Marcelo Luz Pereira Romano

**Estudo clínico randomizado piloto avaliando ventilação
mecânica com *driving pressure* limitada em
comparação à estratégia convencional (ARDSNet)
em pacientes com SARA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas

Programa de Anestesiologia, Ciências
Cirúrgicas e Medicina Perioperatória
Área de Concentração: Medicina
Perioperatória

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Biasi
Cavalcanti

SÃO PAULO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Romano, Marcelo Luz Pereira

Estudo clínico randomizado piloto avaliando ventilação mecânica com driving pressure limitada em comparação à estratégia convencional (ARDSNet) em pacientes com SARA / Marcelo Luz Pereira Romano. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória. Área de Concentração: Medicina Perioperatória.

Orientador: Alexandre Biasi Cavalcanti.

Descritores: 1.Síndrome da angústia respiratória aguda 2.Respiração artificial 3.Volume de ventilação pulmonar 4.Driving pressure 5.Lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica 6.Estado terminal

USP/FM/DBD-311/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

À Deus pela família, pela saúde e pela oportunidade.

À minha família!

À minha mãe que me ensinou a ser emoção quando necessário, e que soube estar ao meu lado quando precisei.

Ao meu pai, por ensinar a usar a razão, e por ser sempre meu apoio e incentivo.

Aos meus irmãos, meus melhores amigos, sempre.

À minha esposa Paula, que me ensinou o verdadeiro sentido do amor, e sempre está ao meu lado.

Agradeço e dedico à minha linda filha Ana Luisa, minha razão de tudo.

Aos amigos e colegas de trabalho.

Ao meu orientador e amigo, Alexandre, pelos ensinamentos e pela parceria.

Àqueles que ajudaram nesse projeto, em qualquer esfera, em qualquer momento.

Às instituições USP e HCor.

É com plena gratidão, a todos aqueles que estiveram ao meu lado que me expresso nesse momento.

Esta dissertação ou tese 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 siglas
Lista de tabelas
Lista de figuras
Resumo
Abstract

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	SARA: DEFINIÇÃO.....	15
1.2	SARA: EPIDEMIOLOGIA.....	16
1.3	SARA: FISIOPATOLOGIA	17
1.4	SARA: ETIOLOGIA.....	18
1.5	LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO (VILI).....	19
1.6	ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS PROTETORAS NA SARA.....	22
1.6.1	Volume Corrente e Pressão de Platô Limitados.....	22
1.7	<i>DRIVING PRESSURE</i> LIMITADA	23
1.8	<i>MECHANICAL POWER</i>	27
2	OBJETIVOS	31
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	31
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	31
3	MÉTODOS.....	32
3.1	DELINEAMENTO.....	32
3.2	ELEGIBILIDADE	32
3.2.1	Screening.....	32
3.2.2	Critérios de Inclusão	34
3.2.3	Critérios de Exclusão	34
3.3	MÉTODO DE RANDOMIZAÇÃO E MANUTENÇÃO DO SIGILO DA LISTA DE RANDOMIZAÇÃO	35
3.4	INTERVENÇÕES DO ESTUDO.....	35
3.4.1	Estratégia <i>driving pressure</i> limitada: ventilação com <i>driving pressure</i> limitada em 10 cmH ₂ O.....	36
3.4.2	Estratégia ARDSNet	37
3.4.3	Co-intervenções – terapias de resgate para hipoxemia refratária.....	37
3.4.4	Cegamento	38
3.5	DESFECHOS.....	38

3.5.1	Desfecho Primários	38
3.5.2	Desfechos Secundários.....	38
3.6	VARIÁVEIS E VISITAS DO ESTUDO	38
3.6.1	Screening (dia 0)	39
3.6.2	Randomização e dados de base (dia 0)	40
3.6.3	Tratamento (1 hora após início da intervenção)	40
3.6.4	Seguimento diário (dias 1 a 6) manhã	41
3.6.5	Seguimento diário (dias 1 a 6) tarde	41
3.6.6	Seguimento 7 dias - manhã	41
3.6.7	Seguimento 7 dias - tarde	42
3.6.8	Seguimento diário (dias 9, 11, 13 e 15) manhã.....	42
3.6.9	Seguimento diário (dias 9,11,13,15) tarde	43
3.6.10	Alta hospitalar.....	43
3.6.11	Seguimento 28 dias.....	43
3.7	CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS.....	43
3.7.1	Cálculo do Tamanho de Amostra.....	43
3.7.2	Plano de Análise Estatística	44
3.8	ASPECTOS ÉTICOS E DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS	45
3.8.1	Aprovação do Estudo.....	45
3.8.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	45
3.8.3	Confidencialidade dos Dados	46
3.8.4	Relatórios de Progresso	46
3.9	ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO	46
3.9.1	Centro Coordenador	46
3.9.2	Comitê Diretivo.....	47
3.9.3	Centros do Estudo.....	48
3.9.4	Atribuições dos Investigadores e dos Co-Investigadores nos Centros Participantes.....	49
3.10	GERENCIAMENTO E CONTROLE DA QUALIDADE DOS DADOS.....	50
3.10.1	Garantia da Qualidade dos Dados.....	50
3.10.2	Monitoria	51
3.11	POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO	51
4	RESULTADOS.....	52
5	DISCUSSÃO	64
6	CONCLUSÃO.....	68

7	REFERÊNCIAS.....	69
8	APÊNDICES.....	79

LISTA DE SIGLAS

ACV	Ventilação assistida com volume controlado (Assist-control ventilation)
AECC	Conferência de Consenso Americano-Européia (American-European Consensus Conference)
ARDSNet	Acute Respiratory Distress Syndrome network
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ART	Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial
BCP	Broncopneumonia
bpm	Batimentos por minuto
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cmH ₂ O	Centímetros de água
CPAP	Pressão positive continua em vias aéreas (Continuous positive airway pressure)
DC	Débito Cardíaco
DP	Desvio Padrão
ECCO ₂ R	Remoção extracorpórea de gás carbônico
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation (Membrana Oxigenadora Extracorpórea)
FC	Frequência Cardíaca
FiO ₂	Fração Inspirada de oxigênio
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FR	Frequência Respiratória
HME	Heat and Moisture Exchanger
ICC	Insuficiência Cardíaca
IC	Intervalo de confiança
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IP-HCOR	Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração
IQR	Intervalo Interquartilico
J/min.	Joules por minuto

l/min.	Litros por minuto
mL/kg	Mililitros por kilograma
mmHg	Milímetros de mercúrio
MP	Mechanical power
PaCO ₂	Pressão Arterial de Gás Carbônico
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PaO ₂ / FiO ₂	Relação entre Pressão arterial de oxigênio sobre a fração inspirada do oxigênio
PAM	Pressão Arterial Média
PBW	Peso corporal predito (Predicted Body Weight)
PEEP	Pressão Positiva Expiratória final (Positive end expiratory pressure)
pH	Potencial hidrogeniônico
ppm	Partes por minuto
PS	Pressão de suporte
PVC	Pressão Venosa Central
Relação I:E	Relação Inspiração: Expiração
rpm	Respirações por minuto
SAPS3	Simplified Acute Physiology Score
SARA	Síndrome da Angustia Respiratória Aguda
SD	Standard deviation
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
USG	Ultrassonografia
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Vt	Volume Corrente
VILI	Ventilated Induce Living Injury (Lesão Pulmonar Induzida pela ventilação)
VM	Ventilação Mecânica
VPP	Variação de pressão de pulso

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Definição de Berlim para síndrome da angústia respiratória aguda ...	16
Tabela 2. Tabela ARDSNet de combinações de FiO ₂ e PEEP	33
Tabela 3. Características de base pacientes.....	53
Tabela 4. Desfechos respiratórios primários e secundários durante os três primeiros dias	55
Tabela 5. Variáveis respiratórias durante os primeiros três dias de tratamento .	58
Tabela 6. Variáveis respiratórias após quatro dias de tratamento.....	59
Tabela 7. Variáveis respiratórias entre sete e nove dias de tratamento	60
Tabela 8. Desfechos clínicos.....	61
Tabela 9. Equilíbrio hídrico, ganho de peso e co-intervenções nos primeiros sete dias de tratamento	62
Tabela 10. Critérios para realizar o teste de respiração espontânea	89
Tabela 11. Critérios de falha do teste de ventilação espontânea	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo de Pacientes do Estudo.....	52
Figura 2. <i>Driving pressure</i> (nos Grupos Intervenção e Controle) X Tempo.....	54
Figura 3. Volume Corrente nos Grupos X Tempo	57
Figura 4. Complacência do Sistema Respiratório nos Grupos X Tempo	57
Figura 5. Esquema da manobra de recrutamento alveolar máximo seguida de titulação da PEEP	104

RESUMO

Romano, MLP. *Estudo clínico randomizado piloto avaliando ventilação mecânica com driving pressure limitada em comparação à estratégia convencional (ARDSNet) em pacientes com SARA* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Evidências de estudos observacionais em síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) demonstram que a *driving pressure* é fortemente associada à lesão pulmonar e à mortalidade, de modo independente dos valores de PEEP, volume corrente (Vt) ou pressão de platô. **Objetivo:** Avaliar a factibilidade de testar estratégia de ventilação mecânica com *driving pressure* limitada em comparação à estratégia convencional (estratégia ARDSNet) em pacientes com SARA e que apresentavam *driving pressure* maior ou igual a 13 cmH₂O, com Vt de 6 mL/kg de peso predito (PBW). **Desenho, métodos e participantes:** Ensaio clínico randomizado piloto, multicêntrico, conduzido em 5 UTI's brasileiras entre junho de 2015 e fevereiro de 2017, com alocação sigilosa e com análise por intenção de tratar, comparando uma estratégia de ventilação mecânica com *driving pressure* limitada, versus a estratégia convencional (estratégia ARDSNet) em pacientes com SARA. **Intervenções:** Os pacientes que foram alocados para a estratégia *driving pressure*, foram ventilados na modalidade volume-controlado ou pressão de suporte, com volume titulado entre 4 e 8 mL/kg PBW, para manter *driving pressure* de 10 cmH₂O (ou a menor possível). O grupo controle foi ventilado conforme o protocolo ARDSNet, com volume corrente de 6 mL/kg PBW, podendo ser reduzido (para até 4 mL/kg PBW) se platô >30 cmH₂O. **Desfecho primário:** O desfecho primário foi a *driving pressure* nos dias 1 a 3. **Resultados:** Foram randomizados 31 pacientes, 16 para o grupo *driving pressure* limitada e 15 para o grupo estratégia convencional. As variáveis ventilatórias e gasométricas estavam balanceadas entre os grupos no início do estudo (*baseline*). A maioria dos pacientes apresentava SARA leve, com relação PaO₂/ FIO₂ média de 215 (desvio padrão [DP], 95). A *driving pressure* média de base foi de 15 cmH₂O

((DP], 2,6) nos grupos. Em comparação ao grupo convencional, a *driving pressure* reduziu em média 4,6 cmH₂O (IC 95% 2,8 a 6,5; P<0,001) no grupo *driving pressure* limitada, a partir da primeira hora até o terceiro dia. Não houve diferença estatisticamente significativa nos seguintes desfechos secundários: mortalidade nos primeiros 28 dias de interação hospitalar; ocorrência de barotrauma nos primeiros sete dias de internação; presença de acidose metabólica severa (ph <7,1) desde a primeira hora até o sétimo dia de internação e a necessidade de reintubação em 28 dias. **Conclusão e relevância:** Em pacientes com SARA, uma estratégia de ventilação mecânica com *driving pressure* limitada por meio do uso de volumes correntes muito baixos é factível em comparação à estratégia convencional.

DESCRITORES: Síndrome da angústia respiratória aguda; Respiração artificial; Volume de ventilação pulmonar; *Driving pressure*; Lesão pulmonar induzida por ventilador; Estado terminal.

ABSTRACT

Romano MLP. *Pilot randomized clinical study evaluating mechanical ventilation with limited driving pressure compared to conventional strategy (ARDSNet) in patients with ARDS* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Importance: Evidence from observational studies in acute respiratory distress syndrome (ARDS) indicate that driving pressure may be associated with pulmonary injury and mortality, regardless the levels of positive end expiratory pressure (PEEP), tidal volume (Vt) or plateau pressure. **Objective:** To evaluate the feasibility of testing a driving pressure-limited strategy in comparison with a conventional lung protective ventilation strategy (ARDSNet strategy), in patients with ARDS and driving pressure of 13 cmH₂O or higher with Vt of 6mL/kg of predicted body weight (PBW). **Design, setting and participants:** Multicenter pilot randomized clinical trial conducted in 5 Brazilian ICUs between June 2015 and February 2017, with concealed allocation and intention-to-treat analysis, comparing a mechanical ventilation strategy with limited driving pressure versus conventional strategy (ARDSNet strategy) in patients with ARDS. **Interventions:** Patients allocated to the driving pressure-limited strategy were ventilated with volume-controlled or pressure support ventilation modes, tidal volume titrated to 4-8 mL/Kg PBW, aiming a driving pressure of 10 cmH₂O (or the lowest possible). Control group was ventilated according to the ARDSNet protocol, using a tidal volume of 6 mL/kg PBW, allowing to be set down to 4 mL/Kg PBW if plateau pressure was higher than 30 cmH₂O. **Main outcomes and measures:** Primary endpoint was driving pressure on days 1 to 3. **Results:** Thirty-one patients were randomized, 16 to the driving pressure-limited group and 15 to the conventional strategy group. Most patients had mild ARDS with mean PaO₂/FiO₂ ratio of 215 (standard deviation [SD], 95). Baseline driving pressure was 15,0 cmH₂O (SD 2.6) in both groups. In comparison to the conventional strategy, driving pressure from the first hour to the 7th day was 4.6 cmH₂O lower in the driving pressure-limited group (95% confidence interval [CI],

2.8 – 6.5; $p < 0.001$). We did not find significant differences in the secondary endpoints: mortality in the first 28 days of hospital admission, barotrauma within 7 days, severe metabolic acidosis – $\text{Ph} < 7.10$ – from the first hour to the seventh day after admission or reintubation in 28 days. **Conclusions and relevance:** In ARDS patients, a trial assessing the effects of a driving pressure-limited strategy using very low tidal volumes versus a conventional ventilation strategy on clinical outcomes is feasible.

DESCRIPTORS: Acute respiratory distress syndrome; Artificial respiration; Tidal volume; Driving pressure; Ventilator-induced lung injury; Critical illness.

1 INTRODUÇÃO

1.1 SARA: Definição

A SARA (síndrome da angústia respiratória aguda) foi descrita pela primeira vez em 1964 por Ashbaug.¹ Desde então, apresentou diversas e diferentes definições até 1994, quando na publicação do American-European Consensus Conference (AECC), ela passou a ser definida e classificada 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 como relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$; pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 18 mmHg ou ausência de sinais clínicos ou ecocardiográficos de hipertensão atrial esquerda; e presença de um fator de risco para lesão pulmonar.²

Usado a mesma estratégia de consenso, por uma iniciativa da European Society of Intensive Care Medicine, American Thoracic Society e Society of Critical Care Medicine, especialistas descreveram a definição de Berlim, em 2011 (Tabela 1). Desde então, a SARA vem sendo classificada de acordo com o grau de hipoxemia em: leve ($200 > \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), moderada ($100 > \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$) e grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$).³ Baseado em uma meta-análise com 4188 pacientes, a definição de Berlim ainda foi capaz de associar a severidade da SARA (leve, moderada e grave), com piores desfechos clínicos de mortalidade e dias de ventilação mecânica.

Tabela 1. Definição de Berlim para síndrome da angústia respiratória aguda

Temporalidade	Dentro de uma semana após lesão clínica conhecida ou sintomas respiratórios novos/piorando		
Imagem do tórax (Rx)	Opacidades bilaterais – que não podem ser completamente explicadas por derrame pleural, atelectasias lobar/pulmonar ou nódulos		
Origem do edema	Insuficiência Respiratória devido à fator de risco conhecido e não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica. Necessita de avaliação objetiva da ICC ou sobrecarga hídrica se não houver fator de risco.		
	SARA leve	SARA moderada	SARA grave
Oxigenação	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201 a 300 mmHg com PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 101 a 200 mmHg com PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ $\leq 100 \text{ mmHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

1.2 SARA: Epidemiologia

A incidência anual de SARA é de 58,7 casos por 100.000 pessoas-ano.⁴ Entre os pacientes internados em UTI, 10 a 15% apresentam critérios para SARA.^{5, 6} A frequência de SARA entre pacientes sob ventilação mecânica é de até 20%, a maior parte com SARA moderada a grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$), sendo que dentre os pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicialmente de 201 a 300 (SARA leve), mais da metade desenvolverá SARA moderada a grave.⁷

Um estudo brasileiro prospectivo, multicêntrico, avaliou dados de 773 pacientes internados em UTI e que precisaram de ventilação mecânica. Desses, usando a definição de Berlim, 31% dos pacientes foram diagnosticados como portadores de SARA, com uma mortalidade hospitalar de 52%.⁸

Ventilação mecânica, sepse, pneumonia, choque, aspiração, trauma (especialmente contusão pulmonar), cirurgia de grande porte, transfusão maciça, inalação de fumaça, reação à droga ou overdose, embolia gordurosa, edema de reperfusão pulmonar após transplante pulmonar, ou embolectomia pulmonar, podem ser fatores desencadeantes de SARA. Pneumonia e sepse são os fatores desencadeantes mais comuns e pneumonia está presente em mais de 60% dos pacientes.⁴

A mortalidade hospitalar de pacientes com SARA é alta, entre 41% a 58%.^{4, 5, 9} Além do impacto na sobrevida, os sobreviventes de SARA costumam apresentar reduções na qualidade de vida relacionada à saúde persistente por pelo menos um ano, em particular por problemas extra-pulmonares como perda muscular e fraqueza que limitam a capacidade funcional.¹⁰

1.3 SARA: Fisiopatologia

A SARA é comumente consequência de agressão alveolar que produz lesão alveolar difusa, sendo encontradas alterações anátomo-patológicas em aproximadamente 55% dos casos de SDRA. A agressão alveolar causa a liberação de citocinas pro-inflamatórias como: o fator de necrose tumoral, interleucina-1 (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 o epitélio alveolar.¹⁵⁻¹⁹

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.²⁰ A habilidade de aumentar o clearance de fluido alveolar também pode ser perdida. O resultado é o preenchimento do espaço alveolar com fluido rico em proteínas, sangue e restos celulares. Adicionalmente, o surfactante alveolar é perdido, resultando em colapso alveolar.^{20, 21}

A SARA tem várias consequências, mas as principais são: a piora nas trocas gasosas, a queda na complacência pulmonar e hipertensão arterial pulmonar. A deterioração nas trocas gasosas ocorre primariamente por alterações na relação ventilação-perfusão. Alvéolos não aerados continuam sendo perfundidos (*shunt*), ao mesmo tempo em que ocorre aumento do espaço fisiológico morto que limita a eliminação de gás carbônico.^{22, 23} Habitualmente é necessário um volume minuto alto para manter a PaCO₂ normal, mas hipercapnia é frequente.²³

1.4 SARA: Etiologia

A SARA é uma síndrome clínica que pode ter várias etiologias. Ela ocorre geralmente entre 24 a 48 horas após uma lesão (trauma, queimadura, aspiração, transfusão sanguínea em massa, abuso de drogas ou álcool) ou uma doença aguda (pneumonia infecciosa, sepse, pancreatite aguda) e está associada com uma variedade de achados patológicos que incluem principalmente deterioração alveolar difusa.²⁴ Após análise de 356 autópsias de pacientes com SARA de acordo critério de Berlim *Thille et al.* encontraram danos alveolar difuso em apenas 45% dos casos.²⁵

Lesões à distância, como sepse abdominal, poderão liberar mediadores inflamatórios que atuarão e lesarão os pulmões. Por outro lado, uma contusão pulmonar produzirá uma lesão física direta nos pulmões, que resultará na liberação dos fatores inflamatórios da mesma maneira que nas lesões indiretas.²⁴⁻²⁷

Embora a SARA seja tradicionalmente entendida como um padrão de lesão pulmonar e manifestações clínicas comuns que podem ser causados por

diversos fatores agressores, há diferenças no tipo de lesão e apresentação clínica. Em SARA devido a processos primários pulmonares, por exemplo, há reduções mais intensas da complacência e menor resposta a PEEP do que quando o precipitante é extrapulmonar, como sepse por exemplo.²⁴⁻²⁸

1.5 Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação (VILI)

A ventilação mecânica é parte essencial no tratamento da SARA. Entretanto, a própria ventilação mecânica pode produzir lesão alveolar e causar ou agravar a SARA.²⁹ Barotrauma, volutrauma, biotrauma e atelectrauma, são os mecanismos propostos para geração da lesão alveolar.³⁰

Barotrauma indica lesão pulmonar atribuída a aplicação de altas pressões. Formas grosseiras de barotrauma são o pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo e embolia gasosa.³¹

Volutrauma significa lesão pulmonar induzida por altos volumes correntes. Este conceito foi inicialmente proposto em experimento com ratos sujeitos à ventilação mecânica com altas pressões, mas com expansão torácica limitada por fitas, onde não houve lesão pulmonar. Ao passo que em outro grupo de ratos submetidos a menores pressões, mas altos volumes, houve lesões importantes.³²

Em indivíduos normais ou pacientes com SARA, dentro de limites fisiológicos, aumentos de pressão transpulmonar *stress* costumam ocorrer acompanhados de aumentos lineares de volume *strain*.³⁰ Portanto, na realidade clínica não há distinção entre barotrauma e volutrauma, que são apenas dois lados da mesma enfermidade.³⁰⁻³²

Stress/strain não-fisiológico em níveis insuficientes para produzir barotrauma grosseiro estão associados à liberação de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de leucócitos e inflamação. Este fenômeno é denominado biotrauma, uma extensão do conceito de baro/volutrauma.³³

Atelectrauma é a lesão pulmonar atribuída a abertura e fechamento cíclicos de bronquíolos respiratórios e unidades alveolares.³⁴ Modelo matemático sugere que as pressões agindo na interface entre alvéolos abertos e unidades fechadas podem chegar a 140 cmH₂O mesmo com pressão de vias aéreas de 30 cmH₂O.³⁵ A intensidade destas forças é máxima em unidades que se abrem durante a inspiração e que são adjacentes às unidades permanentemente colabadas.

Os mecanismos de lesão apresentados acima indicam que a VILI ocorre nos dois extremos:³⁰

- A partir do volume expiratório pulmonar final (início da inspiração), ou seja, atelectrauma por *stress/strain* em unidades pulmonares que se abrem ciclicamente vizinhas de unidades fechadas;
- Ao se atingir a capacidade pulmonar total (no fim da inspiração), ou seja, biotrauma/barotrauma/volutrauma.

Em outras palavras, as causas mecânicas relacionadas ao ventilador mecânico, e que mais podem correlacionar-se à VILI incluem, portanto, a pressão e o volume. De outro lado as condições pulmonares correlacionadas a favorecerem a VILI dependem primariamente da dimensão do edema, o qual leva à diminuição das dimensões pulmonares, aumenta a heterogeneidade pulmonar, levando ao aumento do *stress* e ao cíclico colapso pulmonar.³⁶

A estratégia de ventilação mecânica protetora fundamenta-se em evitar os fenômenos acima citados, *stress/strain* ao fim da inspiração e ao fim da expiração.^{37,38} O biotrauma/barotrauma/volutrauma poderiam ser evitados por meio da ventilação com baixos volumes correntes e baixas pressões. Enquanto que o recrutamento de unidades alveolares e manutenção das mesmas abertas com PEEP elevadas evitaria o atelectrauma e reduziria a distensão das unidades menos doentes.^{36,37}

Além dos fenômenos da ventilação mecânica já citados acima, outros parâmetros ventilatórios como a frequência respiratória e o fluxo de ar, também têm sua importância durante a ventilação mecânica, e não devem ser

negligenciados³³⁻³⁶. Em teoria, a energia dissipada no parênquima pulmonar aumenta com o aumento do fluxo de ar. Dessa forma não sabemos exatamente um valor seguro para o fluxo, mas devemos considera-lo, também, como potencial causador de VILI.³⁹ Já os efeitos da frequência respiratória na fisiopatologia da VILI são razoavelmente intuitivos e já foram descritos em modelos experimentais,³⁶⁻⁴¹ onde lesão pulmonar foi evidenciada quando os modelos foram submetidos a diferentes frequências respiratórias (FR) e mesmos volumes ou pressões, o que levou a hipótese de que o dano pulmonar (celular) pode ocorrer após ciclos sucessivos de *stress* ou *strain*.⁴² Nessa série de experimentos foi verificado que a tensão (*strain*) considerada letal, foi fatal apenas quando aplicada a uma FR de 15 rpm, mas esse efeito não era fatal se aplicados FR menores (3 a 6 rpm).^{41,43}

Do ponto de vista microscópico, as alterações citológicas pulmonares relacionadas à VILI, que são secundárias ao um amplo espectro de insultos pulmonares causado pela VM, em última análise levam desde à deformação da matriz extracelular, microfraturas em suas estruturas, até suas rupturas. Esses insultos podem desencadear, em diferentes extensões, importante resposta inflamatória local.⁴⁴

Assumindo que a energia necessária para ruptura das células pulmonares seguem uma distribuição estatística, é provável que alguns alvéolos sejam lesionadas a cada ciclo respiratório. Se essa energia molecular aumenta, seja por maior quantidade de energia entregue, ou por uma má distribuição dessas forças devido ao aumento da heterogeneidade pulmonar, a taxa de fraturas irá aumentar. Se essa taxa de lesão supera com capacidade de reparo celular, ocorrerá a VILI.⁴

1.6 Estratégias Ventilatórias Protetoras na SARA

1.6.1 Volume Corrente e Pressão de Platô Limitados

Diversos estudos experimentais demonstram que tanto elevadas pressões inspiratórias quanto volumes correntes altos são capazes de causar SARA em animais saudáveis e piorar SARA em animais já doentes.^{32, 45-49} De modo geral, estes estudos têm utilizado volumes correntes altíssimos (≥ 14 mL/kg).

Os diversos estudos clínicos randomizados que compararam volume corrente baixo e/ou pressão de platô baixa versus volume/pressão altos em pacientes com SARA, mas sem diferenças entre os grupos nos valores da PEEP, chegaram a resultados distintos.⁵⁰ O estudo do grupo ARDSNet incluiu 861 pacientes e verificou redução da mortalidade hospitalar no grupo com volume corrente de 6 mL/kg de peso predito em comparação ao grupo com 12 mL/kg de peso predito.⁵¹ Os demais estudos eram bem menores e, em quase todos, não se observou diferenças na mortalidade.

