₂ ≤250mmHg com FiO ₂ ≥50% e PEEP ≥10cmH ₂ O	MRA	50	PCV com PEEP 35cmH ₂ O e PC15cmH ₂ O por 2min	PEEP 2cmH ₂ O acima da pressão de derecrutamento. Não descritos detalhes adicionais	Não descrita	Estratégia de ventilação mecânica protetora. Não descritos detalhes adicionais
		Controle	50	NA	Estratégia de ventilação mecânica protetora. Não descritos detalhes adicionais	Não descrita	Similar ao grupo experimental

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor, Ano	Elegibilidade	Grupo	N	Tipo de MRA	Método de ajuste da PEEP	PEEP média após MRA ou randomização*	Ventilação de manutenção
Kacmarek 2014 ¹⁰²	PaO ₂ /FiO ₂ ≤200mmHg com FiO ₂ ≥50% e PEEP ≥10cmH ₂ O	MRA	99	Aumento da PEEP em <i>steps</i> (atingindo 35 a 45cmH ₂ O) com PC par um pico de pressão entre 50-60cmH ₂ O dependendo da resposta ao recrutamento	Titulação decremental reduzindo 2cmH ₂ O a cada 3min (a partir de PEEP 25cmH ₂ O), em VCV. PEEP ótima 3cmH ₂ O acima da pressão onde houve queda da complacência	15,8 ± 3,8cmH ₂ O	PCV, pressão pico ≤30cmH ₂ O para VC 3-5 mL/kg de PCP, FR ≤35/min para PaCO ₂ 40-50 (pressão de pico >30cmH ₂ O permitida se pH<7,0)
		Controle	101	NA	Conforme tabela de PEEP do estudo ARDSNet [‡]	11,6 ± 2,5cmH ₂ O	VCV, pressão platô ≤30cmH ₂ O, VC6mL/kg de PCP (permitindo aumento se pH<7,15), FR≤ 35/min para panter pH 7,30–7,45, I:E 1:1-1:3

N: Número de pacientes, MRA: manobra de recrutamento alveolar, PEEP: pressão positiva expiratória final, VC: volume corrente, PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, FiO₂ fração inspirada de oxigênio, VCV: ventilação controlada a volume, PCP: peso corporal predito, FR: frequência respiratória, I:E: relação entre tempo inspiratório e tempo expiratório, NA: não aplicável, CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas, SaO₂: saturação de oxigênio no sangue arterial, P-V: pressão x volume, ARDSNet: *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*, BiPAP: ventilação com dois níveis de pressão nas vias aéreas, PCV: ventilação controlada à pressão, SpO₂: saturação de oxigênio periférica, PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial, PC: pressão controlada (acima da PEEP).

*PEEP média após manobra de recrutamento no grupo experimental ou PEEP média após randomização no grupo controle

[†]Tabela ARDSNet de combinações de PEEP e FiO₂, contendo níveis de PEEP mais elevados, utilizado no grupo experimental do estudo de Brower et al.³²

[‡]Tabela ARDSNet de combinações de PEEP e FiO₂, contendo níveis de PEEP mais baixos, utilizado no grupo controle do estudo de Brower et al.³²

Todos os estudos incluídos definiram SARA acordo com os critérios da AECC.² Embora dois dos estudos tenham incluído pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250\text{mmHg}$ (ou seja, pacientes com LPA, de acordo com a definição da AECC)², a maioria dos pacientes apresentou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ no momento da inclusão no estudo (85% dos pacientes no estudo conduzido por Meade e cols.³⁴ e 91% dos pacientes no estudo conduzido por Liu e cols.⁵⁷).

Os estudos incluídos realizaram diferentes manobras de recrutamento alveolar. Foram utilizados diferentes tipos, duração e intensidade de manobras: quatro estudos utilizaram manobras com CPAP,^{34, 51, 53, 55} dois estudos realizaram manobra com aumento progressivo da PEEP mantendo constante a diferença de pressão entre a PEEP e a pressão de pico,^{56, 102} dois estudos utilizaram aumento progressivo da PEEP, com diminuição gradual do volume corrente,^{50, 54} e um estudo utilizou aumento único da PEEP para $35\text{cmH}_2\text{O}$ e da pressão de pico para $50\text{cmH}_2\text{O}$ em ventilação com pressão controlada.⁵⁷ O tipo de manobra de recrutamento alveolar não foi claramente informado em um estudo.⁵²

Quatro estudos realizaram ajuste dos níveis de PEEP após manobra de recrutamento alveolar resultando em níveis de PEEP médios maiores no grupo experimental do que controle,^{34, 54, 56, 102} e seis estudos utilizaram níveis semelhantes de PEEP em ambos os grupos.^{50-53, 55, 57} Um estudo avaliou o efeito da manobra de recrutamento alveolar em pacientes já recebendo tratamento com óxido nítrico.⁵¹ Em apenas um estudo, os pacientes de ambos os grupos receberam os mesmos ajustes ventilatórios e co-intervenções, permitindo a avaliação dos efeitos isolados da manobra de recrutamento alveolar.⁵⁵ O estudo de Lim e cols. também utilizou os mesmos ajustes ventilatórios nos grupos, no entanto, uma proporção maior de pacientes no grupo experimental foi ventilada em posição prona.⁵⁰

4.3 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Em quatro estudos, a geração da lista de randomização e o sigilo da alocação foram adequados.^{34, 55, 56, 102} Em um estudo, a lista de randomização não foi sigilosa.⁵³ Os estudos remanescentes não forneceram informações

sobre o método de randomização ou de manutenção do sigilo da alocação. Dados sobre o desfecho estavam completos em sete estudos, ou seja, todos os pacientes randomizados foram analisados.^{50-53, 56, 57, 102} Em um estudo, dois dos 985 pacientes não foram incluídos na análise, porém, consideramos que essa perda provavelmente não impactou na estimativa de efeito do estudo.³⁴ Consideramos que dois dos estudos apresentaram alto risco de viés devido às exclusões de pacientes pós-randomização.^{54, 55} No estudo conduzido por Huh e cols., um paciente do grupo experimental e três no grupo controle foram excluídos devido à hipotensão.⁵⁴ No estudo publicado por Xi e cols., 12 pacientes no grupo experimental e três no grupo de controle foram excluídos porque não houve aderência ao protocolo de estudo.⁵⁵ Nenhum dos estudos foi interrompido precocemente por benefício. A avaliação do risco de viés por domínios está apresentada na Tabela 4.

Considerando a avaliação de risco de viés por domínios, classificamos três estudos na categoria “menor risco de viés”, pois apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios avaliados.^{34, 56, 102} Os sete estudos restantes foram categorizados como “maior risco de viés”.^{50-55, 57}

Tabela 4 - Risco de viés dos estudos incluídos (para o desfecho primário)

Autor, ano	Geração da lista de randomização	Sigilo da alocação	Dados completos sobre desfecho	Relato seletivo de desfecho	Interrupção precoce por benefício
Lim 2003⁵⁰	Não está claro	Não está claro	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Park 2003⁵¹	Alto risco	Não está claro	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Long 2006⁵²	Baixo risco	Não está claro	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Wang 2007⁵³	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Meade 2008³⁴	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Huh 2009⁵⁴	Baixo risco	Não está claro	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco
Xi 2010⁵⁵	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco
Hodgson 2011⁵⁶	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Liu 2011⁵⁷	Não está claro	Não está claro	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Kacmarek 2014¹⁰²	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

4.4 DESFECHO PRIMÁRIO

4.4.1 Mortalidade hospitalar

Todos os 10 estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram dados sobre a incidência de óbitos, totalizando 1.573 pacientes e 612 eventos, e foram incluídos na metanálise avaliando o efeito da manobra de recrutamento alveolar sobre a mortalidade hospitalar de pacientes com SARA.^{34, 50-57, 102}

Isoladamente, a maioria dos estudos não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimental e controle. O único estudo com resultado favorável ao grupo experimental foi o estudo publicado por Lim e cols., no entanto, esse achado é pouco preciso devido ao baixo número de eventos e pacientes incluídos no estudo (RR 0,57; IC 95% 0,34 a 0,95).⁵⁰

O resultado da metanálise demonstrou uma redução de 16% no risco de óbito hospitalar nos pacientes tratados com manobra de recrutamento alveolar em comparação aos pacientes que não receberam recrutamento alveolar. Considerando um intervalo de 95% de confiança, o resultado foi estatisticamente significativo (RR 0,84; IC95% 0,74 a 0,95). Não houve heterogeneidade estatística entre os resultados dos estudos primários ($I^2 = 0\%$).

A metanálise avaliando o efeito das manobras de recrutamento alveolar na mortalidade hospitalar de pacientes com SARA está apresentada na Figura 3.

Figura 3 - Efeito das manobras de recrutamento alveolar na mortalidade hospitalar de pacientes com SARA

MRA: manobra de recrutamento alveolar; M-H: Mantel-Haenszel; CI: intervalo de confiança; I^2 : teste de heterogeneidade de Higgins

4.4.1.1 Viés de publicação

O gráfico de funil foi visualmente assimétrico, no entanto o teste de *Egger* não demonstrou assimetria estatisticamente significativa ($P = 0,055$). A Figura 4 apresenta o gráfico de funil para o desfecho primário.

Figura 4 – Gráfico de funil

SE: erro padrão; RR: risco relativo

4.4.1.2 Análises de subgrupos

Apenas três das análises de subgrupos planejadas foram executadas: conforme risco de viés; conforme PEEP ajustada ou não no grupo experimental; e conforme nível máximo de pressão atingido na manobra de recrutamento. A maioria dos estudos não apresentou estimativas de efeito para subgrupos de pacientes de interesse (pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ *versus* $>100\text{mmHg}$; pacientes categorizados conforme escore de gravidade; pacientes com SARA de origem pulmonar *versus* extra-pulmonar), por isso não foi possível realizar análises para estes subgrupos.

A metanálise dos estudos com menor risco de viés sugere menor magnitude de efeito sobre a mortalidade (RR 0,90; IC 95% 0,78 a 1,04; $I^2 = 0\%$) do que a análise dos estudos com maior risco de viés (RR 0,72; IC 95% 0,58 a 0,89; $I^2 = 0\%$), com valor de P para diferenças entre os subgrupos de 0,09. A metanálise dos subgrupos de estudos com maior *versus* menor risco de viés está apresentada na Figura 5.

O efeito das manobras de recrutamento alveolar sobre a mortalidade hospitalar no subgrupo de estudos nos quais a PEEP foi ajustada após a manobra no grupo experimental foi menos acentuado (RR 0,89; IC 95% 0,78 a 1,03; $I^2 = 0\%$) do que no subgrupo de estudos que utilizaram níveis de PEEP similares entre os grupos de tratamento (RR 0,69 IC 95%,54-0,88; $I^2 = 0\%$). O valor para as diferenças entre os subgrupos foi de 0,07. A metanálise dos subgrupos de estudos com ajuste de PEEP após manobra de recrutamento alveolar *versus* estudos que não ajustaram a PEEP (utilizaram PEEPs semelhantes nos dois grupos) está apresentada na Figura 6.

O efeito das manobras de recrutamento alveolar sobre a mortalidade hospitalar foi semelhante no subgrupo de estudos que utilizaram manobras com pico de pressão $\leq 40\text{cmH}_2\text{O}$ (RR 0,83; IC 95% 0,71 a 0,97; $I^2 = 6\%$) em comparação com o subgrupo que utilizou manobras com pico de pressão $>40\text{cmH}_2\text{O}$ (RR 0,85; IC 95% 0,65 a 1,12; $I^2 = 0\%$). O valor de P para as diferenças entre os subgrupos foi de 0,84. A metanálise dos subgrupos de estudos que utilizaram manobras atingindo níveis máximos $\leq 40\text{cmH}_2\text{O}$ *versus* estudos que atingiram pressão $>40\text{cmH}_2\text{O}$ está apresentada na Figura 7.

Figura 5 – Subgrupo de estudos com menor risco de viés versus estudos com maior risco de viés

MRA: manobra de recrutamento alveolar; M-H: Mantel-Haenszel; CI: intervalo de confiança; I^2 : teste de heterogeneidade de Higgins

Figura 6 – Subgrupo de estudos que utilizaram PEEP ajustada após MRA versus estudos que não ajustaram a PEEP após MRA (ou seja, utilizaram PEEPs similares nos dois grupos de tratamento)

MRA: manobra de recrutamento alveolar; M-H: Mantel-Haenszel; CI: intervalo de confiança; I^2 : teste de heterogeneidade de Higgins

Figura 7 – Subgrupo de estudos que utilizaram MRA com pressão de pico $\leq 40\text{cmH}_2\text{O}$ versus estudos que utilizaram MRA com pressão de pico $> 40\text{cmH}_2\text{O}$

MRA: manobra de recrutamento alveolar; M-H: Mantel-Haenszel; CI: intervalo de confiança; I^2 : teste de heterogeneidade de Higgins

4.4.1.3 *Análise sequencial de ensaios clínicos*

O número total de óbitos intra-hospitalar foi 612, o qual é maior do que o tamanho ótimo de informação calculado (575 eventos). A análise sequencial de ensaios clínicos indicou que o erro tipo I global foi inferior a 5%, ou seja, a probabilidade do resultado estatisticamente significativo da metanálise ter sido encontrado ao acaso é menor que 5%.

Por outro lado, considerando um erro tipo I mais conservador, de 1%, mais indicado quando a metanálise inclui estudos de pequeno porte, o tamanho ótimo da informação não foi atingido (814 eventos). Além disso, a metanálise cumulativa não cruzou os limiares de monitorização, ou seja, não atingiu significância estatística.

A análise sequencial de ensaios clínicos apresentando o tamanho ótimo da informação calculado considerando ambos os erros tipo I de 5% e 1% e seus respectivos limiares de monitorização de significância estatística encontra-se na Figura 8.

Figura 8 – Análise sequencial de ensaios clínicos avaliando o efeito das manobras de recrutamento alveolar na mortalidade hospitalar.

A metanálise cumulativa envolvendo 612 eventos (linha azul) atingiu o tamanho ótimo da informação calculado considerando erro tipo I global de 5% (linha roxa). Considerando um erro global tipo I de 1%, a metanálise cumulativa não cruzou o limiar de significância estatística (linha verde) e também não atingiu o tamanho ótimo da informação de 814 eventos. Tamanho ótimo da informação é definido como a quantidade de eventos necessária para o resultado da metanálise ser preciso

4.5 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

4.5.1 Barotrauma

Sete dos 10 estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram dados sobre a incidência de barotrauma.^{34, 52-57} Os estudos incluíram um total de 1.328 pacientes e a incidência de barotrauma foi 9,0% e 8,4% nos grupos experimental e controle, respectivamente. Dois dos estudos claramente descreveram que não houve barotrauma em nenhum dos grupos avaliados e, por isso, não contribuíram com dados para a medida combinada.^{55, 56}

O resultado da metanálise demonstrou que as manobras de recrutamento não aumentaram o risco para barotrauma em relação ao tratamento padrão. O risco relativo para barotrauma foi 1,11 com IC 95% de 0,78 a 1,57. Não houve heterogeneidade estatística entre os resultados dos estudos primários ($I^2 = 0\%$). A metanálise avaliando o efeito das manobras de recrutamento alveolar no risco de barotrauma está apresentada na Figura 9.

4.5.2 Necessidade de terapia de resgate por hipoxemia grave

Cinco estudos apresentaram dados sobre uso de terapias de resgate para hipoxemia refratária.^{34, 50, 53-55} No grupo experimental, 8,9% dos pacientes necessitaram de alguma terapia de resgate como posição prona, óxido nítrico, oxigenação por membrana extracorpórea ou ventilação com oscilação de alta frequência enquanto 12,8% dos pacientes no grupo controle utilizaram. No entanto, este benefício não foi estatisticamente significativo (RR 0,76; IC 95% 0,41 a 1,40; $I^2 = 56\%$). A metanálise avaliando o efeito das manobras de recrutamento alveolar na necessidade de terapias de resgate por hipoxemia refratária está apresentada na Figura 10.

Figura 9 - Efeito das manobras de recrutamento alveolar no risco de barotrauma em pacientes com SARA

MRA: manobra de recrutamento alveolar; M-H: Mantel-Haenszel; CI: intervalo de confiança; I^2 : teste de heterogeneidade de Higgins

Figura 10 - Efeito das manobras de recrutamento alveolar no uso de terapias de resgate por hipoxemia refratária em pacientes com SARA

MRA: manobra de recrutamento alveolar; M-H: Mantel-Haenszel; CI: intervalo de confiança; I^2 : teste de heterogeneidade de Higgins

4.5.3 Tempo de ventilação mecânica

Cinco estudos apresentaram dados sobre o tempo de ventilação mecânica.⁵³⁻⁵⁷ Dois estudos apresentaram os tempos médios de ventilação mecânica e respectivos desvios padrão.^{53, 54} Dois estudos apresentaram os tempos medianos e intervalos interquartílicos.^{56, 57} Um dos estudos apresentou dias livres de ventilação mecânica considerando os 28 primeiros dias após randomização.⁵⁵ Dois dos estudos apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados, ambos favorecendo o grupo que recebeu manobras de recrutamento alveolar.^{53, 57} Como as métricas de apresentação dos desfechos foram diferentes entre os estudos não foi possível realizar metanálise. Os resultados dos estudos individuais estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Tempo de ventilação mecânica

Autor, ano	Grupo MRA	Grupo Controle	P
Wang 2007⁵³	14 (3)	19 (3)	<0,01
Huh 2009⁵⁴	19,8 (2,7)	15,2 (16,62)	0,38
Liu 2011⁵⁷	9 [7 – 12]	15 [10 – 24]	0,004
Hodgson 2011⁵⁶	7,5 [3,6 – 12,4]	14,2 [5,4 – 14,6]	0,13
Xi 2010^{55*}	10,8 (10,1)	7,4 (10)	0,08

MRA: manobra de recrutamento alveolar

Dados apresentados como tempo médio em dias (desvio padrão) ou tempo mediano em dias [intervalo interquartílico]

* Dados apresentados como dias livres de ventilação mecânica considerando os primeiros 28 dias após randomização

4.5.4 Tempo de permanência na UTI

Sete estudos apresentaram dados sobre o tempo de permanência na UTI.^{34, 51-54, 56, 57} Três estudos apresentaram os tempos médios de permanência na UTI e respectivos desvios padrão.^{53, 54, 55} Três estudos apresentaram os tempos medianos e intervalos interquartílicos.^{34, 56, 57} Um dos estudos

apresentou dias livres da UTI considerando os 28 primeiros dias após randomização.⁵² Dois dos estudos apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados, ambos favorecendo o grupo que recebeu manobras de recrutamento alveolar.^{52, 57} Como as métricas de apresentação dos desfechos foram diferentes entre os estudos não foi possível realizar metanálise. Os resultados dos estudos individuais estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Tempo de permanência na UTI

Autor, ano	Grupo MRA	Grupo Controle	P
Wang 2007⁵³	5 (26)	5 (19)	1
Huh 2009⁵⁴	25,1 (30,67)	21,4 (27,54)	0,64
Xi 2010⁵⁵	22,5 (22,2)	19,8 (24,8)	0,06
Meade 2008³⁴	13 [8 – 23]	13 [9 – 23]	0,96
Liu 2011⁵⁷	10 [7 – 14]	16 [11 – 29]	0,005
Hodgson 2011⁵⁶	9,9 [5,6 – 14,8]	16,0 [8,1 – 19,3]	0,19
Long 2006^{52*}	11 [5 – 16]	3 [0 – 8]	<0,05

MRA: manobra de recrutamento alveolar

Dados apresentados como tempo médio em dias (desvio padrão) ou tempo mediano em dias [intervalo interquartilico]

* Dados apresentados como dias fora da UTI considerando os primeiros 28 dias após randomização

4.5.5 Tempo de hospitalização

Apenas três estudos apresentaram dados sobre o tempo de hospitalização.^{34, 55, 56} Um estudo apresentou os tempos médios de hospitalização e respectivos desvios padrão.⁵⁵ Dois estudos apresentaram os tempos medianos e intervalos interquartilicos.^{34, 56} Como as métricas de apresentação dos desfechos foram diferentes entre os estudos não foi possível realizar metanálise. Os resultados dos estudos individuais estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Tempo de hospitalização

Autor, ano	Grupo MRA	Grupo Controle	P
Xi 2010 ⁵⁵	43,2 (45,6)	33,2 (34)	0,12
Meade 2008 ³⁴	28 [17 – 48]	29 [16 – 51]	0,96
Hodgson 2011 ⁵⁶	17,9 [13,7 – 34,5]	24,7 [20,5 – 39,8]	0,16

MRA: manobra de recrutamento alveolar

Dados apresentados como tempo médio em dias (desvio padrão) ou tempo mediano em dias [intervalo interquartilico]

4.5.6 Eventos adversos

Os efeitos adversos mais comumente observados após as manobras de recrutamento alveolar foram hipotensão transitória e queda da saturação de oxigênio. Dois estudos não relataram eventos adversos associados às intervenções do estudo.^{52, 57} Dois estudos claramente declaram que nenhum paciente apresentou evento adverso decorrente das intervenções.^{50, 54} Um dos estudos comunicou os dados em evento científico, não tendo apresentado dados sobre eventos adversos.¹⁰² Os eventos adversos descritos pelos estudos individuais estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 – Eventos adversos

Autor, ano	Descrição do evento
Lim 2003 ⁵⁰	Não foram observadas complicações maiores
Park 2003 ⁵¹	Dois pacientes no grupo experimental apresentaram hipotensão moderada e transitória
Long 2006 ⁵²	Não descrito
Wang 2007 ⁵³	O grupo experimental recebeu 268 manobras nas primeiras 72 horas após randomização, das quais sete foram interrompidas por queda na pressão arterial

Tabela 8 – Eventos adversos (continuação)

Autor, ano	Descrição do evento
Meade 2008 ³⁴	Dos pacientes incluídos no grupo experimental, 22% apresentaram alguma complicação associada à manobra de recrutamento alveolar, sendo: 4,5% hipotensão (pressão arterial média <60mmHg); 4,5% queda da saturação de oxigênio (<85%); 1,8% bradicardia ou taquicardia; 0,3% arritmia cardíaca; 0,3% novo extravasamento de ar via dreno de tórax prévio
Huh 2009 ⁵⁴	Nenhum dos pacientes apresentou arritmia significativa ou barotrauma durante a manobra de recrutamento alveolar
Xi 2010 ⁵⁵	Houve necessidade de interrupção da manobra em apenas um paciente por hipotensão, que foi transitória e auto-limitada. Nenhum paciente apresentou barotrauma
Hodgson 2011 ⁵⁶	Três pacientes apresentaram queda de saturação <90% transitória quando atingiram PEEP de 40cmH ₂ O, sem outros eventos adversos persistentes
Liu 2011 ⁵⁷	Não descrito
Kacmarek 2014 ¹⁰²	Dado não disponível

PEEP: pressão positiva expiratória final

4.6 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência gerada para o desfecho primário foi classificada como “baixa” de acordo com o sistema GRADE. A evidência, por ser proveniente de ensaios clínicos randomizados, foi inicialmente classificada como de alta qualidade e posteriormente a qualidade foi rebaixada pelos seguintes critérios:

- Risco de viés dos estudos incluídos: sete dos dez estudos incluídos foram categorizados como “maior risco de viés”;
- Evidência indireta: considerou-se que a evidência atual foi indireta, pois a maioria dos estudos avaliou a manobra de recrutamento alveolar como parte de um pacote ventilatório, com diferenças em outras variáveis além da manobra, e não como uma intervenção isolada. Deste modo, a evidência disponível não responde diretamente à questão do estudo: qual o efeito de manobras de recrutamento alveolar sobre desfechos clínicos relevantes de pacientes com SARA.

Além disso, não se pode descartar completamente viés de publicação, visto que o gráfico de funil apresentou assimetria visual (apesar do teste para assimetria não ser estatisticamente significativo) e imprecisão da estimativa de efeito se considerado que os limiares de monitorização estatística não foram atingidos quando o erro global tipo I foi ajustado em 1%.

5 DISCUSSÃO

Nossa revisão sistemática sugere que as manobras de recrutamento alveolar podem reduzir a mortalidade de pacientes com SARA. A redução de risco absoluto foi de 6%, o que sugere que a cada 17 pacientes com SARA tratados com manobras de recrutamento alveolar, um óbito hospitalar poderia ser evitado. As manobras de recrutamento alveolar não foram associadas com aumento do risco de barotrauma. Demais eventos adversos foram transitórios e auto-limitados. A maioria dos estudos não demonstrou diferenças entre os grupos na duração da ventilação mecânica, no tempo de permanência na UTI ou no tempo de hospitalização. Por fim, não houve redução estatisticamente significativa na necessidade de terapias de resgate para hipoxemia refratária.

A evidência gerada por esta metanálise foi classificada como de baixa qualidade devido ao alto risco de viés observado na maioria dos estudos incluídos e à evidência indireta. Considerou-se que a evidência foi indireta porque a nossa questão de pesquisa foi determinar o efeito da manobra de recrutamento alveolar em desfechos clínicos, em particular, sobre a mortalidade, e os estudos incluídos avaliaram as manobras como parte de um pacote de ventilação mecânica com ajustes em diversos além das manobras *per se*. Além disso, apesar de nossa estratégia de busca na literatura ter sido abrangente, não é possível descartar completamente viés de publicação, pois, o gráfico de funil foi visualmente assimétrico, embora o teste para assimetria não tenha sido significativo.⁴⁴ Finalmente, a metanálise cumulativa atingiu o tamanho ótimo da informação considerando um erro tipo I global de 5%, no entanto, a metanálise cumulativa não atingiu o tamanho ótimo da informação nem os limiares de significância estatística quando consideramos um erro de tipo I global mais conservador, de 1%. Assim, novas pesquisas ainda podem contradizer as evidências atuais.^{45, 47}

Todos os pacientes incluídos nos estudos primários tiveram diagnóstico de LPA pela definição AECC,² sendo que 90% apresentaram $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$. Então, acreditamos que o resultado da nossa análise é aplicável a pacientes com SARA moderada ou grave de acordo com a definição de Berlim.³

A redução de atelectrauma é o mecanismo que possivelmente media o efeito benéfico das manobras de recrutamento alveolar sobre a mortalidade de pacientes com SARA. Nesse sentido, evidência experimental e clínica sugerem que é importante ajustar a PEEP após realização da manobra, a fim de manter a abertura de alvéolos.^{36, 37, 103} Da mesma forma, realizar manobras de recrutamento alveolar e retornar a valores de PEEP anteriores poderia provocar distensão alveolar transitória seguida de novo colapso alveolar, portanto, sem benefício prolongado.^{38, 65} No entanto, em nossa análise de subgrupo, o efeito do tratamento não foi diferente entre o subgrupo de estudos que utilizou PEEP ajustada após a manobra de recrutamento e o subgrupo que não ajustou a PEEP. É importante salientar que os estudos sem ajuste de PEEP no grupo experimental são também os estudos menores, mais suscetíveis a vieses e mais propensos a apresentar efeitos benéficos.

O efeito das manobras de recrutamento alveolar poderia ter sido mais pronunciado se todos os estudos tivessem realizado manobras atingindo pressões mais elevadas do que 40cmH₂O. Séries de casos prévias sugerem que entre 54% e 71% dos pacientes com SARA submetidos a manobras de recrutamento necessitam de pressões acima de 40cmH₂O para obter abertura alveolar plena.^{36, 37} No entanto, não observamos efeitos diferentes sobre mortalidade entre o subgrupo de estudos que realizou recrutamento com pressões acima de 40cmH₂O em comparação aos estudos que usaram menores pressões. A interpretação desta análise de subgrupo pode ser confundida por diferenças em outras variáveis entre os subgrupos. Por exemplo, cinco dos seis estudos envolvendo manobras com pressões máximas menores que 40cmH₂O também apresentaram maior risco de viés.

Duas revisões sistemáticas prévias avaliaram os efeitos das manobras de recrutamento alveolar em pacientes com SARA.^{38, 39} A primeira revisão incluiu 40 estudos randomizados e não-randomizados.³⁸ Quatro desses estudos foram ensaios clínicos randomizados. Um dos estudos aplicou manobras de recrutamento em ambos os grupos de tratamento,⁶¹ um foi um estudo randomizado do tipo *cross-over*,⁶³ o terceiro não avaliou desfechos clínicos,⁶⁵ e o quarto foi uma publicação preliminar de um ensaio clínico randomizado que avaliou desfechos clínicos.⁷⁴ Esta revisão sistemática focou

principalmente nos efeitos das manobras de recrutamento em curto prazo, tais como a oxigenação e eventos adversos. Os autores não realizaram metanálise devido à heterogeneidade das populações, intervenções, e desfechos entre os estudos. A outra revisão, publicada por Hodgson e cols., avaliou os efeitos das manobras de recrutamento em desfechos clínicos de pacientes com SARA e não encontrou benefício na mortalidade.³⁹ Esta revisão incluiu sete ensaios clínicos randomizados, no entanto, apenas dois deles foram considerados para a metanálise avaliando o efeito sobre a mortalidade.^{31, 34} Em nossa revisão identificamos nove ensaios clínicos randomizados adicionais ao estudo de Hodgson e cols.^{50-57, 102} Por outro lado, optamos por não incluir o estudo que também utilizou volumes correntes mais baixos no grupo experimental,³¹ pois esta intervenção exerce benefício comprovado sobre a mortalidade.³⁰

Nossa revisão sistemática apresenta várias características positivas. A estratégia de pesquisa foi abrangente e envolveu sete bases de dados eletrônicas, registros de ensaios clínicos, contato com especialistas na área e busca manual nas listas de referências de estudos incluídos e outros estudos relevantes. Os processos de triagem das referências, avaliação de elegibilidade dos estudos, avaliação do risco de viés e extração de dados dos estudos incluídos foram realizados por duplas de revisores independentes. Limitamos os erros aleatórios do tipo I e II por meio de um método formal de análise sequencial de estudos clínicos. Por fim, a qualidade da evidência foi avaliada usando o sistema GRADE.

Esta revisão apresenta limitações que merecem consideração. Em primeiro lugar, obtivemos apenas dados agregados em vez de dados de pacientes individuais, portanto, não foi possível explorar o efeito das manobras de recrutamento alveolar em subgrupos importantes. Por exemplo, é possível que o benefício das manobras de recrutamento ocorra primordialmente em pacientes com SARA moderada e grave, mas os dois estudos que incluíram todos os espectros de pacientes com SARA, não apresentaram resultados por estratos de pacientes de acordo com a gravidade.^{34, 57} Em segundo lugar, nem todos os desfechos de interesse da revisão estavam disponíveis em todos os estudos. Terceiro, alguns estudos aplicaram as manobras de recrutamento de forma inconsistente e por vezes associadas a desconexões do circuito de

ventilação mecânica, e não foi possível explorar o efeito das repetições das manobras. Além disso, os ajustes do ventilador para realizar as manobras e os métodos de ajuste de PEEP variaram entre os estudos. Por fim, os estudos também apresentaram outras diferenças no manejo dos pacientes, as quais não puderam ser exploradas nesta revisão, por exemplo, em um estudo todos os pacientes (grupo experimental e controle) receberam o óxido nítrico,⁵¹ outro permitiu recrutamento alveolar em posição prona, com um percentual maior de pacientes em prona no grupo experimental,⁵⁰ e três estudos utilizaram doses contínuas de bloqueador neuromuscular em todos os pacientes.^{50, 51, 54}

6 CONCLUSÃO

Manobras de recrutamento alveolar possivelmente reduzem o risco de óbito hospitalar em pacientes com SARA moderada ou grave, sem aumento no risco de eventos adversos como barotrauma. No entanto, a qualidade da evidência disponível ainda é baixa, não permitindo conclusões definitivas. Assim, estudos randomizados adicionais com metodologia e tamanho amostral adequados são necessários para determinar se manobras de recrutamento alveolar devem ser rotineiramente aplicadas para melhorar desfechos clínicos de pacientes com SARA.

7 ANEXO

Artigos excluídos

Autor, Ano	Razão para exclusão
Amato 1995 ⁵⁸	Grupo experimental recebeu menor volume corrente que o grupo controle. Publicação parcial de resultados – estudo completo publicado em 1998 ³¹
Amato 1998 ³¹	Grupo experimental recebeu menor volume corrente que o grupo controle
Foti 2000 ⁵⁹	ECR do tipo <i>Cross-over</i>
Dostal 2000 ⁶⁰	Não se trata de um RCT
Meade 2002 ⁶¹	Grupo controle recebeu manobra de recrutamento alveolar
Richard 2003 ⁶²	Grupo experimental não recebeu manobra de recrutamento alveolar
Brower 2003 ⁶³	ECR do tipo <i>Cross-over</i>
Dyhr 2003 ⁶⁴	Não apresentou desfechos clínicos
Oczenski 2004 ⁶⁵	Não apresentou desfechos clínicos
Ge 2004 ⁶⁶	Grupo experimental não recebeu manobra de recrutamento alveolar
Brower 2004 ³⁰	Os primeiros 96 pacientes no grupo experimental foram incluídos em um subestudo do tipo <i>Cross-over</i> para receber recrutamento alveolar. Esse subestudo foi publicado previamente ⁶³
Dyhr 2004 ⁶⁷	Não envolveu pacientes com SARA
Gu 2005 ⁶⁸	ECR do tipo <i>Cross-over</i>
Yi 2005 ⁶⁹	Publicação parcial de resultados – estudo completo (incluído) publicado em 2010 ⁵⁵
Jardin 2006 ⁷⁰	Não se trata de um RCT
Villar 2006 ⁷¹	Grupo experimental não recebeu manobra de recrutamento alveolar. Além disso, grupo experimental recebeu volume corrente menor que o grupo controle.
Mercat 2006 ⁷²	Protocolo de estudo publicado em 2008 ³³
Lasocki 2006 ⁷³	ECR do tipo <i>Cross-over</i>
Stewart 2007 ⁷⁴	Publicação parcial de resultados – estudo completo (incluído) publicado em 2008 ³⁴

Autor, Ano	Razão para exclusão
Stewart 2007 ⁷⁴	Publicação parcial de resultados – estudo completo (incluído) publicado em 2008 ³⁴
Domino 2008 ⁷⁵	Não se trata de um RCT
Mercat 2008 ³³	Grupo experimental não recebeu manobra de recrutamento alveolar
Ning 2008 ⁷⁶	Não envolveu pacientes com SARA
Garcia 2008 ⁷⁷	Não envolveu pacientes com SARA
Wang 2009 ⁷⁸	Não apresentou desfechos clínicos
Trojik 2009 ⁷⁹	Não se trata de um RCT
Meier 2009 ⁸⁰	Não apresentou desfechos clínicos
Rotman 2009 ⁸¹	Não se trata de um RCT
Bruhn 2009 ⁸²	Grupo experimental não recebeu manobra de recrutamento alveolar
Karsten 2009 ⁸³	Não envolveu pacientes com SARA
Liu 2009 ⁸⁴	Não se trata de um RCT
Nemer 2009 ³³	Grupo controle recebeu manobra de recrutamento alveolar
Yu 2010 ⁸⁶	Grupo controle recebeu manobra de recrutamento alveolar
Mercat 2010 ⁸⁷	Não se trata de um RCT
Iannuzzi 2010 ⁸⁸	Grupo controle recebeu manobra de recrutamento alveolar
Constantin 2010 ⁸⁹	Não envolveu pacientes com SARA
Mancino 2010 ⁹⁰	Não se trata de um RCT
Azamfirei 2010 ⁹¹	Grupo experimental não recebeu manobra de recrutamento alveolar
Magomedov 2011 ⁹²	Grupo controle recebeu manobra de recrutamento alveolar
Mahmoud 2011 ⁹³	Grupo controle recebeu manobra de recrutamento alveolar
Lowhagen 2011 ⁹⁴	Grupo controle recebeu manobra de recrutamento alveolar
Marchenkov 2011 ⁹⁵	Todos os pacientes apresentaram pneumotórax na inclusão
Forfori 2011 ⁹⁶	Não se trata de um RCT
Smetkin 2011 ⁹⁷	Não se trata de um RCT
Yang 2011 ⁹⁸	Não apresentou desfechos clínicos
Yeremenko 2011 ⁹⁹	Não envolveu pacientes com SARA
Fan 2012 ¹⁰⁰	Publicação parcial de resultados – estudo completo (incluído) publicado em 2008 ³⁴
Pintado 2013 ¹⁰¹	Grupo experimental não recebeu manobra de recrutamento alveolar

8 REFERÊNCIAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2(7511):319-323.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(3 Pt 1):818-824.
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307(23):2526-2533.
4. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011 Dec;37(12):1932-41.
5. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2450-2456.
6. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002; 287(3):345-355.
7. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013 Apr 4;17(2):R63.
8. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57(1):37–45.
9. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(3):220–227.

10. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):462-70.
11. Chollet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, Gougerot-Pocidalo MA, Payen DM. Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(3):985-990.
12. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, Kunkel SL, Burdick MD, Armstrong I et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 1996;125(3):191-196.
13. Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA. Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. *Crit Care Med*. 1996;24(9):1448-1454.
14. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(1):1-6.
15. Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A, Gordon MW, Robertson CE, Steedman DJ et al. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1428-1433.
16. Gadek JE, Pacht ER. The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. *Chest*. 1996;110(6 Suppl):273S-277S.
17. Windsor AC, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg*. 1993;80(1):10-17.
18. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):3-11.

19. Lim CM, Jung H, Koh Y, Lee JS, Shim TS, Lee SD et al. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Crit Care Med.* 2003;31(2):411-418.
20. Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(1):10-17.
21. Calandrino FS Jr, Anderson DJ, Mintun MA, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):421-428.
22. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, Lynch JP, Weg JG. Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(5):1039-1052.
23. Kiiski R, Takala J, Kari A, Milic-Emili J. Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(5 Pt 1):1131-1135.
24. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Societe de Reanimation de Langue Francaise, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):2118-2124.
25. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1988 Dec;69(6):824-32.
26. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Jan;149(1):8-13.

27. 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-S548.
28. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003 Apr 23-30;289(16):2104-12.
29. Mechanical Ventilation Committee of the Brazilian Intensive Care Medicine Association; Commission of Intensive Therapy of the Brazilian Thoracic Society. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *J Bras Pneumol*. 2014 Jul-Aug;40(4):327-63.
30. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308.
31. Amato MB¹, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-354.
32. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-336.
33. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL 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):646-655.
34. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ 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: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-645.

35. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865-73.
36. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):268-278.
37. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE et al. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care*. 2012 Jan 8;16(1):R4.
38. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1156-1163.
39. Hodgson C1, Keating JL, Holland AE, Davies AR, Smirneos L, Bradley SJ, Tuxen D. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006667.
40. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Book Series. Wiley-Blackwell, England, 2009:95-147.
41. Higgins JPT, Altman D. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Book Series. Wiley-Blackwell, England, 2009:288-235.
42. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005; 294(17):2203-2209.
43. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

44. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. 2001 Jul 14;323(7304):101-5.
45. Pogue J, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Controlled Clinical Trials*. 1997;18:580-593.
46. Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 1998;351:47-52.
47. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in noncardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005;331(7512):313–321.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380–382.
49. Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, Laranjeira L, Oliveira C, Buehler AM et al. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2014 Sep;40(9):1227-40.
50. Lim CM, Jung H, Koh Y, Lee JS, Shim TS, Lee SD et al. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Crit Care Med*. 2003;31(2):411-418.
51. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J* 2003;44(2):219-226
52. Long Y, Liu DW, Zhou X, Liu HZ, Guo ZJ, Huang H et al. The application of individualized ventilation strategies in acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2006;29(8):549-553
53. Wang XZ, Lu CJ, Gao FQ, Li XH, Hao F, Ning FY. Comparison of the effects of BiPAP ventilation combined with lung recruitment maneuvers

- and low tidal volume A/C ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2007;30(1):44-47
54. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009; 13(1):R22.
 55. Xi XM, Jiang L, Zhu B, RM group. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J*. 2010;123(21):3100-3105
 56. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2011;15(3):R133.
 57. Liu WL, Wang CM, Chen WL. Effects of recruitment maneuvers in patients with early acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respirology*. 2011;16(Suppl 2):S258.
 58. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1835-1846.
 59. Foti G, Cereda M, Sparacino ME, De Marchi L, Villa F, Pesenti A. Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med*. 2000;26(5):501-507.
 60. Dostal P, Cerny V, Parizkova R. Repeated recruitment manoeuvres during mechanical ventilation in ARDS patients. *Anesteziol Neodkladna Pece*. 2000;11(6):262-266
 61. Meade MO, Guyatt GH, Cook DJ, Lapinsky SE, Hand L, Griffith L et al. Physiologic randomized pilot study of a lung recruitment maneuver in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:A683.

62. Richard JC, Brochard L, Vandelet P, Breton L, Maggiore SM, Jonson B et al. Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31(1):89-92.
63. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 2003; 31(11):2592-2597.
64. Dyhr T, Bonde J, Larsson A. Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2003;7(1):55-62.
65. Oczenski W, Hörmann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, Fitzgerald RD. Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004;101(3):620-625.
66. Ge Y, Wan Y, Wang DQ, Su XL, Li JY, Chen J. Treatment of acute respiratory distress syndrome using pressure and volume controlled ventilation with lung protective strategy. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2004;16(7):424-427.
67. Dyhr T, Nygard E, Laursen N, Larsson A. Both lung recruitment maneuver and PEEP are needed to increase oxygenation and lung volume after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(2):187-197.
68. Gu Q, Ge M, Dong DJ. Effects of lung recruitment maneuver on oxygenation and hemodynamics after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2005;17(8):484-486.
69. Yi L, Xi XM. Effects of recruitment maneuvers with low tidal volume ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2005;17(8):472-476.

70. Jardin F, Vieillard-Baron A. High positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy in persistent acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006;34(12):3060-3061.
71. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1311-1318.
72. Mercat A, Richard JCM, Brochard L. Comparison of two strategies for positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome. The ExPress study. Protocol presentation. *Reanimation*. 2006;15(1):74-80.
73. Lasocki S, Lu Q, Sartorius A, Fouillat D, Remerand F, Rouby JJ. Open and closed-circuit endotracheal suctioning in acute lung injury: efficiency and effects on gas exchange. *Anesthesiology*. 2006;104:39-47.
74. Stewart TE, Cooper J, Laufer B, Lapinsky SE, Langevin S, Granton JT et al. Complications of recruitment maneuvers in a multicenter trial of lung protective ventilation in ALI/ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:A943.
75. Domino KB. Prone or supine positions: Differences in regional ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2008;36(8):2469-2471.
76. Ning B, Li Y-S, Ma Y-J, Ma J-Z, Liu T. Effects of recruitment maneuver on elderly patients after major operations. *Chin Crit Care Med*. 2008;20(10):618-620.
77. Garcia CS, Abreu SC, Soares RM, Protá LF, Figueira RC, Morales MM et al. Pulmonary morphofunctional effects of mechanical ventilation with high inspiratory air flow. *Crit Care Med*. 2008;36(1):232-239.
78. Wang Z-Y, Zhu X, Li H-L, Wang T-H, Yao G-Q. A study on the effect of recruitment maneuver imposed on extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome. *Chin Crit Care Med*. 2009;21(10):604-608.
79. Trojik T, Sesolceva M, Gjorceva M. Respiratory and haemodynamic changes during decremental recruitment in patients with acute

- respiratory distress syndrome. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2009;26(2):71-75.
80. Meier T, Lange A, Papenberg H, Stamme C, Uhlig S. Influence of low tidal volume ventilation with and without periodic recruitment manoeuvres on cytokine and amphiregulin release in ALI/ARDS patients. *Intensive Care Med*. 2009;35 Suppl. 1:S124.
 81. Rotman V, Bozza FA, Carvalho A, Rodrigues R, Carvalho CRR. Effects of open lung approach following ARDSNet ventilatory strategy in patients with early ALI/ARDS. *Intensive Care Med*. 2009;35 Suppl. 1:S226.
 82. Bruhn A, Riquelme F, Varas J, Bugedo D, Libuy J, Bugedo G. A high PEEP strategy does not decrease cyclic opening-closing (O/C) but it may induce overdistension. *Intensive Care Med*. 2009;35 Suppl. 1:S227.
 83. Karsten J, Heinze H, Sedemund-Adib B, Heringlake M, Eichler W, Meier T. Monitoring of regional ventilation after open suctioning and pulmonary recruitment in postoperative patients by electrical impedance tomography (EIT). *Intensive Care Med*. 2009;35 Suppl. 1:S301.
 84. Liu L, Qiu H-B. Randomized controlled trials and clinical practice in acute respiratory distress syndrome. *Chin Crit Care Med*. 2009;21(7):385-386.
 85. Nemer SN, Barbas C, Caldeira J, Coimbra CC. A comparison of three alveolar recruitment maneuver approaches in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009; 13 (Suppl 3):P44.
 86. Yu XY, Chen SP, Yu ZX. Comparison of the effects of two types of recruitment maneuver used in patients with ARDS. *Chin J Emerg Med*. 2010;19(7):749-752.
 87. Mercat A. High positive end-expiratory pressure and low tidal volume in acute respiratory distress syndrome: All right for the right ventricle? *Crit Care Med*. 2010;38(3):986-987.
 88. Iannuzzi M, De SA, De RE, Piazza O, Servillo G, Tufano R. Different patterns of lung recruitment maneuvers in primary acute respiratory distress syndrome: effects on oxygenation and central hemodynamics. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(9):692-698.
 89. Constantin JM, Futier E, Cherprenet AL, Chanques G, Guerin R, Cayot-Constantin S et al. A recruitment maneuver increases oxygenation after

- intubation of hypoxemic intensive care unit patients: a randomized controlled study. *Crit Care*. 2010;14(2):R76.
90. Mancino G, Collareta M, Franchi M, Topini R, Forfori F, Giunta F. Inflammatory effects of a recruitment manoeuvre. *Crit Care Med*. 2010;38 Suppl. 12:A94.
 91. Azamfirei L, Solomon R, Copotoiu R, Copotoiu SM, Szederjesi J, Kovacs J et al. Effects of PEEP and tidal volume variations on PaO₂/FiO₂ ratio in patients with acute respiratory distress syndrome. *Jurnalul Roman de Anestezie Terapie Intensiva/Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*. 2010; 17(2):92-97.
 92. Magomedov RM, Prochenco DN, Ignatenco OV, Iarosheckij AI, Gelfand BR. Recruitment maneuver and its effect on hemodynamic in critical ill patient with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Anesteziol Reanimatol*. 2011;6:70-74.
 93. Mahmoud KM, Ammar AS. A comparison between two different alveolar recruitment maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2011;1(2):114-120.
 94. Lowhagen K, Lindgren S, Odenstedt H, Stenqvist O, Lundin S. Prolonged moderate pressure recruitment manoeuvre results in lower optimal positive end-expiratory pressure and plateau pressure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(2):175-184.
 95. Marchenkov YV, Gerasimov LV, Izmajlov VV, Rodionov EP, Moroz VV. Alveolar recruitment maneuvers in patients with complicated thoracic trauma. *Intensive Care Med*. 2011;37 Suppl. 1:S93.
 96. Forfori F, Collareta M, Pratici E, Abramo A, Pescini A, Massimetti G, Giunta F. Haemodynamic effects of a recruitment maneuver in patients with diastolic dysfunction. *Intensive Care Med*. 2011;37 Suppl. 1:S280.
 97. Smetkin AA, Kuzkov VV, Kirov MY, Bjertnaes LJ. Increased extravascular lung water associates with reduced response to alveolar recruitment maneuver in ARDS. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28 Suppl. 48:72-73.

98. Yang G-H, Wang C-Y, Ning R. Effects of high positive end-expiratory pressure combined with recruitment maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome. *Chin Crit Care Med*. 2011;23(1):28-31.
99. Yeremenko AA, Borisov RY, Yegorov VM. Evaluating the effectiveness of 'open lung' maneuver. *Anesteziol Reanimatol*. 2011;3:43-47.
100. Fan E, Checkley W, Stewart TE, Muscedere J, Lesur O, Granton JT et al. Complications from recruitment maneuvers in patients with acute lung injury: secondary analysis from the lung open ventilation study. *Respir Care*. 2012;57(11):1842-1849.
101. Pintado MC, de PR, Trascasa M, Milicua JM, Rogero S, Daguerre M et al. Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. *Respir Care*. 2013;58(9):1416-1423.
102. Kacmarek RM. ARDSnet Protocol vs. OpenLung Approach in ARDS. ClinicalTrials.gov registration number: NCT00431158. 2007 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00431158?term=NCT00431158&rank=1>. Accessed 01 July 2014
103. Barbas CS, de Matos GF, Pincelli MP, da Rosa Borges E, Antunes T, de Barros JM et al. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(1):18–28.

APÊNDICES

Apêndice A - Estratégia busca nas bases de dados eletrônicas

Base de dados: PubMed – MEDLINE

Bloco	Termos	No. citações
Pacientes	#1 (("Acute Lung Injury"[Mesh] OR (Acute Lung Injuries) OR (Lung Injuries, Acute) OR (Lung Injury, Acute)) OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh] OR (Shock Lung) OR (Lung, Shock) OR (ARDS, Human) OR (ARDSs, Human) OR (Human ARDS) OR (Respiratory Distress Syndrome, Acute) OR (Acute Respiratory Distress Syndrome) OR (Adult Respiratory Distress Syndrome) OR (ARDS)) OR ("lung injury") OR ("lung collapse*") OR ("alveoli collapse*"))	48007
Intervenção	#2 (((("Positive-Pressure Respiration"[Mesh] 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 (PEEP) 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 ("recruitment maneuvers")) OR (manoeuv* OR manoeuv* OR manouv*) AND (recruit*)) OR (Recruit*) AND (respirat* OR lung OR pulmon* OR airway*)) OR "Respiration, Artificial"[Mesh] OR (Artificial Respiration) OR (Artificial Respirations) OR (Respirations, Artificial) OR (Ventilation, Mechanical) OR (Mechanical Ventilations) OR (Ventilations, Mechanical) OR (Mechanical Ventilation))	92733
Tipo de estudo	#3 randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	2909904
Resultados	#1 AND #2 AND #3	2200

Base de dados: Web of Science

Bloco	Termos	No. citações
Pacientes	#1 TS=(Acute Lung Injury) OR TS=(Respiratory Distress Syndrome Adult) OR TS=("lung injury") OR TS=("lung collapse*") OR TS=("alveoli collapse*")	36491
Intervenção	#2 TS=(Positive-Pressure Respiration OR Positive Pressure Respiration OR PEEP OR Positive Pressure Ventilation OR Positive End Expiratory Pressure) OR TS=("recruitment maneuvers") OR TS=((manoeuv* OR manoeuv* OR manouv*) AND (recruit*)) OR TS=((Recruit*) AND (respirat* OR lung OR pulmon* OR airway*)) OR TS=(Respiration Artificial OR Mechanical Ventilations)	34141
Tipo de estudo	#3 TS=(randomized controlled trial*) OR TS=(controlled clinical trial) OR TS=(random allocation) OR TS=(double-blind method) OR TS=(single-blind method) OR TS=(clinical trial*) OR TS=(placebo*) OR TS=(comparative study) OR TS=(follow-up studies) OR TS=(evaluation studies)	1631773
Resultados	#1 AND #2 AND #3	895

Base de dados: LILACS

Bloco	Termos	No. citações
Pacientes e Intervenção	(Lesão Pulmonar Aguda OR Lesión Pulmonar Aguda OR Acute Lung Injury OR Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto OR SARA OR Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto OR Respiratory Distress Syndrome Adult OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR Shock Lung OR ARDS OR Respiratory Distress Syndrome Acute) AND (Respiração com Pressão Positiva OR Respiración con Presión Positiva OR Positive-Pressure Respiration OR Positive End-Expiratory Pressure OR PEEP OR recrutamento alveolar OR recruitment maneuver OR reclutamiento alveolar)	5
Resultados		5

Base de dados: CENTRAL

Bloco	Termos	No. citações
Pacientes	#1 MeSH descriptor Acute Lung Injury explode all trees #2 MeSH descriptor Respiratory Distress Syndrome, Adult explode all trees #3 ("lung injury") OR ("lung collapse*") OR ("alveoli collapse*") #4 (#1 OR #2 OR #3)	1308
Intervenção	#5 MeSH descriptor Positive-Pressure Respiration explode all trees #6 ("recruitment maneuvers") #7 (manoeuv* OR manouev* OR manouv*) AND (recruit*) #8 (Recruit*) AND (respirat* OR lung OR pulmon* OR airway*) #9 MeSH descriptor Respiration, Artificial explode all trees #10 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	9130
Tipo de estudo	NA	
Resultados	#4 AND #10	401

Base de dados: CINAHL

Bloco	Termos	No. citações
Pacientes	S1 (lung injury OR lung collapse* OR alveoli collapse* OR Adult Respiratory Distress Syndrome OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR ARDS OR Acute Lung Injury OR Acute Lung Injuries)	7965
Intervenção	S2 (manoeuv* OR manouev* OR manouv*) AND (recruit*) OR (respirat* OR lung OR pulmon* OR airway*) AND (recruit*) OR Respiration, Artificial OR Artificial Respiration OR Mechanical Ventilations OR Positive-Pressure Respiration OR Positive Pressure Respiration OR Positive Pressure Ventilation OR PEEP OR Positive End-Expiratory Pressure)	15067
Tipo de estudo	S3 (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR randomly)	87973
Resultados	S1 AND S2 AND S3	216

Base de dados: SCOPUS

Bloco	Termos	No. citações
Pacientes	1 ((TITLE-ABS-KEY("Acute Lung Injury")) OR (TITLE-ABS-KEY("Respiratory Distress Syndrome Adult")) OR (TITLE-ABS-KEY(("lung injury") OR ("lung collapse*") OR ("alveoli collapse*"))))	46423
Intervenção	2 (("Positive-Pressure respiration") OR (positive pressure respiration) OR (positive pressureventilation) OR ("Positive End Expiratory Pressure")) OR (TITLE-ABS-KEY("recruitment maneuvers")) OR (TITLE-ABS-KEY(((manoeuv* OR (manoeuv*) OR (maneu*) AND (recruit*))) OR (TITLE-ABS-KEY((recruit*) AND ((respirat*) OR (lung) OR (pulmon*) OR (airway*)))) OR (TITLE-ABS-KEY(("Respiration, Artificial") OR ("Mechanical Ventilation") OR ("Artificial Respiration"))))	106567
Tipo de estudo	3 ("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS-KEY("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY("random allocation") OR TITLE-ABS-KEY("clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY("placebo") OR TITLE-ABS-KEY(random*)	2343968
Resultados	#1 AND #2 AND #3	1670

Base de dados: EMBASE

Bloco	Termos	No. citações
Tipo de pacientes	1 ('acute lung injury'/exp AND [embase]/lim OR 'lung injury'/exp OR 'lung collapse'/exp OR 'alveoli collapse' AND [embase]/lim OR 'adult respiratory distress syndrome'/exp AND [embase]/lim)	59577
Intervenção	2 ('recruitment maneuvers' AND [embase]/lim OR manoeuv* OR manouv* OR manouv* AND recruit* AND [embase]/lim OR (recruit* AND (respirat* OR 'lung'/exp OR pulmon* OR airway*) AND [embase]/lim OR 'artificial ventilation'/exp OR (artificial AND 'respiration'/exp) AND [embase]/lim) OR ('positive end expiratory pressure'/exp AND [embase]/lim)	133553
Tipo de estudo	3 ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim OR randomized:ab,ti OR randomized:ab,ti AND [embase]/lim OR placebo:ab,ti AND [embase]/lim OR 'controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim OR random OR randomly:ab,ti AND [embase]/lim OR trial OR trials:ab,ti AND [embase]/lim OR groups:ab,ti AND [embase]/lim OR 'clinical trial'/exp AND [embase]/lim)	2757927
Resultados	#1 AND #2 AND #3	4064

Apêndice B - Formulário para avaliação da elegibilidade e coleta de dados

Recrutamento alveolar na SARA:
Revisão sistemática e metanálise

ID estudo:

Iniciais do revisor:
1ª 2ª última

IDENTIFICAÇÃO

Nº ID (Reference Manager)

Primeiro Autor ou acrônimo do estudo

Ano de publicação

Nome do periódico

AValiação da Elegibilidade

1. Tipo de Estudo

Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado?