Revisão sistemática identificou 8 estudos que compararam níveis diferentes de volume corrente, mas com PEEP similar entre grupos.⁵⁰ Na maioria dos estudos o volume corrente atingido no primeiro dia pós-randomização foi em torno de 7 mL/kg de peso predito no grupo experimental, sendo 6 mL/kg no estudo ARDSNet, também incluído nesta revisão. O volume corrente no grupo controle foi similar, e próximo a 10 mL/kg na maioria dos estudos, exceto o ARDSNet com 11,8 mL/kg.⁵¹ Na meta-análise, o risco relativo para óbito foi de 0,90 (intervalo de 95% de confiança [IC 95%]: 0,74 a 1,09) com substancial heterogeneidade entre estudos ($I^2 = 44,8\%$). Não houve diferenças quanto a barotrauma, no entanto, a estratégia de baixos volumes/pressões resultou em maior uso de bloqueadores neuromusculares e acidose respiratória. Não ficou clara a razão da heterogeneidade de efeitos entre os estudos. Uma explicação possível para o resultado positivo do ARDSNet é o maior gradiente de volume corrente entre grupos experimental e controle do que nos demais estudos. Foi realizada meta-regressão para avaliar

esta hipótese e o resultado foi negativo, mas este tipo de análise tem poder muito limitado quando há poucos estudos. Alternativamente, o benefício de se utilizar volume corrente $\leq 6\text{ mL/kg}$ pode ser restrito ao espectro de pacientes mais graves, com volume de pulmão “ventilável” (*baby lung*) muito pequeno.³⁰

Diretrizes atuais recomendam o uso de volume corrente baixo, de até 6 mL/kg de peso predito, em pacientes com SARA.^{52,53} No entanto a qualidade da evidência para sustentar esta recomendação é apenas moderada na melhor hipótese, sendo possível que tais valores sejam necessários apenas para um subgrupo pequeno de pacientes com SARA. Por outro lado, volumes correntes pequenos têm seus efeitos adversos, como maior necessidade de sedativos, bloqueadores neuromusculares e acidose. Por essas razões, Gattinoni e cols. consideram mandatória a titulação do volume corrente de acordo com o tamanho do *baby lung*, embora na prática isto se mostre difícil pela necessidade de transportar pacientes graves para realização de tomografia de tórax.³⁰

1.7 *Driving pressure* Limitada

Driving pressure é a diferença entre a pressão nas vias aéreas após uma pausa inspiratória final (pressão de platô) e a PEEP (pressão positiva expiratória final), sendo, portanto, uma variável facilmente obtida e controlada na beira do leito em pacientes sob ventilação mecânica. Adicionalmente, a *driving pressure* é igual à divisão do volume corrente (V_t) pela complacência do sistema respiratório.⁵⁴

Resultados de estudos em SARA sugerem que a *driving pressure* possa ser um bom preditor tanto de lesão pulmonar como de mortalidade, independente de valores da PEEP, *strain* pulmonar máximo ou da pressão de platô.^{54,55} Em 2002, em estudo com 235 pacientes com SARA, Estenssoro *et al*,⁶ observaram que a *driving pressure* na primeira semana era preditora de mortalidade e piores desfechos clínicos.⁶

Em um grande estudo observacional multicêntricos recente, Bellani *et al*, avaliaram 2377 pacientes com SARA em 52 UTI's. A *driving pressure* foi associada com maior risco de morte intra-hospitalar em relação ao volume corrente, em pacientes com SARA moderada a grave.⁴³

Barotrauma, volutrauma, biotrauma e atelectrauma são os mecanismos propostos (relacionados à fisiopatologia de VILI) para geração da lesão alveolar.³⁰ Nesse contexto, Amato *et al*,⁵⁶ mostraram que, altas pressões de platô são associadas com altas *driving pressure* ou PEEPs, mas com diferentes consequências. O risco de morte cresce apenas quando aumentos na pressão de platô são acompanhados de aumentos progressivos na *driving pressure*. Quando a PEEP e a pressão de platô elevam-se igualmente, ou seja, sem mudanças na *driving pressure*, o efeito sobre mortalidade é neutro. Finalmente, elevações de PEEP com manutenção da pressão de platô, ou seja, resultando em diminuições na *driving pressure*, estão associadas a redução da mortalidade.⁵⁶

Foram também analisados os efeitos da *driving pressure* entre 883 pacientes com parâmetros ventilatórios considerados seguros: pressão de platô < 32 cmH₂O e volume corrente < 8mL/kg de peso predito. Neste grupo, o risco relativo de morte foi significativamente maior naqueles expostos a maiores valores de *driving pressure*. Por exemplo, nos pacientes expostos a volume correntes e pressões de platô usualmente considerados seguros, o risco relativo de morte àqueles expostos a *driving pressure* maior do que 14 cmH₂O era 43% maior do que aqueles expostos a baixos valores de *driving pressure* (< 14 cmH₂O).⁵⁶

Finalmente, na metanálise de dados individuais de Amato *et al*,⁵⁶ ao se avaliar o efeito combinado dos diversos estudos de ventilação protetora, verificou-se redução de mortalidade. Por meio de modelos de mediação múltipla, verificou-se que a maior parte do benefício produzido pelas diferentes técnicas de ventilação protetora (redução de volume corrente, pressão de platô ou aumento da PEEP) é mediada pela redução na *driving pressure*.⁵⁶

Em análise retrospectiva, Chiumello *et al*,⁵⁷ conduziram um estudo com 150 pacientes com SARA, em VM, sedados e sem esforços respiratórios, onde a PEEP foi titulada entre 5 e 15 cmH₂O, com volume corrente e frequência respiratória constantes. Em ambos os grupos da PEEP, no grupo com maior *driving pressure* (> 15 cmH₂O) observou-se maior *stress* pulmonar através das medidas de mecânica ventilatórias, quando comparado com o grupo de menor *driving pressure* (< 15 cmH₂O)⁵⁷. Mais detalhadamente ainda, *driving pressure* maior que 15 cmH₂O e *driving pressure* trans-pulmonar maior que 11,7 cmH₂O (12 cmH₂O), ambos medidos com PEEP de 5 cmH₂O, foram associados com perigosos níveis de *stress* pulmonar e maior mortalidade. Já os pacientes para os quais ao se elevar a PEEP de 5 cmH₂O para 15 cmH₂O mudavam do grupo *driving pressure* baixo (< 15 cmH₂O) para o grupo *driving pressure* elevado (> 15 cmH₂O), também apresentaram maiores *driving pressure* transpulmonares e maior estresse pulmonar, quando comparados com o grupo que permaneceu com *driving pressure* baixo. Nesse estudo notou-se que a *driving pressure* transpulmonar foi significativamente correlacionada à *driving pressure* das vias aéreas com os níveis de PEEP de 5 e 15 cmH₂O, respectivamente. Ambos se correlacionam de forma significativa ao estresse pulmonar medido através das medidas de mecânica ventilatória ($r^2=0,581$ p < 0,0001 e $r^2 = 0,353$ p < 0,001 com PEEP de 5 e 15 cmH₂O). Conclui-se que a *driving pressure* medida das vias aéreas pode ser um método não invasivo plausível de se reproduzir o estresse pulmonar em pacientes com SARA leve e moderada.⁵⁷

Ventilação ultra protetora com o uso de circulação extracorpórea com suporte ventilatório, pode ajudar a proteger os pulmões através do uso de volumes correntes baixos.⁵⁸ Em recente metanálise de 9 estudos, incluindo mais de 500 pacientes em uso de ECMO (membrana oxigenadora extracorpórea) para hipoxemia refrataria, Serpa-Neto e cols.,⁵⁹ mostraram que a *driving pressure* durante os primeiros 3 dias de ECMO teve associação independente com a mortalidade intra-hospitalar. Apesar do ECMO ter permitido baixar o volume corrente para 4 mL/ kg predito e a *driving pressure* em 4 cmH₂O, os não sobreviventes ainda tinham maiores *driving pressure*

durante ECMO do que os sobreviventes ($14,5 \pm 6,2$ versus $13,3 \pm 4,8$ cmH₂O nos sobreviventes, $p= 0,048$).⁵⁹

Um dos problemas associados à ventilação mecânica em pacientes com SARA é o débito cardíaco do ventrículo direito, o qual é associado independentemente ao prognóstico.⁶⁰ Em estudo prospectivo observacional conduzido por Boissier *et al*,⁶¹ com 226 pacientes com SARA moderada a grave e ventilados com pressão de platô limitada a 30 cmH₂O e avaliados com Ecocardiograma Trans-Esofágico, cor pulmonale foi detectado em 99 pacientes (22%); e *driving pressure* elevada foi fator independente associado a cor pulmonale. Mais recentemente, Mekontso *et al*,⁶² mostraram que a *driving pressure* maior que 18 cmH₂O, a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ e a $\text{PaCO}_2 > 48$ mmHg, também foram relacionados a mais falência do ventrículo direito em pacientes com SARA causados por broncopneumonia (BCP).

Há também estudos que descrevem a correlação da *driving pressure* com função diafragmática. Em 107 pacientes em UTI, Goligher e cols.,⁶³ encontraram associação entre *driving pressure* elevada e queda da contratilidade diafragmática mensurada por ultrasonografia (USG).

Em pacientes cirúrgicos, em uma metanálise com 2250 pacientes, Serpa-Neto e cols.,⁶⁴ mostraram que mudanças nos níveis da PEEP que resultaram em elevação da *driving pressure*, foram associados a maiores complicações pulmonares no pós-operatório.

Esses dados suportam o conceito de que a *driving pressure* é o mediador chave na mortalidade relacionada à VILI. Vários outros estudos experimentais também associaram *driving pressure* e VILI. Os danos celular e tecidual pulmonar, são mais consistentemente relacionados à amplitude do *stress* cíclico do que ao pico de *stress* (pressão) a que o pulmão é submetido durante o período ventilatório.^{65,66} Ciclos de altas *driving pressures* ocorreram em todos os estudos que sugeriram efeitos deletérios das altas pressões inspiratórias (pressão de platô) ou alto *strain* pulmonar (alto volume).⁶⁷

A *driving pressure* está diretamente relacionada às forças de estresse no pulmão. Dimensionando o volume corrente para a tamanho do *baby lung*, tendo como alvo a *driving pressure*, ao invés de utilizar o cálculo do volume corrente usando o peso predito, parece ser a melhor forma de proteger o pulmão de pacientes com injúria mais grave.^{67,68} Dessa forma, podemos sugerir que pacientes com SARA em ventilação mecânica, possam ser ventilados com estratégias protetoras de forma mais efetiva se reduções da *driving pressure* forem o alvo. Outros parâmetros como: volume corrente, pressão de platô e PEEP podem ser instrumentos para o controle e otimização da *driving pressure*.

Devemos considerar o fato de que nenhum estudo clínico randomizado foi feito até o presente momento para testar os possíveis efeitos positivos da ventilação protetora limitada pela *driving pressure*. Todas as considerações feitas até o momento são oriundas de estudos direcionados para outras variáveis como: volume corrente, PEEP e pressão de platô.

1.8 Mechanical Power

Recentemente, um novo conceito foi definido para tentar compreender e dimensionar conjuntamente as causas de lesões pulmonar relacionada à ventilação mecânica, o qual foi denominado de *mechanical power (MP)*. Seus principais componentes são: o volume corrente; a *driving pressure*; a PEEP; a frequência respiratória; e o fluxo de ar.³⁶

O *mechanical power* pode ser entendido como a descrição matemática da energia aplicada ao sistema respiratório, secundário a fatores como pressão, volume e fluxo, expressa por minuto.³⁶ Sua equação é obtida multiplicando cada componente da equação do movimento pelo volume corrente. Essa energia entregue ao sistema respiratório a cada ciclo, multiplicada pela frequência respiratória é igual ao *mechanical power* aplicado no sistema respiratório. De acordo com a formula, é possível calcular os efeitos

da mudança de qualquer uma das variáveis ventilatórias aplicadas no sistema respiratório.³⁶

Essa energia, o *mechanical power* age diretamente no esqueleto das células pulmonares (*extracellular matrix*), deformando as células epiteliais e endoteliais ancoradas a ele.⁶⁹ A depender da magnitude do *mechanical power*, as alterações no parênquima pulmonar podem levar à VILI, ocorrendo desde reação inflamatória com ativação de macrófagos, neutrófilos e células endoteliais e epiteliais, até sua rotura mecânica.^{70,71}

Nesse contexto, em estudo experimental, Massimo *et al.*⁷² analisaram os efeitos do *mechanical power* em porcos. A energia entregue em cada ciclo respiratório (via aérea somada a parênquima pulmonar) foi definida como a área entre o eixo inspiratório da curva pressão-volume, e o volume (eixo Y), e medida em Joule. Três porcos foram ventilados com um *mechanical power* para ser letal (volume corrente: 38 mL/kg, pressão de platô 27 cmH₂O e frequência respiratória: 15 rpm). Outros grupos foram ventilados com o mesmo volume corrente (38 mL/kg), mesma pressão transpulmonar, mas com frequência respiratória de 12, 9, 6 e 3 respirações por minuto. Os autores encontraram o *mechanical power* limite para VILI e fizeram experimentos adicionais com *mechanical power* abaixo e acima do limite encontrado. Nos experimentos realizados para detectar o limite para VILI, com *mechanical power* aproximadamente de até 12 J/min. (FR 9 rpm), a tomografia computadorizada mostrou densidades isoladas, enquanto que com *mechanical power* de 12 J/min. , todos os porcos desenvolveram edema pulmonar difuso. Nos experimentos confirmatórios, todos os porcos ventilados acima do limite de “MP” de 12 J/ min., desenvolveram VILI; e os porcos ventilados abaixo desse limite, não desenvolveram VILI.⁷²

Para entender melhor os efeitos de cada variável ventilatória na compreensão do *mechanical power* , Gattinoni e cols.³⁶ usando dados de estudos prévios, um total de 30 pacientes com pulmões normais sem SARA e 50 pacientes com SARA, realizou análises em cada paciente com quatro volumes correntes diferentes (6,8, 10 e 12 mL/kg) e dois níveis de PEEP

(5 e 15 cmH₂O). A energia aplicada por ventilação foi medida usando a curva dinâmica de pressão volume gravadas durante a VM. A energia entregue por cada respiração às vias aéreas mais sistema respiratórios foi definida através da área entre a pressão aérea na fase inspiratória e o volume. O *mechanical power* foi obtido através da multiplicação da energia por respiração com a frequência respiratória. Os efeitos ventilatórios de cada parâmetro (volume corrente, fluxo; *driving pressure*, frequência respiratória e PEEP) foram estudados separadamente para mensurar as mudanças no *mechanical power* enquanto os outros parâmetros eram mantidos constantes.

Foi verificado que a mesma porcentagem de mudança feita no Vt, *driving pressure* e fluxo produziram um aumento exponencial no *mechanical power* com expoente de 2. Já a FR, com o mesmo aumento percentual, também produziu um aumento exponencial, porém com expoente de 1.4. Quanto ao aumento da PEEP, seu efeito sobre o *mechanical power* foi de causar apenas um aumento linear.³⁶

Através desse estudo foi verificado que a equação da força, derivada da equação do movimento, como a adição da PEEP, produz resultados muito semelhantes àqueles obtidos através da análise da curva pressão volume.³⁵ A vantagem nessa descrição matemática do *mechanical power* é de que ele permite calcular e quantificar a relativa contribuição de cada um dos componentes da ventilação mecânica (volume corrente, frequência respiratória, *driving pressure*, PEEP, fluxo) e entender melhor os efeitos de suas mudanças.³⁶

A importância da função da PEEP no entendimento do *mechanical power*, fica clara se consideramos as características físicas de um sistema elástico, onde a força necessária para estender uma estrutura elástica é diretamente proporcional à sua extensão. Assim sendo, a PEEP aplicada multiplicada pelo volume corrente representa a energia necessária a ser superada para gerar cada volume corrente. De fato, a energia é o produto da pressão gerada, multiplicada pela mudança no volume. Essa é a razão pelo qual é correto incluir a PEEP na equação do *mechanical power*.⁷³

É importante entender que o *mechanical power* é apenas uma parte da questão que envolve a VILI. A outra parte é representada pelas condições pulmonares. O mesmo *mechanical power* pode produzir efeitos diferentes a depender das condições pulmonares, como: suas dimensões, heterogeneidade presente, congestão, entre outros.³⁶

O desafio chave na aplicação do *mechanical power*, é o fato de que ele precisa ser ajustado para as diferenças no pulmão ventilável, para o grau de heterogeneidade pulmonar e para a distribuição de tensão e deformação (*strain* e *stress*) alveolar. Em outras palavras, o mesmo *mechanical power* pode produzir efeitos diferentes em pulmão sadio ou doente.⁷³

A diferença entre usar a *driving pressure* ou *mechanical power* como potenciais preditores de VILI são matematicamente, fisiologicamente e conceitualmente evidentes de que a *driving pressure* é apenas um dos mecanismos causadores de VILI incluídos na equação do *mechanical power*. Nesse contexto é importante entender a correlação exponencial 2 da *driving pressure* na equação do *mechanical power*, o que mostra a importância do seu papel na fisiopatologia da VILI.⁷³

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Estudo piloto para avaliar a factibilidade de testar estratégia de ventilação mecânica com *driving pressure* limitada em comparação à estratégia convencional (estratégia ARDSNet) em pacientes com SARA. O desfecho primário para avaliação de factibilidade foi a ocorrência de gradiente de *driving pressure* nos dias 1 a 3 entre os grupos experimental e controle.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliou-se o efeito de estratégia de ventilação mecânica com *driving pressure* limitada em comparação à estratégia convencional (estratégia ARDSNet) em pacientes com SARA nos seguintes desfechos:

- Adesão aos processos do estudo (ajuste diário de *driving pressure* no grupo experimental e volume corrente no grupo controle);
- Proporção de pacientes com *driving pressure* ≤ 10 cmH₂O nos dias 1 a 3;
- Variáveis ventilatórias (complacência, PEEP, volume corrente, *driving pressure*, platô, frequência respiratória) e gasométricas (relação PaO₂/ FiO₂, PaCO₂, pH);
- Eventos adversos graves (barotraumas, acidose grave);
- Desfechos clínicos: tempo de internação na UTI e hospitalar; dias livres de ventilação mecânica em 28 dias; sobrevida em UTI, hospitalar e em 28 dias.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento

Ensaio clínico randomizado piloto, multicêntrico, pragmático, com alocação sigilosa e com análise por intenção de tratar, comparando uma estratégia de ventilação mecânica com *driving pressure* limitada, versus a estratégia convencional (estratégia ARDSNet) em pacientes com SARA.

Por se tratar de uma intervenção não farmacológica, o cegamento da equipe de saúde assistente foi impraticável.

3.2 Elegibilidade

3.2.1 Screening

Quem foi considerado para o estudo:

Foram considerados para o estudo pacientes com critérios de SARA conforme critérios de Berlim³: Insuficiência respiratória de início agudo, devido a fator de risco conhecido e não completamente explicado por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica; presença de opacidades bilaterais em imagem de tórax (Radiografia ou TC) que não podiam ser completamente explicadas por derrame pleural, atelectasias lobar/pulmonar ou nódulos; hipoxemia (definida pela relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ com $\text{PEEP} \geq 5$ cmH_2O); e que necessitaram de ventilação mecânica invasiva.³ A duração do quadro clínico a partir da primeira gasometria com hipoxemia podia ser de até 5 dias.

Os pacientes potencialmente elegíveis foram ventilados de acordo com protocolo de ventilação protetora com volumes correntes baixos (protocolo ARDSNet)⁵⁰ por três horas. Após três horas sob ventilação em ARDSNet, foram ajustados a PEEP para 10 cmH_2O e a FiO_2 para 100% por 30 minutos, e em seguida coletada uma gasometria arterial. Para os pacientes que estavam com PEEP de 16 cmH_2O ou maior, a PEEP era mantida.

Proposta para ventilar pacientes potencialmente elegíveis:

- Modo: volume assistido/controlado;
- Pressão de platô ≤ 30 cmH₂O. Para atingir esta meta o volume corrente foi ajustado preferencialmente em 6 mL/Kg (entre 4-6 mL/kg) de peso corporal predito;
- PEEP e FiO₂ foram ajustadas pela tabela ARDSNet para manter a SpO₂ $\geq 88\%$ e PaO₂ ≥ 55 mmHg (tabela 2);
- Mantida relação I:E = 1:1 a 1:2;
- Fluxo inspiratório de 60 L/min. Reduzido para até 40 L/min. se pressão de pico fosse > 45 cmH₂O;
- Pausa inspiratória de 0,5 segundo. A pausa podia ser ajustada se a relação I:E estivesse fora do intervalo entre 1:1 a 1:2;
- Frequência respiratória foi para manter PaCO₂ entre 35 mmHg e 60 mmHg;
- Foram evitadas manobras de recrutamento alveolar nesta fase.

Tabela 2. Tabela ARDSNet de combinações de FiO₂ e PEEP a fim de manter a SpO₂ $\geq 88\%$ e PaO₂ ≥ 55 mmHg

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Procedimentos para coleta da gasometria arterial que define a elegibilidade:

Após três horas sob ventilação em ARDSNet:

1. Medida a pressão de Platô e calculada a *driving pressure* (pressão de platô – PEEP);
2. Ajustada:
 - FiO₂ para 100%;
 - PEEP para 10 cmH₂O (Exceto se a PEEP fosse de 16 cmH₂O ou mais. Neste caso mantinha-se a mesma PEEP);

3. Coletada gasometria arterial 30 minutos após as alterações dos parâmetros (PEEP e FiO_2).

Para ser incluído, o paciente deveria preencher os critérios de inclusão descritos no item 3.2.2.

3.2.2 Critérios de Inclusão

Foram efetivamente incluídos neste estudo pacientes com SARA (leve, moderada ou grave) há 5 dias conforme critérios acima, ventilados por 3 horas usando o protocolo ARDSNet, que na gasometria coletada com FiO_2 de 100% e PEEP de 10 cmH_2O mantinham relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor ou igual a 300, e que apresentavam *driving pressure* maior ou igual a 13 cmH_2O , com Vt de 6 mL/kg de peso predito, e PEEP e FiO_2 conforme sugeridas pelo protocolo ARDSNet.

3.2.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com as seguintes características: idade menor do que 18 anos; contraindicação à hipercapnia como hipertensão intracraniana (suspeita ou comprovada), ou síndrome coronária aguda; altíssima probabilidade de óbito nas próximas 24 horas; sob cuidados paliativos exclusivos; com fístula bronco-pleural de alto débito; portadores de alterações graves de complacência da parede torácica (ex: cifoescoliose grave, tétano, ou outros a critérios do investigador).

A retirada de paciente do estudo ocorreria apenas nos casos de retirada do consentimento por parte do paciente, do representante legal ou do médico do paciente.

3.3 Método de Randomização e Manutenção do Sigilo da Lista de Randomização

A randomização na razão 1:1 para os grupos *driving pressure* limitada ou ventilação convencional ARDSNet foi gerada eletronicamente, utilizando software apropriado. Foi realizada em blocos com quatro tratamentos e houve estratificação por centro e idade (≤ 55 ou > 55). O sigilo da lista de randomização foi mantido por meio do sistema de randomização automatizado, central, via internet, disponível 24 horas por dia, desenvolvido por equipe de programadores e pesquisadores do Instituto de Pesquisa do HCor. Os pesquisadores cadastravam as informações do paciente no sistema eletrônico que fornecia um número de identificação individual do paciente no estudo e informava qual estratégia ventilatória deveria ser adotada: estratégia *driving pressure* (ventilação limitada a *driving pressure* de 10 cmH₂O), ou estratégia ARDSNet.

O grupo no qual o paciente foi alocado somente foi divulgado após cadastro das informações no sistema eletrônico, o que impediu que o investigador e a equipe assistente previssem, em qual dos grupos de tratamento o paciente seria alocado. Para incluir o paciente no estudo, bastava que o investigador acessasse o website do IP-HCor (<https://servicos.hcor.com.br/iep/estudoclinico>) e preenchesse uma ficha clínica simples.

3.4 Intervenções do Estudo

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) as informações do paciente foram cadastradas no sistema eletrônico onde foi fornecido um número de identificação individual do paciente no estudo. Em seguida, foi realizada a randomização eletrônica que divulgou à equipe assistente qual estratégia ventilatória deveria ser adotada:

- Estratégia *driving pressure*: ventilação limitada a *driving pressure* de 10 cmH₂O;

- Estratégia ARDSNet.

3.4.1 Estratégia *driving pressure* limitada: ventilação com *driving pressure* limitada em 10 cmH₂O.

Os pacientes que foram alocados para a estratégia *driving pressure*, foram ventilados na modalidade volume-controlado ou pressão de suporte, com volume titulado entre 4 e 8 mL/kg de peso predito, para manter *driving pressure* de 10 cmH₂O. Em alguns casos, mesmo o volume corrente de 4 mL/kg de peso predito gerava *driving pressure* superior a 10 cmH₂O. Nestes casos mantinha-se este volume corrente de 4 mL/kg de peso predito.

Logo após a randomização, diariamente entre os dias 1 ao dia 7 pós-randomização, e depois a cada dois dias, realizávamos titulação do volume corrente, identificando o valor (dentro do intervalo 4 a 8 mL/kg de peso predito) que gerava *driving pressure* de 10 cmH₂O, ou o mais próximo deste valor. Para a titulação da *driving pressure* o paciente deveria estar sedado e sem esforços respiratórios. Se necessário, utilizava-se sedativos e, em alguns casos, bloqueador neuromuscular de ação rápida. A *driving pressure* era estimada pela diferença entre a pressão de platô, medida através de pausa inspiratória (após pausa de 2 segundos) e a PEEP. Se com 8 mL/kg a *driving pressure* fosse inferior a 10 cmH₂O, mantinha-se este volume corrente. O volume corrente alvo do dia era registrado em placa à beira leito e utilizado nas 24 horas seguintes. Para pacientes em modo pressão de suporte, após calcular-se a *driving pressure* como descrito acima, ajustava-se o nível de pressão de suporte visando manter volume corrente similar ao volume alvo do dia.

A frequência respiratória foi ajustada para manter o pH entre 7,30 e 7,45, podendo chegar ao máximo de 35 rpm. Nos casos em que havia acidose respiratória grave, com pH menor do que 7,15, a frequência respiratória podia ser aumentada, chegando ao máximo de 50 rpm desde que auto-PEEP fosse igual ou inferior a 3 cmH₂O. Além do ajuste de frequência respiratória, outras medidas para manejo de acidose respiratória eram: reduzir espaço morto (troca de *heat and moisture exchanger* por umidificador externo ativo); tratamento

para hipertermia; considerar dieta rica em lipídeos; adequação de sedação e considerar bloqueio neuromuscular. Os valores da PEEP e FiO₂ seguiam a tabela proposta pelo grupo ARDSNet visando manter saturação periférica de oxigênio entre 88 e 95% ou pressão arterial parcial de oxigênio entre 55 e 80 mmHg.