Considerar: Ensaio Clínico Aleatório, ECR, RCT.

Excluir: Estudos observacionais, estudos experimentais não randomizados ou série de casos.

Sim

Siga para a próxima questão

Não está claro

Siga para a próxima questão

Não

Excluir

2. Pacientes

Foram incluídos pacientes adultos (≥18 anos) com SARA?

Considerar: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, SDRA, Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS, Lesão Pulmonar Aguda, LPA, Acute Lung Injury, ALI.

Excluir: Estudos que envolveram apenas pacientes com idade <18 anos

Sim

Siga para a próxima questão

Não está claro

Siga para a próxima questão

Não

Excluir

3. Intervenção

Foi avaliado efeito de manobra de recrutamento alveolar versus não recrutamento (ou tratamento padrão)?

Considerar: como manobra de recrutamento alveolar qualquer técnica que envolva aumento transitório da pressão transpulmonar além da pressão utilizada para a ventilação habitual (que deve envolver aumento em qualquer uma das pressões respiratórias, como pressão de platô, pico ou PEEP) e sustentada além do tempo normal do ciclo respiratório. Poderão ser consideradas: Open Lung Approach, OLA; Maximum-stepwise alveolar recruitment; Manobra de recrutamento alveolar máximo; Manobra de recrutamento com PEEPs crescentes; Manobra de recrutamento com CPAP; Manobra de recrutamento com aumento de volume corrente.

Excluir: estudos que avaliaram manobra de recrutamento alveolar no grupo controle.

Sim

Incluir

Não está claro

Entrar em contato com os autores

Não

Excluir

Decisão do Revisor

☐ Incluir

☐ Indeciso

☐ Excluir

Necessita de informações adicionais. Entrar em contato com os autores.

CONFIRMAÇÃO DA ELEGIBILIDADE

(Campo reservado para consenso entre revisores ou após contato com autor, se necessário.)

Decisão Final

☐ Incluir

☐ Excluir

ID estudo:

Iniciais do revisor:
1ª 2ª última

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

☐ Estudo unicêntrico ☐ Estudo multicêntrico Local do estudo e período de inclusão _____

1. Participantes (total)

N Total _____

N com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ _____

*Se disponível, colete dados (incluindo desfechos) sobre a população total e subgrupo de pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$

Critérios elegibilidade _____

2. Grupo experimental

N randomizado _____

Características basais dos pacientes incluídos no grupo experimental

Idade (média±DP) _____	Sexo masculino (n) _____	SARA extra-pulmonar (n) _____
APACHE II (média±DP) _____	APACHE III (média±DP) _____	SARA pulmonar (n) _____
SAPS II (média±DP) _____	SAPS III (média±DP) _____	Tempo VM antes da randomização _____
SOFA (média±DP) _____	LIS (média±DP) _____	
PaO_2 (média±DP) _____	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (média±DP) _____	Complacência (média±DP) _____

2.2 Características da intervenção experimental

Recrutamento Alveolar

Tipo de manobra ☐ CPAP ☐ PCV com incremento de PEEP ☐ VCV ☐ Outro _____

Duração (seg) _____ Pressão Máxima _____ PEEP máxima _____

Esquema de Repetições _____

Notas _____

Ventilação após Recrutamento Alveolar

Modo ☐ PCV ☐ VCV ☐ Outro _____

Método de titulação de PEEP _____

PEEP média após RA _____ VC (meta) _____ Pressão de Platô (meta) _____

Driving Pressure (meta) _____ FR (meta) _____ pH (meta) _____

Método de titulação FiO_2 _____

Desmame _____

Co-intervenções _____

Notas _____

ID estudo:

Iniciais do revisor:
1ª 2ª última

3. Grupo controle

N randomizado _____

Características basais dos pacientes incluídos no grupo controle

Idade (média±DP)	_____	Sexo masculino (n)	_____	SARA extra-pulmonar (n)	_____
APACHE II (média±DP)	_____	APACHE III (média±DP)	_____	SARA pulmonar (n)	_____
SAPS II (média±DP)	_____	SAPS III (média±DP)	_____	Tempo VM antes da randomização	_____
SOFA (média±DP)	_____	LIS (média±DP)	_____		
PaO ₂ (média±DP)	_____	PaO ₂ /FiO ₂ (média±DP)	_____	Complacência (média±DP)	_____

3.2 Características da intervenção controle

Ventilação após Randomização

Modo ☐ PCV ☐ VCV ☐ Outro _____

Método de titulação de PEEP _____

PEEP média após Randomização _____ VC (meta) _____ Pressão de Platô (meta) _____

Driving Pressure (meta) _____ FR (meta) _____ pH (meta) _____

Método de titulação FiO₂ _____

Desmame _____

Co-intervenções _____

Notas _____

Expressar: Idade em anos; APACHE em pontos; SAPS em pontos; SOFA em pontos; Pressão de Platô em cmH₂O; PEEP em cmH₂O; Pressão de Pico em cmH₂O; Volume Corrente em mL; FiO₂ em %; PCO₂ em mmHg; ou conforme especificado na questão.

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

*Desfecho avaliado: _____

1. Geração da sequência de alocação (randomização)

Refere-se ao viés de seleção devido à geração inadequada da sequência de alocação.

☐ Baixo risco de viés ☐ Desconhecido ☐ Alto risco de viés

Critérios para julgamento:

- Baixo risco de viés – a sequência de alocação foi aleatória. Exemplos: uso de tabela de números aleatórios, gerador de números aleatórios por computador, cara ou coroa (jogar moeda), jogo de dados, minimização (que ser executada sem um elemento aleatório, mas é considerada como equivalente à randomização)
- Alto risco de viés - a sequência de alocação teve um componente não-aleatório. Exemplos: sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento, data (ou dia) de admissão, número de registro hospitalar, decisão do investigador, preferência do participante, alocação com base nos resultados de um teste laboratorial
- Desconhecido: Não há informação suficiente que permita o julgamento de "baixo risco" ou "alto risco"

ID estudo:

Iniciais do revisor:
1ª 2ª última

AValiação DO RISCO DE VIÉS (cont.)

2. Manutenção do sigilo da lista de alocação

Refere-se ao viés de seleção devido ao sigilo da sequência de alocação inadequado. Critérios para julgamento:

☐ Baixo risco de viés ☐ Desconhecido ☐ Alto risco de viés

- Baixo risco de viés: Quando participantes ou investigadores não puderam prever, antes da randomização, a intervenção que seria atribuída. Exemplo: alocação central (randomização via Internet, randomização por central telefônica); envelopes sequenciais, numerados, opacos e lacrados.
- Alto risco de viés: Quando participantes ou investigadores puderam prever antes da randomização qual intervenção seria atribuída. Exemplos: tabela ou lista de números aleatórios aberta; envelopes sem segurança adequada (por exemplo, envelopes não selados, não opacos ou não numerados sequencialmente); alternância ou rotatividade de intervenções; data de nascimento; número do registro de caso ou número de registro hospitalar do paciente; qualquer outro
- Desconhecido - Não há informação suficiente que permita o julgamento.

3. Cegamento de avaliadores de desfecho

Refere-se ao viés de "performance" devido ao conhecimento do tratamento alocado (Para o desfecho mortalidade, a ausência de cegamento dos avaliadores de desfecho provavelmente não introduz viés). Critérios para julgamento:

☐ Baixo risco de viés ☐ Desconhecido ☐ Alto risco de viés

- Baixo risco de viés: houve cegamento dos avaliadores de desfecho; não houve cegamento, mas a ausência de cegamento provavelmente não influenciou na avaliação do desfecho.
- Alto risco de viés: não houve cegamento e a ausência de cegamento provavelmente influenciou na avaliação do desfecho.
- Desconhecido: Não há informação suficiente que permita o julgamento.

4. Dados incompletos de desfechos

Refere-se ao viés relacionado à perda de seguimento ou não completude de dados relacionados ao desfecho. Critérios para julgamento:

☐ Baixo risco de viés ☐ Desconhecido ☐ Alto risco de viés

- Baixo risco de viés: Quando o estudo descreveu qualquer um dos seguintes: Dados sobre o desfecho de interesse estavam completos; Número de pacientes randomizados e número de pacientes analisados foram iguais; A razão para a falta de dados sobre o desfecho pouco provavelmente estava relacionada ao verdadeiro resultado; Falta de dados sobre desfecho foi equilibrada nos dois grupos de tratamento, com razões semelhantes para a falta dos dados; A proporção de dados faltantes em comparação com risco de eventos observado não foi suficiente para exercer impacto clinicamente relevante na estimativa de efeito de intervenção; Os dados em falta foram imputados usando métodos apropriados.
- Alto risco de viés: Quando o estudo descreveu qualquer um dos seguintes: Razões para a falta de dados sobre o desfecho provavelmente estava relacionada ao verdadeiro resultado, com desequilíbrio entre os números faltantes ou com razões diferentes para a falta dos dados entre os grupos; A proporção de dados faltantes em comparação ao risco de eventos observado foi suficiente para exercer impacto clinicamente relevante na estimativa de efeito da intervenção; Análise por protocolo, com substancial troca de pacientes de grupo de intervenção em relação àquele originalmente alocado; Método de imputação de dados inadequado (imputação simples).
- Desconhecido: Não há informação suficiente que permita o julgamento.

5. Publicação seletiva de desfechos

Refere-se ao viés devido à publicação seletiva dos resultados. Critérios para julgamento:

☐ Baixo risco de viés ☐ Desconhecido ☐ Alto risco de viés

- Baixo risco de viés: O protocolo do estudo estava disponível e os desfechos do estudo de interesse da revisão foram definidos a priori; O protocolo do estudo não estava disponível, mas está claro que os resultados publicados incluem todos os desfechos esperados, incluindo aqueles que foram definidos a priori.
- Alto risco de viés: Nem todos os desfechos definidos a priori foram publicados; Um ou mais desfechos primários foi apresentado por meio de medidas, métodos de análise ou subconjuntos dos dados que não foram definidos a priori; Um ou mais desfechos primários não foram definidos a priori (a menos que a justificativa esteja clara como, por exemplo, a ocorrência de um efeito adverso inesperado); O estudo não apresentou um desfecho chave, esperado para um estudo dessa natureza (ventilação mecânica em pacientes com SARA).
- Desconhecido: Não há informação suficiente que permita o julgamento.

6. Interrupção precoce por benefício

Refere-se ao viés por superestimação do efeito do tratamento nos estudos interrompidos precocemente por benefício. Critérios para julgamento:

☐ Baixo risco de viés ☐ Desconhecido ☐ Alto risco de viés

- Baixo risco de viés: Quando o estudo não foi interrompido. O protocolo do estudo ou registro em base apropriada estava disponível e o tamanho de amostra calculado a priori foi atingido. Estudos interrompidos precocemente por problemas de recrutamento ou outras razões logísticas independentes dos resultados de análises estatísticas também foram considerados como de baixo risco de viés.
- Alto risco de viés: Quando o estudo foi interrompido precocemente devido ao resultado de análise interina demonstrando benefício do tratamento experimental em comparação ao controle;
- Desconhecido: Não há informação suficiente que permita o julgamento.

ID estudo:

Iniciais do revisor:
1ª 2ª última

DESFECHOS

Tempo máximo de seguimento (dias): _____ Tempo "médio" de seguimento (dias): _____ ☐ média±DP
☐ mediana±IQR

1. Mortalidade

Tempo de seguimento para avaliação deste desfecho (dias): _____

	Óbitos na UTI (n/N)	Óbitos no Hospital (n/N)	Óbitos em 28 dias (n/N)	Óbitos em outro tempo de seguimento (n/N)*	Observações
Intervenção					
Controle					

N=Pacientes incluídos na análise deste desfecho; n=pacientes que apresentaram desfecho; *Indicar em observações se utilizado outro tempo de seguimento.

2. Tempo de Internação

☐ média±DP ☐ mediana±IQR

	Tempo de UTI	Tempo de hospitalização	Tempo de VM	Dias livres de VM em 28 dias**	Observações
Intervenção					
Controle					

**Indicar em observações se utilizado outro tempo de seguimento.

3. Barotrauma

Tempo de seguimento para avaliação deste desfecho (dias): _____

Definição de barotrauma _____

	Qualquer Barotrauma (n/N)	Pneumotórax (n/N)	Outro (n/N)	Tempo médio desde randomização (min)	Observações
Intervenção					
Controle					

N=Pacientes incluídos na análise deste desfecho; n=pacientes que apresentaram desfecho.

4. Terapias de resgate

Tempo de seguimento para avaliação deste desfecho (dias): _____

	Posição prona (n/N)	Óxido nítrico (n/N)	Ventilação de alta frequência (n/N)	ECMO (n/N)	Recrutamento alveolar (n/N)	Observações
Intervenção						
Controle						

N=Pacientes incluídos na análise deste desfecho; n=pacientes que apresentaram desfecho.

5. Eventos adversos

	Hipotensão (n/N)	Bradicardia (n/N)	Taquicardia (n/N)	Arritmia (n/N)	Acidose respiratória grave (n/N)*	Observações
Intervenção						
Controle						

N=Pacientes incluídos na análise deste desfecho; n=pacientes que apresentaram desfecho.

Definição de acidose respiratória grave: _____

6. Outros eventos adversos (descreva todos os relevantes)

Apêndice C – Artigo publicado

Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1227-40

**Effects of Alveolar Recruitment Maneuvers on Clinical Outcomes in
Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome:
A Systematic Review and Meta-analysis**

Running title: Alveolar Recruitment Maneuvers for ARDS

Erica Aranha Suzumura^{1,2}, Mabel Figueiró¹, Karina Normilio-Silva^{1,2}, Lúgia Laranjeira¹, Claudia Oliveira¹, Anna Maria Buehler¹, Diogo Bugano¹, Marcelo Britto Passos Amato², Carlos Roberto Ribeiro Carvalho², Otavio Berwanger¹, Alexandre Biasi Cavalcanti^{1,2}

¹ Research Institute, Hospital do Coração – HCor, São Paulo, Brazil

² Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Corresponding author:

Erica Aranha Suzumura

Research Institute, Hospital do Coração – HCor, São Paulo, Brazil

Rua Abílio Soares 250, 12º andar

CEP: 04005-000 - São Paulo, SP, Brazil

Phone: +55 (11) 3053 6611 EXT: 8201; FAX: +55 (11) 3886 4695

esuzumura@yahoo.com.br

ABSTRACT

Purpose: To assess the effects of alveolar recruitment maneuvers (ARMs) on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Methods: We searched MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, CENTRAL, Scopus, and Web of Science (from inception to July 2014) for randomized controlled trials (RCTs) evaluating the effects of ARMs *versus* no ARMs in adults with ARDS. We placed no language restriction on our search. Four teams of two reviewers independently assessed eligibility and risk of bias and extracted data from the included trials. We pooled data using random-effects model. We used trial sequential analysis (TSA) to establish monitoring boundaries to limit global type I error due to repetitive testing for our primary outcome (in-hospital mortality). We rated the quality of evidence using the GRADE system.

Results: We included 10 RCTs (1594 patients, 612 events). The meta-analysis assessing the effect of ARMs on in-hospital mortality showed a risk ratio (RR) of 0.84 (95%CI 0.74–0.95; $I^2=0\%$), although quality of evidence was considered low due to the risk of bias in the included trials and indirectness of evidence, that is, ARMs were usually conducted along with other ventilatory interventions that may affect the outcome of interest. There were no differences in the rates of barotrauma (RR 1.11, 95%CI 0.78–1.57; $I^2=0\%$) or need for rescue therapies (RR 0.76, 95%CI 0.41–1.40; $I^2=56\%$). Most trials found no difference between groups regarding the duration of mechanical ventilation, length of stay in ICU and in hospital. The TSA showed that the available evidence of the effect of ARMs on in-hospital mortality is precise when considering a type I error of 5% but not when considering a type I error of 1%.

Conclusions: Although ARMs may decrease mortality of patients with ARDS without increasing the risk for major adverse events, the current evidence is not definitive. Large-scale ongoing trials addressing this question may better inform clinical practice.

Key Words: Acute Respiratory Distress Syndrome; Recruitment Maneuver; Mechanical Ventilation; Systematic Review; Meta-analysis; Randomized.

INTRODUCTION

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) represents a serious problem in critically ill patients, being associated with in-hospital mortality between 33% and 52% [1-3]. Although mechanical ventilation provides essential life support, it can worsen lung injury by regional alveolar overdistention, cyclic alveolar collapse with shearing (atelectrauma), and failure to re-open collapsed alveolar units [4-6].

Atelectrauma plays a major role in ARDS [7] and may be a contributor to mortality [8]. In this sense, the opening of collapsed lung tissue by alveolar recruitment maneuvers (ARMs) through the transient raising of transpulmonary pressure to levels higher than achieved during tidal ventilation [9] and preventing further collapse by using PEEP may prevent atelectrauma. However, the application of ARMs on clinical practice remains controversial because they increase intrathoracic pressure, reduce venous return, and may increase risk of barotrauma.

Previous randomized controlled trials (RCTs) and systematic reviews were inconclusive regarding the effects of ARMs on survival, length of mechanical ventilation, or hospital stay of ARDS patients [10-13]. However, a new appraisal of the current evidence on ARMs for ARDS is needed, as other trials have been completed since these reviews were published. We, therefore, conducted a systematic review and meta-analysis of RCTs to assess the effect of the ARMs on mortality and other clinical outcomes in patients with ARDS. We presented part of our data as a poster in an international scientific meeting [14].

METHODS

We followed the recommendations of the Cochrane handbook for systematic reviews of interventions and the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) during the design, implementation and reporting of this study [15, 16]. Our protocol was approved by the Research Ethics Committee of São Paulo University on 29/Aug/2013 (supplementary material).

Data Sources and Searches

We searched the following electronic databases (from inception to 01/Jul/2014): MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Scopus, and Web of Science. We placed no language restrictions, and we used controlled vocabulary whenever possible (MeSH term for MEDLINE and CENTRAL; EMTREE for EMBASE). We used keywords and their synonyms to sensitize the search and applied standard filters for the identification of RCTs. We adapted our MEDLINE search strategy for use with other electronic databases (see terms used in eTable 1 in the supplementary material).

Additionally, we hand-searched the reference lists of the included studies to identify other relevant trials. Finally, we attempted to identify unpublished or ongoing trials by contacting experts in the field and by searching clinical trial registries (ClinicalTrials.gov and ISRCTN).

Study Selection

We included RCTs that have assessed clinical effects of ARMs compared to no recruitment maneuvers in adult patients with ARDS. The ARM could have been applied as an isolated intervention or as part of a ventilation package. However, we did not include trials that applied different tidal volumes between groups because low tidal volume has a proven beneficial effect on mortality [17, 18]. We excluded observational studies and trials that enrolled exclusively patients with barotrauma. We also excluded randomized cross-over trials, as there may have been carry-over effects, which may have led to a bias on the effect of ARMs on clinical outcomes.

We defined an ARM as any technique that transiently increased the alveolar pressure above those of regular tidal ventilation, including but not limited to maneuvers involving sustained inflation, stepwise increase of PEEP, increase in tidal volume or controlled pressure, and extended sigh maneuvers.

Four teams of two reviewers (EAS teamed with KNS, LL, AMB, and DB) independently screened all retrieved citations by reviewing titles and abstracts.

If at least one of the authors considered a citation potentially eligible, the full text was obtained. Then, four teams of two reviewers independently evaluated full-text manuscripts for eligibility using a standardized form (supplementary material). Duplicate publications or sub-studies of included trials were listed under the primary reference, as they may have provided additional relevant information that was not available in the original publication. We resolved any disagreement within each team by third-party adjudication.

Data Extraction and Risk of Bias Assessment

Four teams of two reviewers independently extracted clinical data and assessed the risk of bias. We resolved any disagreement by consensus or third-party adjudication. We requested any further information required from the original authors by e-mail.

We extracted the following data from the included studies: study location, enrollment period, sample size, inclusion and exclusion criteria, baseline characteristics of the included patients, details of the experimental intervention (type and frequency of ARM, method to adjust PEEP after ARM and maintenance ventilation), details of control intervention, length of follow-up, and clinical outcomes.

We assessed the risk of bias of the included studies for our primary outcome on a domain-based evaluation [15]. The domains assessed in this review were: random sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and early stopping for benefit. We did not assess the domains related to blinding of personnel, patients, or outcome assessors for the following reasons: 1) due to the nature of intervention, it is not feasible to blind investigators and healthcare personnel to group allocation; 2) we assumed that participants were unaware of group allocation because they were critically ill or generally sedated, and consent for participation in the study was given by the next of kin; 3) blinding of outcome assessors would not introduce a differential detection bias because the primary outcome assessed was mortality. For the remaining domains, we indicated “low risk of bias”, “high risk of bias”, or “unclear”. We considered trials with “lower risk of bias” those at low risk of bias in all domains assessed.

Outcomes

The primary outcome was in-hospital, all-cause mortality. If the authors did not report in-hospital mortality, we considered data at the maximum follow-up period reported. Secondary outcomes were as follows: barotrauma (pneumothorax, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, or pneumatocele), the need for rescue therapies (prone position, nitric oxide, high frequency oscillatory ventilation, or extra-corporeal membrane oxygenation), the duration of mechanical ventilation (expressed as days free of mechanical ventilation from randomization to day 28 and mean or median days of mechanical ventilation), ICU and hospital length of stay, and other adverse events.

Data Synthesis and Analysis

We presented the risk ratios (RRs) and their respective 95% confidence intervals (CIs) for the binary outcomes of each trial. We performed meta-analysis using the Mantel-Haenszel random effects model. For continuous outcomes, we presented the mean or median and their standard deviations (SDs) or interquartile ranges (IQRs), respectively. We conducted three pre-specified subgroup analyses for the primary outcome: 1) trials with higher risk of bias *versus* trials with lower risk of bias; 2) adjusted PEEP levels after ARM in the experimental group *versus* similar PEEP levels in both groups; and 3) ARM achieving peak pressure $\leq 40\text{cmH}_2\text{O}$ *versus* ARM achieving peak pressure $>40\text{cmH}_2\text{O}$. We assessed statistical heterogeneity across trials or subgroups using the Cochrane's chi-squared test [15], and we used the Higgins' inconsistency test (I^2) to quantify the percentage of the variability in effect estimates that is due to heterogeneity rather than chance. We considered $I^2 \leq 25\%$ as low heterogeneity and $\geq 75\%$ as high [19]. We analyzed the probability of publication bias by funnel plot and considered plot asymmetry as suggestive of reporting bias. We tested for plot asymmetry using Egger's test [20, 21]. We conducted the analyses using the Review Manager Version 5.2 (Cochrane IMS, Oxford, UK) and STATA 11.0 (Stata, College Station, Texas, USA).

The event size needed for a very precise meta-analysis is at least as large as that for a single optimally powered randomized controlled trial, so we

calculated the optimal event size requirement for our meta-analysis considering a mortality rate of 36% in the control group [3], relative risk reduction of 20%, 90% of power, and a type I error of 5%. We established the relative risk reduction as 20% to calculate the optimal event size in order to have adequate power to detect even a small but clinically important effect, furthermore, this is the typical effect size observed in intensive care studies [17, 22]. Thus, the observation of at least 575 events would be needed. We did a formal trial sequential analysis (TSA) [23] by using the optimal event size to help to construct sequential monitoring boundaries for our meta-analysis, analogous to interim monitoring in a randomized controlled trial. We established boundaries limiting the global type I error to 5%. As a sensitivity assessment, we also conducted TSA considering a more strict type I error of 1%. This more conservative approach may be appropriate for meta-analysis of small trials [24]. We used TSA software Version 0.9 Beta (Copenhagen Trial Unit, Copenhagen, Denmark).

Quality of Meta-analysis Evidence

We classified the quality of evidence generated by this meta-analysis as high, moderate, low, or very low according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system [25]. The quality of evidence indicates our confidence that the evidence generated by the meta-analysis is definitive. According to the GRADE system, a precise result (associated with low random error or a small P value) is necessary but not the only criteria for an evidence to be of high quality. The level of evidence of the meta-analysis was initially set as high and was downgraded when any of those were present: high risk of bias, imprecision of estimates of effect, indirectness of evidence, inconsistency, or evidence of reporting bias. An evidence at 'high risk of bias' means that most of the included trials showed high risk of bias in at least one domain assessed. 'Imprecision' of estimates of effect indicates that there was a non-acceptable random error in the estimate of effect generated by the meta-analysis. 'Indirectness' of evidence occurs when there were differences between the population, intervention, comparator, and outcome of interest, and those included in the relevant studies. That is, there is

‘indirectness’ if the review question was not directly addressed by the available evidence. ‘Inconsistency’ indicates that the result of the individual trials were different from each other. Finally, ‘reporting bias’ occurs when investigators failed to report studies (typically those that show no effect), or outcomes (typically those that may be harmful or for which no effect was observed). We used the GRADEpro version 3.6 (GRADE Working Group).

RESULTS

Our search strategy identified 9451 citations, from which 3279 were duplicates (Fig. 1). After title and abstract screening, we selected the full-text version of 56 relevant citations for a thorough analysis. Thereafter, we excluded 47 of these for the reasons listed in the Fig. 1 (details are in eTable 2 in supplementary material). Before excluding the five trials that did not report clinical outcomes, we contacted authors to obtain missing data but obtained no response. In addition, we identified one unpublished trial through contact with experts and obtained data regarding our primary outcome in a conference presented by the authors [26]. As a result, we included 10 trials involving a total of 1594 participants [11, 26-34].

Fig. 1 Study search and selection processes

Characteristics of Included Trials

The included trials were published between 2003 and 2011. Two trials were published in Chinese [29, 30]. The sample size ranged from 17 to 985 patients. The characteristics of the trials are listed in Table 1.

Table 1 Characteristics of Included Trials

Author, Year	Eligibility	Group	N	Type of ARM	Method to adjust PEEP	Mean PEEP after ARM/randomization*	Mode, VT and plateau pressure management
Lim 2003 [27]	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg for <7 days	ARM	20	Stepwise increase of PEEP (from 10 to 30 cmH ₂ O) with a simultaneous decrease of VT (from 8 to 2 mL/kg), high pressure limit at 40 cmH ₂ O, twice with a 1-min interval, which took 7 min total	PEEP set at 15 cmH ₂ O for all patients	15 cmH ₂ O	VCV, VT 8 mL/kg of PBW, RR 20/min, I:E ratio of 1:1, including a pause of 20%
		Control	8	NA	Similar to experimental group	15 cmH ₂ O	Similar to experimental group
Park 2003 [28]	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg for < 2 days	ARM	11	CPAP 30-35 cmH ₂ O for 30 seconds, twice daily	PEEP was set before ARM performing stepwise increase from 8 to 15 cmH ₂ O (in increments of 2 cmH ₂ O) and set based on best oxygenation. PEEP was kept after ARM	10.4 ± 1.2 cmH ₂ O	VCV, VT 6 mL/kg of PBW, RR 20-25/min. FiO ₂ was kept to a minimum as long as PaO ₂ > 60mmHg and SaO ₂ > 90%
		Control	6	NA	Similar to experimental group	8.2 ± 2.8 cmH ₂ O	Similar to experimental group
Long 2006 [29]	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg for < 24 hours	ARM	16	Not stated	PEEP was set daily based on P-V curve variation	11 ± 2 cmH ₂ O	VT also set daily based on P-V curve variation
		Control	14	NA	According to ARDSNet high PEEP table [†]	16 ± 3 cmH ₂ O	VCV, VT 6mL/kg of PBW, plateau pressure ≤ 30 cmH ₂ O (if plateau pressure > 30 cmH ₂ O VT was reduced 1 mL/kg until 4 mL/kg), initial RR15/min
Wang 2007 [30]	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg	ARM	14	CPAP 35 cmH ₂ O for 35 seconds after suctioning	According to ARDSNet table [‡]	9.8 ± 1.0 cmH ₂ O	BiPAP mode ventilation, inspiratory pressure

							adjusted to VT 6 ± 0.5 mL/kg of PBW, targeted driving pressure ≤ 20 cmH ₂ O with allowances if VT < 4mL/kg, initial RR rate 8-10/min, pH goal > 7.15
		Control	14	NA	According to ARDSNet table [‡]	11.6 ± 1.2 cmH ₂ O	VCV, VT 6 mL/kg of PBW, RR 12-20/min, pH goal > 7.15, I:E ratio of 1:1 to 1.5, plateau pressure 25-30 cmH ₂ O
Meade 2008 [11]	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 250mmHg	ARM	476	CPAP 40 cmH ₂ O for 40 seconds after ventilator disconnection, up to four times daily, until FiO ₂ was ≤ 0.4	Standardized PEEP/FiO ₂ table to PaO ₂ 55-80 mmHg or SaO ₂ 88-93%, with higher PEEP levels than the control group	15.6 ± 3.9 cmH ₂ O	PCV, plateau pressure ≤ 40 cmH ₂ O, VT 6 mL/kg of PBW (with allowances for 4-8 mL/kg), pH goal ≥ 7.30, RR ≤ 35/min
		Control	509	NA	According to ARDSNet table [‡]	10.1 ± 3.0 cmH ₂ O	VCV, plateau pressure ≤ 30 cmH ₂ O; VT, pH goal and RR similar to experimental group
Huh 2009 [31]	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg	ARM	31	Stepwise increase of PEEP (15, 20 and 25 cmH ₂ O) with VT decreased by 25% each step and high pressure limit at 55 cmH ₂ O. The inverse order was applied in the decremental phase. The maneuver was repeated but in the decremental phase PEEP was decreased in steps of 1cmH ₂ O from 20 cmH ₂ O. Total duration of the ARM	Decremental PEEP titration: in the decremental phase of the second ARM, PEEP was set 2 cmH ₂ O above the PEEP that leads to 2% drop in SpO ₂ or drop of static compliance	Not stated, however, authors stated that was higher than the control	PCV, other adjustments not stated

				was 15-20 min. Maneuver was repeated once a day or when ventilator was disconnected or if FiO_2 requirement was increasing, for one week			
		Control	30	NA	According to ARDSNet table [‡]	Not stated	VCV, plateau pressure ≤ 30 cmH ₂ O, VT ≤ 6 mL/kg of PBW with allowances of up to 8 mL/kg if pH < 7.2
Xi 2010 [32]	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg at $\text{FiO}_2 1.0$ and PEEP ≥ 10 cmH ₂ O	ARM	67	CPAP 40 cmH ₂ O for 40 seconds and $\text{FiO}_2 1.0$, every eight hours for the first five days	PEEP to obtain SaO_2 of 90%–95% or PaO_2 of 60–80 mmHg, with $\text{FiO}_2 \leq 0.60$	10.5 ± 3.2 cmH ₂ O	VCV or PCV, VT 6–8 mL/kg of PBW, plateau pressure ≤ 30 cmH ₂ O, RR ≤ 35 /min to maintain $\text{PaCO}_2 45$ –50 mmHg or pH of 7.30–7.45
		Control	58	NA	Similar to experimental group	9.8 ± 2.3 cmH ₂ O	Similar to experimental group
Hodgson 2011 [33]	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg	ARM	10	Staircase increase of PEEP (20, 30 and 40 cmH ₂ O) with PC 15 cmH ₂ O, once a day until readiness for weaning. When $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ or ventilator disconnections PEEP was transiently elevated to 40 cmH ₂ O with PC 15 cmH ₂ O for 1 min	Decremental PEEP titration reducing from 25 to 15 every 30 seconds until a decrease in $\text{SaO}_2 \geq 1\%$. PEEP was then increased to 40 cmH ₂ O for one minute. Optimal PEEP was 2.5 cmH ₂ O above the derecruitment point	17.4 ± 3.2 cmH ₂ O	PCV, plateau pressure ≤ 30 cmH ₂ O, PC adjusted to VT ≤ 6 mL/kg of PBW, FiO_2 adjusted to $\text{SpO}_2 90$ –92%. Acidosis was treated if pH ≤ 7.15 by increasing RR (max 38/min)
		Control	10	NA	According to ARDSNet table [‡]	11.6 ± 3.2 cmH ₂ O	VCV, plateau pressure ≤ 30 cmH ₂ O, VT ≤ 6 mL/kg of PBW. Acidosis (pH < 7.3) was actively managed by increasing minute ventilation

Liu 2011 [34]	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 250 mmHg At FiO ₂ ≥ 0.5 and PEEP ≥ 10 cmH ₂ O	ARM	50	PEEP 35 cmH ₂ O, PC 15 cmH ₂ O for 2min	PEEP was set at 2 cmH ₂ O above the closing pressure. No further details were given	Not stated	Lung protective ventilator strategy (no further information was given)
		Control	50	NA	Lung protective ventilator strategy (no further information was given)	Not stated	Similar to experimental group
Kacmarek 2014 [26]	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg At FiO ₂ ≥ 0.5 and PEEP ≥ 10 cmH ₂ O	ARM	99	Staircase increase of PEEP, achieving 35 to 45 cmH ₂ O, with PC to a peak pressure between 50 and 60 cmH ₂ O depending on patient's response	Decremental PEEP titration in VCV, reducing from 25 cmH ₂ O (reducing 2 cmH ₂ O every 3 min). Optimal PEEP was set 3 cmH ₂ O above the PEEP at which best dynamic compliance was observed	15.8 ± 3.8 cmH ₂ O	PCV, peak pressure ≤ 30 cmH ₂ O to a VT 3-5 mL/kg of PBW, RR ≤ 35/min to PaCO ₂ 40-50 (peak pressure can be > 30 cmH ₂ O if pH <7.0)
		Control	101	NA	According to ARDSNet table [‡]	11.6 ± 2.5 cmH ₂ O	VCV, plateau pressure ≤ 30 cmH ₂ O, VT 6 mL/kg PBW (with allowance if pH < 7.15), RR ≤ 35/min to maintain arterial pH of 7.30–7.45, I:E ratio 1:1-1:3

N Number of patients, *ARM* alveolar recruitment maneuver, *PEEP* positive end-expiratory pressure, *VT* tidal volume, *PaO₂/FiO₂* partial pressure of oxygen in arterial blood / fraction inspired oxygen, *VCV* volume-controlled ventilation, *PBW* predicted body weight, *RR* respiratory rate, *I:E* inspiratory:expiratory, *NA* not applicable, *CPAP* continuous positive airway pressure, *SaO₂* arterial oxygen saturation, *P-V* pressure-volume, *ARDSNet* The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, *BiPAP* Bilevel Positive Airway Pressure, *PCV* pressure-controlled ventilation, *SpO₂* peripheral oxygen saturation, *PaCO₂* partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, *PC* pressure controlled

*Mean PEEP after ARM in the experimental group or mean PEEP after randomization in the control group

[†] ARDSNet high PEEP table used in the experimental group of the trial conducted by Brower et al [18]

[‡] ARDSNet low PEEP table used in the control group of the trial conducted by Brower et al [18]

All included trials defined ARDS according to the American-European consensus conference (AECC) criteria [35]. Although two trials have enrolled patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250\text{mmHg}$ (that is, patients with Acute Lung Injury, according to the AECC definition), most of the patients at these trials had $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ at inclusion (85% of patients in the trial conducted by Meade et al. [11] and 91% in the trial conducted by Liu et al. [34]).