3.4.2 Estratégia ARDSNet

Pacientes alocados para o grupo controle foram ventilados na modalidade volume-controlado, seguindo a estratégia proposta pelo grupo ARDSNet⁵⁰ ou pressão de suporte. Em ambos os casos o volume corrente alvo era de 6 mL/kg de peso predito e a pressão de platô era mantida igual ou abaixo de 30 cmH₂O. O volume corrente era reduzido para 5 ou 4 mL/kg de peso predito se pressão de platô fosse superior a 30 cmH₂O. Os valores de PEEP e FiO₂ seguiam a tabela proposta pelo grupo ARDSNet visando manter saturação periférica de oxigênio entre 88 e 95% ou pressão arterial parcial de oxigênio entre 55 e 80 mmHg. A frequência respiratória foi ajustada para manter o pH entre 7,30 e 7,45, podendo chegar ao máximo de 35 rpm. Medidas adicionais para manejo de acidose respiratória eram similares às descritas para o grupo *driving pressure*.

3.4.3 Co-intervenções – terapias de resgate para hipoxemia refratária

Terapias de resgate para hipoxemia refratária podiam ser administradas a critério da equipe médica assistente, e podiam incluir:

- Recrutamento alveolar (vide apêndice C);
- Posição prona;
- Inalação de óxido nítrico;
- Ventilação com oscilação de alta frequência (*high-frequency oscillation*);
- Oxigenação por circulação extracorpórea.

3.4.4 Cegamento

Como a intervenção foi aplicada a pacientes graves em assistência ventilatória mecânica (ocasião em que a grande maioria dos pacientes permanece sedada), o cegamento destes era desnecessário. Por se tratar de uma intervenção não-farmacológica, o cegamento da equipe de saúde assistente foi impraticável. Não foi necessário comitê para validação do desfecho primário, morte, de modo que também não houve cegamento de validadores de desfecho.

3.5 Desfechos

3.5.1 Desfecho Primários

O desfecho primário para avaliação de factibilidade era a *driving pressure* nos dias 1 a 3.

3.5.2 Desfechos Secundários

Os desfechos secundários foram: adesão aos processos do estudo (ajuste diário de *driving pressure* no grupo experimental e volume corrente no grupo controle); a proporção de pacientes com *driving pressure* ≤ 13 cmH₂O nos dias 1 a 3; variáveis ventilatórias (complacência, PEEP, volume corrente, *driving pressure*, pressão de platô, frequência respiratória) e gasométricas (relação PaO₂/ FIO₂, PaCO₂, pH); presença de eventos adversos graves (barotraumas, acidose grave); e desfechos clínicos (tempo de internação na UTI e hospitalar; dias livres de ventilação mecânica em 28 dias; sobrevida em UTI, hospitalar e em 28 dias).

3.6 Variáveis e visitas do estudo

Os dados foram coletados imediatamente antes da randomização (dados de base), 1 hora após randomização, diariamente nos dias 1 a 7, a cada dois dias entre os dias 9 a 15, na alta da UTI, alta hospitalar e em 28 dias.

Antes da randomização foram obtidas variáveis demográficas; variáveis ventilatórias e da gasometria arterial; peso, altura; causa e tempo de SARA; tempo de intubação; *Simplified Acute Physiologic Score 3* (SAPS3); variáveis do escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); presença de choque séptico, presença de H1N1; síndrome da imunodeficiência adquirida e doença pulmonar de base. Em 1 hora e nos demais dias até o dia 15 foram coletadas variáveis da ventilação mecânica; gasometria arterial; peso e balanço hídrico; variáveis hemodinâmicas. A pressão de platô (e a *driving pressure*) eram medidas 2 vezes ao dia nos dias 1 a 7, e após a cada 2 dias entre o dia 9 e 15 no grupo *driving pressure*. No grupo controle, a pressão de platô era medida diariamente até o dia 3, e após apenas se o paciente estivesse sem esforços respiratórios. Na alta da UTI, hospitalar e em 28 dias determinou-se o status vital. Adicionalmente, verificou-se número de dias sob ventilação mecânica desde a randomização até 28 dias.

As visitas do estudo e as variáveis coletadas em cada visita são descritas a seguir.

3.6.1 Screening (dia 0)

- Verificação dos critérios de SARA
- Obtenção do TCLE
- Variáveis respiratórias pré-*screening*:
 - Modo ventilatório
 - Volume corrente
 - Pressão de platô
 - Frequência respiratória
 - PEEP
 - PaO₂
 - FiO₂

3.6.2 Randomização e dados de base (dia 0)

Randomização

- PaO₂ obtida com FiO₂ 100% e PEEP 10 cmH₂O
- Razão para não randomização de pacientes elegíveis (lista de razões)

Dados de base

- Data de nascimento
- Sexo
- Peso (verificado com balança)
- Altura
- SAPS 3 (da admissão na UTI)
- Variáveis respiratórias
 - Volume corrente
 - Pressão de platô
 - Frequência respiratória total
 - PEEP
- Presença de falência de órgãos (SOFA)
- Causa da SARA
- Tempo estimado desde início da SARA (do início da SARA com base na gasometria arterial, até a hora da randomização)
- Tempo entre intubação e a randomização
- Presença de choque séptico pré randomização

3.6.3 Tratamento (1 hora após início da intervenção)

- Titulação do volume corrente alvo do dia
- Variáveis respiratórias da ventilação de manutenção
 - Volume corrente
 - Pressão de platô
 - Frequência respiratória total
 - PEEP
 - FiO₂
 - PaO₂

- PaCO_2
- pH arterial
- Variáveis hemodinâmicas
 - Frequência cardíaca
 - Pressão arterial média
 - Uso de noradrenalina ou dopamina

3.6.4 Seguimento diário (dias 1 a 6) manhã

- Variáveis respiratórias
 - Volume corrente
 - Pressão de platô
 - Frequência respiratória
 - PEEP
 - FiO_2
 - PaO_2
 - PaCO_2
 - pH arterial
 - Complacência Pulmonar
- Balanço hídrico e peso (verificado com balança)
- Titulação do volume corrente alvo do dia

3.6.5 Seguimento diário (dias 1 a 6) tarde

- Volume corrente
- Posição do paciente

3.6.6 Seguimento 7 dias - manhã

- Variáveis respiratórias
 - FiO_2
 - PaO_2
 - PaCO_2
 - pH

- Variáveis respiratórias para os pacientes que persistem em ventilação mecânica
 - Volume corrente
 - Pressão de platô
 - Frequência respiratória
 - PEEP
- Peso (verificado com balança)
- Co-intervenções no período
 - Uso e número de dias com bloqueadores neuromusculares
 - Uso e número de dias com infusão contínua de sedativos
 - Uso e número de dias com infusão contínua de narcóticos
 - Uso e número de dias com drogas vasoativas
 - Uso e número de dias com corticóides
 - Terapias de resgate para hipoxemia refratária
 - Posição prona
 - Recrutamento alveolar
 - Óxido nítrico
 - Ventilação com oscilação de alta-frequência
 - Oxigenação com membrana extracorpórea
- Pneumotórax com necessidade de drenagem torácica no período
- Barotrauma (qualquer pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo ou pneumatocele > 2 cm após randomização) no período
- Parada cardiorrespiratória não fatal
- Titulação do volume corrente alvo do dia

3.6.7 Seguimento 7 dias - tarde

- Volume corrente
- Posição do paciente

3.6.8 Seguimento diário (dias 9, 11, 13 e 15) manhã

- Variáveis respiratórias
 - Volume corrente

- Pressão de platô
 - PEEP
- Titulação do volume corrente alvo do dia

3.6.9 Seguimento diário (dias 9,11,13,15) tarde

- Volume corrente

3.6.10 Alta hospitalar

- Data da alta da UTI
- Status vital na alta da UTI
- Data da alta hospitalar
- Status vital na alta hospitalar

3.6.11 Seguimento 28 dias

- Dias sob ventilação mecânica (considerando os primeiros 28 dias após randomização)
- Status vital
 - Data do óbito
- Re-intubação

3.7 Considerações Estatísticas

3.7.1 Cálculo do Tamanho de Amostra

Planejamos incluir 30 pacientes no estudo. Este tamanho de amostra nos permite detectar uma diferença entre os grupos na *driving pressure* de 3,5 cmH₂O, com um poder de 80%, erro tipo I de 5%, usando análise de covariância (ANCOVA), assumindo um desvio-padrão (DP) de 4,5 cmH₂O no grupo controle e 2 cmH₂O no grupo experimental, e um *r* de Pearson de 0,7 entre a *driving pressure* no *baseline* e nos seguimentos.

3.7.2 Plano de Análise Estatística

Planejamos inscrever 30 pacientes no estudo. Este tamanho de amostra nos permitiu detectar uma diferença entre os grupos na *driving pressure* de 3,5 cmH₂O, com um poder de 80%, erro tipo I de 5%, usando análise de covariância (ANCOVA), assumindo um desvio-padrão (DP) de 4,5 cmH₂O no grupo controle e 2 cmH₂O no grupo experimental, e um *r* de Pearson de 0,7 entre a *driving pressure* no *baseline* e nos seguimentos.

As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR) para distribuições assimétricas. As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas. Avaliamos os efeitos do tratamento sobre o resultado primário (*driving pressure* do dia 1 ao 3) usando um modelo linear misto com parâmetro de interceptação aleatória e interação entre tratamento e tempo como termo fixo. Como uma análise de sensibilidade *post hoc*, também consideramos o centro de pesquisa como efeito aleatório. Em uma análise secundária, comparações de *driving pressure* foram feitas em cada ponto de tempo e os valores de *p* foram corrigidos com o ajuste de Bonferroni.

O efeito do tratamento no volume corrente também foi testado com um modelo linear misto com interceptação aleatória semelhante ao modelo para o resultado primário. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste exato de Fisher e as variáveis numéricas foram comparadas com os testes *t* de Student. Os resultados para os modelos lineares mistos e desfechos clínicos secundários foram apresentados como diferenças absolutas, intervalo de confiança de 95% (IC) e valores de *p*. Não ajustamos os valores de *p* para comparações múltiplas em análises de resultados secundários. O nível de significância foi de 0,05. Não houve análise interina. Todas as análises foram realizadas com o software R (R Core Team, Viena, Áustria, 2019).

3.8 Aspectos Éticos e de Boas Práticas Clínicas

O estudo foi conduzido em conformidade com as resoluções nacionais e internacionais como descritas nos seguintes documentos:

- Resolução nº 466, de dezembro de 2012
- Declaração de Helsinque e todas as suas revisões e alterações

3.8.1 Aprovação do Estudo

Antes de iniciar o estudo, os investigadores submeteram uma cópia do protocolo, do termo de consentimento livre e esclarecido e demais declarações solicitadas, ao Comitê de Ética em Pesquisa de suas Instituições (CEP). Uma carta de encaminhamento protocolada e a carta de aprovação do CEP, quando aprovada, deviam ser encaminhadas ao Centro Coordenador do Estudo. Adicionalmente, todas as eventuais emendas ao protocolo deviam ser aprovadas pelo CEP de cada um dos centros participantes.

3.8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Foi solicitado consentimento por escrito ao representante legal de cada paciente elegível devido às condições clínicas que não permitiam a obtenção direta dos próprios pacientes (ventilação mecânica, sedação). A solicitação do consentimento e as informações pertinentes ao estudo fornecidas ao representante legal deveriam ser conduzidas pelo investigador principal ou pelo coordenador do estudo. O representante legal do paciente e o profissional de pesquisa designado para a obtenção do consentimento deveriam datar e assinar duas vias do TCLE, sendo que uma via deveria ser entregue ao representante legal do paciente e uma via foi arquivada com os demais documentos do estudo. Foi claramente exposto aos representantes legais dos pacientes que a participação dos mesmos era voluntária podendo retirar-se do estudo a qualquer momento sem nenhuma implicação na qualidade e conduta

do tratamento médico subsequente. O TCLE proposto pelo estudo foi avaliado por cada centro investigador e se houvesse a necessidade de alterações, estas deveriam ser aprovadas pelo Centro Coordenador do Estudo antes da submissão ao CEP.

3.8.3 Confidencialidade dos Dados

Nenhum dado de identificação do paciente foi enviado ao Centro Coordenador do Estudo. O formulário eletrônico de coleta de dados identificou o paciente e o centro investigador por um código numérico gerado para a pesquisa. Os dados obtidos do prontuário médico foram mantidos em caráter confidencial pelos centros investigadores, em armários com acesso restrito e a garantia de anonimato de todos os dados em relatórios provisórios e definitivos foi assegurada.

3.8.4 Relatórios de Progresso

O Investigador submeteu resumos escritos do status do estudo ao CEP de sua Instituição semestralmente, além de um relatório final no término do estudo.

3.9 Organização do Estudo

3.9.1 Centro Coordenador

Uma equipe do Instituto de Pesquisa do HCor (IP-HCor) gerenciou o estudo. O centro coordenador teve equipe com médico epidemiologista e intensivista, especialista em gerenciamento de centros, especialista em gerenciamento de dados e estatístico para supervisionar o andamento do estudo.

As responsabilidades do Centro Coordenador incluíram:

- Planejamento e condução do estudo
 - Elaboração do protocolo
 - Elaboração das fichas clínicas (CRFs) eletrônicas
 - Elaboração de manual de operações
 - Gerenciamento e controle da qualidade dos dados: Elaboração, testes e manutenção do sistema de captura eletrônica dos dados; Controle contínuo da qualidade dos dados;
 - Auxiliar o Comitê Diretivo

- Gerenciamento dos centros
 - Seleção e treinamento dos centros participantes
 - Auxiliar os centros no preparo de dossiê regulatório para submissão aos CEPs e auxiliá-los na submissão
 - Acompanhamento das taxas de recrutamento e ações para aumentar recrutamento
 - Acompanhar seguimento e implementar ações para prevenir perdas de seguimento
 - Visitas de monitoria
 - Envio de materiais do estudo ao centro
 - Elaboração de newsletter mensal do estudo
 - Desenvolvimento de material auxiliar para o estudo

- Análise estatística e auxílio na elaboração do manuscrito final
 - Análise estatística completa
 - Auxiliar na elaboração do manuscrito final

3.9.2 Comitê Diretivo

O Comitê Diretivo foi responsável pela supervisão geral do estudo, auxiliou no desenvolvimento do protocolo do estudo e preparou o manuscrito final. Todos os demais comitês do estudo reportam-se ao Comitê Diretivo. Os membros do Comitê Diretivo são pesquisadores treinados na elaboração e condução de ensaios clínicos randomizados, intensivistas e pneumologistas

com experiência na condução de estudos randomizados multicêntricos sobre SARA.

Os membros do Comitê Diretivo foram:

- Marcelo Luz Pereira Romano. Investigador Principal do Estudo. Médico cardiologista e intensivista. Médico rotineiro da UTI do Hospital do Coração, São Paulo –SP.
- Carlos Carvalho, PhD. Médico pneumologista. Professor associado/livre-docente da Universidade de São Paulo e médico supervisor do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo - SP, onde chefia a UTI-Respiratória.
- Edson Renato Romano, PhD. Médico cardiologista e intensivista. Coordenador da UTI Adulto-HCor, São Paulo - SP.
- Marcelo Britto Passos Amato, PhD. Médico pneumologista. Supervisor da UTI-Respiratória do Hospital das Clínicas e responsável pelo Laboratório de Investigação Médica LIM-09 - Pneumologia Experimental (Faculdade de Medicina da USP). Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- Alexandre Biasi Cavalcanti, PhD. Médico epidemiologista, intensivista. Coordenador de Atividades de Pesquisa do IP-HCor, São Paulo - SP.
- Denise de Moraes Paisani, PhD. Especialista em gerenciamento de dados do IP-HCor.
- Ligia Nasi Laranjeira. Especialista em gerenciamento de centros do IP-HCor.

3.9.3 Centros do Estudo

Foram convidados a participar do estudo os seguintes centros:

- Hospital do Coração, São Paulo, SP.
- UTI Respiratória – FMUSP – São Paulo, SP
- UTI Anestesiologia – UNIFESP - São Paulo, SP
- Centro Integrado de Atenção à Saúde CIAS – Vitória, ES

- Hospital das Clínicas da FMRP USP - Ribeirão Preto, SP
- Hospital Nereu Ramos – Florianópolis, SC
- Hospital de Clínica de Porto Alegre – Porto Alegre, RS

3.9.4 Atribuições dos Investigadores e dos Co-Investigadores nos Centros Participantes

O investigador principal em cada centro teve que conduzir e/ou supervisionar a operação diária do projeto no seu centro participante e poderia nomear um co-investigador e um coordenador de pesquisa. A maioria das tarefas poderia ser delegada aos profissionais de pesquisa do centro investigador pelo investigador principal, desde que os profissionais fossem devidamente qualificados para tais tarefas e estas delegações fossem registradas em nome do profissional e com sua respectiva função. Entretanto, a responsabilidade legal permaneceu sendo do investigador principal. Adicionalmente, foram atribuições do investigador principal o início no local e sua manutenção, o refinamento do protocolo, a garantia da qualidade e da veracidade dos dados.

As responsabilidades do investigador principal incluíam:

1. Obter a aprovação comitê de ética em pesquisa e encaminhar para o Centro Coordenador do Estudo; assegurar que fosse obtida a aprovação do estudo antes do início do recrutamento;
2. Assegurar que o protocolo fosse seguido;
3. Assegurar que todos os profissionais da UTI envolvidos na assistência de pacientes estivessem cientes e informados sobre o estudo;
4. Assegurar que todos os pacientes sob ventilação mecânica, com probabilidade de continuar assim por mais que 24 horas fossem triados para participação no estudo e que os dados de triagem fossem inseridos no Sistema de Gerenciamento de Dados do Estudo;
5. Assegurar que os dados fossem adequadamente coletados e inseridos no Sistema de Gerenciamento de Dados do Estudo.

3.10 Gerenciamento e Controle da Qualidade dos Dados

O Sistema de Gerenciamento de Dados do IP-HCor é um sistema baseado na Internet que foi desenvolvido por uma equipe de programadores do IP-HCor em plataforma Microsoft SQL[®]. As funcionalidades do sistema incluíam: registro de pacientes, randomização com sigilo de alocação 24 horas ao dia, inserção de dados, limpeza dos dados e exportação para análise estatística.

O meio de coleta de dados do estudo foram as fichas clínicas eletrônicas via Internet utilizando o Sistema de Gerenciamento de Dados do IP-HCor. Os dados foram inseridos no sistema pela equipe dos centros. Todos os formulários foram assinados eletronicamente pelo investigador principal nos centros ou pessoas delegadas. Instruções para utilização do foram disponibilizadas aos investigadores.

3.10.1 Garantia da Qualidade dos Dados

1. Vários procedimentos garantiram a qualidade dos dados, incluindo:
2. Todos os pesquisadores participaram de sessão de treinamento antes do início do estudo para garantir consistências dos procedimentos do estudo, incluindo a coleta dos dados;
3. Os investigadores poderiam ligar para o Centro Coordenador do estudo para resolver questões ou problemas que eventualmente surgissem;
4. A entrada de dados pelo Sistema de Gerenciamento de Dados do IP-HCor é sujeita a diversas checagens por campos em aberto, intervalos de valores plausíveis, possíveis e não-permitidos e checagens lógicas. O investigador que insere os dados é notificado no momento da inserção dos dados de eventuais problemas;
5. Técnicas estatísticas para identificação de inconsistências foram conduzidas periodicamente (aproximadamente a cada quinze dias). Os centros foram notificados sobre as inconsistências para que providenciassem correção;

6. Técnicas estatísticas para identificação de fraude foram conduzidas periodicamente (a cada 90 dias);
7. Monitoria nos centros foi realizada durante a condução do estudo;
8. O Centro Coordenador revisou mensalmente relatórios detalhados sobre triagem, inclusão, seguimento, consistências e completude dos dados.

3.10.2 Monitoria

O Centro Coordenador (IP-HCor) foi o responsável por definir o plano de monitoria. Um profissional treinado foi designado pelo Centro Coordenador para monitorar os centros.

Os monitores visitaram todos os centros participantes do estudo para assegurar o seguimento do protocolo e normas de boas práticas clínicas. As visitas foram realizadas pelo menos uma vez por centro para garantir a segurança dos pacientes e coleta apropriada dos dados. As visitas de monitoria foram dependentes das taxas de recrutamento, podendo ser mais frequente em centros com maior número de pacientes e também em função de pendências/inconsistências identificadas na monitoração estatística central. Sessões de treinamento foram organizadas para os investigadores e sua equipe no início do estudo, e subsequentemente se necessário.

Toda informação durante as visitas de monitoria foi tratada de modo estritamente confidencial.

3.11 Política de Publicação

Serão autores do estudo os membros do Comitê Diretivo e investigadores principais dos centros do estudo.

4 RESULTADOS

Fluxo de pacientes e características de base:

Durante o período de junho de 2015, até fevereiro de 2017, foram rastreados 36 pacientes com SARA leve, moderada ou grave. Desses 36 pacientes, cinco não eram elegíveis. Portanto, foram randomizados 31 pacientes, sendo alocados 16 pacientes para o grupo intervenção (*driving pressure*), e 15 pacientes para o grupo controle (ARDSNet). Todos os pacientes randomizados foram seguidos por 28 dias e foram incluídos na análise final de dados (Figura 1).

Figura 1 – Fluxo de Pacientes do Estudo

As características demográficas dos pacientes de ambos os grupos no momento da randomização foram semelhantes (Tabela 3). A idade média dos pacientes foi de 48,4 anos (desvio-padrão [DP], 16,9), e seu escore de gravidade SAPS3, foi em média de 55,9 ([DP], 12,5) pontos. Quinze dos trinta e

um pacientes (48%) apresentavam choque séptico. Além da disfunção pulmonar, em média os pacientes apresentavam mais de dois órgãos com disfunção. A maioria dos casos de SARA foi de origem pulmonar.

As variáveis ventilatórias e gasométricas também estavam bem balanceadas entre os grupos no *baseline*. A maioria dos pacientes apresentava SARA leve, com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ média de 215 ([DP], 95). A *driving pressure* de base foi de aproximadamente 15 cmH_2O ([DP], 2,6) nos grupos, com volume corrente abaixo de 6 mL/kg de peso predito, pressão de platô abaixo de 30 cmH_2O e PEEP próxima a 10 cmH_2O .

Tabela 3- Características de base dos pacientes.

Características	Total (n=31)	Estratégia <i>Driving pressure</i> Limitada (n=16)	Estratégia Convencional (ARDSNet) (n=15)
Idade, média (DP)	48,4 (16,9)	45,1 (18,4)	51,9 (14,9)
Sexo feminino, n (%)	10 (32,3)	6 (37,5)	4 (26,7)
SAPS 3 score, média (DP)	55,9 (12,5)	53,5 (12,0)	58,5 (12,9)
Falência orgânica não pulmonar, média (DP)	2,5 (0,9)	2,4 (1,1)	2,5 (0,7)
Choque séptico, n (%)	15 (48,4)	9 (56,2)	6 (40)
Causas de SARA, n (%)			
Sepse não pulmonar	7 (22,6)	5 (31,2)	2 (13,3)
Pneumonia	24 (77,4)	11 (68,8)	13 (86,7)
Tempo desde o início da SARA (horas) , mediana [IQR]	24 [12 - 36]	24 [16,5 – 39,8]	24 [12 – 26,5]
Dias de VM pré randomização, mediana [IQR]	2 [1 – 3,5]	1,5 [1 - 3]	2 [1 – 4,5]
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, média (DP)	214,7 (94,6)	218,5 (121,8)	210,6 (57,1)
Volume corrente - mL/kg peso predito, média (DP)	5,8 (0,5)	5,9 (0,4)	5,7 (0,6)
Frequência respiratória, rpm, média (DP)	28,5 (5,8)	27,5 (5,4)	29,5 (6,3)
Ventilação minuto, litros/min., média (DP)	10,2 (2,3)	9,8 (2,0)	10,6 (2,6)
Pressão de platô, cmH_2O , média (DP)	24,6 (3,0)	24,2 (3,0)	25 (3,0)
PEEP cmH_2O , média (DP)	9,6 (2,0)	9,3 (1,9)	9,9 (2,2)
<i>Driving pressure</i> , mmHg, média (DP)	15 (2,6)	14,9 (2,7)	15,1 (2,5)
Complacência estática do Sistema respiratório - mL/ cmH_2O , média (DP)	25 (6,0)	24,6 (4,1)	25,4 (7,7)

Desfecho Primário:

No grupo *driving pressure* limitada, logo após a primeira hora, foi observada redução da *driving pressure* após o ajuste do volume corrente alvo para aquele dia, caindo de 15,3 cmH₂O para 10,6 cmH₂O ($p < 0,001$) (Figura 2 e Tabela 4). A análise principal mostrou que a *driving pressure* média nos primeiros três dias foi de 4,6 cmH₂O (IC 95%, 6,5 a 2,8; $p < 0,001$) menor no grupo *driving pressure* limitada em comparação com o grupo de controle. A inclusão de pacientes com os efeitos da randomização, no modelo *post hoc* não alterou substancialmente a estimativa do efeito do grupo *driving pressure* limitada em relação ao grupo de controle na *driving pressure* da primeira hora ao terceiro dia (diferença média, 4,7; IC de 95%, 6,7 a 2,8; $p < 0,001$).