The ARMs were different in type, duration, and intensity across the studies: four trials assessed the effect of sustained inflation [11, 28, 30, 32], two studies performed ARM by stepwise increase of PEEP with constant driving pressure [26, 33], two used stepwise increase of PEEP with stepwise decrease of tidal volume [27, 31], and one trial performed one-step increase of PEEP keeping the driving pressure at $15\text{cmH}_2\text{O}$ [34]. The type of ARM was not clearly stated in one trial [29]. Four trials adjusted PEEP levels after ARM in the experimental group [11, 26, 31, 33], and six trials used the same PEEP levels in both groups [27-30, 32, 34]. One trial evaluated the effect of ARM on patients already receiving nitric oxide therapy [28]. In one trial, patients in both groups received the same ventilator settings and co-interventions, allowing the assessment of the effects of ARMs alone [32]. Lim et al. also used the same ventilator settings; however, more patients in the experimental group were managed in prone position [27].

Risk of Bias

Three trials were considered as at lower risk of bias because they showed low risk of bias in all of the domains assessed [11, 26, 33]. In four trials, the generations of the randomization list and the allocation concealment were adequate [11, 26, 32, 33]. In one trial, the allocation list was not concealed [30]. The remaining five trials did not provide information about the randomization method or allocation concealment. Outcome data regarding mortality was complete in seven trials [26-30, 33, 34]. In one trial, two out of 985 patients were not included in the analysis [11]. We classified two trials as at high risk of attrition bias because of post-randomization exclusions [31, 32]. In the trial by Huh et al., one patient from the experimental group and three in the control group were excluded due to low blood pressure [31]. In the study by Xi et al., 12

patients in the experimental group and three in the control group were excluded because they did not adhere to the study protocol [32]. None of the trials were stopped early for benefit (eTable 3 in supplementary material).

Primary Outcome

We included 10 trials [11, 26-34] in the meta-analysis assessing the effect of ARM on mortality of patients with ARDS (Fig. 2). In-hospital mortality was 36% in the ARM group and 42% in the control group (RR 0.84, 95%CI 0.74–0.95; $I^2 = 0\%$). The total number of deaths was 612, which is greater than the optimal event size (575 events). That is, the TSA indicates an overall type I error lower than 5% for the meta-analysis result. Conversely, considering a more conservative type I error of 1%, the amount of events is insufficient, and the cumulative meta-analysis did not cross the efficacy-monitoring boundary (Fig. 3).

The funnel plot was visually asymmetric ($P=0.055$). Although not statistically significant, it suggests that publication bias or bias associated with smaller trials may be an issue (eFig. 1 in supplementary material).

Secondary Outcomes

The effects of ARMs on secondary outcomes are presented in Fig. 2. Recruitment maneuvers were not associated with an increased risk of barotrauma (RR 1.11, 95%CI 0.78–1.57; $I^2 = 0\%$). Length of mechanical ventilation and ICU and in-hospital stay were reported using different metrics among trials; thus, we did not conduct a meta-analysis. Most of the trials showed no difference in the length of mechanical ventilation and ICU or in-hospital stay between groups (Table 2). There was no difference in the rates of severe hypoxemia requiring rescue therapies between groups (RR 0.76, 95%CI 0.41-1.40; $I^2 = 56\%$). The most commonly observed adverse effects after ARM were transient hypotension and desaturation (eTable 4 in supplementary material).

Effect on in-hospital mortality

Effect on barotrauma

Effect on severe hypoxemia requiring rescue therapies

Figure 2 – Forest plots showing the effects of alveolar recruitment maneuvers (ARMs) on clinical outcomes of patients with ARDS

Fig. 3 Trial Sequential Analysis assessing the effect of ARMs on in-hospital mortality. Cumulative meta-analysis with 612 in-hospital deaths (blue line) crossed the efficacy monitoring boundary for the primary outcome, that is, overall type I error is lower than 5% (purple line). Considering a global type I error of 1%, the cumulative meta-analysis did not cross the efficacy monitoring boundary and the optimal event size of 814 (green line) was not reached. *Optimal event size* is the event size needed for a very precise meta-analysis (which is at least as large as that for a single optimally powered randomized controlled trial)

Table 2 Duration of mechanical ventilation, length of ICU and in-hospital stay

Author, Year	ARM group	Control group	P
Duration of mechanical ventilation			
Wang 2007 [30]	14 (3)	19 (3)	<0.01
Huh 2009 [31]	19.8 (2.7)	15.2 (16.62)	0.38
Liu 2011 [34]	9 [7 – 12]	15 [10 – 24]	0.004
Hodgson 2011 [33]	7.5 [3.6 – 12.4]	14.2 [5.4 – 14.6]	0.13
Xi 2010 [32]*	10.8 (10.1)	7.4 (10)	0.08
Length of ICU stay			
Wang 2007 [30]	5 (26)	5 (19)	1.00
Huh 2009 [31]	25.1 (30.67)	21.4 (27.54)	0.64
Xi 2010 [32]	22.5 (22.2)	19.8 (24.8)	0.06
Meade 2008 [11]	13 [8 – 23]	13 [9 – 23]	0.96
Liu 2011 [34]	10 [7 – 14]	16 [11 – 29]	0.005
Hodgson 2011 [33]	9.9 [5.6 – 14.8]	16.0 [8.1 – 19.3]	0.19
Long 2006 [29] [†]	11 [5 – 16]	3 [0 – 8]	<0.05
Length of hospital stay			
Xi 2010 [32]	43.2 (45.6)	33.2 (34)	0.12
Meade 2008 [11]	28 [17 – 48]	29 [16 – 51]	0.96
Hodgson 2011 [33]	17.9 [13.7 – 34.5]	24.7 [20.5 – 39.8]	0.16

ARM alveolar recruitment maneuver

Data presented as mean days (SD) or median days [interquartile range]

*Days-free of mechanical ventilation in 28-days

[†]Days-free of ICU in 28-days

Subgroup Analyses

Pooled analysis of the trials with lower risk of bias showed a smaller effect on mortality (RR 0.90, 95%CI 0.78 – 1.04; $I^2=0\%$) than the pooled analysis of trials with higher risk of bias (RR 0.72, 95%CI 0.58 – 0.89; $I^2=0\%$); P-value for subgroup differences was 0.09 (Fig. 4). The effect of ARM on mortality on the subgroup of trials that adjusted PEEP after ARM in the experimental group was less pronounced (RR 0.89; 95%CI 0.78 - 1.03; $I^2=0\%$) than in the subgroup with similar PEEP levels (RR 0.69; 95%CI 0.54 – 0.88; $I^2=0\%$); P-value for subgroup differences was 0.07 (eFig. 2 in supplementary material). The effect of ARM on mortality was similar on the subgroup of studies whose ARM reached a peak pressure $\leq 40\text{cmH}_2\text{O}$ (RR 0.83, 95%CI 0.71 – 0.97;

$I^2 = 6\%$) compared to the subgroup with peak pressure $>40\text{cmH}_2\text{O}$ (RR 0.85, 95%CI 0.65 – 1.12; $I^2 = 0\%$); P for subgroup differences was 0.84 (eFig. 3 in supplementary material).

Subgroup 1 Trials with lower risk of bias *versus* trials with higher risk of bias

Fig. 4 Forest plot showing the effect of alveolar recruitment maneuvers (ARMs) on in-hospital mortality for the subgroup of trials with lower risk of bias *versus* trials with higher risk of bias

Quality of the Meta-analysis Evidence

We classified the quality of evidence generated by the meta-analysis for the primary outcome as low. The reasons for downgrading the quality of evidence were the risk of bias of the included studies and the indirectness of evidence. We considered that the current evidence was indirect because most of the trials assessed ARM as part of a ventilatory package, with differences in other variables beyond ARM and not as an isolated intervention. Furthermore, publication bias and imprecision of estimate of effect could not be completely ruled out.

DISCUSSION

Our systematic review suggests that ARMs were associated with lower mortality in patients with ARDS. The difference in mortality was approximately 6%, suggesting that for every 17 patients with moderate to severe ARDS treated with ARM, one in-hospital fatal event was prevented. Although fewer patients who received ARMs received rescue therapies for refractory hypoxemia, this benefit was not statistically significant. Furthermore, ARMs were not associated with an increase in the risk of barotrauma. Most trials showed no differences between the groups in the length of mechanical ventilation and ICU or in-hospital stay, and other adverse events seemed to be transient and self-limited. Additionally, most patients (90%) included in the primary studies had moderate-severe ARDS according to the Berlin definition, which is $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ [36]. In this sense, we believe that the result of our primary analysis is applicable to patients with moderate-severe ARDS.

The reduction of atelectrauma is the mechanism that possibly mediates the beneficial effect of ARMs on mortality. Accordingly, experimental and clinical evidence suggest that it is important to adjust PEEP after ARM in order to maintain alveoli opening [37-39]. Conversely, performing ARM and returning to previous PEEP causes transient alveoli distention with no prolonged benefit [12, 40]. However, in our subgroup analysis, the effect was not different between the subgroup that adjusted PEEP after ARM compared to the subgroup that did not. It is important to note that the trials without PEEP adjustment in the ARM group are also the smaller ones, which are at a higher risk of bias and more likely to report beneficial effects.

It is possible that the effect of ARMs would be more pronounced if all the studies have performed maneuvers achieving pressures higher than $40\text{cmH}_2\text{O}$. Previous case series suggest that 54% to 71% of the patients with ARDS that were submitted to ARMs require more than $40\text{cmH}_2\text{O}$ to achieve full recruitment [38, 39]. We performed a subgroup analysis to explore the heterogeneity of studies according to ARM method and their potential effect on mortality. Our result showed that the effect of ARMs was similar in both subgroups. Nevertheless, it is possible that other differences between studies could explain

the similar effect. For example, five of six studies using ARMs with less than 40cmH₂O also were at higher risk of bias.

Two previous systematic reviews evaluated ARMs for patients with ARDS [12, 13]. The first review included 40 randomized and non-randomized studies [12]. Four studies were RCTs with distinct design features and outcomes: one applied ARMs to both groups [41], one was a cross-over trial [9], a third did not report effects on clinical outcomes [40], and the fourth was a preliminary report of the LOV study [42]. This review focused mostly on short-term effects, such as oxygenation, and adverse events and did not perform meta-analysis due to heterogeneity in populations, interventions, and study outcomes between trials. The other review published by Hodgson et al. assessed the effects of ARMs on clinical outcomes and found no benefit on survival. This review included seven trials, however, only two of them [10, 11] were considered for the meta-analyses assessing the effect on mortality. In our review, we identified nine additional trials [26-34]. Conversely, we decided not to include the trial that also used lower tidal volumes in the experimental group [10] because this intervention has a proven beneficial effect on mortality [17].

Our review has strengths. Our search strategy was comprehensive, including seven electronic databases, clinical trial registries, contacting experts, and hand-searching the reference list of included and other relevant studies. We conducted eligibility assessment and data extraction in duplicate. We evaluated the reliability and conclusiveness of the available evidence through a method of formal TSA. Finally, we evaluated the quality of evidence using the GRADE system.

Our review has limitations that merit consideration. First, although our review was based on a pre-specified protocol, it was not pre-published. Second, because we had only trial aggregate data available instead of individual patient data, we were unable to explore the effects of ARMs in important subgroups. For instance, it is possible that the ARMs are only beneficial in patients with moderate and severe ARDS. However, two trials included all aspects of the spectrum of ARDS and did not report outcomes according to severity [11, 34]. Nevertheless, more than 90% of patients considered in this review had moderate or severe ARDS. Third, information on some outcomes was not

available from all studies. Forth, in some trials, ARMs were applied inconsistently and sometimes linked to mechanical ventilator disconnections, and we did not explore the effect of ARMs repetitions. Additionally, the ventilator settings to perform ARM and the method to set PEEP varied across trials. Finally, other differences of management were substantial between trials; for example, in one trial, all patients received nitric oxide [28], one allowed for ventilation in the prone position (with a higher percentage of patients in the ARM group receiving prone ventilation) [27], and three trials used continuous doses of paralytics for all patients [27, 28, 31].

We classified the quality of evidence generated by this meta-analysis as low. The main reasons for downgrading the quality of the evidence were the high risk of bias observed in most of the trials and the indirectness of evidence. We considered that the evidence was indirect because our research question was to determine the effect of ARM on mortality. Conversely, the evidence we gathered involved the assessment of ARM as part of a mechanical ventilation package with adjustments in several variables other than ARM. Furthermore, despite our comprehensive search, we cannot completely rule out publication bias because the funnel plot was visually asymmetric, although the formal test for funnel plot asymmetry was non-significant [21]. Moreover, although the cumulative meta-analysis achieved optimal event size considering a global type I error rate of 5%, it did not meet the optimal event size or efficacy-monitoring boundaries if we consider a more conservative global type I error of 1%. Thus, there is still some chance that further research may contradict current evidence [23, 24].

In conclusion, our meta-analysis assessing the effects of ARMs on patients with ARDS suggests a benefit on survival without the increasing risk for major adverse events. However, the quality of the current evidence is low and not sufficient to allow for definitive and reliable conclusions. Thus, further research is likely to impact our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate. Ongoing trials [43, 44] may better determine whether ARMs should be routinely applied for improving clinical outcomes of patients with ARDS.

Acknowledgments: We would like to thank Dr. Wu Hsing and Alessandra Kodama (both from HCor, São Paulo, Brazil) for their help in manuscript translation as well as Dr. Thomas Stewart (University of Toronto, Canada), Dr. Kwang Park (Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea), and Dr. Xiao-zhi Wang (Binzhou Medical College, Shandong, China) for their help in providing additional information from their studies. This study was conducted within the framework of the Brazilian Ministry of Health-Program “Hospitais de Excelência a Serviço do SUS” in partnership with HCor. The sponsor had no participation with the conception, conduct, or decision to publish the results from this study.

Conflicts of interest: None.

REFERENCES

1. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH (2013) Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand* 57(1):37-45. doi: 10.1111/aas.12001
2. Azevedo LC, Park M, Salluh JJ, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al (2013) Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care* 17(2):R63. doi: 10.1186/cc12594
3. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND (2009) Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 179(3):220-227. doi: 10.1164/rccm.200805-722OC
4. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E (2010) Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 38(10 Suppl):S539-S548. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f1fcf7

5. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS (1999) Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160(1):109-116. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9803046
6. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Société de Réanimation de Langue Française, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):2118-2124
7. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS (1994) Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 149(5):1327-1334. doi: 10.1164/ajrccm.149.5.8173774
8. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34(5):1311-1318. doi: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01
9. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, Clemmer T, Lanken PN, Schoenfeld D; ARDS Clinical Trials Network, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (2003) Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 31(11):2592-2597. doi: 10.1097/01.CCM.0000090001.91640.45
10. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6):347-354. doi: 10.1056/NEJM199802053380602
11. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study

Investigators (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):637-645. doi: 10.1001/jama.299.6.637

12. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND (2008) Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 178(11):1156-1163. doi: 10.1164/rccm.200802-335OC
13. Hodgson C, Keating JL, Holland AE, Davies AR, Smirneos L, Bradley SJ, Tuxen D (2009) Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* Apr 15(2):CD006667. doi: 10.1002/14651858.CD006667
14. Suzumura EA, Buehler AM, Figueiro M, Laranjeira LN, Normilio-Silva K, Bugano DG, Berwanger O, Cavalcanti AB (2013) Effect of alveolar recruitment maneuvers on mortality of patients with acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 39 Suppl 2:374. doi: 10.1007/s00134-013-3095-5
15. Julian PT Higgins, Green Sally (2009) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley-Blackwell, England
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 62:1006–1012. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005
17. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) 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* 342:1301-1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801
18. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351(4):327-336. doi: 10.1056/NEJMoa032193

19. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557
20. Sterne JA, Egger M, Smith GD (2001) Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 323(7304):101-105. doi: 10.1136/bmj.323.7304.101
21. Egger M, Smith GD (1998) Bias in location and selection of studies. *BMJ* 316:61-66. doi: 10.1136/bmj.316.7124.61
22. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303(9):865-73. doi: 10.1001/jama.2010.218
23. Pogue J, Yusuf S (1997) Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials* 18(6):580-593. doi: 10.1016/S0197-2456(97)00051-2
24. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, Cinà CS, Leslie K, Jacka MJ, Montori VM, Bhandari M, Avezum A, Cavalcanti AB, Giles JW, Schricker T, Yang H, Jakobsen CJ, Yusuf S (2005) How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 331(7512):313-321. doi: 10.1136/bmj.38503.623646.8F
25. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ (2011) GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 64(4):380-382. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.011
26. Kacmarek RM (2007) ARDSnet Protocol vs. Open Lung Approach in ARDS. ClinicalTrials.gov registration number: NCT00431158. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00431158?term=NCT00431158&rank=1>. Accessed 01 July 2014
27. Lim CM, Jung H, Koh Y, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD (2003) Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute

- respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Crit Care Med* 31(2):411-418. doi: 10.1097/01.CCM.0000048631.88155.39
28. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC (2003) Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J* 44(2):219-226
29. Long Y, Liu DW, Zhou X, Liu HZ, Guo ZJ, Huang H, Wang XT, Rui X, Cui N (2006) The application of individualized ventilation strategies in acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 29(8):549-553
30. Wang XZ, Lu CJ, Gao FQ, Li XH, Hao F, Ning FY (2007) Comparison of the effects of BiPAP ventilation combined with lung recruitment maneuvers and low tidal volume A/C ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 30(1):44-47
31. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong SB, Lim CM, Koh Y (2009) Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 13(1):R22. doi: 10.1186/cc7725
32. Xi XM, Jiang L, Zhu B, RM group (2010) Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J* 123(21):3100-3105
33. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, Keating JL, Pilcher DV, Westbrook AJ, Cooper DJ, Nichol AD (2011) A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 15(3):R133. doi: 10.1186/cc10249
34. Liu WL, Wang CM, Chen WL (2011) Effects of recruitment maneuvers in patients with early acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respirology* 16(Suppl 2):S258. doi: 10.1111/j.1400-1843.2011.02071.x

35. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149(3 Pt 1):818-824. doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
36. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM (2012) The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 38(10):1573-82. doi: 10.1007/s00134-012-2682-1
37. Barbas CS, de Matos GF, Pincelli MP, da Rosa Borges E, Antunes T, de Barros JM, Okamoto V, Borges JB, Amato MB, de Carvalho CR (2005) Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care* 11(1):18-28
38. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB (2006) Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 174(3):268-278. doi: 10.1164/rccm.200506-976OC
39. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, Santos DC, Borges JB, Amato MB, Barbas CS (2012) How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care* 16(1):R4. doi: 10.1186/cc10602
40. Oczenski W, Hörmann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, Fitzgerald RD (2004) Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 101(3):620-625
41. Meade MO, Guyatt GH, Cook DJ, Lapinsky SE, Hand L, Griffith L, Stewart TE (2002) Physiologic randomized pilot study of a lung recruitment maneuver in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 165:A683

42. Stewart TE, Cooper J, Laufer B, Lapinsky SE, Langevin S, Granton JT, Muscedere J, Ward M, Woolfe C, Lesur O (2007) Complications of recruitment maneuvers in a multicenter trial of lung protective ventilation in ALI/ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 175:A943
43. ART Investigators (2012) Rationale, study design, and analysis plan of the Alveolar Recruitment for ARDS Trial (ART): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 13:153. doi: 10.1186/1745-6215-13-153
44. Hodgson C, Nichol A (2012) A Multi-centre Trial of an Open Lung Strategy Including Permissive Hypercapnia, Alveolar Recruitment and Low Airway Pressure in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). ClinicalTrials.gov registration number: NCT00431158. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01667146?term=NCT01667146&rank=1>. Accessed 01 July 2014

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Research Ethics Committee Approval Letter

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manobra de recrutamento alveolar em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda: revisão sistemática e metanálise

Pesquisador: Alexandre Biasi Cavalcanti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12701713.6.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 377.200

Data da Relatoria: 28/08/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto está escrito de forma clara e apresenta a estratégia de busca elencando todos os critérios de inclusão, exclusão e elegibilidade dos estudos para a revisão sistemática proposta.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito da estratégia de recrutamento alveolar na mortalidade de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de estudo retrospectivo, revisão sistemática da literatura, assim está correta a proposição dos autores em relação a prevenção de riscos.

Como benefício o estudo prevê a aplicação das técnicas de recrutamento alveolar na prática clínica da SARA caso os resultados do estudo sejam favoráveis à técnica. O estudo está bem delineado e se conduzido da forma planejada poderá atender ao benefício proposto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa foi bem avaliado e tem o apoio do Departamento de Medicina Preventiva, onde a pesquisa será realizada, indicando sua exequibilidade.

O cronograma de execução precisa ser atualizado.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 455

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP **Município:** SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-8004

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 377.200

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em acordo com o pesquisador na proposta de dispensa do TCLE por ser este um estudo de revisão sistemática de literatura.

Recomendações:

Nada a acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O cronograma de execução precisa ser atualizado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado

SAO PAULO, 29 de Agosto de 2013

Assinador por:
Roger Chammas
(Coordenador)

eTable 1 Terms used for electronic database search

Database	Block description	Search strategy	No. citation retrieved
PUBMED MEDLINE	Type of patients	#1 ("Acute Lung Injury"[Mesh] OR (Acute Lung Injuries) OR (Lung Injuries, Acute) OR (Lung Injury, Acute)) OR "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh] OR (Shock Lung) OR (Lung, Shock) OR (ARDS, Human) OR (ARDSs, Human) OR (Human ARDS) OR (Respiratory Distress Syndrome, Acute) OR (Acute Respiratory Distress Syndrome) OR (Adult Respiratory Distress Syndrome) OR (ARDS)) OR ("lung injury") OR ("lung collapse") OR ("alveoli collapse")	48007
	Intervention	#2 (((("Positive-Pressure Respiration"[Mesh] 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 (PEEP) 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 ("recruitment maneuvers")) OR (manoeuv* OR manoeuv* OR manouv*) AND (recruit*)) OR (Recruit*) AND (respirat* OR lung OR pulmon* OR airway*)) OR "Respiration, Artificial"[Mesh] OR (Artificial Respiration) OR (Artificial Respirations) OR (Respirations, Artificial) OR (Ventilation, Mechanical) OR (Mechanical Ventilations) OR (Ventilations, Mechanical) OR (Mechanical Ventilation)	92733
	Type of study	#3 randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	2909904
	Result	#1 AND #2 AND #3	2200
Web of Science	Type of patients	#1 Topic=(Acute Lung Injury) OR Topic=(Respiratory Distress Syndrome Adult) OR Topic=("lung injury") OR Topic=("lung collapse") OR Topic=("alveoli collapse")	36491
	Intervention	#2 TS=(Positive-Pressure Respiration OR Positive Pressure Respiration OR PEEP OR Positive Pressure Ventilation OR Positive End Expiratory Pressure) OR TS=((("recruitment maneuvers")) OR TS=((manoeuv* OR manoeuv* OR manouv*) AND (recruit*)) OR TS=((Recruit*) AND (respirat* OR lung OR pulmon* OR airway*)) OR TS=(Respiration Artificial OR Mechanical Ventilations)	34141
	Type of study	#3 TS=(randomized controlled trial*) OR TS=(controlled clinical trial) OR TS=(random allocation) OR TS=(double-blind method) OR TS=(single-blind method) OR TS=(clinical trial*) OR TS=(placebo*) OR TS=(comparative study) OR TS=(follow-up studies) OR TS=(evaluation studies)	1631773
	Result	#1 AND #2 AND #3	895
CENTRAL	Type of patients	#1 MeSH descriptor Acute Lung Injury explode all trees #2 MeSH descriptor Respiratory Distress Syndrome, Adult explode all trees #3 ("lung injury") OR ("lung collapse") OR ("alveoli collapse")	1308

	Intervention	#4 (#1 OR #2 OR #3) #5 MeSH descriptor Positive-Pressure Respiration explode all trees #6 ("recruitment maneuvers") #7 (manoeuv* OR manouev* OR manouv*) AND (recruit*) #8 (Recruit*) AND (respirat* OR lung OR pulmon* OR airway*) #9 MeSH descriptor Respiration, Artificial explode all trees #10 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	9130
	Type of study	NA	
	Result	#4 AND #10	401
LILACS	Result	(Lesão Pulmonar Aguda OR Lesión Pulmonar Aguda OR Acute Lung Injury OR Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto OR SARA OR Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto OR Respiratory Distress Syndrome Adult OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR Shock Lung OR ARDS OR Respiratory Distress Syndrome Acute) (Respiração com Pressão Positiva OR Respiración con Presión Positiva OR Positive-Pressure Respiration OR Positive End-Expiratory Pressure OR PEEP OR recrutamento alveolar OR recruitment maneuver OR reclutamiento alveolar)	5
SCOPUS	Type of patients	1 ((TITLE-ABS-KEY("Acute Lung Injury")) OR (TITLE-ABS-KEY("Respiratory Distress Syndrome Adult")) OR (TITLE-ABS-KEY(("lung injury") OR ("lung collapse*") OR ("alveoli collapse*"))))	46423
	Intervention	2 (("Positive-Pressure respiration") OR (positive pressure respiration) OR (positive pressureventilation) OR ("Positive End Expiratory Pressure")) OR (TITLE-ABS-KEY("recruitment maneuvers")) OR (TITLE-ABS-KEY(((manoeuv*) OR (manouev*) OR (manouv*)) AND(recruit*))) OR (TITLE-ABS-KEY((recruit*) AND ((respirat*) OR (lung) OR (pulmon*) OR (airway*)))) OR (TITLE-ABS-KEY(("Respiration, Artificial") OR ("Mechanical Ventilation") OR ("Artificial Respiration"))))	106567
	Type of study	3 ("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS-KEY("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY("random allocation") OR TITLE-ABS-KEY("clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY("placebo") OR TITLE-ABS-KEY(random*)	2343968
	Result	#1 AND #2 AND #3	1670
CINAHL	Type of patients	S1 (lung injury OR lung collapse* OR alveoli collapse* OR Adult Respiratory Distress Syndrome OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR ARDS OR Acute Lung Injury OR Acute Lung Injuries)	7965
	Intervention	S2 (manoeuv* OR manouev* OR manouv*) AND (recruit*) OR (respirat* OR lung OR pulmon* OR airway*) AND (recruit*) OR Respiration, Artificial OR Artificial Respiration OR Mechanical Ventilations OR Positive-Pressure Respiration OR Positive Pressure Respiration OR Positive Pressure Ventilation OR PEEP OR Positive End-Expiratory Pressure)	15067
	Type of study	S3 (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR randomly)	87973
	Result	S1 AND S2 AND S3	216
EMBASE	Type of patients	1 ('acute lung injury'/exp AND [embase]/lim OR 'lung injury'/exp OR 'lung collapse'/exp OR 'alveoli collapse' AND [embase]/lim OR 'adult respiratory distress syndrome'/exp AND [embase]/lim)	59577

Intervention	2 ('recruitment maneuvers' AND [embase]/lim OR manoeuv* OR manouv* OR manouv* AND recruit* AND [embase]/lim OR (recruit* AND (respirat* OR 'lung'/exp OR pulmon* OR airway*) AND [embase]/lim OR 'artificial ventilation'/exp OR (artificial AND 'respiration'/exp) AND [embase]/lim) OR ('positive end expiratory pressure'/exp AND [embase]/lim)	133553
Type of study	3 ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim OR randomized:ab,ti OR randomized:ab,ti AND [embase]/lim OR placebo:ab,ti AND [embase]/lim OR 'controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim OR random OR randomly:ab,ti AND [embase]/lim OR trial OR trials:ab,ti AND [embase]/lim OR groups:ab,ti AND [embase]/lim OR 'clinical trial'/exp AND [embase]/lim)	2757927
Result	#1 AND #2 AND #3	4064

Standardized Form

Alveolar Recruitment Maneuvers for ARDS:
Systematic review and meta-analysis

Study ID:

Reviewer Initials:

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1st	2nd	Last

IDENTIFICATION

ID # (Reference Manager)

First author

Publication year

Journal

ELIGIBILITY ASSESSMENT

1. Type of study

Is this a Randomized Controlled Trial of parallel groups?

Exclude observational studies, non-randomized experimental studies, case series and cross-over randomized controlled trials.

Yes

Go to next question

Unclear

Go to next question

No

Exclude

Check

"Reviewer's decision"

2. Patients

The study included adult patients (≥ 18 years old) with ARDS?

Consider studies that included patients with Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS, Acute Lung Injury, ALI.
Exclude studies that included only patients < 18 years old.

Yes

Go to next question

Unclear

Go to next question

No

Exclude

Check

"Reviewer's decision"

3. Intervention

The study assessed the effect of na alveolar recruitment maneuver *versus* no recruitment maneuver (or standard ventilation)?

Consider as alveolar recruitment maneuver any technique that involves transient increase in trans-pulmonary pressure besides the pressure used for normal ventilation (which should involve any increase in the respiratory pressure as the plateau pressure, PEEP or peak) and sustained beyond the normal time of the respiratory cycle. May be considered: Open Lung Approach, OLA, Maximum stepwise alveolar recruitment; Maximum alveolar recruitment maneuver; Recruitment maneuver with increasing PEEP; Recruitment maneuver with CPAP; Recruitment maneuver with increased tidal volume.

Exclude studies assessing alveolar recruitment maneuver in the control group and studies that used different target tidal volume between groups.

Yes

Include

Check
"Reviewer's decision"

Unclear

Check

"Reviewer's decision"

No

Exclude

Check

"Reviewer's decision"

Reviewer's Decision

☐ Include

☐ Unclear
Need additional
information. Contact
author.

☐ Exclude

ELIBILITY

Complete after check agreement between the reviewers or after a third part adjudication (if reviewers disagree) or contacting author (if necessary)

Final Decision

☐ Include

☐ Exclude

Reason for exclusion: _____

Study ID:

--	--	--	--

Reviewer Initials:

1st	2nd	Last

CHARACTERISTICS OF THE STUDY

☐ Single center trial ☐ Multicentric trial Study location and period of inclusion _____

1. Participants (total)

N Total _____

N of patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ _____

*If data were available, please collect data (including outcome) to the total population and the subset of patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$

Eligibility criteria: _____

2. Experimental Group N randomized _____

2.1 Baseline characteristics of the participants included in the experimental group

Age (mean $\pm$ SD) _____	Male (n) _____	Extrapulmonary ARDS (n) _____
APACHE II (mean $\pm$ SD) _____	APACHE III (mean $\pm$ SD) _____	Pulmonary ARDS (n) _____
SAPS II (mean $\pm$ SD) _____	SAPS III (mean $\pm$ SD) _____	Time of MV prior to randomization (mean $\pm$ SD) _____
SOFA (mean $\pm$ SD) _____	LIS (mean $\pm$ SD) _____	Compliance (mean $\pm$ SD) _____
PaO_2 (mean $\pm$ SD) _____	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mean $\pm$ SD) _____	

2.2 Characteristics of the experimental intervention

Alveolar Recruitment Maneuver

Type of maneuver: ☐ CPAP Stepwise increase of PEEP (PCV) ☐ VCV ☐ Other _____

Maneuver length (seconds): _____ Max Peak Pressure during maneuver: _____ Max PEEP during maneuver: _____

Criteria to repeat the maneuver: _____

Details not stated above: _____

Ventilation after Recruitment Maneuver

Mode ☐ PCV ☐ VCV ☐ Other _____

Method to adjust PEEP: _____

Mean PEEP after Recruitment Maneuver: _____ VT (goal): _____

Driving Pressure (goal): _____ Plateau Pressure (goal): _____

pH goal: _____ Resp Rate (goal): _____

Method to adjust FiO_2 : _____

Other MV adjustments: _____

Weaning: _____

Co-interventions (such as NO, prone position): _____

Notes: _____

Study ID:

Reviewer Initials:
1st 2nd Last

3. Control group N randomized _____

3.1 Baseline characteristics of the participants included in the control group

Age (mean±SD) _____	Male (n) _____	Extrapulmonary ARDS (n) _____
APACHE II (mean±SD) _____	APACHE III (mean±SD) _____	Pulmonary ARDS (n) _____
SAPS II (mean±SD) _____	SAPS III (mean±SD) _____	Time of MV prior to randomization (mean±SD) _____
SOFA (mean±SD) _____	LIS (mean±SD) _____	Compliance (mean±SD) _____
PaO ₂ (mean±SD) _____	PaO ₂ /FiO ₂ (mean±SD) _____	

4.1 Characteristics of the Control intervention

Ventilation after Randomization

Mode ☐ PCV ☐ VCV ☐ Other _____

Method to adjust PEEP: _____

Mean PEEP after Recruitment Maneuver: _____ VT (goal): _____

Driving Pressure (goal): _____ Plateau Pressure (goal): _____

pH goal: _____ Resp Rate (goal): _____

Method to adjust FiO₂: _____

Other MV adjustments: _____

Weaning: _____

Co-interventions (such as NO, prone position): _____

Notes: _____

RISK OF BIAS ASSESSMENT

*Outcome assessed: _____

1. Random sequence generation (selection bias)

Explanation: Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomized sequence.

Criteria for judgement:

- 'Low risk' of bias: The authors describe a random component in the sequence generation process such as: referring to a random number table; using a computer random number generator; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; drawing of lots; minimization.
- 'High risk' of bias: The authors describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example: sequence generated by odd or even date of birth; by some rule based on date (or day) of admission; by some rule based on hospital or clinic record number.
- 'Unclear risk' of bias: Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

☐ Low risk of bias ☐ Unclear risk of bias ☐ High risk of bias

Study ID:

--	--	--	--

Reviewer Initials:

1st	2nd	Last

RISK OF BIAS ASSESSMENT (cont.)

2. Allocation concealment (selection bias)

Explanation: Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment. Adequate allocation concealment secure strict implementation of that schedule of random assignments by preventing foreknowledge of the forthcoming allocations.

Criteria for judgement:

- 'Low risk' of bias: Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following (or an equivalent method): central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.
- 'High risk' of bias: Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on: using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); assignment envelopes without appropriate safeguards (e.g. unsealed or nonopaque or not sequentially numbered); alternation or rotation; date of birth; case record number; any other explicitly unconcealed procedure.
- 'Unclear risk' of bias: Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

☐ Low risk of bias ☐ Unclear risk of bias ☐ High risk of bias

3. Blinding of outcome assessment (detection bias)

Explanation: Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors (*For outcome "mortality" outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding*)

Criteria for judgement:

- 'Low risk' of bias: Any one of the following: no blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding; blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
- 'High risk' of bias: Any one of the following: no blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding.
- 'Unclear risk' of bias: Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

☐ Low risk of bias ☐ Unclear risk of bias ☐ High risk of bias

4. Incomplete outcome data (attrition bias)

Explanation: Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.

Criteria for judgement:

- 'Low risk' of bias: Any one of the following: no missing outcome data; reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; for dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; for continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; missing data have been imputed using appropriate methods.
- 'High risk' of bias: Any one of the following: reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; for dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; for continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; 'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization; potentially inappropriate application of simple imputation.
- 'Unclear risk' of bias: Any one of the following: Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided); The study did not address this outcome.

☐ Low risk of bias ☐ Unclear risk of bias ☐ High risk of bias

5. Selective reporting (reporting bias)

Explanation: Reporting bias due to selective outcome reporting.

Criteria for judgement:

- 'Low risk' of bias: Any of the following: The study protocol is available and all of the study's pre-specified outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; the study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes (convincing text of this nature may be uncommon).
- 'High risk' of bias: Any one of the following: Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; one or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; one or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); the study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.
- 'Unclear risk' of bias: Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

☐ Low risk of bias ☐ Unclear risk of bias ☐ High risk of bias

6. Early stopping for benefit

Explanation: Bias due risk of type one error when the trial was stopped early due to interim monitoring showing efficacy, not for some random outside reason.