. **Figura 2-** *Driving Pressure* (nos Grupos Intervenção e Controle) X Tempo

Tabela 4- Desfechos respiratórios primários e secundários durante os primeiros três dias

Outcome	Hora 1			Dia 1			Dia 2			Dia 3		
	<i>Driving Pressure Limitada</i> (N=16)	Grupo Controle (N=15)	Valor p	<i>Driving Pressure Limitada</i> (N=16)	Grupo Controle (N=15)	Valor p	<i>Driving Pressure Limitada</i> (N=14)	Grupo Controle (N=15)	Valor p	<i>Driving Pressure Limitada</i> (N=12)	Grupo Controle (N=14)	Valor p
Desfechos primários												
<i>Driving pressure</i> , cmH ₂ O												
Média (DP)	10,6 (1,2)	15,3 (3,0)	<0,001	11 (1,5)	15 (3,5)	<0,001	11,2 (2,1)	14,9 (3,2)	0,002	10,7 (2,1)	13,9 (3,6)	0,02
[Mínimo – Máximo]	[9 - 13]	[10 - 20]	-	[9 – 15]	[10 – 23]	-	[8 – 17]	[9 – 19]	-	[7 – 14]	[9 – 20]	-
Desfechos secundários												
Ajuste diário do <i>driving pressure</i> no grupo <i>driving pressure</i> limitada, n. (%)	16 (100)	-	-	16 (100)	-	-	13 (86,6)	-	-	11 (91,7)	-	-
Ajuste diário do volume corrente no grupo controle, no. (%)	-	15 (100)	-	-	15 (100)	-	-	15 (100)	-	-	15 (100)	-
<i>Driving Pressure</i> ≤ 13 cmH ₂ O, n. (%)	16 (100)	5 (33,3)	<0,001	15 (93,8)	7 (46,7)	0,006	13(92,9)	7 (46,7)	0,01	11 (91,7)	8 (57,1)	0,08
Volume corrente – mL/kg of peso predito												
Média (DP)	4,3 (0,5)	5,6 (0,6)	<0,001	4,3 (0,5)	5,8 (0,5)	<0,001	4,5 (0,5)	5,7 (0,4)	<0,001	4,5 (0,6)	5,7 (0,6)	<0,001
[Mínimo – Máximo]	[3,8 – 5,1]	[4,1 – 6,1]	-	[3,8 – 5,1]	[4,8 – 7,1]	-	[3,8 – 5,5]	[4,8 – 6,1]	-	[3,8 – 5,5]	[4,1 – 6,1]	-
Dentro da faixa recomendada*, n (%)	13 (81,2)	14 (93,3)	0,64	13 (81,2)	13 (86,7)	>0,99	12 (80,0)	14 (93,3)	0,60	9 (75,0)	13 (92,9)	0,48
PEEP – cmH ₂ O, média (DP)	8,4 (1,9)	9,4 (1,8)	0,18	9,1 (2,0)	9,5 (1,9)	0,27	8,1 (2,5)	8,9 (2,2)	0,28	8,1 (3,4)	9,0 (2,3)	0,31
Complacência estática do Sistema respiratório – mL/ cmH ₂ O, média (DP)	25,6 (5,3)	24,9 (7,8)	0,99	24,9 (6,4)	26,3 (8,0)	0,46	25,4 (6,4)	26,5 (9,3)	0,95	27,5 (8,9)	29,1 (11,2)	0,80
Pressão de platô – cmH ₂ O, média (DP)	19 (2,2)	24,7 (3,2)	<0,001	20,1 (3,2)	24,5 (3,8)	0,002	19,6 (3,5)	23,8 (3,5)	0,005	18,8 (4,9)	22,9 (3,8)	0,04
Frequência respiratória – respirações/min, média (DP)	33,1 (6,4)	30,4 (5,7)	0,35	35 (6,3)	31,6 (4,2)	0,12	35,1 (8,6)	29,4 (5,1)	0,03	34,3 (4,2)	28,5 (4,7)	0,004

*A faixa recomendada foi de 4 a 8 mL/kg de peso corporal predito entre os pacientes do grupo *driving pressure* limitada e de 6 a 8 mL /Kg de PBW entre os pacientes do grupo controle

Desfechos Secundários:

A titulação diária do volume corrente alvo para atingir uma *driving pressure* de 10 cmH₂O foi feita em todos os casos na primeira hora e no dia 1 no grupo *driving pressure* limitada (Tabela 4), e em todos, exceto 1 paciente nos dias 2 e 3. O volume corrente foi mantido igual ou abaixo de 6 mL/kg de PBW em cerca de 90% dos pacientes nos primeiros 3 dias no grupo controle, com uma média de volume corrente pouco abaixo de 6 mL/Kg de PBW da primeira hora ao dia 3.

No grupo *driving pressure* limitada, todos os pacientes atingiram uma *driving pressure* igual ou inferior a 13 cmH₂O na primeira hora e todos, exceto um, o fizeram nos dias 1 a 3. Por outro lado, apenas 5 dos 15 pacientes no grupo de controle tiveram um *driving pressure* igual ou inferior a 13 cmH₂O, e cerca de metade atingiu esses níveis nos dias 1 a 3 (Tabela 4).

Da primeira hora até o terceiro dia, o volume corrente no grupo *driving pressure* limitada foi mantido mais baixo do que o grupo de controle (diferença média [mL/kg de PBW], 1,3; IC 95% 1,7 a 0,9; P <0,001) (Tabela 4 e Figura 3). A pressão de platô média foi menor no grupo *driving pressure* limitada vs grupo controle nos primeiros três dias, e em ambos os casos abaixo de 30 cmH₂O (Tabela 4 e Figura 3). A frequência respiratória foi maior no grupo *driving pressure* limitada nos dias 2 e 3 (p = 0,03 e 0,004). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na complacência estática do sistema respiratório em relação à PEEP em nenhum dos primeiros sete dias (Figura 4 e Tabelas 5,6 ,7).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos desfechos clínicos secundários: morte nos primeiros 28 dias; morte intra-hospitalar; morte na UTI; barotrauma nos primeiros sete dias; acidose grave (pH < 7,10) na primeira hora e nos primeiros sete dias; reintubação em 28 dias; tempo de internação na UTI e no hospital; dias livres de ventilação mecânica em 28 dias (Tabela 8).

Figura 3- Volume Corrente nos Grupos X Tempo

Figura 4- Complacência do Sistema Respiratório nos Grupos X Tempo

Tabela 5. Variáveis respiratórias durante os primeiros três dias de tratamento

Variáveis	1 hora			Dia 1			Dia 2			Dia 3		
	<i>Driving Pressure Limitada</i> (N=16)	ARDSNet (N=15)	Valor de p	<i>Driving Pressure Limitada</i> (N=16)	ARDSNet (N=15)	Valor de p	<i>Driving Pressure Limitada</i> (N=14)	ARDSNet (N=15)	Valor de p ¹	<i>Driving Pressure Limitada</i> (N=12)	ARDSNet (N=14)	Valor de p
Volume corrente - ml / kg do peso predito	4,3 ± 0,5	5,6 ± 0,6	<0,001	4,3 ± 0,5	5,8 ± 0,5	<0,001	4,5 ± 0,5	5,7 ± 0,4	<0,001	4,5 ± 0,6	5,7 ± 0,6	<0,001
PEEP – cmH ₂ O	8,4 ± 1,9	9,4 ± 1,8	0,18	9,1 ± 2	9,5 ± 1,9	0,27	8,1 ± 2,5	8,9 ± 2,2	0,28	8,1 ± 3,4	9 ± 2,3	0,31
Pressão de Platô – cmH ₂ O	19 ± 2,2	24,7 ± 3,2	<0,001	20,1 ± 3,2	24,5 ± 3,8	0,002	19,6 ± 3,5	23,8 ± 3,5	0,005	18,8 ± 4,9	22,9 ± 3,8	0,04
Pressão de Platô > 30 cmH ₂ O – no./total no. (%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,99	0 (0%)	1 (6,7%)	0,48	0 (0%)	0 (0%)	>0,99	0 (0%)	0 (0%)	>0,99
Frequência respiratória- respiração/min.	33,1 ± 6,4	30,4 ± 5,7	0,35	35 ± 6,3	31,6 ± 4,2	0,12	35,1 ± 8,6	29,4 ± 5,1	0,03	34,3 ± 4,2	28,5 ± 4,7	0,004
FiO ₂ (%)	47,8 ± 11,4	54 ± 12,4	0,15	51,6 ± 20	52 ± 10,8	0,33	45,3 ± 13	50 ± 12,5	0,24	45,8 ± 19,3	47,1 ± 11,4	0,42
PaO ₂	89,1 ± 23,2	115,5 ± 34,9	0,04	106,7 ± 32,2	137,7 ± 32,9	0,02	109,1 ± 38,5	102,8 ± 29,7	0,82	97,3 ± 42,8	98,3 ± 24,1	0,50
PaO ₂ / FiO ₂	192,4 ± 52,3	221,5 ± 70,7	0,31	224,3 ± 76,1	272,4 ± 73,8	0,07	253,2 ± 96,5	215,6 ± 70,6	0,25	233,4 ± 97,5	219,5 ± 72,8	0,66
PaCO ₂ – mmHg	59,5 ± 15,8	49,1 ± 15,5	0,04	59,8 ± 11,6	49,8 ± 14,5	0,03	60,3 ± 19,2	51,9 ± 11,3	0,25	59,5 ± 24,3	51,6 ± 16,3	0,64
pH Arterial	7,27 ± 0,2	7,34 ± 0,1	0,42	7,27 ± 0,18	7,39 ± 0,09	0,04	7,33 ± 0,09	7,34 ± 0,12	0,59	7,35 ± 0,14	7,4 ± 0,11	0,41
Complacência estática do sistema respiratório – mL/ cmH ₂ O	25,6 ± 5,3	24,9 ± 7,8	0,99	24,9 ± 6,4	26,3 ± 8	0,46	25,4 ± 6,4	26,5 ± 9,3	0,95	27,5 ± 8,9	29,1 ± 11,2	0,80
Ventilação por minuto - litros/min.	8,7 ± 1,9	10,8 ± 2,4	0,02	9,1 ± 1,5	11,5 ± 1,8	0,002	9,7 ± 2,0	10,6 ± 2,0		0,506	10,4 ± 2,2	9,4 ± 1,2
Outras variáveis ventilatórias												
Modo Volume-controlado - no./total no. (%)	16 (100%)	15 (100%)	>0,99	16 (100%)	15 (100%)	>0,99	14(93,3%)	15(100%)	>0,99	12 (100%)	14 (100%)	>0,99
Modo Pressão de suporte- no./total no. (%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		1 (6,7%)	0 (0%)		0 (%)	0 (0%)	
Outros modos ventilatórios - no./total no. (%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (%)	0 (0%)	
Ausência de esforço ventilatório durante a medição da pressão de platô - no./total no. (%)	16 (100%)	15 (100%)	>0,99	16 (100%)	15 (100%)	>0,99	14 (93,3%)	14(93,3%)	>0,99	12 (100%)	14 (100%)	>0,99

Tabela 6. Variáveis respiratórias após quarto dia de tratamento

Variáveis	Dia 4			Dia 5			Dia 6			Dia 7		
	<i>Driving Pressure Limitada</i>	ARDSNet	Valor de p	<i>Driving Pressure Limitada</i>	ARDSNet	Valor de p	<i>Driving Pressure Limitada</i>	ARDSNet	Valor de p ¹	<i>Driving Pressure Limitada</i>	ARDSNet	Valor de p
	(N=12)	(N=13)		(N=12)	(N=12)		(N=10)	(N=11)		(N=9)	(N=10)	
Volume corrente - ml / kg do peso predito	4,8 ± 0,9	5,7 ± 0,6	0,03	5,2 ± 1	5,8 ± 0,6	0,23	5,5 ± 1,4	5,7 ± 0,7	0,46	5,3 ± 1,2	5,6 ± 0,5	0,84
PEEP – cmH ₂ O	7,6 ± 3,3	8,6 ± 2	0,15	8,3 ± 3,2	7,9 ± 2,2	>0,99	7,4 ± 2,2	8,5 ± 1,5	0,30	9,1 ± 3	8,1 ± 1,4	0,31
Pressão de Platô – cmH ₂ O	18,7 ± 4,8	22,7 ± 5,6	0,05	19,3 ± 5,9	23,3 ± 5,6	0,14	19 ± 5,2	24,7 ± 4,3	0,02	19,4 ± 7,4	24,6 ± 4,4	0,07
Pressão de Platô > 30 cmH ₂ O – no./total no. (%)	0	1	0,48	0	1	0,45	0	1	>0,99	1	0	0,46
Frequência respiratória – respiração/min .	32,2 ± 8,6	28,9 ± 4,5	0,33	31,3 ± 9,7	27,1 ± 6,2	0,27	31,2 ± 10,1	27,4 ± 7,5	0,50	27,7 ± 9,5	28,8 ± 5,1	0,62
FiO ₂ (%)	46,7 ± 22,3	46,9 ± 14,4	0,58	51,2 ± 24,9	46,7 ± 15	> 0,99	45 ± 14,3	43,6 ± 9,2	>0,99	46,7 ± 15,8	44 ± 10,7	0,82
PaO ₂	86,3 ± 20,7	100,8 ± 38,9	0,50	90,7 ± 22,9	106,1 ± 40,7	0,40	94,9 ± 23,6	99,3 ± 41,8	0,75	110,4 ± 36,8	86,4 ± 18,6	0,28
PaO ₂ / FiO ₂	208,5 ± 68,2	223,7 ± 80	0,93	207,7 ± 82,1	247,1 ± 112,1	0,49	232,9 ± 95,2	231,6 ± 87,5	0,92	253,2 ± 86,8	66,5	0,28
PaCO ₂ – mmHg	61,8 ± 28,7	50,2 ± 15,8	0,34	60,1 ± 20	51,1 ± 12,3	0,42	50,1 ± 19,7	59,6 ± 20,8	0,11	52,1 ± 18,4	55,4 ± 15,4	0,49
pH arterial	7,36 ± 0,12	7,4 ± 0,09	0,53	7,33 ± 0,13	7,4 ± 0,12	0,11	7,37 ± 0,08	7,34 ± 0,12	0,65	7,35 ± 0,15	7,37 ± 0,1	0,93
Complacência estática do sistema respiratório – mL/ cmH ₂ O	28,3 ± 10,4	31,4 ± 14,6	0,70	32,3 ± 16,9	27,2 ± 11,3	0,60	28,7 ± 11,4	26 ± 10,6	0,67	38,9 ± 20,2	25 ± 11,2	0,18
Outras variáveis ventilatórias												
Ventilação por minuto - litros/min.	9,2± 1,6	10,9 ± 2,0	0,02	9,5 ± 1,7	10,1 ± 2,6	0,77	9,8 ± 1,75	10,0 ± 2,6	0,72	8,7± 2,8	10,4 ± 1,9	0,24
Modo Volume controlado- no./total no. (%)	12 (100%)	12 (92,3%)	1	11 (91,7%)	10 (83,3%)	1	8 (80%)	10 (90,9%)	0,58	7 (77,8%)	9 (90%)	0,58
Modo Pressão de suporte- no./total no. (%)	0 (0%)	1 (7,7%)		1 (8,3%)	2 (16,7%)		2 (20%)	1 (9,1%)		2 (22,2%)	1 (10%)	
Outros modos ventilatórios	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Ausência de esforço ventilatório durante a medição da pressão de platô - no./total no. (%)	12 (100%)	11 (84,6%)	0,48	11 (91,7%)	9 (75%)	0,59	8 (80%)	9 (81,8%)	1	7 (77,8%)	8 (80%)	1

Tabela 7. Variáveis respiratórias entre nove e quinze dias de tratamento

Variáveis	Dia 9			Dia 11			Dia 13			Dia 15		
	<i>Driving</i>			<i>Driving</i>			<i>Driving</i>			<i>Driving</i>		
	<i>Pressure</i>	ARDSNet	Valor	<i>Pressure</i>	ARDSNet	Valor de	<i>Pressure</i>	ARDSNet	Valor de	<i>Pressure</i>	ARDSNet	Valor de p
	Limitada (N=7)	(N=9)	de p	Limitada (N=6)	(N=7)	p	Limitada (N=3)	(N=7)	p ¹	Limitada (N=3)	(N=6)	
Volume corrente – mL/kg do peso predito	5,5 ± 1,2	5,5 ± 0,8	0,79	5,7 ± 1,7	6,3 ± 1,5	0,36	5,6 ± 0,9	6,6 ± 1,6	0,52	5,6 ± 1,8	5,5 ± 0,8	> 0,99
PEEP – cmH ₂ O	8 ± 2,2	8,8 ± 2,4	0,82	7,3 ± 2	7,4 ± 1,8	>0,99	6,7 ± 2,9	7,1 ± 1,9	0,72	6 ± 1,7	7,3 ± 2	0,34
Pressão de platô – cmH ₂ O	20,7 ± 8,6	22,9 ± 6,1	0,22	15,6 ± 2,7	29,5 ± 0,7	0,08	16,7 ± 2,9	29 ± 1,4	0,14	17 ± 2,8	29,5 ± 0,7	0,33
Pressão de platô > 30 cmH ₂ O – no. /total no. (%)	1 (14,3%)	0 (0%)	>0,99	0 (0%)	0 (0%)	>0,99	0 (0%)	0 (0%)	> 0,99	0 (0%)	0 (0%)	>0,99
Complacência estática do sistema respiratório – mL/ cmH ₂ O	30,2 ± 13,3	33,5 ± 24,9	0,90	40,7 ± 20,6	14,2 ± 5,3	0,09	36,3 ± 4,5	13,8 ± 3,9	0,2	31,9 ± 5,5	13,5 ± 4,3	0,33

Tabela 8– Desfechos clínicos

Desfechos	Grupo <i>Driving Pressure</i> Limitada (n=16)	Grupo Controle (n=15)	Diferença absoluta (IC 95%)	Valor de p
Mortalidade nos primeiros 28 dias - n. de eventos / total n. (%)	7 (43,8)	5 (33,3)	-10,4 (-50,9; 30,1)	0,72
Mortalidade Hospitalar - n. de eventos / n. total. (%)	7 (43,8)	8 (53,3)	9,6 (-31,9; 51,1)	0,72
Mortalidade na UTI -n. de eventos / n. total. (%)	6 (37,5)	8 (53,3)	15,8 (-25,3; 56,9)	0,48
Barotrauma nos primeiros 7 dias - n. de eventos / n. total (%)	1 (6,2)	0 (0)	-6,2 (-24,4; 11,9)	>0,99
Acidose severa na primeira hora (pH<7.1) - n. de eventos / n. total (%)	2 (12,5)	0 (0)	-12,5 (-35,2; 10,2)	0,49
Acidose severa nos primeiros 7 dias (pH<7.1) - n. de eventos / n. total (%)	3 (18,8)	1 (6,7)	-12,1 (-41,5; 17,3)	0,60
Outros eventos adversos - n. de eventos / n. total (%)	0 (0)	0 (0)	-	-
Reintubação em 28 - n. de eventos / n. total (%)	3/11 (27,3)	1/7 (14,3)	-13,0 (-61,6; 35,6)	>0,99
Tempo de permanência em UTI– dias, mediana [IQR]	11,4 [7,8 - 18]	15,3 [7,7 – 29,3]	3,9 (-6,9; 18,7)	0,45
Tempo de permanência hospitalar – dias, mediana [IQR]	19,3 [10,9 – 29,2]	21,4 [12,3 – 37,2]	2,0 (-10,5; 22,3)	0,55
Dias livres de ventilação mecânica em 28 dias, mediana [IQR]	9,5 [5,2 – 11,5]	11 [6 - 27]	1.5 (-4,5; 18,5)	0,28

IC denota intervalo de confiança; IQR denota intervalo interquartil

Outros desfechos

A PaCO₂ média foi maior no grupo *driving pressure* limitada no primeiro dia (59,5 vs 49,1; p = 0,04) e no dia 2 (59,8 vs 49,8; p= 0,03), mas não houve diferença estatisticamente significativa no dia 3 e após (Tabelas 5,6 e 7). O valor do pH foi menor no grupo *driving pressure* limitada no dia 1 (7,27 vs 7,39; p= 0,04). Nenhum paciente precisou da administração de bicarbonato para controlar a acidemia.

Outros dados, como balanço hídrico no primeiro dia, variação de peso até o sétimo dia, número de dias em uso de vasopressores (norepinefrina), número de dias em uso de bloqueadores neuromusculares, sedativos ou hipnóticos, também foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 9).

Tabela 9 -Equilíbrio hídrico, ganho de peso e co-intervenções nos primeiros sete dias de tratamento

	<i>Driving Pressure</i> Limitada (n=16)	ARDSNet (n=15)	p
Balanço de fluídos em 24 horas no dia 1 - ml	-408,1 ± 1226 (n=16)	9,3 ± 1827,3 (n=15)	0,71
Ganho de peso (características de base até o dia 1) - kg	5,4 ± 11,9 (n=8)	0 ± 1.8 (n=6)	0,37
ganho de peso (características de base até o dia 7) - kg	-0,7 ± 8,9 (n=7)	-3,5 ± 4.7 (n=4)	0,51
Uso de vasopressor - n / total (%)	14/16 (87,5%)	13/15 (86,7%)	>0,99
Dias de uso de vasopressor	4 [3 – 6,8] (n=14)	4 [2 - 7] (n=13)	0,82
Uso de bloqueador neuromuscular - n / total (%)	14/16 (87,5%)	15/15 (100%)	0,48
Dias de uso de bloqueador neuromuscular	2,5 [2 – 5,5] (n=14)	4 [2 - 5] (n=15)	0,45
Uso de infusão de sedativo-n / total (%)	16/16 (100%)	14/15 (93,3%)	0,48
Dias de infusão de sedativo	5,5 [3,8 - 7] (n=16)	7 [6,2 - 7] (n=14)	0,05
Uso de infusão de narcótico- n / total (%)	15/16 (93,8%)	15/15 (100%)	>0,99
Dias de infusão de narcótico	6 [4 - 7] (n=15)	6 [3 - 7] (n=15)	0,81
Manobra de recrutamento alveolar	0/16 (0%)	0/15 (0%)	>0,99
Oxido nítrico inalado - n(%)	0/16 (0%)	0/15 (0%)	>0,99
Oscilação de alta frequência- n (%)	0/16 (0%)	0/15 (0%)	>0,99
Oxigenação por membrana extracorpórea n (%)	0/16 (0%)	0/15 (0%)	>0,99

Parâmetros Ventilatórios e Respiratórios:

Desde a primeira hora até o terceiro dia, o volume corrente do grupo *driving pressure* limitada ficou entre 1,2 mL/kg a 1,5 mL/kg de peso predito abaixo do volume corrente do grupo controle ($p < 0,001$) (Tabela 5, e Figura 3). Os valores médios de pressão de platô foram menores no grupo *driving pressure* limitada em relação ao grupo controle, e em ambos os casos abaixo de 30 cmH₂O ($p < 0,05$) (Tabela 5).

Nos pacientes que permaneceram em ventilação mecânica por mais de 7 dias, os valores de volume corrente ficaram semelhantes a partir do quinto dia, enquanto os valores de pressão de platô permaneciam menores no grupo

intervenção, porém com significância estatística apenas até o quarto dia ($p < 0,05$). A frequência respiratória teve uma tendência a maiores valores no grupo *driving pressure* limitada desde a primeira hora após a randomização até o sexto dia, sendo essa diferença significativa nos dias 2 e 3 (valores de $p=0,03$ e $0,004$, respectivamente). O volume minuto foi menor no grupo intervenção desde a primeira hora até o sétimo dia, sendo essa diferença significativa na primeira hora, e nos dias 1 e 4 (valores de $p= 0,02$; $0,002$ e $0,02$ respectivamente). Houve também uma tendência a valores menores de pH arterial no grupo intervenção, porém essa diferença apresentou significância estatística apenas no primeiro dia ($p= 0,038$). A PaCO_2 foi maior no grupo *driving pressure* limitada desde a primeira hora após randomização até o quinto dia, sendo essa diferença significativa na primeira hora e no dia 1 ($p= 0,036$ e $0,03$). A PaO_2 , foi significativamente menor no grupo intervenção na primeira hora e no dia 1 ($p= 0,038$ e $0,02$), com valores similares a partir do segundo dia. Outras variáveis como: FiO_2 ; relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; PEEP e complacência estática do sistema respiratório foram similares desde a primeira hora até o sétimo dia entre os grupos controle e intervenção (Tabelas 5,6 e 7) (Figura 4).

Outras variáveis:

Além das variáveis demográficas, respiratórias e ventilatórias foram analisadas também variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca e pressão arterial média) na primeira hora após a randomização as quais mostraram semelhança entre os grupos.

Outros dados como: balanço hídrico no primeiro dia; ganho de peso até o sétimo dia; dias de uso de vasopressores (noradrenalina); dias de uso de bloqueadores neuromusculares; dias de uso de sedativos ou narcóticos também foram semelhantes entre os grupos (Tabela 9).

5 DISCUSSÃO

Em pacientes com SARA, uma estratégia de *driving pressure* limitada foi viável em comparação com a estratégia convencional (ARDSNet), resultando em reduções da *driving pressure* da primeira hora até o terceiro dia, sem aparente aumento do risco de eventos adversos graves, como acidose grave. Não houve diferenças em relação aos desfechos clínicos, mas nosso ensaio não foi desenvolvido para ter poder adequado para detectar efeito nesses desfechos.

A adesão ao protocolo do ensaio foi boa, conforme evidenciado pela titulação do volume corrente alvo diário em todos os casos atribuídos à estratégia de *driving pressure* limitada na primeira hora e no dia 1, e todos os casos, exceto 1, nos dias 2 e 3. Na maioria dos pacientes do grupo controle, o volume corrente foi controlado dentro dos valores recomendados (4 a 6 mL/kg de PBW). Embora tenhamos usado volumes correntes muito baixos no grupo *driving pressure* limitada, não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao número de dias com sedativos, hipnóticos ou bloqueadores neuromusculares.

Uma preocupação em relação à segurança do uso de volumes correntes muito baixos para diminuir a *driving pressure* é o surgimento de acidose respiratória grave. Na verdade, estudos anteriores que avaliaram o uso de volume corrente muito baixo (3 ou 4 mL/kg de PBW) adicionaram a remoção extracorpórea de dióxido de carbono a todos os pacientes.^{74,75} Em nosso estudo de viabilidade, a diferença de PaCO₂ entre os grupos foi de cerca de 10 mmHg desde a primeira hora ao primeiro dia, com menores diferenças depois. A PaCO₂ e o pH médios no grupo *driving pressure* limitado foram de aproximadamente 60 mmHg e 7,27, valores que são razoáveis em pacientes com SARA, desde que a acidose grave seja evitada. A este respeito, houve apenas 3 casos de acidose grave (pH <7,10) no grupo *driving pressure* limitada e 1 caso no grupo controle (diferença absoluta 12,1; IC 95%, -41,5; 17,3). Esses resultados sugerem que a estratégia de *driving pressure* limitada parece

não causar acidose grave em pacientes com SARA. No entanto, uma estimativa mais precisa do risco de acidose grave causada pela estratégia de *driving pressure* limitada só pode ser fornecida em estudos maiores. Além disso, nosso pequeno tamanho de amostra considerou principalmente pacientes com SARA leve ou moderada.

Decidimos incluir apenas pacientes com valores mais altos de *driving pressure* e, especificamente, decidimos o ponto de corte de 13 cmH₂O com base em três considerações. Primeiro, a *driving pressure* está relacionada à mortalidade na SARA, no entanto, a associação é atenuada para valores de *driving pressure* abaixo de cerca de 14 a 15 cmH₂O. Em segundo lugar, nosso mecanismo para diminuir a *driving pressure* era ajustar o volume corrente para baixo. Considerando que os pacientes começaram com um volume corrente de cerca de 6 mL/kg de peso corporal previsto (PBW) no início do estudo, poderíamos diminuí-lo no máximo para 4 mL/kg PBW (redução máxima de 1/3), e que a *driving pressure* e o volume corrente estão linearmente relacionados, logo os pacientes com *driving pressure* mais baixa teriam reduções menores nesta variável. Terceiro, a mediana de base da *driving pressure* dos pacientes randomizados em um estudo anterior envolvendo pacientes com SARA foi de 13,5 cmH₂O.⁷⁶ Portanto, esperávamos que aproximadamente 50% dos pacientes com SARA seriam elegíveis para nosso estudo.