Criteria for judgement:

- 'Low risk' of bias: Trial was complete at the sample size pre-specified, regardless of interim analysis result; Investigators did not performed interim analysis.
- 'High risk' of bias: Any one of the following. Trial was stopped early for benefit after an interim analysis showing efficacy of the experimental intervention; if interim analysis was not pre-specified but trial terminated due to the result of the analysis and reviewer believes that the analysis was exploratory.
- 'Unclear risk' of bias: Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

☐ Low risk of bias ☐ Unclear risk of bias ☐ High risk of bias

*Make copy of this form to assess more than one outcome

Study ID:

Reviewer Initials:
1st 2nd Last

OUTCOMES

Max follow up period (days): _____

☐ Mean±SD

☐ Median±IQR

1. Mortality

Max follow up period to assess this outcome (days): _____

	Death at UTI (n/N)	Death in hospital (n/N)	Death in 28-days (n/N)	Death measured at other follow-up period (n/N)*	Observation
Experimental					
Control					

N=patients included in the analysis for this outcome; n= patients that presented the outcome; *Indicate if other timetable/follow-up period was used

2. Length of stay / length of mechanical ventilation

☐ Mean±SD

☐ Median±IQR

	Length of stay at ICU	Length of stay in hospital	Length of MV	Ventilator-free days*	Observation
Experimental					
Control					

**Indicate if other timetable/follow-up period was used

3. Barotrauma

Max follow up period to assess this outcome (days): _____

Definition of barotrauma
(used by investigators)

	Any Barotrauma (n/N)	Pneumothorax (n/N)	Other (n/N)	Mean time since randomization (if available)	Observation
Experimental					
Control					

N=patients included in the analysis for this outcome; n= patients that presented the outcome; *Indicate if other timetable/follow-up period was used

4. Rescue therapies (for refractory hypoxemia)

Max follow up period to assess this outcome (days): _____

	Prone position (n/N)	Nitric oxide (n/N)	HFOV (n/N)	ECMO (n/N)	Alveolar recruitment (n/N)	Observation
Experimental						
Control						

N=patients included in the analysis for this outcome; n= patients that presented the outcome; *Indicate if other timetable/follow-up period was used

5. Adverse events associated to alveolar recruitment maneuver

	Hypotension (n/N)	Bradycardia (n/N)	Tachycardia (n/N)	Arrhythmia (n/N)	Desaturation (n/N)	Severe respiratory acidosis (n/N)*	Observation
Intervenção							
Controle							

N=patients included in the analysis for this outcome; n= patients that presented the outcome

*Definition of severe respiratory acidosis : _____

6. Other adverse effect or observation (describe all relevant)

eTable 2 Excluded Studies

Author, Year	Reason for exclusion
Amato 1995 [1]*	Experimental group received lower tidal volume than the control group. Patients in this study were included in the subsequent larger study published in 1998 [2]
Amato 1998 [2]	Experimental group received lower tidal volume than the control group
Foti 2000 [3]	Cross-over trial
Dostal 2000 [4]	Not a RCT
Meade 2002 [5]	Control group received ARM
Richard 2003 [6]	Experimental group did not receive ARM
Brower 2003 [7]	Cross-over trial
Dyhr 2003 [8]	Did not report clinical outcomes
Oczenski 2004 [9]	Did not report clinical outcomes
Ge 2004 [10]	Experimental group did not receive ARM
Brower 2004 [11]	The first 96 patients in the experimental group were randomized to a nested cross-over trial to receive ARM. Patients in this sub-study were included in a previously published in 2003 [7]
Dyhr 2004 [12]	Did not involve patients with ARDS
Gu 2005 [13]	Cross-over trial
Yi 2005 [14]	Patients in this study were included in n the subsequent larger study published in 2010 [15]
Jardin 2006 [16]	Not a RCT
Villar 2006 [17]	Experimental group did not receive ARM. Besides, experimental group received lower tidal volume than the control group
Mercat 2006 [18]	Protocol design of a study published in 2008 [19]
Lasocki 2006 [20]	Cross-over trial
Stewart 2007 [21]	Patients in this study were included in n the subsequent larger study published in 2008 [22]
Domino 2008 [23]	Not a RCT
Mercat 2008 [19]	Experimental group did not receive ARM
Ning 2008 [24]	Did not involve patients with ARDS
Garcia 2008 [25]	Did not involve patients with ARDS
Wang 2009 [26]	Did not report clinical outcomes
Trojik 2009 [27]	Not a RCT
Meier 2009 [28]	Did not report clinical outcomes
Rotman 2009 [29]	Not a RCT
Bruhn 2009 [30]	Experimental group did not receive ARM
Karsten 2009 [31]	Did not involve patients with ARDS

Liu 2009 [32]	Not a RCT
Nemer 2009 [33]	Control group received ARM
Yu 2010 [34]	Control group received ARM
Mercat 2010 [35]	Not a RCT
Iannuzzi 2010 [36]	Control group received ARM
Constantin 2010 [37]	Did not involve patients with ARDS
Mancino 2010 [38]	Not a RCT
Azamfirei 2010 [39]	Experimental group did not receive ARM
Magomedov 2011 [40]	Control group received ARM
Mahmoud 2011 [41]	Control group received ARM
Lowhagen 2011 [42]	Control group received ARM
Marchenkov 2011 [43]	All patients showed pneumothorax at inclusion
Forfori 2011 [44]	Not a RCT
Smetkin 2011 [45]	Not a RCT
Yang 2011 [46]	Did not report clinical outcomes
Yeremenko 2011 [47]	Did not involve patients with ARDS
Fan 2012 [48]	Patients in this study were included in a previous larger study published in 2008 [22]
Pintado 2013 [49]	Experimental group did not receive ARM

*Reference citations for the eTable 2 are identified by numbers in square brackets

REFERENCES (concerning eTable 2)

1. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Morais C, Fernandes EO, Takagaki TY, Carvalho CR (1995) Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1835-1846. doi: 10.1164/ajrccm.152.6.8520744
2. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6):347-354. doi: 10.1056/NEJM199802053380602
3. Foti G, Cereda M, Sparacino ME, De Marchi L, Villa F, Pesenti A (2000) Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med* 26(5):501-507. doi 10.1007/s001340051196
4. Dostal P, Cerny V, Parizkova R (2000) Repeated recruitment manoeuvres during mechanical ventilation in ARDS patients. *Anesteziol Neodkladna Pece* 11(6):262-266

5. Meade MO, Guyatt GH, Cook DJ, Lapinsky SE, Hand L, Griffith L, Stewart TE (2002) Physiologic randomized pilot study of a lung recruitment maneuver in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 165:A683
6. Richard JC, Brochard L, Vandelet P, Breton L, Maggiore SM, Jonson B, Clabault K, Leroy J, Bonmarchand G (2003) Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med* 31(1):89-92. doi: 10.1097/01.CCM.0000037960.70104.1E
7. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, Clemmer T, Lanken PN, Schoenfeld D; ARDS Clinical Trials Network, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (2003) Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 31(11):2592-2597. doi: 10.1097/01.CCM.0000090001.91640.45
8. Dyhr T, Bonde J, Larsson A (2003) Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 7(1):55-62. doi: 10.1186/cc1844
9. Oczenski W, Hörmann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, Fitzgerald RD (2004) Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 101(3):620-625
10. Ge Y, Wan Y, Wang DQ, Su XL, Li JY, Chen J (2004) Treatment of acute respiratory distress syndrome using pressure and volume controlled ventilation with lung protective strategy. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 16(7):424-427
11. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351(4):327-336. doi: 10.1056/NEJMoa032193
12. Dyhr T, Nygard E, Laursen N, Larsson A (2004) Both lung recruitment maneuver and PEEP are needed to increase oxygenation and lung volume after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 48(2):187-197
13. Gu Q, Ge M, Dong DJ (2005) Effects of lung recruitment maneuver on oxygenation and hemodynamics after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 17(8):484-486
14. Yi L, Xi XM (2005) Effects of recruitment maneuvers with low tidal volume ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 17(8):472-476
15. Xi XM, Jiang L, Zhu B, RM group (2010) Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J* 123(21):3100-3105

16. Jardin F, Vieillard-Baron A (2006) High positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy in persistent acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34(12):3060-3061. doi: 10.1097/01.CCM.0000248907.05565.11
17. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34(5):1311-1318. doi: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01
18. Mercat A, Richard JCM, Brochard L (2006) Comparison of two strategies for positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome. The ExPress study. Protocol presentation. *Reanimation* 15(1):74-80. doi: 10.1016/j.reaurg.2005.12.005
19. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):646-655. doi: 10.1001/jama.299.6.646
20. Lasocki S, Lu Q, Sartorius A, Fouillat D, Remerand F, Rouby JJ (2006) Open and closed-circuit endotracheal suctioning in acute lung injury: efficiency and effects on gas exchange. *Anesthesiology* 104:39-47
21. Stewart TE, Cooper J, Laufer B, Lapinsky SE, Langevin S, Granton JT, Muscedere J, Ward M, Woolfe C, Lesur O (2007) Complications of recruitment maneuvers in a multicenter trial of lung protective ventilation in ALI/ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 175:A943
22. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):637-645. doi: 10.1001/jama.299.6.637
23. Domino KB (2008) Prone or supine positions: Differences in regional ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 36(8):2469-2471. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818104d9
24. Ning B, Li Y-S, Ma Y-J, Ma J-Z, Liu T (2008) Effects of recruitment maneuver on elderly patients after major operations. *Chin Crit Care Med* 20(10):618-620
25. Garcia CS, Abreu SC, Soares RM, Prota LF, Figueira RC, Morales MM, Capelozzi VL, Zin WA, Rocco PR (2008) Pulmonary morphofunctional effects of mechanical ventilation with high inspiratory air flow. *Crit Care Med* 36(1):232-239. doi: 10.1097/01.CCM.0000295309.69123.AE
26. Wang Z-Y, Zhu X, Li H-L, Wang T-H, Yao G-Q (2009) A study on the effect of recruitment maneuver imposed on extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome. *Chin Crit Care Med* 21(10):604-608

27. Trojik T, Sesolceva M, Gjorceva M (2009) Respiratory and haemodynamic changes during decremental recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Acta Facultatis Medicae Naissensis* 26(2):71-75
28. Meier T, Lange A, Papenberg H, Stamme C, Uhlig S (2009) Influence of low tidal volume ventilation with and without periodic recruitment manoeuvres on cytokine and amphiregulin release in ALI/ARDS patients. *Intensive Care Med* 35 Suppl. 1:S124. doi: 10.1007/s00134-009-1596-z
29. Rotman V, Bozza FA, Carvalho A, Rodrigues R, Carvalho CRR (2009) Effects of open lung approach following ARDSNet ventilatory strategy in patients with early ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 35 Suppl. 1:S226. doi: 10.1007/s00134-009-1599-9
30. Bruhn A, Riquelme F, Varas J, Bugedo D, Libuy J, Bugedo G (2009) A high PEEP strategy does not decrease cyclic opening-closing (O/C) but it may induce overdistension. *Intensive Care Med* 35 Suppl. 1:S227. doi: 10.1007/s00134-009-1599-9
31. Karsten J, Heinze H, Sedemund-Adib B, Heringlake M, Eichler W, Meier T (2009) Monitoring of regional ventilation after open suctioning and pulmonary recruitment in postoperative patients by electrical impedance tomography (EIT). *Intensive Care Med* 35 Suppl. 1:S301. doi: 10.1007/s00134-009-1599-9
32. Liu L, Qiu H-B (2009) Randomized controlled trials and clinical practice in acute respiratory distress syndrome. *Chin Crit Care Med* 21(7):385-386
33. Nemer SN, Barbas C, Caldeira J, Coimbra CC. A comparison of three alveolar recruitment maneuver approaches in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2009; 13 (Suppl 3):P44. doi:10.1186/cc7846
34. Yu XY, Chen SP, Yu ZX 2010 Comparison of the effects of two types of recruitment maneuver used in patients with ARDS. *Chin J Emerg Med* 19(7):749-752
35. Mercat A (2010) High positive end-expiratory pressure and low tidal volume in acute respiratory distress syndrome: All right for the right ventricle? *Crit Care Med* 38(3):986-987. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d16ab7
36. Iannuzzi M, De SA, De RE, Piazza O, Servillo G, Tufano R (2010) Different patterns of lung recruitment maneuvers in primary acute respiratory distress syndrome: effects on oxygenation and central hemodynamics. *Minerva Anestesiol* 76(9):692-698
37. Constantin JM, Futier E, Cherprenet AL, Chanques G, Guerin R, Cayot-Constantin S, Jabaudon M, Perbet S, Chartier C, Jung B, Guelon D, Jaber S, Bazin JE (2010) A recruitment maneuver increases oxygenation after intubation of hypoxemic intensive care unit patients: a randomized controlled study. *Crit Care* 14(2):R76. doi: 10.1186/cc8989
38. Mancino G, Collareta M, Franchi M, Topini R, Forfori F, Giunta F (2010) Inflammatory effects of a recruitment manoeuvre. *Crit Care Med* 38 Suppl. 12:A94. doi: 10.1097/01.ccm.0000390903.16849.8c
39. Azamfirei L, Solomon R, Copotoiu R, Copotoiu SM, Szederjesi J, Kovacs J, Corneci D, Branzaniuc K, Ghitescu I (2010) Effects of PEEP and tidal volume variations on PaO₂/FiO₂ ratio in patients with acute respiratory distress syndrome. *Jurnalul Roman*

de Anestezie Terapie Intensiva/Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care 17(2):92-97

40. Magomedov RM, Prochenco DN, Ignatenco OV, Iarosheckij AI, Gelfand BR (2011) Recruitment maneuver and its effect on hemodynamic in critical ill patient with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Anesteziol Reanimatol* 6:70-74
41. Mahmoud KM, Ammar AS (2011) A comparison between two different alveolar recruitment maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci* 1(2):114-120. doi: 10.4103/2229-5151.84795
42. Lowhagen K, Lindgren S, Odenstedt H, Stenqvist O, Lundin S (2011) Prolonged moderate pressure recruitment manoeuvre results in lower optimal positive end-expiratory pressure and plateau pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 55(2):175-184. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02366.x
43. Marchenkov YV, Gerasimov LV, Izmajlov VV, Rodionov EP, Moroz VV (2011) Alveolar recruitment maneuvers in patients with complicated thoracic trauma. *Intensive Care Med* 37 Suppl. 1:S93. doi: 10.1007/s00134-011-2322-1
44. Forfori F, Collareta M, Pratici E, Abramo A, Pescini A, Massimetti G, Giunta F (2011) Haemodynamic effects of a recruitment maneuver in patients with diastolic dysfunction. *Intensive Care Med* 37 Suppl. 1:S280. doi: 10.1007/s00134-011-2322-1
45. Smetkin AA, Kuzkov VV, Kirov MY, Bjertnaes LJ (2011) Increased extravascular lung water associates with reduced response to alveolar recruitment maneuver in ARDS. *Eur J Anaesthesiol* 28 Suppl. 48:72-73
46. Yang G-H, Wang C-Y, Ning R (2011) Effects of high positive end-expiratory pressure combined with recruitment maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome. *Chin Crit Care Med* 23(1):28-31
47. Yeremenko AA, Borisov RY, Yegorov VM (2011) Evaluating the effectiveness of 'open lung' maneuver. *Anesteziol Reanimatol* 3:43-47
48. Fan E, Checkley W, Stewart TE, Muscedere J, Lesur O, Granton JT, Freitag AP, Jacka M, Ferguson ND, Meade MO (2012) Complications from recruitment maneuvers in patients with acute lung injury: secondary analysis from the lung open ventilation study. *Respir Care* 57(11):1842-1849. doi: 10.4187/respcare.01684
49. Pintado MC, de PR, Trascasa M, Milicua JM, Rogero S, Daguerre M, Cambroner JA, Arribas I, Sánchez-García M (2013) Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. *Respir Care* 58(9):1416-1423. doi: 10.4187/respcare.02068

eTable 3 Risk of Bias of the included trials (for the primary outcome)

Author, Year	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Early stopping for benefit
Lim 2003 [27]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk
Park 2003 [28]	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk
Long 2006 [29]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk
Wang 2007 [30]	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Meade 2008 [11]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Huh 2009 [31]	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk
Xi 2010 [32]	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
Hodgson 2011 [33]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Liu 2011 [34]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk
Kacmarek 2014 [26]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

eFig. 1 Funnel Plot showing visually asymmetric plot on the right side, suggesting absence of small studies favouring control intervention

eTable 4 Other adverse events

Author, Year	Description of the event
Lim 2003 [27]	No major complications were observed
Park 2003 [28]	Two patients in the ARM group showed mild transient hypotension
Long 2006 [29]	NR
Wang 2007 [30]	Experimental group received 268 ARM in 72 hours after randomization of which 7 were terminated due to blood pressure drop
Meade 2008 [11]	22% of patients in the experimental group developed a complication associated with an ARM, but most of them were transient: 4.5% showed hypotension (MAP <60mmHg), 4.2% showed desaturation (<85%), 1.8% showed bradycardia or tachycardia, 0.3% showed cardiac arrhythmia, and 0.3% new air leak through an existing thoracostomy tube
Huh 2009 [31]	No patients showed significant arrhythmia or gross barotraumas during ARM
Xi 2010 [32]	ARM was terminated early in only one case because of hypotension, which was transient and self-limiting after ARM. No patient showed barotrauma
Hodgson 2011 [33]	Three patients transiently desaturated to <90% at maximum PEEP of 40 cmH ₂ O with no lasting adverse effects
Liu 2011 [34]	NR
Kacmarek 2014 [26]	NA

ARM alveolar recruitment maneuver, NR not reported, MAP mean arterial pressure; PEEP positive end expiratory pressure, NA not available

Subgroup 2 Adjusted PEEP levels after ARM in the experimental group *versus* similar PEEP levels in both groups **eFig. 2** Forest plot showing the effect of alveolar recruitment maneuvers (ARMs) on in-hospital mortality for the subgroup of trials that used adjusted PEEP levels after ARM in the experimental group *versus* trials with similar PEEP levels in both groups

Subgroup 3 ARM achieving peak pressure $\leq 40\text{cmH}_2\text{O}$ versus ARM achieving peak pressure $>40\text{cmH}_2\text{O}$

eFig. 3 Forest plot showing the effect of alveolar recruitment maneuvers (ARMs) on in-hospital mortality for the subgroup of trials that performed ARMs achieving peak pressure $\leq 40\text{cmH}_2\text{O}$ versus ARMs achieving peak pressure $>40\text{cmH}_2\text{O}$