Neste ensaio, usamos uma pausa inspiratória de 2 segundos para medir a pressão de platô e calcular a *driving pressure*. Foi sugerido que a pressão de platô medida no traçado de pressão-tempo correspondente ao primeiro ponto de fluxo zero (P1) pode refletir determinantes dinâmicos adicionais de lesão pulmonar melhor do que a medida após uma pausa de 2 segundos.⁷⁷ No entanto, ambos os valores são altamente correlacionados e é improvável que definir a pressão de platô em P1 agregue valor.⁷⁸ Além disso, o estudo principal que avaliou a relação entre a *driving pressure* e os resultados clínicos considerou a pressão de platô medida após uma pausa de 2 segundos.⁴

Nossa estratégia de redução da *driving pressure* baseou-se exclusivamente no ajuste do volume corrente. Visto que a *driving pressure* é uma relação entre o volume corrente e a complacência estática do sistema

respiratório, é possível que reduções adicionais sejam alcançadas com estratégias voltadas para o aumento da complacência estática do sistema respiratório, como por exemplo a otimização da PEEP. O efeito da manobra de recrutamento associada à titulação da PEEP na complacência do sistema respiratório depende do grau de recrutabilidade pulmonar em pacientes com SARA. No entanto, alguns estudos sugerem que a recrutabilidade média é apenas modesta, com variabilidade substancial observada entre diferentes pacientes.^{76,79} Portanto, abordagens que visam à otimização da PEEP têm melhores chances de apresentar resultados positivos se utilizadas em pacientes com alta recrutabilidade pulmonar.

Verificamos uma redução da *driving pressure* de aproximadamente 4 cmH₂O entre os grupos, desde a primeira hora até o segundo dia de observação. Os resultados de uma metanálise de dados observacionais sugerem que esta diminuição da *driving pressure* está associada a uma redução no risco relativo de morte de aproximadamente 20%.⁴ Como esta informação provém de meta-análise de dados observacionais não há garantia que manobras ativas para diminuir a *driving pressure* resultem em mortalidade mais baixa. De fato, diversas ações são necessárias para baixar a *driving pressure*, com potencial de afetar positivamente ou negativamente a mortalidade. No entanto, esse tamanho de efeito observado na meta-análise pode ser considerado ao estimar o tamanho da amostra para futuros estudos randomizados para avaliar o efeito da redução da *driving pressure* em desfechos clinicamente relevantes.

Este estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra era pequeno, resultando em baixo poder para avaliar os efeitos da estratégia de redução de *driving pressure* em desfechos clínicos centrados no paciente. Em segundo lugar, o ensaio não foi cego porque não era viável para médicos. Terceiro, a maioria dos participantes tinha SARA leve. Portanto, nossos dados são limitados para predizer se é viável usar volumes correntes muito baixos sem ECMO para pacientes com SARA grave. Quarto, as medições da *driving pressure* foram realizadas de forma intermitente em vez de contínua, porque a ausência de esforços respiratórios é necessária. Por outro

lado, oferecemos e testamos uma abordagem prática para limitar a *driving pressure* com base no controle do volume corrente, que está linearmente relacionado à *driving pressure*. Quinto, presumimos que a complacência estática do sistema respiratório varia pouco em um período de 24 horas. Embora essa seja uma suposição razoável para a maioria dos casos, mudanças rápidas na complacência estática podem ocorrer em pacientes críticos. Em casos de mudanças abruptas nas pressões respiratórias ou oxigenação, nosso protocolo recomendava a reavaliação da *driving pressure*. Sexto, não realizamos a medida da pressão esofágica, o que nos limita a avaliar os efeitos das duas estratégias distintas de ventilação sobre a pressão transpulmonar. Sétimo, devido às limitações de recursos, não avaliamos nenhum biomarcador em nossa população. Oitavo, a medida do *mechanical power* não foi realizada, o que não permite conclusões nesta esfera.

6 CONCLUSÃO

Em pacientes com SARA, uma estratégia de ventilação mecânica com *driving pressure* limitada por meio do uso de volumes correntes muito baixos é factível em comparação à estratégia convencional. Estes resultados são úteis para o planejamento de um estudo randomizado de maior porte objetivando avaliar o efeito da redução da *driving pressure* sobre desfechos clinicamente relevantes.

7 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 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. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):2526-2533.
4. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353(16):1685-1693.
5. Esteban A, Anzueto A, Frutos F et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287(3):345-355.
6. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30(11):2450-2456.
7. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30(1):51-61.
8. Azevedo LC, Park M, Salluh JI et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care* 2013;17(2):R63.
9. Phua J, Badia JR, Adhikari NK 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. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(8):683-693.
11. Cholle-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, Gougerot-Pocidal 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 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 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 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. Hogg JC. Felix Fleischner Lecture. The traffic of polymorphonuclear leukocytes through pulmonary microvessels in health and disease. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(4):769-775.
18. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004;141(6):460-470.

19. 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.
20. 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.
21. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1376-1383.
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. 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.
25. Thille, A. W., Esteban, A., Fernández-Segoviano, P., Rodriguez, J. M., Aramburu, J. A., Peñuelas, O., ... & Frutos-Vivar, F. (2013). Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187(7), 761-767.
26. Lim CM, Jung H, Koh Y 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.
27. Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care* 2005;11(1):10-17.

28. Tugrul S, Akinci O, Ozcan PE et al. Effects of sustained inflation and postinflation positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: focusing on pulmonary and extrapulmonary forms. *Crit Care Med* 2003;31(3):738-744.
29. 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.
30. 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.
31. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1973;1(4):181-186.
32. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(5):1159-1164.
33. Dos Santos CC, Slutsky AS. Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2000;26(5):638-642.
34. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(5):1327-1334.
35. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28(5):596-608.
36. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, Protti A, Chiurazzi C, Carlesso E, Chiumelle D, et al., Ventilator-related

causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 2016;42: 1567-1575.

37. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-354.

38. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992;18(6):319-321.

39. Gabzert S, Moller K, Steinmann D, et al. Pressure-dependent stress relaxation in acute respiratory distress syndrome and healthy lungs: an investigation based on a viscoelastic model. *Crit Care* 2009;13: R199.

40. Vaporidi K, Voloudakis G, Priniannakis G, et al. Effects of respiratory rate on ventilator-induced lung injury at a constant PaCO₂ in a mouse model of normal lung. *Crit Care Med* 2008; 36:1277-83.

41. Retamel J, Borges JB, Bruhn A, et al. High respiratory rate is associated with early reduction of lung edema clearance in an experimental model of ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60:79-92

42. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2016; 124:1100-8.

43. Bellani G, Laffey JG, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive Care Units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315:788-800.

44. Liu X, Sun JQ, Heggeness MH, et al. Direct quantification of the rupture force of single hyaluronan/hyaluronan binding protein bonds. *FEBS Lett* 2004;563:23.

45. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):109-116.
46. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(4):880-884.
47. Greenfield LJ, ebert PA, benson DW. Effect of positive pressure ventilation on surface tension properties of lung extracts. *Anesthesiology* 1964;25:312-316
48. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99(5):944-952.
49. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(5):556-565 .
50. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(1):e14623.
51. 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.
52. Amato MB, Carvalho CR, Isola A et al. [Mechanical ventilation in Acute Lung Injury (ALI)/Acute Respiratory Discomfort Syndrome (ARDS)]. *J Bras Pneumol* 2007;33 Suppl 2S:S119-S127.

53. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36(1):296-327.
54. Protti A, Andreis DT, Monti M. Static is less injurious than cyclic lung deformation: preliminary experimental observations. Intensive Care Med. 37[Suppl 1], S290. 2011. Ref Type: Abstract
55. Amato MB, Barbas CSV, Pastore L, Grunauer MA, Magaldi RB, Carvalho CRR. Minimizing barotrauma in ARDS: protective effects of PEEP and the hazards of driving and plateau pressures. Am.J.Respir.Crit Care Med 153[Suppl 4], A375. 1996. Ref Type: Abstract
56. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015;372(8): 747-55.
57. Chiumello D, Eleonora C, Matteo B and Massimo Cressoni. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. Crit Care 2016 20:276.
58. Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, Moran I, Parrila F, Costamagna A, Gaudiosi M, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. Crit care. 2016; 20:36
59. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, Bein T, Brochard L, Beutel G, Cambes A, Costa EI, Hodgson C, Lindskov C, et al. Associations between ventilator setting during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome:

a pooled individual patient data analysis: mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med.* 2016;42(11):1672-84

60. Vieillard –Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, Marini JJ. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):739-49

61. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, leon R, Viver E, Brochard L, Viellard-Baron A, Brun-Buisson C, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1725-33.

62. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Begot E, Repesse X, Legras A, Brun-Buisson C, Vignon P, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):862-70.

63. Goligher EC, Ferguson ND, Brochard LJ. Clinical challenges in mechanical ventilation. *Lancet.* 2016;387(10030):1856-66.

64. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, Gajic O, El-Than MR, Ghamdi AA, Gunay E, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complication in patients undergoing mechanical ventilation for general anesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):272-80.

65. Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS. Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):357-362.

66. Ye H, Zhan Q, Ren Y, Liu X, Yang C, Wang C. Cyclic deformation-induced injury and differentiation of rat alveolar epithelial type II cells. *Respir Physiol Neurobiol* 2012;180(2-3):237-246.
67. Guilherme B, Jaime R and Alejandro B. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Critical Care* 2017 21:199.
68. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care*. 2016; 20:276.
69. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringher P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 2003; 47:15-25.
70. Hotchkiss JR, Simonson DA, Marek DJ, Marini JJ, Dries DJ. Pulmonary microvascular fracture in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:2368-70.
71. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Response of alveolar cells to mechanical stress. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:2-8.
72. Massimo C, M.D., Miriam G, M.D., Chiara C, M.D., Dario M, M.D., Ilaria Algieri, M.D., Luciano Gattinoni, M. D., F.R.C.P, et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2016.
73. Tommaso Tonetti, Francesco Vasques, Francesca Rapetti, Giorgia Maiolo, Luciano Gattinoni, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med* 2017; 5:286.
74. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 mL/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 mL/kg) in severe

ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):847-856.

75. Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2016;20:36.

76. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(14):1335-1345.

77. Santini, A., Votta, E., Protti, A., Mezidi, M., & Guérin, C. (2017). Driving airway pressure: should we use a static measure to describe a dynamic phenomenon?. *Intensive care medicine*, 43(10): 1544-1545

78. Mezidi, M., Yonis, H., Aublanc, M., Lissonde, F., Louf-Durier, A., Perinel, S., ... & Guérin, C. (2017). Effect of end-inspiratory plateau pressure duration on driving pressure. *Intensive care medicine*, 43(4), 587-589

79. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1775-1786.

8 APÊNDICES

Apêndice A

Estratégia *Driving Pressure* Limitada

Os procedimentos de ventilação mecânica para este grupo foram:

1. Titulação do Volume Corrente Alvo do Dia

- O volume corrente alvo do dia deve ser titulado uma vez ao dia no período da manhã.
- Para titular o volume corrente alvo do dia a fim de obter a meta de *driving pressure* de 10 cmH₂O, o paciente deve estar no modo assisto-controlado a volume, sedado e sem esforços respiratórios. Se necessário, utilizar sedativo de ação rápida; ainda, se necessário, usar bloqueador neuromuscular de ação rápida.
- Ajustar volume corrente entre 4 e 8 mL/kg de peso predito até obter o *driving pressure* alvo (10 cmH₂O). Este é o VOLUME CORRENTE ALVO DO DIA e deve ser mantido até a próxima titulação.
 - Observação: Se houver acidose respiratória grave: pH<7,15, poderemos utilizar volumes correntes maiores do que os calculados para gerar *driving pressure* de 10 cmH₂O (ver seção 3.1.2)
- Peso predito deve ser calculado para todos os pacientes conforme a fórmula:
Homens: $\text{Peso predito (kg)} = 50 + 2,3 \{[\text{altura (cm)} \times 0,394] - 60\}$
Mulheres: $\text{Peso predito (kg)} = 45,5 + 2,3 \{[\text{altura (cm)} \times 0,394] - 60\}$
- Pode ser necessário recalcular o volume corrente alvo do dia se houver mudanças significativas da mecânica ventilatória (p.ex. elevação das pressões de pico e/ou platô sugerindo piora da complacência; eventos clínicos como desconexão do ventilador com piora de pressões/oxigenação).

2. Parâmetros Ventilatórios após Titulação do Volume Corrente Alvo do Dia

- Modos: assisto-controlado a volume ou pressão de suporte.
- PEEP e FiO₂ ajustadas pela tabela ARDSNet para manter a SpO₂ ≥ 88% e PaO₂ ≥ 55 mmHg (tabela 2):

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabela 2. Tabela ARDSNet de combinações de FiO₂ e PEEP a fim de manter a SpO₂ ≥ 88% e PaO₂ ≥ 55 mmHg

- Para pacientes em modo assisto-controlado a volume:
 - Frequência respiratória: ajuste inicial da frequência respiratória objetivando manter o mesmo volume minuto antes da entrada no estudo, se possível. Frequência respiratória máxima será de 35 rpm (poderá chegar a 50 rpm se pH < 7,35);
 - Fluxo de 60 L/min. (deve ser reduzido se pressão de pico > 50 cmH₂O);
 - Formato de onda de fluxo descendente;
 - Pausa Inspiratória: 0,5 segundo (reduzir ou retirar pausa se tiver inversão da relação I: E);
 - Relação I: E entre 1:1 a 1:2;
 - Pressão de platô não será limitada
- Para pacientes em modo pressão de suporte:
 - A pressão de suporte deve ser ajustada para atingir o volume corrente alvo do dia (vide item 4.2).

Situações em que a *driving pressure* pode ser menor do que 10 cmH₂O

- Pacientes com volume corrente de 8 mL/kg e que mantém *driving pressure* < 10 cmH₂O. Nestes casos, não aumentar o volume corrente além de 8 mL/kg.
- Pacientes em ACV (assisto-controlado a volume) cujo volume corrente gera *driving pressure* menor do que 10 cmH₂O e que estão bastante

confortáveis do ponto de vista metabólico e respiratório (frequência respiratória ≤ 20 bpm, pH $> 7,30$ e $\text{PaCO}_2 < 50$ mmHg), considerar o volume atual como VOLUME CORRENTE ALVO DO DIA.

- Pacientes em PS (Pressão de suporte) cujo volume corrente gera *driving pressure* menor do que 10 cmH₂O e que estão bastante confortáveis do ponto de vista metabólico e respiratório (pressão de suporte ≤ 15 cmH₂O; frequência respiratória ≤ 25 ; pH $\geq 7,30$; ausência de sinais de desconforto respiratório) considerar o volume atual como VOLUME CORRENTE ALVO DO DIA.

3. Ajustes dos Parâmetros Ventilatórios

3.1 Ajustes da frequência respiratória

Frequência respiratória deve ser ajustada para obter metas de pH e o volume corrente para obter metas de *driving pressure*.

Auto-PEEP:

- Mensurar se houver sinais de auto-PEEP na curva de fluxo ou se houver elevação da pressão de platô.
- Se auto-PEEP > 3 cmH₂O e paciente em ventilação controlada, considere reduzir frequência.

Meta de pH arterial:

pH entre 7,30 e 7,45.

O pH será medido quando houver indicação clínica.

3.1.1. Condutas para alcalemia

Alcalemia (pH $> 7,45$): reduza a frequência respiratória, se possível.

3.1.2. Condutas para acidemia

Condutas para acidemia:

Acidemia leve (7,15 $\leq$ pH $< 7,30$):

- Se $\text{PaCO}_2 \leq 40$ mmHg, considere bicarbonato e aborde causa da acidose metabólica (p.ex. insuficiência renal aguda necessitando de diálise);
- Se $\text{PaCO}_2 > 40$ mmHg:
 - Medidas gerais: reduzir espaço morto (remover “traqueinha”, trocar HME por umidificador externo ativo); evitar temperatura $\geq 37^\circ\text{C}$ (antitérmicos de horário e medidas físicas se necessário); considerar dieta rica em lipídeos e reduzir carboidratos endovenosos ou via enteral.
 - Aumente frequência respiratória até 35 rpm visando $\text{pH} > 7,30$ ou $\text{PaCO}_2 \leq 40$ mmHg (o que ocorrer antes). Se houver acidose metabólica associada, também deve ser abordada;
 - Se a frequência respiratória = 35 e pH se mantiver entre 7,15 e 7,30 não são necessárias medidas adicionais.

Acidemia importante ($\text{pH} < 7,15$):

- Se $\text{PaCO}_2 \leq 40$ mmHg, considere bicarbonato e aborde causa da acidose metabólica (p.ex. insuficiência renal aguda necessitando de diálise);
- Se $\text{PaCO}_2 > 40$ mmHg:
 - Inicie simultaneamente:
 - Medidas gerais: reduzir espaço morto (remover “traqueinha”, trocar HME por umidificador externo ativo); evitar temperatura $\geq 37^\circ\text{C}$ (antitérmicos de horário e medidas físicas se necessário); considerar dieta rica em lipídeos e reduzir carboidratos endovenosos ou via enteral.
 - Aumente frequência respiratória progressivamente, visando $\text{pH} > 7,15$. A frequência máxima é de 50 rpm. Deve-se ter bastante atenção a sinais de auto-PEEP, particularmente com frequências acima de 35 rpm. Se houver acidose metabólica associada, também deve ser abordada;

- Se o paciente estiver com frequência respiratória de 50 ou máxima tolerada e pH <7,15, considerar:
 - Aumentar o volume corrente em 1mL/kg e repita a gasometria arterial. Se necessário (pH < 7,15 e PaCO₂ continue > 40 mmHg), aumente novamente em 1 mL/kg de peso predito, respeitando o valor máximo de 8 mL/kg de peso predito. A meta de *driving pressure* (10 cmH₂O) poderá ser excedida apenas nesta situação.
 - Se disponível no serviço, considerar uso de circuito de membrana extracorpórea para acidose respiratória grave refratária (Novalung).

3.2. Fluxo inspiratório e relação I:E

- Manter relação I: E = 1:1 a 1:2;
- Fluxo inspiratório de 60 L/min. Formato de onda de fluxo descendente. Reduzir para até 40 L/min. se pressão de pico for >50 cmH₂O;
- Pausa inspiratória de 0,5 segundo. A pausa pode ser ajustada se a relação I: E estiver fora do intervalo entre 1:1 a 1:2.

3.3. Ajustes de PEEP e FiO₂

A PEEP e a FiO₂ devem ser ajustadas para atingir a faixa alvo de oxigenação.

- 60 mmHg ≤ PaO₂ ≤ 80 mmHg;
- ou
- 90% ≤ SpO₂ ≤ 95%.

As mudanças na PEEP e a FiO₂ devem ser feitas seguindo as combinações conforme a tabela 2:

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabela 2. Tabela ARDSNet de combinações de FiO₂ e PEEP a fim de manter a SpO₂ ≥ 88% e PaO₂ ≥ 55 mmHg

Observações:

- Quando houver medidas simultâneas de PaO_2 e SpO_2 , considerar a PaO_2 ;
- Os níveis de PEEP nesta escala de FiO_2 /PEEP representam os níveis programados no ventilador, não os níveis de PEEP-total, auto-PEEP ou PEEP-intrínseca;
- Oxigenação arterial deve ser avaliada pela SpO_2 ou PaO_2 ao menos a cada 4 horas. Quando a SpO_2 foi utilizada para avaliar a oxigenação arterial, as seguintes medidas devem ser tomadas, se possível, para garantir a acurácia: certificar-se de que o sensor de SpO_2 esteja bem posicionado, limpo e que esteja fornecendo medidas consistentes e com formato de onda adequado; mudanças de posição ou aspiração traqueal não devem ser realizadas nos últimos 10 minutos; ausências de procedimentos invasivos ou mudanças no ventilador por ao menos 30 minutos. A medida de SpO_2 deve ser feita observando-se os valores de SpO_2 por pelo menos um minuto;
- Se a oxigenação arterial estiver fora da faixa-alvo, então a FiO_2 ou a PEEP devem ser ajustadas dentro de 30 minutos. A seguir, a oxigenação deve ser reavaliada dentro de 15 minutos e ajustes subsequentes realizados se necessários;
- Se a combinação PEEP/ FiO_2 de um paciente não for compatível com a escala de PEEP/ FiO_2 (p.ex. imediatamente após randomização ou após mudanças urgentes na FiO_2 ou PEEP em resposta a quedas da SpO_2 , hipotensão, etc.), deve-se ajustar a PEEP ou FiO_2 (ou ambas) em intervalos de 5-15 minutos até obter combinação compatível com a escala;
- Períodos breves (5 minutos) de $\text{SpO}_2 < 88\%$ ou $> 95\%$ podem ser tolerados sem realizar mudanças na PEEP ou FiO_2 ;

- $\text{FiO}_2=100\%$ pode ser utilizada por períodos curtos (10 minutos) se houver quedas transitórias da SpO_2 ou para prevenir queda da SpO_2 durante procedimentos como aspiração traqueal ou mudanças de posição;
- Sugerimos realizar aspiração traqueal com sistema fechado (Trach-Care), especialmente se $\text{PEEP} \geq 12 \text{ cmH}_2\text{O}$. Evitar ao máximo desconexões do circuito ventilatório.

3.4. Mudanças simultâneas

Mudanças em mais de um parâmetro do ventilador guiadas por medidas de PaO_2 , pH e pressão de platô podem ser realizadas simultaneamente, se necessário. Obtenha gasometria arterial após todas as modificações do ventilador mecânico conforme clinicamente indicado.

3.5 Hipoxemia refratária

Hipoxemia refratária é definida como $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ ou $\text{SpO}_2 < 88\%$ com $\text{FiO}_2= 100\%$.

Se o paciente estiver evoluindo com hipoxemia refratária, deve-se realizar a seguinte sequência de intervenções:

- Pronar o paciente;
- Se não houver sucesso, realizar manobra de recrutamento alveolar (conforme estudo ART) (apêndice C)
- Se não houver sucesso, iniciar óxido nítrico, iniciando com 5ppm e realizando aumentos progressivos (de 5ppm) até obter melhora na oxigenação ou instalar ECMO (oxigenação por membrana extra-corpórea).

4. Desmame

4.1. Diminuição da PEEP

A redução da PEEP deve ser realizada conforme a tabela de combinações de PEEP e FiO₂ do ARDSNet:

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabela 2. Tabela ARDSNet de combinações de FiO₂ e PEEP a fim de manter a SpO₂ ≥ 88% e PaO₂ ≥ 55 mmHg

4.2. Ventilação em pressão de suporte e ajustes do volume corrente alvo do dia

Poderá ser iniciada em pacientes alertas quando a PEEP ≤ 14 cmH₂O e a critério da equipe assistente

Titulação da pressão de suporte: Volume corrente alvo do dia

O ajuste do nível de pressão de suporte adequado deve ser feito antes de iniciar a ventilação em pressão de suporte e, na sequência, pelo menos uma vez ao dia. Para tanto, o paciente deve ser sedado com drogas de ação curta (preferencialmente propofol) e, se houver movimentos respiratórios, deve ser administrado bloqueador neuromuscular de ação rápida (preferencialmente, succinilcolina, ou rocurônio se houver contraindicação à succinilcolina).

O ajuste é feito colocando-se o paciente temporariamente na modalidade volume controlado, e ajustando-se o volume controlado até que a *driving pressure* seja igual a 10 cmH₂O, este será o **volume corrente alvo do dia**. Após iniciar ventilação em pressão de suporte, deve-se ajustar o nível de suporte de modo a manter o volume corrente alvo do dia. Ou seja, deve-se manter o volume corrente definido com tolerância de 1 mL/kg de peso predito

para cima ou para baixo. **É necessário verificar frequentemente o volume corrente e reduzir a pressão de suporte caso esteja acima do volume corrente alvo do dia.** A pressão de suporte mínima é de 0 cmH₂O, ou seja, CPAP.

Muitos pacientes ventilando em pressão de suporte, acabam fazendo volumes altos (maiores do que o volume titulado para garantir *driving pressure* de 10 cmH₂O), mesmo após redução dos níveis de pressão de suporte para valores baixos (como 0 cmH₂O). Nestes casos afaste outros fatores como dor, ansiedade e delirium. Se a medida não for suficiente tentar elevar PEEP para 10 cmH₂O ou 12 cmH₂O. Considere sedação leve (p.ex. dexmedetomidina), utilização de neurolépticos (haloperidol, quetiapina, olanzapina ou risperidona) e evitar opióides (que baixam a frequência respiratória e aumentam o volume corrente). Se as medidas acima não forem suficientes deve-se sedar o paciente e voltar a modalidade volume controlado.

Alguns pacientes, após redução do nível de sedação e sob pressão de suporte poderão fazer volumes altos (maiores do que os necessários para gerar *driving pressure* de 10 cmH₂O) mesmo com as medidas listadas acima. Se houver plano de realizar teste de respiração espontânea e extubação nas próximas 24 horas, pode-se manter o paciente com os menores níveis possíveis de pressão de suporte até o momento da extubação.

Em algumas situações, por exemplo, atelectasias ou rolhas, poderá ser necessário aumentar a pressão de suporte para manter o volume corrente alvo do dia, não devendo-se ultrapassar 15 cmH₂O. Nestes casos, pesquisar das deterioração da mecânica respiratória

Desmame da pressão de suporte

Metas durante desmame em pressão de suporte:

- Pressão de suporte ≤ 10 cmH₂O
- Volume corrente $\leq V_t$ alvo do dia
- Frequência respiratória ≤ 35
- pH $\geq 7,30$

- Ausência de sinais de desconforto respiratório

A pressão de suporte pode ser reduzida 2 a 4 cmH₂O por vez, desde que a frequência respiratória esteja < 30 rpm (e não haja outros sinais de desconforto), mesmo que o volume corrente e a *driving pressure* sejam inferiores ao alvo. Ou seja, nesta fase podemos usar *driving pressure* menor do que 10 cmH₂O .

Por outro lado, devemos reduzir o suporte sempre que o volume for superior ao volume corrente alvo do dia (que gera *driving pressure* de 10 cmH₂O).

Em paciente com sinais de desconforto (p.ex. frequência respiratória esteja ≥30 rpm) considerar causas como dor, ansiedade ou delirium. A pressão de suporte não deve ser aumentada além do nível ajustado (que garante volume corrente suficiente para *driving pressure* de 10 cmH₂O). Se paciente mantiver sinais de desconforto importante, voltar para ventilação assisto-controlada (volume controlado) com *driving pressure* limitada (sessão 1). Novamente, considerar que se há planos de realizar teste de respiração espontânea e extubação em 24 horas ou menos, pode-se manter o paciente com os menores níveis possíveis de pressão de suporte até o momento da extubação.

4.3. Quando realizar teste de “respiração espontânea”?

Diariamente deve ser avaliada a possibilidade de realizar o teste de respiração espontânea, preferencialmente pela manhã. Os critérios da tabela 10 devem ser considerados para iniciar o desmame. Após considerar os critérios, o clínico deve chegar a uma decisão realizar ou não realizar o teste de “respiração espontânea” (Tabela10). Se a decisão for por realizar o teste, a titulação do volume corrente alvo do dia não deve ser feita neste dia.

Tabela 10 . Critérios para realizar teste de respiração espontânea

Avaliação clínica	<p>Melhora do processo agudo (SARA e condições associadas) que motivou a intubação e ventilação mecânica</p> <p>Paciente alerta e cooperativo</p> <p>Dor torácica controlada</p> <p>Tosse adequada (força moderada a alta)</p> <p>Ausência de secreção traqueo-brônquica excessiva</p> <p>Ausência de sinais de desconforto respiratório:</p> <ul style="list-style-type: none">• Batimento de asas do nariz• Uso de musculatura acessória da respiração (Retração supra-esternal e/ou intercostal)• Movimentos paradoxais da caixa torácica / abdômen
Medidas objetivas	<p>Estabilidade respiratória: oxigenação</p> <ul style="list-style-type: none">• $PEEP \leq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$• Pressão de suporte $\leq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$• $PaO_2/FiO_2 \geq 150$• $SpO_2 > 90\%$ sob $FiO_2 \leq 40\%$ <p>Estabilidade respiratória: função</p> <ul style="list-style-type: none">• Frequência respiratória $\leq 35 \text{ rpm}$• Volume minuto $< 10 \text{ L/min.}$• Frequência respiratória / volume corrente(L) $< 105 \text{ rpm por litro}$• Ausência de acidose respiratória significativa ($pH \geq 7,25$) <p>Estabilidade cardiovascular:</p> <ul style="list-style-type: none">• Frequência cardíaca $< 140 \text{ bpm}$• Pressão arterial sistólica > 90 e $< 160 \text{ mmHg}$• Sem drogas vasoconstrictoras/inotrópicas (ou doses baixas) <p>Estabilidade neurológica:</p> <ul style="list-style-type: none">• Paciente idealmente alerta e cooperativo – RASS 0 (aceitável: paciente levemente sonolento [RASS -2] a levemente agitado [RASS+1])

Frequentemente os clínicos subestimam a capacidade dos pacientes serem extubados com sucesso e nenhum dos critérios acima é altamente sensível ou específico. Desta forma, os critérios apresentados servem como auxílio ao clínico. Alguns pacientes que não satisfazem todos os critérios poderão realizar o teste da ventilação espontânea e ser extubados com sucesso.

4.4. Teste de ventilação espontânea

A capacidade de descontinuação do ventilador deve ser avaliada formalmente por meio de teste de ventilação espontânea, e não durante o suporte ventilatório regular.

4.4.1. Ajustes para o teste de ventilação espontânea

- Modo: pressão de suporte;
- PEEP: 5 cmH₂O;
- Pressão de suporte: 5 cmH₂O (insuficiente para dar suporte ventilatório, servindo apenas para compensar resistência do circuito/tubo);
- FiO₂: manter a que estava antes do teste;
- Duração: 30 minutos.

4.4.2. Sucesso/falha do teste de ventilação espontânea

Os critérios de falha da ventilação espontânea são apresentados na tabela 11.

Tabela 11. Critérios de falha do teste de ventilação espontânea

Avaliação clínica	Agitação, ansiedade excessiva ou queda do nível de consciência Sudorese importante Cianose Sinais de desconforto respiratório: <ul style="list-style-type: none">• Batimento de asas do nariz
-------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de musculatura acessória da respiração (Retração supra-esternal e/ou intercostal) • Movimentos paradoxais da caixa torácica / abdômen
Medidas objetivas	Instabilidade respiratória: oxigenação <ul style="list-style-type: none"> • $SpO_2 < 90\%$ Instabilidade respiratória: função <ul style="list-style-type: none"> • Frequência respiratória > 35 rpm ou aumento > 10 rpm • Frequência respiratória / volume corrente(L) > 105 rpm por litro Se realizada gasometria arterial: <ul style="list-style-type: none"> • $pH < 7,25$ • $PaCO_2 > 50$mmHg ou aumento > 8mmHg Instabilidade cardiovascular: <ul style="list-style-type: none"> • Frequência cardíaca > 140 bpm • Pressão arterial sistólica < 90 e > 160 mmHg • Início de arritmias (p.ex. extra-sístoles ventriculares freqüentes)

Se houver sinais de falha durante o teste:

- Interrompê-lo imediatamente;
- Voltar aos ajustes de ventilação mecânica que estavam antes do teste e manter até a manhã do próximo dia (para repouso);
- Procurar e tratar fatores que reduzem o sucesso de desmame (p.ex. ansiedade, delirium, broncoespasmo, insuficiência cardíaca, hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia, distensão abdominal).

5. Extubação

Pacientes que passarem no teste de ventilação espontânea podem ser extubados. *Cuff leak test* é opcional. Considere uso de esteróides sistêmicos em pacientes intubados por longos períodos para prevenção de obstrução de vias aéreas altas após extubação.

5.1. VNI pós extubação

Fortemente sugerido realizar ventilação não-invasiva imediatamente após extubação para todos os pacientes. Em especial, para pacientes com risco elevado de falha da extubação como:

- Pacientes que não preencheram todos os critérios para o teste de ventilação espontânea pré extubação [por exemplo, frequência respiratória /volume corrente(L) $\geq$ 105 rpm por litro];
- Pacientes que falharam pelo menos uma vez no teste de ventilação espontânea.

Apêndice B

Estratégia ARDSNet

Os procedimentos de ventilação mecânica para este grupo são:

1. Parâmetros Ventilatórios após Randomização

- Modo: volume controlado;
- Pressão de platô deverá ser ≤ 30 cmH₂O;
- Volume corrente de 6 mL/kg de peso predito. Caso platô >30 cmH₂O, reduzir para 5 mL/kg de peso predito. Valores mínimo e máximo são 4 mL/kg e 6 mL/kg de peso predito, respectivamente.

Peso predito deve ser calculado para todos os pacientes conforme a fórmula:

Homens: Peso predito (kg) = $50 + 2,3 \{[\text{altura (cm)} \times 0,394] - 60\}$

Mulheres: Peso predito (kg) = $45,5 + 2,3 \{[\text{altura (cm)} \times 0,394] - 60\}$

- Frequência respiratória: ajuste inicial da frequência objetivando manter o mesmo volume minuto antes da entrada no estudo, se possível. Frequência respiratória máxima será de 35/min.;
- Fluxo de 60 L/min.;
- Formato de onda de fluxo descendente;
- Pausa Inspiratória: 0,5 segundo;
- Relação I:E entre 1:1 a 1:2;
- PEEP e FiO₂ ajustadas pela tabela ARDSNet para manter a SpO₂ $\geq 88\%$ e PaO₂ ≥ 55 mmHg (Tabela 2):

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabela 2- Tabela ARDSNet de combinações de FiO₂ e PEEP a fim de manter a SpO₂ $\geq 88\%$ e PaO₂ ≥ 55 mmHg

2. Ajustes dos Parâmetros Ventilatórios

2.1. Ajustes de frequência respiratória e volume corrente

Frequência respiratória deve ser ajustada para obter metas de pH, e volume corrente para obter metas de pressão de platô inspiratória.

Metas de pH arterial:

pH entre 7,30 e 7,45.

O pH será medido quando houver indicação clínica.

2.1.1. Condutas para alcalemia

Alcalemia (pH > 7,45): reduza a frequência respiratória, se possível.

2.1.2. Condutas para acidemia

Condutas para acidemia:

Acidemia leve ($7,15 \leq \text{pH} < 7,30$):

- Se $\text{PaCO}_2 \leq 40$ mmHg, considere bicarbonato e aborde causa da acidose metabólica (p.ex. insuficiência renal aguda necessitando de diálise);
- Se $\text{PaCO}_2 > 40$ mmHg:
 - Aumente frequência respiratória até máximo de 35 visando pH $> 7,30$ ou $\text{PaCO}_2 \leq 40$ mmHg (o que ocorrer antes). Se houver acidose metabólica associada, também deve ser abordada.
 - Se a frequência respiratória = 35 e pH se mantiver entre 7,15 e 7,30 não são necessárias medidas adicionais.

Acidemia importante (pH < 7,15):

- Se $\text{PaCO}_2 \leq 40$ mmHg, considere bicarbonato e aborde causa da acidose metabólica (p.ex. insuficiência renal aguda necessitando de diálise);
- Se $\text{PaCO}_2 > 40$ mmHg:
 - Aumente a frequência respiratória para 35; Se houver acidose metabólica associada, também deve ser abordada.

- Se a frequência respiratória = 35 e pH < 7,15, aumente o volume corrente em 1 mL/kg. O valor máximo de volume corrente é 6 mL/kg de peso predito. A meta de pressão de platô (≤ 30 cmH₂O) poderá ser excedida apenas nesta situação;
- Caso a frequência respiratória = 35, pH < 7,15 e PaCO₂ continue > 40 mmHg, trocar umidificador/aquecedor passivo (HME) por ativo (“jarra”). Aumente o volume corrente em 1 mL/kg de peso predito e repita a gasometria arterial. Se necessário (pH < 7,15 e PaCO₂ continue > 40 mmHg), aumente novamente em 1 mL/kg de peso predito. Apenas nessa condição o volume corrente pode ultrapassar os 6 mL/kg de peso predito com valor máximo de 8 mL/kg de peso predito.

Metas de pressão de platô:

Pressão de platô ≤ 30 cmH₂O.

- Deve-se verificar a pressão de platô frequentemente, no mínimo a cada 4 horas. Pressão de platô também deve ser verificada 1-5 minutos após cada mudança na PEEP ou volume corrente. Para verificar a pressão de platô, os pacientes devem estar relaxados, sem tossir ou se movimentar. Se pressões de platô não puderem ser medidas por causa de vazamentos de ar (*air leaks*), então será substituída pela pressão de pico inspiratório;
- Reduzir o volume corrente em 1 mL/kg de peso predito a cada 2-3 horas se for necessário para manter a pressão de platô ≤ 30 cmH₂O, exceto se o pH arterial < 7,15;
- Se pressão de vias aéreas cair abaixo da PEEP durante a inspiração ou o ventilador realizar dupla-inspiração frequentemente (>3 por minuto) por conta de queda da pressão (ou fluxo) abaixo do nível de sensibilidade (*trigger threshold*) no fim da inspiração, considere aumentar o nível de sedação ou adicionar bloqueio neuromuscular.

2.2. Fluxo inspiratório e relação I:E

- Manter relação I:E = 1:1 a 1:2;
- Fluxo inspiratório de 60L/min. Formato de onda de fluxo descendente. Reduzir para até 40L/min. se pressão de pico for >45 cmH₂O;
- Pausa inspiratória de 0,5 segundo. A pausa pode ser ajustada se a relação I:E estiver fora do intervalo entre 1:1 a 1:2.

2.3. Ajustes de PEEP e FiO₂

A PEEP e a FiO₂ devem ser ajustadas para atingir a faixa alvo de oxigenação.

- 60 mmHg ≤ PaO₂ ≤ 80 mmHg;
ou
- 90% ≤ SpO₂ ≤ 95%.

As mudanças na PEEP e a FiO₂ devem ser feitas seguindo as combinações conforme a tabela 2:

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabela 2. Tabela ARDSNet de combinações de FiO₂ e PEEP a fim de manter a SpO₂ ≥ 88% e PaO₂ ≥ 55 mmHg

Observações:

- Quando houver medidas simultâneas de PaO₂ e SpO₂, considerar a PaO₂;
- Os níveis de PEEP nesta escala de FiO₂/PEEP representam os níveis programados no ventilador, não os níveis de PEEP-total, auto-PEEP ou PEEP-intrínseca;
- Oxigenação arterial deve ser avaliada pela SpO₂ ou PaO₂ ao menos a cada 4 horas. Quando a SpO₂ foi utilizada para avaliar a oxigenação arterial, as seguintes medidas devem ser tomadas, se possível, para garantir a acurácia: certificar-se de que o sensor de SpO₂ esteja bem posicionado, limpo e que esteja fornecendo medidas consistentes e com formato de onda adequado; mudanças de posição ou aspiração traqueal

não devem ser realizadas nos últimos 10 minutos; ausências de procedimentos invasivos ou mudanças no ventilador por ao menos 30 minutos. A medida de SpO_2 deve ser feita observando-se os valores de SpO_2 por pelo menos um minuto;

- Se a oxigenação arterial estiver fora da faixa-alvo, então a FiO_2 ou a PEEP devem ser ajustadas dentro de 30 minutos. A seguir, a oxigenação deve ser reavaliada dentro de 15 minutos e ajustes subseqüentes realizados se necessários;
- Se a combinação PEEP/ FiO_2 de um paciente não for compatível com a escala de PEEP/ FiO_2 (p.ex. imediatamente após randomização ou após mudanças urgentes na FiO_2 ou PEEP em resposta a quedas da SpO_2 , hipotensão, etc.), deve-se ajustar a PEEP ou FiO_2 (ou ambas) em intervalos de 5-15 minutos até obter combinação compatível com a escala;
- Se $PaO_2 < 60$ mmHg ou $SpO_2 < 90\%$ e volume corrente = 4 mL/kg de peso predito (ou o volume corrente mínimo necessário para o controle de pH) e a pressão de platô ≥ 30 cmH₂O, então a FiO_2 deve ser aumentada até que obter $PaO_2 = 60-80$ mmHg ou $SpO_2 = 90-95\%$. Se $PaO_2 < 60$ mmHg ou $SpO_2 < 90\%$ e $FiO_2 = 100\%$, a PEEP deve ser elevada gradualmente de 2 em 2 cmH₂O até o máximo de 24 cmH₂O. Nestas circunstâncias, a pressão de platô pode exceder 30 cmH₂O;
- Períodos breves (5 minutos) de $SpO_2 < 90\%$ ou $> 95\%$ podem ser tolerados sem realizar mudanças na PEEP ou FiO_2 ;
- $FiO_2 = 100\%$ pode ser utilizada por períodos curtos (10 minutos) se houver quedas transitórias da SpO_2 ou para prevenir queda da SpO_2 durante procedimentos como aspiração traqueal ou mudanças de posição;
- Sugerimos realizar aspiração traqueal com sistema fechado (Trach-Care), especialmente se $PEEP \geq 12$ cmH₂O. Evitar ao máximo desconexões do circuito ventilatório.

2.4. Mudanças simultâneas

Mudanças em mais de um parâmetro do ventilador guiadas por medidas de PaO_2 , pH e pressão de platô podem ser realizadas simultaneamente, se necessário. Obtenha gasometria arterial após todas as modificações do ventilador mecânico conforme clinicamente indicado.

2.5 Hipoxemia refratária

Hipoxemia refratária é definida como $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ ou $\text{SpO}_2 < 88\%$ com $\text{FiO}_2 = 100\%$.

Se o paciente estiver evoluindo com hipoxemia refratária, deve-se realizar a seguinte sequência de intervenções:

- Eleve a PEEP até 24 cmH_2O e manter $\text{FiO}_2 = 100\%$ (conforme a tabela ARDSNet).
- Se não houver sucesso seguir a sequência:
 - Pronar o paciente;
 - Realizar manobra de recrutamento alveolar (conforme estudo ART) (apêndice C)
 - Se não houver sucesso, iniciar óxido nítrico, iniciando com 5ppm e realizando aumentos progressivos (de 5ppm) até obter melhora na oxigenação ou instalar ECMO (oxigenação por membrana extra-corpórea).

3. Desmame

3.1. Diminuição da PEEP

A redução da PEEP deve ser realizada conforme a tabela de combinações de PEEP e FiO_2 do ARDSNet:

FiO_2	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabela 2. Tabela ARDSNet de combinações de FiO_2 e PEEP a fim de manter a $\text{SpO}_2 \geq 88\%$ e $\text{PaO}_2 \geq 55 \text{ mmHg}$

3.2. Ventilação em pressão de suporte

Poderá ser iniciada em pacientes alertas quando a PEEP ≤ 14 cmH₂O e a critério da equipe assistente. Iniciar com pressão de suporte de 10 cmH₂O. Ajustar para obter volume corrente em torno de 6mL/kg de peso predito. Pode ser reduzida 2 a 4 cmH₂O duas vezes ao dia (ou mais vezes), desde que a frequência respiratória esteja < 30 rpm (e não haja outros sinais de desconforto). Em paciente com sinais de desconforto (p.ex. frequência respiratória esteja ≥ 30 rpm) considerar outras causas (p.ex. dor ou ansiedade) e considerar a opção de aumentar a pressão de suporte, não excedendo a meta de 6 mL/kg. Se for necessário pressão de suporte acima de 14 cmH₂O, voltar para ventilação assisto-controlada (volume controlado).

3.3. Quando realizar teste de “ventilação espontânea”?

Diariamente deve ser avaliada a possibilidade de realizar o teste de ventilação espontânea, preferencialmente pela manhã. Os critérios da tabela 10 devem ser considerados para iniciar o desmame. Após considerar os critérios, o clínico deve chegar a uma decisão realizar ou não realizar o teste de “ventilação espontânea”.

Tabela 10. Critérios para realizar teste de ventilação espontânea

Avaliação clínica	Melhora do processo agudo (SARA e condições associadas) que motivou a intubação e ventilação mecânica Paciente alerta e cooperativo Dor torácica controlada Tosse adequada (força moderada a alta) Ausência de secreção traqueo-brônquica excessiva Ausência de sinais de desconforto respiratório: <ul style="list-style-type: none">• Batimento de asas do nariz• Uso de musculatura acessória da respiração (Retração supra-esternal e/ou intercostal)• Movimentos paradoxais da caixa torácica / abdômen
-------------------	---

Medidas objetivas	<p data-bbox="539 185 1023 226">Estabilidade respiratória: oxigenação</p> <ul data-bbox="587 237 1059 434" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="587 237 884 277">• PEEP $\leq$ 10 cmH₂O <li data-bbox="587 291 1059 331">• Pressão de suporte $\leq$ 10 cmH₂O <li data-bbox="587 344 863 385">• PaO₂/FiO₂ $\geq$ 150 <li data-bbox="587 398 1015 439">• SpO₂ > 90% sob FiO₂ $\leq$ 40% <p data-bbox="539 450 963 490">Estabilidade respiratória: função</p> <ul data-bbox="587 501 1362 748" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="587 501 1059 542">• Frequência respiratória $\leq$ 35 rpm <li data-bbox="587 555 970 595">• Volume minuto <10 L/min <li data-bbox="587 609 1362 694">• Frequência respiratória / volume corrente(L) < 105 rpm por litro <li data-bbox="587 707 1362 748">• Ausência de acidose respiratória significativa (pH$\geq$7,25) <p data-bbox="539 759 906 799">Estabilidade cardiovascular:</p> <ul data-bbox="587 810 1321 1003" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="587 810 1050 851">• Frequência cardíaca < 140 bpm <li data-bbox="587 864 1225 904">• Pressão arterial sistólica > 90 e < 160 mmHg <li data-bbox="587 918 1321 1003">• Sem drogas vasoconstrictoras/inotrópicas (ou doses baixas) <p data-bbox="539 1014 868 1055">Estabilidade neurológica:</p> <ul data-bbox="587 1122 1353 1254" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="587 1122 1353 1254">• Paciente idealmente alerta e cooperativo – RASS 0 (aceitável: paciente levemente sonolento [RASS -2 +1] a levemente agitado)
-------------------	---

Frequentemente os clínicos subestimam a capacidade dos pacientes serem extubados com sucesso e nenhum dos critérios acima é altamente sensível ou específico. Desta forma, os critérios apresentados servem como auxílio ao clínico. Alguns pacientes que não satisfazem todos os critérios poderão realizar o teste da ventilação espontânea e ser extubados com sucesso.

3.4. Teste de ventilação espontânea

A capacidade de descontinuação do ventilador deve ser avaliada formalmente por meio de teste de ventilação espontânea, e não durante o suporte ventilatório regular.

3.4.1. Ajustes para o teste de ventilação espontânea

- Modo: pressão de suporte;
- PEEP: 5 cmH₂O;
- Pressão de suporte: 5 cmH₂O (insuficiente para dar suporte ventilatório, servindo apenas para compensar resistência do circuito/tubo);
- FiO₂: manter a que estava antes do teste;
- Duração: 30 minutos.

3.4.2. Sucesso/falha do teste de ventilação espontânea

Os critérios de falha da ventilação espontânea são apresentados na tabela 11.

Tabela 11. Critérios de falha do teste de ventilação espontânea

Avaliação clínica	Agitação, ansiedade excessiva ou queda do nível de consciência Sudorese importante Cianose Sinais de desconforto respiratório: <ul style="list-style-type: none">• Batimento de asas do nariz• Uso de musculatura acessória da respiração (Retração supra-esternal e/ou intercostal)• Movimentos paradoxais da caixa torácica / abdômen
Medidas objetivas	Instabilidade respiratória: oxigenação <ul style="list-style-type: none">• SpO₂ < 90% Instabilidade respiratória: função <ul style="list-style-type: none">• Frequência respiratória > 35 rpm ou aumento > 10 rpm• Frequência respiratória / volume corrente(L) > 105 rpm por litro Se realizada gasometria arterial: <ul style="list-style-type: none">• pH < 7,25• PaCO₂ > 50 mmHg ou aumento > 8 mmHg Instabilidade cardiovascular: <ul style="list-style-type: none">• Frequência cardíaca > 140 bpm

-
- Pressão arterial sistólica < 90 e >160 mmHg
 - Início de arritmias (p.ex. extra-sístoles ventriculares freqüentes)
-

Se houver sinais de falha durante o teste:

- Interrompê-lo imediatamente;
- Voltar aos ajustes de ventilação mecânica que estavam antes do teste e manter até a manhã do próximo dia (para repouso);
- Procurar e tratar fatores que reduzem o sucesso de desmame (p.ex. ansiedade, delirium, broncoespasmo, insuficiência cardíaca, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, distensão abdominal).

4. Extubação

Pacientes que passarem no teste de ventilação espontânea podem ser extubados. *Cuff leak test* é opcional. Considere uso de esteróides sistêmicos em pacientes intubados por longos períodos para prevenção de obstrução de vias aéreas altas após extubação.

4.1. VNI pós extubação

Fortemente sugerido realizar ventilação não-invasiva imediatamente após extubação para todos os pacientes. Em especial, para pacientes com risco elevado de falha da extubação como:

- Pacientes que não preencheram todos os critérios para o teste de ventilação espontânea pré extubação [por exemplo, frequência respiratória /volume corrente(L) ≥ 105 rpm por litro];
- Pacientes que falharam pelo menos uma vez no teste de ventilação espontânea.

Apêndice C

Manobra de Recrutamento Alveolar Máximo associada a PEEP titulada

Para se realizar o Recrutamento Alveolar Máximo associada a PEEP titulada, os seguintes passos devem ser seguidos:

- Preparação para a manobra;
- Manobra de recrutamento alveolar máximo;
- Titulação da PEEP;
- Novo recrutamento alveolar;
- Ventilação de manutenção com PEEP ideal.

1. Preparação para Realizar a Manobra de Recrutamento Alveolar Máximo

- O paciente deve ser sedado e curarizado;
- Manter o paciente em posição supina ou prona;
- Aspirar secreções;
- Instalar sistema fechado de aspiração traqueal (Trach-Care): é fundamental que o circuito ventilatório não seja desconectado após o recrutamento pulmonar máximo, pois haverá colapso alveolar e necessidade de repetição da manobra com risco adicional ao paciente. Por isso, o sistema fechado de aspiração traqueal é mandatório;
- Monitorização mínima necessária durante o procedimento: frequência e ritmo cardíaco; SpO₂; pressão arterial invasiva;
- Corrigir hipovolemia: expansão volêmica é importante. Guiar-se pelo teste de oclusão expiratória final (pausa expiratória de 15s) ou variação da pressão de pulso arterial (ΔPP). Infundir cristalóides ou colóides se houver aumento $>0,05$ no ΔPP ou se $\Delta PP >13\%$
 - Preconiza-se que no momento da mensuração da ΔPP o volume corrente seja provisoriamente ajustado para 8 mL/kg;
 - Se ΔPP não estiver disponível meta é PVC > 10 cmH₂O
- Desabilitar a ventilação de backup ou de apnéia. Se não for possível desativar, reduzir o critério de ativação ao mínimo.

2. Manobra de Recrutamento Alveolar Máximo

A figura 5 mostra uma representação gráfica da manobra de recrutamento alveolar máximo. As etapas da manobra são descritas a seguir:

- Modo pressão controlada com FiO_2 de 100%;
- Iniciar com PEEP de 25 cmH_2O e delta de pressão acima da PEEP de 15 cmH_2O , resultando em pressão de pico de 40 cmH_2O . Frequência respiratória de 10 rpm e relação I:E de 1:1. Esses parâmetros devem ser mantidos por 1 minuto;
- Na sequência, a PEEP deve ser elevada para 30 cmH_2O , delta de pressão de 15 cmH_2O . Manter por 1 minuto;
- Elevar PEEP para 35 cmH_2O , manter delta de pressão de 15 cmH_2O , por 1 minuto.

Figura 5. Esquema da manobra de recrutamento alveolar máximo seguida de titulação da PEEP

3. Titulação da PEEP

Logo após terminar a última etapa do recrutamento, iniciar a titulação da PEEP ideal:

- Ajustar PEEP para 23 cmH₂O. Mudar modo ventilatório para volume controlado com volume corrente de 5 mL/kg, fluxo 30 L/min. (onda de fluxo quadrada), frequência respiratória de 20 rpm e FiO₂ =100%; após 3 minutos nesses parâmetros, calcular e registrar a complacência estática do sistema respiratório (necessário fazer pausa inspiratória de 2 segundos para atingir pressão de platô).

$$\text{Complacência SR} = \frac{\text{Volume Corrente}}{\text{Pressão de platô} - \text{PEEP}}$$

- Ajustar PEEP para 20 cmH₂O (manter demais parâmetros); após 3 minutos calcular e registrar a complacência do sistema;
- Ajustar PEEP para 17 cmH₂O (manter demais parâmetros); após 3 minutos calcular e registrar a complacência do sistema;
- Ajustar PEEP para 14 cmH₂O (manter demais parâmetros); após 3 minutos calcular e registrar a complacência do sistema;
- Ajustar PEEP para 11 cmH₂O (manter demais parâmetros); após 3 minutos calcular e registrar a complacência do sistema;
- **O valor considerado como PEEP ideal é igual à PEEP na qual foi registrada a complacência máxima mais 2 cmH₂O.**

Observações durante a titulação da PEEP:

- Se houver queda da complacência ao reduzir a PEEP (p.ex. de 23 cmH₂O para 20 cmH₂O) e a queda se mantiver na próxima redução de PEEP (de 20 cmH₂O para 17 cmH₂O) não é necessário prosseguir com reduções adicionais da PEEP;

- Valores de complacência com diferença < 1 mL/cmH₂O são considerados similares (P.ex.: se as complacências medidas em dois níveis diferentes de PEEP forem 22,9 mL/cmH₂O e 22,0 mL/cmH₂O são consideradas similares);
- Em alguns casos a complacência aumenta durante as reduções de PEEP e atinge um platô, ou seja, valores máximos de complacência similares (< 1 mL/cmH₂O de diferença) em dois ou mais níveis de PEEP. Nestes casos, considerar a PEEP ideal como 2 cmH₂O acima do primeiro valor de PEEP dentro da faixa do platô (PEEP mais alto dentro da faixa do platô).

4. Novo Recrutamento Alveolar

- Retornar para modo pressão controlada, frequência respiratória de 10 rpm, relação I:E de 1:1; delta de pressão acima da PEEP de 15 cmH₂O; ajustar PEEP para 35 cmH₂O e manter por 1 minuto.
- Após novo recrutamento alveolar, instituir ventilação de manutenção, conforme descrito no item 7.

5. Critérios para Interrupção da Manobra de Recrutamento Alveolar Máximo

- Frequência cardíaca > 150 bpm ou < 60 bpm
- Queda da PAM para < 65 mmHg ou PAS < 90 mmHg
- Queda da SpO₂ $< 88\%$ por > 30 segundos
- Arritmias cardíacas graves:
 - Fibrilação ou flutter atrial agudos
 - Taquicardia ventricular (não-sustentada ou sustentada)

Caso seja necessário interromper a manobra de recrutamento alveolar máximo, considerar início da titulação de PEEP. Caso não seja possível prosseguir com a titulação de PEEP por instabilidade clínica do paciente, manter PEEP e FiO₂ conforme tabela ARDSNet durante intervenções para

estabilização. Tentar realizar a manobra de recrutamento alveolar máximo, titulação da PEEP e novo recrutamento (itens 2 a 4) quando o paciente estiver hemodinamicamente estável (pressão arterial sistólica ≥ 65 mmHg e ao menos 2 horas sem elevações de noradrenalina $\geq 0,5$ mcg/kg/min ou ≥ 5 mcg/kg/min. para dopamina).

6. Quando Repetir a Manobra de Recrutamento Alveolar Máximo?

A manobra de recrutamento alveolar máximo pode ser repetida a cada 24 horas se houve sucesso da manobra inicial* e o paciente apresentar uma das seguintes condições:

- Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor do que 250 mmHg E houver queda > 50 mmHg da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Neste caso, após o novo recrutamento retornar ao nível de PEEP anterior + 2 cmH₂O (não precisa realizar a titulação da PEEP).

OU

- Desconexões do circuito ventilatório. As desconexões devem ser evitadas ao máximo. Se ocorrer desconexão em paciente com níveis elevados de PEEP (≥ 12 cmH₂O), será necessário repetir a manobra de recrutamento pulmonar e retornar para o valor de PEEP anterior.

*Sucesso da manobra inicial é definido como:

- Incremento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 50$ mmHg.

Apêndice D

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo clínico randomizado piloto avaliando ventilação mecânica com *driving pressure* limitada em comparação à estratégia convencional (ARDSNet) em pacientes com SARA

Informações aos Participantes

Como representante legal do Sr(a) _____, estamos solicitando sua autorização para participação dele(a) em um estudo chamado "*Driving pressure* na SARA", pois, ele(a) está internado na UTI devido à Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), uma doença que necessita de respiração artificial por meio de um respirador mecânico (aparelho que fornece a respiração).

A participação nesse estudo é totalmente voluntária. Seu familiar (paciente) não tem que obrigatoriamente fazer parte dele. Se aceitar participar, o consentimento poderá ser retirado pelo senhor(a) ou pelo(a) paciente em qualquer momento por qualquer motivo, sem que esta decisão cause qualquer prejuízo no tratamento.

A) Justificativa, objetivos e procedimentos a serem aplicados

A-1) Justificativa: Por que este estudo está sendo feito?

Os pulmões, que são órgãos repletos de ar quando estão saudáveis, se enchem de líquidos e/ou se colabam nos pacientes com SARA, prejudicando a respiração. A SARA é uma doença grave e o uso de respiradores mecânicos é fundamental para a vida dos pacientes nesta fase. A respiração artificial deve ser mantida até que os pacientes sejam capazes de respirar sozinhos novamente. Entretanto, mesmo com o uso dos respiradores mecânicos, das melhores técnicas para se ajustar esses aparelhos e com os melhores

tratamentos de suporte intensivo disponíveis até hoje, uma porção substancial dos pacientes não sobrevive.

Estudos avaliando quais ajustes nos respiradores podem beneficiar os pacientes com SARA demonstraram que o uso de pequenos volumes de ar durante a ventilação aumenta as chances de recuperação e sobrevida. Este é o melhor tratamento disponível até o momento e é considerado o tratamento padrão.

Mais recentemente, alguns estudos sugerem que seria possível melhorar o cuidado dos pacientes com SARA ao se limitar a pressão de distensão (ou *driving pressure*) ao invés de limitar o volume de ar. De modo simplificado, a pressão de distensão é a pressão gerada nos pulmões durante a inspiração. Entretanto, estes estudos não foram feitos especificamente para comprovar que limitar a pressão de distensão é benéfico e os resultados necessitam de comprovação em estudos apropriados.

A-2) Objetivos: Qual é o objetivo desse estudo?

O objetivo desse estudo é avaliar se estratégia de realizar a ventilação mecânica controlando a pressão de distensão pode melhorar as chances de recuperação dos pacientes com SARA em comparação com a estratégia padrão (ARDSNet), que foca no controle do volume de ar.

A-3) Procedimentos que serão realizados no estudo:

A participação na pesquisa é voluntária. Se consentir que o(a) paciente participe desse estudo, ele(a) será tratado ou com a técnica de limitação da pressão de distensão ou com a técnica padrão (ARDSNet) que limita o volume de ar. A definição sobre a técnica de tratamento é feita por randomização, processo equivalente a sorteio. Conforme mencionado acima, existem evidências sugerindo que o controle da ventilação mecânica limitada pressão de distensão possa ser benéfico, mas isto ainda não está comprovado e a nova técnica (de limitar a pressão de distensão) ainda não é adotada na prática clínica. Por isso, o mais ético é escolher o tratamento por meio de randomização.

Caso o paciente seja sorteado para receber a estratégia de controle de pressão de distensão, serão feitos ajustes no aparelho de ventilação mecânica, mas não há necessidade de troca de aparelho ou aparelhos especiais. Numa fase inicial, independente da estratégia que for tratado (limitação de pressão ou ARDSNet) os pacientes recebem sedativos com o objetivo de permitir a ventilação mecânica adequada. Alguns dias após, havendo melhora, diminui-se ou suspende-se a dose de sedativos, permitindo que o paciente acorde. Quando o paciente estiver acordado, se ainda necessitar de ventilação mecânica, uma vez ao dia será realizado ajuste da pressão de distensão no aparelho de ventilação mecânica, necessitando para isto de administração de sedativo de ação rápida (cujo efeito dura no máximo 10 minutos).

Caso o(a) paciente seja sorteado para não receber a ventilação mecânica limitada pelo *driving pressure*, ele(a) receberá o tratamento padrão (ARDSNet), que é o melhor tratamento disponível até o momento, e que consiste na ventilação com volumes pequenos de ar.

Os exames que paciente fará são os exames que faria normalmente para o cuidado de sua doença. A exceção é a dosagem no sangue de marcadores de inflamação. Para isto será utilizada amostra de sangue coletada no dia da entrada do paciente no estudo, e após dias 1, 3, 5 e 7. Esta amostra será coletada juntamente com os exames de rotina, evitando punção venosa adicional.

Após 28 dias e 6 meses, a equipe do estudo entrará em contato com o(a) paciente e/ou familiares por telefone para saber como está saúde do paciente.

B) Desconfortos, riscos e benefícios

B-1) Quais são os possíveis benefícios do estudo?

Independente da estratégia que seu(sua) familiar receber, limitação de pressão de distensão ou de volume (ARDSNet), ele estará sendo assistidos com técnicas que visam a proteção dos pulmões e dentro dos melhores conhecimentos disponíveis atualmente.

É possível que a estratégia da ventilação mecânica com limitação da pressão de distensão possa trazer benefícios como reduzir o tempo de

ventilação mecânica, prevenir lesões pulmonares e aumentar a chance de recuperação dos pacientes. Considerando a gravidade da doença e que alguns pacientes não sobrevivem mesmo com todo o tratamento disponível hoje, o benefício em potencial é grande. No entanto, não há garantia sobre qual técnica, limitação de pressão de distensão ou limitação de volume é superior.

Além disso, caso seja comprovado o benefício da estratégia da ventilação mecânica controlada através da limitação da pressão de distensão nos pacientes com SARA, ele(a) estará contribuindo para que, após o resultado do estudo, muitos pacientes como ele(a) tenham melhores resultados em seu tratamento em todo o mundo.

B-2) Quais são os possíveis riscos e desconfortos do estudo?

Tanto a ventilação com limitação de volume (ARDSNet) como a ventilação com limitação de pressão de distensão podem, em vários casos, produzir acúmulo de gás carbônico no sangue. Este acúmulo é bem tolerado pela maioria dos pacientes e considerado necessário para evitar pressões ou volumes altos que danificariam mais os pulmões. Entretanto, algumas vezes o acúmulo pode ser excessivo e trazer problemas adicionais ao paciente como queda da pressão, desconforto, aumenta da frequência cardíaca e arritmias cardíacas.

Não se sabe ainda qual das técnicas de ventilação, com limitação de volume (ARDSNet) ou limitação de pressão de distensão, produz maior acúmulo de gás carbônico. É possível que para os pacientes com doença pulmonar mais grave, a técnica de limitação de pressão de distensão produz mais acúmulo de gás carbônico do que a técnica padrão. É importante salientar que este estudo prevê diversas estratégias para minimizar o problema de acúmulo de gás carbônico excessivo.

C) Forma de acompanhamento e assistência

A não ser pelos procedimentos descritos acima, não haverá outras influências da pesquisa na forma de acompanhamento e assistência. Ou seja, o paciente receberá todos os cuidados necessários para o tratamento de seus problemas.

D) Garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa

a) Se eu não quiser participar do estudo, há outra opção?

O(A) senhor(a) pode livremente escolher se consente ou não a participação do(a) paciente no estudo. Se não quiser, todos os cuidados na UTI e durante toda a internação serão oferecidos conforme rotina da instituição.

b) Eu posso desistir de participar do estudo?

Se você decidir pela participação voluntária do(a) paciente no estudo, o senhor(a) poderá retirar o consentimento em qualquer momento, sem que isso traga prejuízos para ele(a). Ressaltamos que todos os cuidados nesta instituição continuarão sendo oferecidos. Da mesma maneira, quando o(a) paciente estiver em condições de se comunicar, ele(a) poderá também retirar seu consentimento caso não concorde com sua participação na pesquisa.

E) Garantia de Sigilo e Privacidade

As minhas informações e os resultados dos meus exames serão confidenciais?

Os dados só serão usados para os propósitos do estudo e serão mantidos em confidencialidade. Os resultados do estudo serão divulgados, para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum paciente participante.

F) Garantia de que o participante receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Uma via do Termo de Consentimento será entregue ao senhor(a).

G) Ressarcimento e Indenização

A participação no estudo não envolve nenhum custo para o(a) senhor(a), o(a) paciente ou convênio de saúde. Dessa forma não há reembolso ou qualquer tipo de recompensa financeira.

Como em qualquer pesquisa ou assistência em saúde fora da pesquisa, o paciente ou familiar tem a garantia de pleitear indenização se houver danos potencialmente decorrentes da participação no estudo.

Informações sobre o Comitê de Ética em Pesquisa e contato:

O CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) é um órgão que tem por objetivo proteger o bem-estar dos indivíduos pesquisados. É responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando assegurar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito da pesquisa. Antes de iniciar, este estudo foi avaliado e considerado adequado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCor. Se você tiver dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o CEP do Hospital do Coração através do telefone (11) 3886-4688 ou pelo email etica.pesquisa@hcor.com.br.

Contatos dos pesquisadores responsáveis pelo estudo no HCor:

Marcelo Romano – (11) 98102-0899

Alexandre Biasi Cavalcanti – (11) 99882-9343

O(A) senhor(a) tem todo tempo necessário para ler este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e decidir se quer que seu familiar (paciente) participe deste estudo. Sinta-se à vontade para discutir com outros familiares, amigos ou equipe de saúde assistente.

Formulário de Consentimento

Declaro que fui informado(a) dos objetivos do estudo acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar (ou de que meu familiar participe) se assim o desejar.

Declaro que, após esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar (ou concordo que meu familiar participe) desse estudo. Ainda, recebi uma via deste TCLE e me foi dada à oportunidade de esclarecer as minhas dúvidas.

Nome do Participante

Nome do Representante Legal

Data ____/____/____

Assinatura do Representante Legal

Nome do Pesquisador

Data ____/____/____

Assinatura do Pesquisador

MANUAL DE OPERAÇÕES

Versão Completa

**Estudo clínico randomizado piloto avaliando
ventilação mecânica com “driving pressure”
limitada em comparação a estratégia
convencional (ARDSNet) em pacientes com
SARA**

**Em caso de dúvidas, entrar em contato com
centro coordenador:**

Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti
Principal Investigator
abiasi@hcor.com.br
Tel: +55 (11) 3053-6611 Ramal 8102
Cel: +55 (11) 99882-9343

Dr. Marcelo Romano
Principal Investigator
marcelo.romano@yahoo.com.br
Tel: +55 (11) 3053-6611 Ramal 1033
Cel: +55 (11) 981020899

Ligia Nasi Laranjeira
Site Manager
lnasi@hcor.com.br
Tel: +55 (11) 3053-6611 Ramal 8210
Cel: +55 (11) 96551-4949

Denise de Moraes Paisani
Data Manager
dpaisani@hcor.com.br
Tel: +55 (11) 3053-6611 Ramal 8240
Cel: +55 (11) 96578-9897

Gisele Mota Ribeiro
Regulatory Affairs
gfmribeiro@hcor.com.br
Tel: +55 (11) 3053-6611 Ramal 8222

ÍNDICE – Versão Completa

AVALIAÇÃO DA DRIVING PRESSURE	
ELEGIBILIDADE	
RANDOMIZAÇÃO	
AFERIÇÃO DA PRESSÃO DE PLATÔ (Grupos Driving Pressure e ARDSNet)	
ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – COMO CALCULAR PESO CORPÓREO PREDITO	
ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – TITULAÇÃO DO VOLUME CORRENTE ALVO DO DIA	
ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – VENTILAÇÃO MECÂNICA APÓS TITULAÇÃO DO VOLUME CORRENTE	
ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – AJUSTE DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA	
ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – AJUSTE DA PEEP E FIO ₂	
ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – AJUSTE DO FLUXO INSPIRATÓRIO E RELAÇÃO I:E	
ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – HIPOXEMIA REFRATÁRIA	
ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – DESMAME	
ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – DESMAME DA PRESSÃO DE SUPORTE	
ESTRATÉGIA ARDSNET – COMO CALCULAR PESO CORPÓREO PREDITO	
ESTRATÉGIA ARDSNET – VENTILAÇÃO DE MANUTENÇÃO PARÂMETROS INICIAIS	
ESTRATÉGIA ARDSNET – AJUSTE DE FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (CONDUTAS PARA ALCALEMIA / ACIDEMIA)	
ESTRATÉGIA ARDSNET – AJUSTE DA PEEP E FIO ₂	
ESTRATÉGIA ARDSNET – CONDUTAS PARA HIPOXEMIA REFRATÁRIA	
ESTRATÉGIA ARDSNET – DESMAME	
TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA – QUANDO REALIZAR?	
TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA – COMO REALIZAR?	
EXTUBAÇÃO	
DISSINCRONIA	
ASPIRAÇÃO TRAQUEAL, TROCA DE FILTRO UMIDIFICADOR E TRACH-CARE	

AVALIAÇÃO DA DRIVING PRESSURE

Para confirmar se o paciente apresenta driving pressure maior ou igual a 13cmH₂O ajustar os parâmetros abaixo apenas para mensuração da DP:

- a) **Certifique-se que o paciente esteja sedado e sem esforços respiratórios**
 - Se necessário, utilizar sedativo de ação rápida; ainda, se necessário, usar bloqueador neuromuscular de ação rápida
- b) **Modo: Assistido/Controlado a volume**
- c) **Volume corrente: 6mL/kg de peso predito** (vide seção “COMO CALCULAR PESO CORPÓREO PREDITO”)
- d) **Relação I:E = 1:1 a 1:2**
- e) **Fluxo inspiratório 60L/min. Formato de onda de fluxo descendente**
 - Reduzir para até 40L/minuto se pressão de pico for >45cmH₂O
- f) **Pausa inspiratória 0,5 segundo**
 - A pausa pode ser ajustada se a relação I:E estiver fora do intervalo entre 1:1 a 1:2
- g) **Frequência respiratória para obter o mesmo volume minuto**
 - $FR = \text{volume minuto} / \text{novo volume corrente}$
- h) **PEEP e FiO₂ mantidas: sem necessidade de ajuste nesse momento**

Calcule a driving pressure:

$$\text{Driving Pressure} = \text{Pressão de Platô} - \text{PEEP}$$

Se driving pressure for maior ou igual a 13cmH₂O, o paciente é potencialmente elegível. Verifique os outros critérios de elegibilidade na seção: “Triage”

ELEGIBILIDADE

Avaliar diariamente pacientes intubados e em ventilação mecânica.
Considerar para participação no estudo TODOS pacientes com os critérios de inclusão abaixo:

1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (TODOS devem estar presentes):

a) Insuficiência respiratória de instalação aguda	☐ Sim	☐ Não
b) Infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax, compatível com edema pulmonar	☐ Sim	☐ Não
c) Insuficiência respiratória não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica.	☐ Sim	☐ Não
Observação: se não houver fator de risco para SARA (choque, aspiração gástrica, sepse, pneumonia, cirurgia de alto risco (ortopédica em coluna, abdômen agudo, cardíaca, vascular aórtica), trauma crânio-encefálico, inalação de fumaça, quase afogamento, contusão pulmonar, fraturas múltiplas, transfusões múltiplas, abuso de drogas ou álcool) passa a ser obrigatória avaliação objetiva (com ecocardiograma ou cateter de artéria pulmonar) para excluir edema cardiogênico.		
d) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg com PEEP ≥ 5 cmH ₂ O	☐ Sim	☐ Não
e) Pacientes intubados, sob ventilação mecânica, com diagnóstico de SARA há 5 dias ou menos (a contar da primeira gasometria com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg)	☐ Sim	☐ Não
f) Driving pressure ≥ 13 cmH ₂ O sob volume corrente de 6 ml/kg peso predito	☐ Sim	☐ Não
g) Consentimento do representante legal (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado e datado)	☐ Sim	☐ Não

SE TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO ACIMA FOREM PREENCHIDOS, CADASTRAR DADOS DO PACIENTE NOS FOMULÁRIOS DE ADMISSÃO E ELEGIBILIDADE.

Acesse o website: <https://servicos.hcor.com.br/IEP/estudoclinico/>

2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

a) Idade <18 anos	☐ Sim	☐ Não
b) Contra-indicação à hipercapnia como hipertensão intracraniana (suspeita ou comprovada), ou síndrome coronária aguda	☐ Sim	☐ Não
c) Paciente fora de perspectiva terapêutica, candidato a cuidado paliativo exclusivo (p. ex.: paciente moribundo com morte iminente ou paciente com câncer sob cuidado paliativo exclusivo)	☐ Sim	☐ Não
d) Paciente com fístula bronco-pleural de alto débito.	☐ Sim	☐ Não
e) Pacientes portadores de alterações graves de complacência da parede torácica (ex: cifoescoliose grave, tétano, ou outros a critérios do investigador).	☐ Sim	☐ Não
f) Paciente incluído previamente (randomizado) em qualquer estudo ART	☐ Sim	☐ Não

O paciente não será elegível para o estudo se apresentar algum critério de exclusão.

Se o paciente apresentar todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão, ele será considerado como elegível.
Neste caso, seguir os passos da seção "RANDOMIZAÇÃO".

RANDOMIZAÇÃO

A randomização poderá ser realizada apenas via internet

Acesse o website do estudo:

<https://servicos.hcor.com.br/iep/estudoclinico>

As informações dos Formulários de ADMISSÃO, CONTATO E ELEGIBILIDADE deverão ser cadastradas no website do estudo ART para permitir a randomização do paciente.

Para randomizar:

Clique no botão "RANDOMIZAR", e então o sistema revelará o grupo no qual o paciente foi alocado:

Se o paciente for randomizado para receber a estratégia Driving pressure, seguir os passos da seção:

**ESTRATÉGIA Driving pressure
TITULAÇÃO DO VOLUME CORRENTE ALVO
DO DIA**

OU

Se o paciente for randomizado para receber a estratégia ARDSNET, seguir os passos da seção:

**ESTRATÉGIA ARDSNET
VENTILAÇÃO DE MANUTENÇÃO
PARÂMETROS INICIAIS**

Após randomização, anexar a LOUSA correspondente ao grupo alocado ao ventilador mecânico do paciente.
Especificar o volume corrente do paciente

RANDOMIZAÇÃO

RANDOMIZAÇÃO

ART-2

Piloto

MANUAL DE OPERAÇÕES

AFERIÇÃO DA PRESSÃO DE PLATÔ (Grupos Driving Pressure e ARDSNet)

Para aferir a pressão de platô, certifique-se que o paciente esteja sedado e sem esforços respiratórios

Se necessário, utilizar sedativo de ação rápida; ainda, se necessário, usar bloqueador neuromuscular de ação rápida

GRUPO DRIVING PRESSURE

Necessário aferir pressão de platô com paciente sem esforço respiratório:

Dia 0 (Dia da randomização)
Dia 1
Dia 2
Dia 3
Dia 4
Dia 5
Dia 6
Dia 7
Dia 9
Dia 11
Dia 13
Dia 15

Diariamente até dia 7

A cada dois dias

GRUPO ARDSNET

Necessário aferir pressão de platô com paciente sem esforço respiratório:

Dia 0 (Dia da randomização)
Dia 1
Dia 2
Dia 3

GRUPO ARDSNET – Nos dias 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13 e 15: Registrar pressão de platô apenas se paciente estiver em ACV e sem sinais de esforço respiratório

AFERIÇÃO DA PRESSÃO DE PLATÔ (Grupos Driving Pressure e ARDSNet)

AFERIÇÃO DA PRESSÃO DE PLATÔ

ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – COMO CALCULAR PESO CORPÓREO PREDITO

O volume corrente deve ser ajustado sempre em relação ao peso corpóreo predito (NUNCA em relação ao peso real).

Utilizar a fórmula abaixo:

HOMENS:	$\text{Peso predito (kg)} = 50 + 2,3 \{[\text{altura (cm)} \times 0,394] - 60\}$
MULHERES:	$\text{Peso predito (kg)} = 45,5 + 2,3 \{[\text{altura (cm)} \times 0,394] - 60\}$

Alternativamente, utilizar a tabela: ALTURA/PESO PREDITO/VOLUME CORRENTE abaixo:

Homens											
Altura (cm)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
Peso predito (kg)	48	52	57	62	66	71	75	80	84	89	93
Volume corrente 4mL/Kg de peso predito	192	210	228	246	264	282	300	319	337	355	373
Volume corrente 5mL/Kg de peso predito	240	262	285	308	330	353	376	398	421	444	466
Volume corrente 6mL/Kg de peso predito	288	315	342	369	396	424	451	478	505	532	559
Volume corrente 7mL/Kg de peso predito	336	364	399	434	462	497	525	560	588	623	651
Volume corrente 8mL/Kg de peso predito	384	416	456	496	528	568	600	640	672	712	744

Mulheres											
Altura (cm)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
Peso predito (kg)	34	39	43	48	52	57	62	66	71	75	80
Volume corrente 4mL/Kg de peso predito	137	156	174	192	210	228	246	264	282	301	319
Volume corrente 5mL/Kg de peso predito	172	194	217	240	262	285	308	330	353	376	398
Volume corrente 6mL/Kg de peso predito	206	233	261	288	315	342	369	397	424	451	478
Volume corrente 7mL/Kg de peso predito	238	273	301	336	364	399	434	462	497	525	560
Volume corrente 8mL/Kg de peso predito	272	312	344	384	416	456	496	528	568	600	640

TITULAÇÃO DO VOLUME CORRENTE ALVO DO DIA

*O volume corrente alvo do dia deve ser titulado uma vez ao dia no período da manhã**

*Pode ser necessário recalculer o volume corrente alvo do dia se houver mudanças significativas da mecânica ventilatória (p.ex. elevação das pressões de pico e/ou platô sugerindo piora da complacência; eventos clínicos como desconexão do ventilador com piora de pressões/oxigenação)

Instruções para titulação do volume corrente alvo do dia:

a) Certifique-se que o paciente esteja sedado e sem esforços respiratórios

- Se necessário, utilizar sedativo de ação rápida; ainda, se necessário, usar bloqueador neuromuscular de ação rápida

b) Modo: Assistido/Controlado a volume

c) Titulação do Volume corrente alvo do dia: Ajustar volume corrente entre 4 e 8 mL/kg de peso predito até obter o driving pressure alvo (10cmH₂O). Este é o VOLUME CORRENTE ALVO DO DIA e deve ser mantido até a próxima titulação.

$$\text{Pressão de Platô} - \text{PEEP} = \text{Driving Pressure} \\ (\text{META} = 10\text{cmH}_2\text{O})$$

Observação: Se houver acidose respiratória grave: pH<7,15, pode-se utilizar volumes correntes maiores do que os calculados para gerar driving pressure de 10 cmH₂O (ver seção “estratégia driving pressure - AJUSTE DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA”)

d) Relação I:E = 1:1 a 1:2

e) Fluxo inspiratório 60L/min. Formato de onda de fluxo descendente

- Reduzir para até 40L/minuto se pressão de pico for >45cmH₂O

f) Pausa inspiratória 0,5 segundo

- A pausa pode ser ajustada se a relação I:E estiver fora do intervalo entre 1:1 a 1:2

g) Frequência respiratória, PEEP e FiO₂: mesmos valores que estavam antes do ajuste do modo e do volume corrente

Após a titulação do volume corrente alvo do dia, adequar os outros parâmetros, conforme seção “Estratégia Driving Pressure – Ventilação após titulação do volume corrente alvo do dia”

ART-2

Piloto

MANUAL DE OPERAÇÕES

ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE VENTILAÇÃO MECÂNICA APÓS TITULAÇÃO DO VOLUME CORRENTE

Após titulação do volume corrente alvo do dia para meta de driving pressure de 10cmH₂O

a) Modo: Assisto-controlado a volume ou pressão de suporte

b) PEEP e FiO₂ ajustadas conforme tabela para manter a entre SpO₂ 90-95% e PaO₂ 60-80mmHg

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Obs.: Os níveis de PEEP nesta escala representam os níveis programados no ventilador (não os níveis de PEEP-total, auto-PEEP, ou PEEP-intrínseca)

c) Demais parâmetros conforme tabela abaixo

	Se modo assisto-controlado a volume:	Se modo pressão de suporte:
Volume Corrente	Volume corrente alvo do dia*	-----
Frequência Respiratória	Ajuste inicial da frequência objetivando manter o mesmo volume minuto antes da entrada no estudo. FR máxima: 35/min (poderá chegar a 50/min se pH<7,15 – vide seção “ajuste FR”)	-----
Fluxo	60 L/min em onda de fluxo descendente (deve ser reduzido se pressão de pico>45cmH ₂ O);	-----
Pausa inspiratória	0,5 segundo (reduzir ou retirar pausa se tiver inversão da relação I:E);	-----
Relação I:E	1:1 a 1:2;	-----
Pressão de suporte	-----	Ajustada para manter o volume corrente alvo do dia*

Obs: Não há meta de limite de pressão de platô

*Situações em que a driving pressure pode ser menor do que 10 cmH₂O

- Pacientes com volume corrente de 8mL/kg e que mantém driving pressure <10 cmH₂O. Nestes casos, não aumentar o volume corrente além de 8mL/kg
- Pacientes em assisto-controlado a volume cujo volume corrente gera driving pressure menor do que 10cmH₂O e que estão bastante confortáveis do ponto de vista metabólico e respiratório (frequência respiratória ≤20bpm, pH >7,30 e PaCO₂<50mmHg), considerar o volume atual como VOLUME CORRENTE ALVO DO DIA
- Pacientes em pressão de suporte cujo volume corrente gera driving pressure menor do que 10 cmH₂O e que estão bastante confortáveis do ponto de vista metabólico e respiratório (pressão de suporte ≤15cmH₂O; frequência respiratória ≤ 25; pH ≥ 7,30; ausência de sinais de desconforto respiratório) considerar o volume atual como VOLUME CORRENTE ALVO DO DIA

ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE AJUSTE DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

Ajustar frequência respiratória para atingir meta de pH arterial

META: pH arterial entre 7,30 e 7,45

(Medir pH arterial quando houver indicação clínica)

CONDUTA PARA ALCALEMIA (pH > 7,45):

Reduza a frequência respiratória (FR), se possível

CONDUTA PARA ACIDEMIA LEVE ($7,15 \leq \text{pH} < 7,30$):

Se $\text{PaCO}_2 \leq 40 \text{ mmHg}$

Considerar bicarbonato e abordar causa da acidose metabólica (p.ex. insuficiência renal aguda necessitando de diálise)

Se $\text{PaCO}_2 > 40 \text{ mmHg}$

Reduzir espaço morto (remover "traqueinha", trocar HME por umidificador externo ativo); evitar temperatura $\geq 37^\circ\text{C}$ (antitérmicos de horário e medidas físicas se necessário); considerar dieta rica em lipídeos e reduzir carboidratos endovenosos ou via enteral. Considerar adequar sedação e usar bloqueador neuromuscular. Aumentar FR progressivamente até máximo de 35 visando $\text{pH} > 7,30$ ou $\text{PaCO}_2 \leq 40 \text{ mmHg}$ (o que ocorrer antes). Abordar acidose metabólica se estiver associada.

Se a $\text{FR}=35$ e pH se mantiver entre 7,15 e 7,30, não realizar medidas adicionais

CONDUTA PARA ACIDEMIA IMPORTANTE ($\text{pH} < 7,15$):

Se $\text{PaCO}_2 \leq 40 \text{ mmHg}$

Considerar bicarbonato e abordar causa da acidose metabólica (p.ex. insuficiência renal aguda necessitando de diálise)

Se $\text{PaCO}_2 > 40 \text{ mmHg}$

Reduzir espaço morto (remover "traqueinha", trocar HME por umidificador externo ativo); evitar temperatura $\geq 37^\circ\text{C}$ (antitérmicos de horário e medidas físicas se necessário); considerar dieta rica em lipídeos e reduzir carboidratos endovenosos ou via enteral. Considerar adequar sedação e usar bloqueador neuromuscular. Aumentar FR para máximo de 50 rpm ou máxima tolerada.

Atentar-se a sinais de auto PEEP*

Abordar acidose metabólica se estiver associada

Se $\text{FR}=50$, aumente o volume corrente em 1 mL/kg de peso predito, respeitando o valor máximo de 8 mL/kg de peso predito. A meta de driving pressure ($10 \text{ cmH}_2\text{O}$) pode ser excedida apenas nesta situação

A critério médico: considerar uso de circuito de membrana extracorpórea para acidose respiratória grave refratária (Novalung)

*Auto-PEEP:

- Mensurar se houver sinais de auto-PEEP na curva de fluxo ou se houver elevação da pressão de platô
- Se auto-PEEP $> 3 \text{ cmH}_2\text{O}$ e paciente em ventilação controlada, considere reduzir frequência.

ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE

AJUSTE DA PEEP E FiO₂

Ajustar PEEP e a FiO₂ para atingir faixa alvo de oxigenação

Faixa alvo de oxigenação: { PaO₂: 60 - 80mmHg
ou
SpO₂: 90 - 95%

Realizar as mudanças na PEEP e FiO₂ seguindo as combinações estabelecidas na tabela:

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Obs.: Os níveis de PEEP nesta escala representam os níveis programados no ventilador (não os níveis de PEEP-total, auto-PEEP, ou PEEP-intrínseca)

CONSIDERAÇÕES

Quando houver medidas simultâneas de PaO₂ e SpO₂, considerar a PaO₂

Avaliar oxigenação pela SpO₂ ou PaO₂ ao menos a cada 4 horas

Quando utilizar SpO₂ para avaliar a oxigenação arterial, tomar as seguintes medidas para garantir acurácia:

- Certificar-se de que o sensor de SpO₂ esteja bem posicionado, limpo, fornecendo medidas consistentes e com formato de onda adequado
- Mudanças de posição ou aspiração traqueal não devem ter sido realizadas nos últimos 10 minutos
- Procedimentos invasivos ou mudanças no ventilador não devem ter sido realizados nos últimos 30 minutos
- Observar valores de SpO₂ por pelo menos um minuto

Períodos breves (5 minutos) de SpO₂<90% ou >95% podem ser tolerados sem realizar mudanças

FiO₂ de 100% pode ser utilizada por períodos curtos (10 minutos) nas seguintes condições:

- Quedas transitórias da SpO₂
- Para prevenir queda da SpO₂ durante procedimentos (p.ex., aspiração traqueal ou mudanças de posição)

Se a combinação PEEP e FiO₂ não for compatível com a tabela (p.ex. após mudanças urgentes na FiO₂ ou PEEP), reajustar em intervalos de 5-15 minutos até obter combinação compatível

Se a oxigenação arterial estiver fora da faixa-alvo e FiO₂=100%, a elevar PEEP gradualmente de 2 em 2cmH₂O até o máximo de 24cmH₂O

Atenção! Se SpO₂>95%, reduzir PEEP e FiO₂ conforme tabela

**ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – AJUSTE DO FLUXO
INSPIRATÓRIO E RELAÇÃO I:E**DP – AJUSTE FLUXO E
RELAÇÃO I:E**ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – AJUSTE DO FLUXO INSPIRATÓRIO E RELAÇÃO I:E**

- Fluxo inspiratório de 60L/min
 - Formato de onda de fluxo descendente
 - Reduzir para até 40L/minuto se pressão de pico for >45cmH₂O
-
- Manter relação I:E de 1:1 a 1:2
-
- Pausa inspiratória de 0,5 segundo.
 - A pausa pode ser ajustada e até retirada se a relação I:E estiver fora do intervalo entre 1:1 a 1:2.

ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – HIPOXEMIA REFRACTÁRIA

Definição de hipoxemia refratária: $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ ou $\text{SpO}_2 < 88\%$ com $\text{FiO}_2 = 100\%$

Se o paciente evoluir com hipoxemia refratária realizar a seguinte sequência de intervenções:

ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE – HIPOXEMIA REFRACTÁRIA

DP – HIPOXEMIA
REFRACTÁRIA

ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE - DESMAME

DESMAME DA PEEP E DA FiO₂

Realizar reduções da PEEP e FiO₂ conforme a tabela de combinações:

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabela ARDSNET de combinações de FiO₂ e PEEP a fim de manter SpO₂ entre 90-95% ou PaO₂ entre 60- 80mmHg

VENTILAÇÃO EM PRESSÃO DE SUPORTE

Iniciar em pacientes alertas quando a PEEP for ≤ 14 cmH₂O ou a critério da equipe assistencial

Ajuste da pressão de suporte:

- O ajuste do nível de pressão de suporte é adequado para atingir volume corrente alvo do dia com tolerância de ± 1 ml/kg de peso predito
- A pressão de suporte mínima é de 0 cmH₂O, ou seja, CPAP
- Verificar frequentemente o volume corrente e ajustar pressão de suporte para a meta de volume corrente alvo do dia

Se volume corrente for > volume
corrente alvo do dia

Reduzir pressão de
suporte

- Se mesmo reduzindo a pressão de suporte para valores baixos, o paciente continuar fazendo volume corrente maior que o volume corrente alvo do dia, prossiga da seguinte forma:

1. Tente afastar outros fatores como dor, ansiedade e delirium

Se não houver sucesso

2. Tente elevar PEEP para 10 cmH₂O ou 12 cmH₂O

Se não houver sucesso

3. Considere sedação leve (p.ex. dexmedetomidina), utilização de neurolépticos (haloperidol, quetiapina, olanzapina ou risperidona) e evite opióides

Se não houver sucesso

4. Considere sedar o paciente e retornar para modo volume controlado

Avaliar diariamente a possibilidade de realizar teste de ventilação espontânea nos pacientes em desmame (vide seção "TESTE DE VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA – QUANDO REALIZAR?")

Observação: Se houver plano de realizar teste de respiração espontânea e extubação nas próximas 24 horas, pode-se manter o paciente com os menores níveis possíveis de pressão de suporte até o momento da extubação.

ESTRATÉGIA DRIVING PRESSURE

DESMAME DA PRESSÃO DE SUPORTE

Reduzir a pressão de suporte de 2 a 4 cmH₂O por vez, desde que a FR <30 respirações/min (e não haja outros sinais de desconforto), mesmo que o volume corrente seja inferior ao alvo

- Nesta fase pode-se usar driving pressure menor do que 10 cmH₂O
- Reduzir PS sempre que volume corrente > volume corrente alvo do dia

METAS DURANTE DESMAME EM PRESSÃO DE SUPORTE:

- Pressão de suporte ≤10cmH₂O
- Volume corrente ≤ VC alvo do dia
- Frequência respiratória ≤ 35
- pH ≥ 7,30
- Ausência de sinais de desconforto respiratório

Atelectasias ou rolhas: poderá ser necessário aumentar a pressão de suporte para manter o volume corrente alvo do dia, não devendo ultrapassar 15cmH₂O.

Nestes casos, pesquisar deterioração da mecânica respiratória

OBSERVAÇÕES

Em pacientes com sinais de desconforto (p.ex. frequência respiratória ≥ 30 respirações/min), considerar outras causas (p.ex. dor ou ansiedade) antes de aumentar a Pressão de Suporte.

A pressão de suporte não deve ser aumentada além do nível ajustado (que garante volume corrente suficiente para “driving pressure” de 10 cmH₂O)

Se necessário, retornar para ventilação assisto-controlada (volume controlado).

Avaliar diariamente a possibilidade de realizar teste de ventilação espontânea nos pacientes em desmame (vide seção “TESTE DE VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA – QUANDO REALIZAR?”)

ART-2

Piloto

MANUAL DE OPERAÇÕES

ESTRATÉGIA ARDSNET COMO CALCULAR PESO CORPÓREO PREDITO

O volume corrente deve ser ajustado sempre em relação ao peso corpóreo predito (NUNCA em relação ao peso real).

Utilizar a fórmula abaixo:

HOMENS:	Peso predito (kg) = $50 + 2,3 \{ [altura \text{ (cm)} \times 0,394] - 60 \}$
MULHERES:	Peso predito (kg) = $45,5 + 2,3 \{ [altura \text{ (cm)} \times 0,394] - 60 \}$

Alternativamente, utilizar a tabela: ALTURA/PESO PREDITO/VOLUME CORRENTE abaixo:

Homens											
Altura (cm)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
Peso predito (kg)	48	52	57	62	66	71	75	80	84	89	93
Volume corrente 4mL/Kg de peso predito	192	210	228	246	264	282	300	319	337	355	373
Volume corrente 5mL/Kg de peso predito	240	262	285	308	330	353	376	398	421	444	466
Volume corrente inicial 6mL/Kg de peso predito	288	315	342	369	396	424	451	478	505	532	559

Mulheres											
Altura (cm)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
Peso predito (kg)	34	39	43	48	52	57	62	66	71	75	80
Volume corrente 4mL/Kg de peso predito	137	156	174	192	210	228	246	264	282	301	319
Volume corrente 5mL/Kg de peso predito	172	194	217	240	262	285	308	330	353	376	398
Volume corrente inicial 6mL/Kg de peso predito	206	233	261	288	315	342	369	397	424	451	478

Atenção! Se pressão de platô > 30cmH₂O, reduzir volume corrente

ESTRATÉGIA ARDSNET

VENTILAÇÃO DE MANUTENÇÃO – PARÂMETROS INICIAIS

Para os pacientes alocados no grupo ARDSNET, iniciar a ventilação de manutenção imediatamente após randomização. Iniciar com os seguintes parâmetros:

a) Modo: Assistido/Controlado a volume

b) Pressão de platô ≤ 30 cmH₂O

c) Volume corrente: 6mL/kg de peso predito (vide seção “COMO CALCULAR PESO CORPÓREO PREDITO”)

- Caso platô >30 cmH₂O, reduzir para 5mL/kg de peso predito. Se platô >30 cmH₂O, reduzir para 4mL/kg de peso predito.
- Valores mínimo e máximo são 4mL/kg e 6mL/kg de peso corpóreo predito

d) Relação I:E = 1:1 a 1:2

e) Fluxo inspiratório 60 L/min. Formato de onda de fluxo descendente

- Reduzir para até 40L/minuto se pressão de pico for >45 cmH₂O

f) Pausa inspiratória 0,5 segundo

- A pausa pode ser ajustada se a relação I:E estiver fora do intervalo entre 1:1 a 1:2

g) Frequência respiratória: ajuste inicial da frequência objetivando manter o mesmo volume minuto antes da entrada no estudo, se possível

- Frequência respiratória = volume minuto / novo volume corrente
- Frequência respiratória máxima será de 35/min

h) PEEP e FiO₂ ajustadas conforme tabela abaixo, para manter a SpO₂ 90-95% ou PaO₂ 60-80mmHg:

Atenção! Se SpO₂ estiver $> 95\%$ reduzir obrigatoriamente PEEP e FiO₂ conforme tabela

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

ESTRATÉGIA ARDSNET - AJUSTE DE FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (CONDUTAS PARA ALCALEMIA / ACIDEMIA)

Ajustar frequência respiratória para atingir meta de pH arterial

META: pH arterial entre 7,30 e 7,45

(Medir pH arterial quando houver indicação clínica)

CONDUTA PARA ALCALEMIA (pH > 7,45):

Reduza a frequência respiratória (FR), se possível

CONDUTA PARA ACIDEMIA LEVE ($7,15 \leq \text{pH} < 7,30$):

Se $\text{PaCO}_2 \leq 40 \text{ mmHg}$

Considerar bicarbonato e abordar causa da acidose metabólica (p.ex. insuficiência renal aguda necessitando de diálise)

Se $\text{PaCO}_2 > 40 \text{ mmHg}$

Controle de temperatura corpórea ($\leq 37^\circ\text{C}$). Aumentar FR progressivamente até máximo de 35 visando $\text{pH} > 7,30$ ou $\text{PaCO}_2 \leq 40 \text{ mmHg}$ (o que ocorrer antes). Abordar acidose metabólica se estiver associada

Se a FR=35 e pH se mantiver entre 7,15 e 7,30, não realizar medidas adicionais

CONDUTA PARA ACIDEMIA IMPORTANTE ($\text{pH} < 7,15$):

Se $\text{PaCO}_2 \leq 40 \text{ mmHg}$

Considerar bicarbonato e abordar causa da acidose metabólica (p.ex. insuficiência renal aguda necessitando de diálise)

Se $\text{PaCO}_2 > 40 \text{ mmHg}$

Controle de temperatura corpórea ($\leq 37^\circ\text{C}$). Aumentar FR para 35. Abordar acidose metabólica se estiver associada

Se pH continuar $< 7,15$

Se FR=35 e $\text{pH} < 7,15$, aumentar volume corrente em 1mL/kg, podendo chegar até 6mL/kg de peso predito.

A pressão de platô poderá ser $> 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ apenas nesta situação

Se pH continuar $< 7,15$

Se FR=35, $\text{pH} < 7,15$ e PaCO_2 continuar $> 40 \text{ mmHg}$, adotar volume corrente de 7mL/kg de peso predito. O volume corrente poderá ser excedido apenas nesta condição

Se pH continuar $< 7,15$

Se FR=35, $\text{pH} < 7,15$ e PaCO_2 continuar $> 40 \text{ mmHg}$ adotar volume corrente de 8mL/kg de peso predito. Este é o volume corrente máximo, permitido apenas nesta condição

Se pH continuar $< 7,15$

Se FR=35, $\text{pH} < 7,15$ e PaCO_2 continuar $> 40 \text{ mmHg}$ trocar umidificador/aquecedor passivo (HME) por ativo ("jarra"). À critério da equipe médica: óxido nítrico (se disponível) ou ECMO (se disponível)

ART-2

Piloto

MANUAL DE OPERAÇÕES

ARDSNET - AJUSTES DE
PEEP E FIO₂

ESTRATÉGIA ARDSNET - AJUSTES DE PEEP E FIO₂

Ajustar PEEP e a FIO₂ para atingir faixa alvo de oxigenação

Faixa alvo de oxigenação:	PaO ₂ : 60 - 80mmHg
	ou SpO ₂ : 90 - 95%

Realizar as mudanças na PEEP e FIO₂ seguindo as combinações estabelecidas na tabela:

FIO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Obs.: Os níveis de PEEP nesta escala representam os níveis programados no ventilador (não os níveis de PEEP-total, auto-PEEP, ou PEEP-intrínseca)

CONSIDERAÇÕES

Atenção! Se SpO₂ estiver > 95 reduzir obrigatoriamente PEEP e FIO₂ conforme tabela.

Quando houver medidas simultâneas de PaO₂ e SpO₂, considerar a PaO₂

Avaliar oxigenação pela SpO₂ ou PaO₂ ao menos a cada 4 horas

Quando utilizar SpO₂ para avaliar a oxigenação arterial, tomar as seguintes medidas para garantir acurácia:

- Certificar-se de que o sensor de SpO₂ esteja bem posicionado, limpo, fornecendo medidas consistentes e com formato de onda adequado
- Mudanças de posição ou aspiração traqueal não devem ter sido realizadas nos últimos 10 minutos
- Procedimentos invasivos ou mudanças no ventilador não devem ter sido realizados nos últimos 30 minutos
- Observar valores de SpO₂ por pelo menos um minuto

Períodos breves (5 minutos) de SpO₂<90% ou >95% podem ser tolerados sem realizar mudanças

FIO₂ de 100% pode ser utilizada por períodos curtos (10 minutos) nas seguintes condições:

- Quedas transitórias da SpO₂
- Para prevenir queda da SpO₂ durante procedimentos (p.ex., aspiração traqueal ou mudanças de posição)

Se a combinação PEEP e FIO₂ não for compatível com a tabela (p.ex. após mudanças urgentes na FIO₂ ou PEEP), reajustar em intervalos de 5-15 minutos até obter combinação compatível

Se a oxigenação arterial estiver fora da faixa-alvo e a pressão de platô ≥30cmH₂O, então apenas a FIO₂ deve ser aumentada até que obter PaO₂ 60-80mmHg ou SpO₂ 90-95%

Se a oxigenação arterial estiver fora da faixa-alvo e FIO₂=100%, a elevar PEEP gradualmente de 2 em 2cmH₂O até o máximo de 24cmH₂O. Nestas circunstâncias, a pressão de platô poderá exceder 30cmH₂O

Atenção: Se SpO₂ >95%, reduzir PEEP e FIO₂ conforme tabela

Versão 3 - Maio 2015

ESTRATÉGIA ARDSNET - AJUSTES DE PEEP E FIO₂

**ESTRATÉGIA ARDSNET
CONDUTAS PARA HIPOXEMIA REFRATÁRIA**

Definição de hipoxemia refratária: $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ ou $\text{SpO}_2 < 88\%$ com $\text{FiO}_2 = 100\%$

Se o paciente evoluir com hipoxemia refratária realizar a seguinte sequência de intervenções:

ART-2

Piloto

MANUAL DE OPERAÇÕES

ESTRATÉGIA ARDSNET - DESMAME

DESMAME DA PEEP E DA FiO₂

Realizar reduções da PEEP e FiO₂ conforme a tabela de combinações:

FiO ₂	30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Tabela ARDSNET de combinações de FiO₂ e PEEP a fim de manter SpO₂ entre 90-95% ou PaO₂ entre 60- 80mmHg

VENTILAÇÃO EM PRESSÃO DE SUPORTE

Iniciar em pacientes alertas quando a PEEP for ≤ 14 cmH₂O e a critério da equipe médica

Iniciar com Pressão de Suporte de 10 cmH₂O. Ajustar para obter volume corrente em torno de 6mL/kg de peso predito.

Reduzir Pressão de Suporte 2 a 4 cmH₂O duas vezes ao dia

- Desde que a frequência respiratória <28 respirações/min e não haja outros sinais de desconforto

OBSERVAÇÕES	Em pacientes com sinais de desconforto (p.ex. frequência respiratória ≥ 30 respirações/min), considerar outras causas (p.ex. dor ou ansiedade) antes de aumentar a Pressão de Suporte.
	Se necessário Pressão de Suporte acima de 14 cmH ₂ O, retornar para ventilação assisto-controlada (volume controlado).

Avaliar diariamente a possibilidade de realizar teste de ventilação espontânea nos pacientes em desmame (vide seção "TESTE DE VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA – QUANDO REALIZAR?")

TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA – QUANDO REALIZAR?

QUANDO REALIZAR TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA?

- Considerar os critérios abaixo como auxílio para a tomada de decisão
- Não é necessário satisfazer todos os critérios para realizar o teste de respiração espontânea
- Alguns pacientes que não satisfazem todos os critérios podem realizar o teste e ser extubados com sucesso

CRITÉRIOS PARA REALIZAR TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA

AVALIAÇÃO CLÍNICA	Melhora do processo agudo (SARA e condições associadas) que motivou a intubação e ventilação mecânica
	Paciente alerta e cooperativo
	Dor torácica controlada
	Tosse adequada (força moderada a alta)
	Ausência de secreção traqueo-brônquica excessiva
	Ausência de sinais de desconforto respiratório: <ul style="list-style-type: none"> • Batimento de asas do nariz • Uso de musculatura acessória da respiração (retração supra-esternal e/ou intercostal) • Movimentos paradoxais da caixa torácica / abdômen
MEDIDAS OBJETIVAS	Estabilidade respiratória: oxigenação <ul style="list-style-type: none"> • PEEP $\leq$ 10 cmH₂O • Pressão de suporte $\leq$ 10 cmH₂O • PaO₂/FiO₂ $\geq$ 150 mmHg • SpO₂ $>$ 90% sob FiO₂ $\leq$ 40%
	Estabilidade respiratória: função <ul style="list-style-type: none"> • Frequência respiratória $\leq$ 35 respirações/min • Volume minuto $<$ 10 L/min • Frequência respiratória / volume corrente(L) $<$ 105 respirações/min/L • Ausência de acidose respiratória significativa (pH $\geq$ 7,25)
	Estabilidade cardiovascular: <ul style="list-style-type: none"> • Frequência cardíaca $<$ 140 bpm • Pressão arterial sistólica $>$ 90 e $<$ 160 mmHg • Doses baixas ou sem drogas vasoconstrictoras/inotrópicas
	Estabilidade neurológica: <ul style="list-style-type: none"> • Paciente idealmente alerta e cooperativo

Se a equipe julgar o paciente apto a realizar o teste de ventilação espontânea, ver parâmetros para realização do teste na seção “TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA (TRE) – COMO REALIZAR?”

ART-2

Piloto

MANUAL DE OPERAÇÕES

TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA – COMO REALIZAR?

A capacidade de descontinuação da ventilação mecânica deve ser avaliada formalmente por meio de teste de respiração espontânea, e não durante o suporte ventilatório regular.

AJUSTES PARA O TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA

CRITÉRIOS DE FALHA NO TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA

AVALIAÇÃO CLÍNICA	Agitação, ansiedade excessiva ou queda do nível de consciência
	Sudorese importante
	Cianose
	Sinais de desconforto respiratório: <ul style="list-style-type: none">• Batimento de asas do nariz• Uso de musculatura acessória da respiração (retração supra-esternal e/ou intercostal)• Movimentos paradoxais da caixa torácica / abdômen
MEDIDAS OBJETIVAS	Instabilidade respiratória: oxigenação <ul style="list-style-type: none">• $SpO_2 < 90\%$
	Instabilidade respiratória: função <ul style="list-style-type: none">• Frequência respiratória > 35 respirações/min ou aumento > 10 resp/min• Frequência respiratória / volume corrente (L) > 105 respirações/min/L• Se realizada gasometria arterial:<ul style="list-style-type: none">→ $pH < 7,25$→ $PaCO_2 > 50$mmHg ou aumento > 8mmHg
	Instabilidade cardiovascular: <ul style="list-style-type: none">• Frequência cardíaca > 140 bpm• Pressão arterial sistólica < 90 ou > 160 mmHg• Início de arritmias (p.ex. extra-sístoles ventriculares frequentes)
	Se houver sinais de falha durante o teste: <ul style="list-style-type: none">• Interrompê-lo imediatamente e retornar parâmetros de ventilação mecânica que estavam antes do teste e manter até a manhã do dia seguinte (para repouso)• Procurar e tratar fatores que reduzem o sucesso de desmame (p.ex. ansiedade, delirium, broncoespasmo, hipofosfatemia/hipocalemia/hipomagnesemia, distensão abdominal)

Se não houver sinais de falha durante o teste, realizar extubação. Ver recomendações na seção “EXTUBAÇÃO”.

Versão 1 – Maio 2015

TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA (TRE) - COMO REALIZAR?

TRE - COMO REALIZAR?

EXTUBAÇÃO

Pacientes que passarem no teste de respiração espontânea poderão ser extubados.

EXTUBAÇÃO

Teste de permeabilidade das vias aéreas pré-extubação ("Cuff leak test") é opcional.

Considere uso de esteróides sistêmicos em pacientes intubados por longos períodos para prevenção de obstrução de vias aéreas altas após extubação.

VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA PÓS-EXTUBAÇÃO

Considerar ventilação não-invasiva imediatamente após extubação para todos os pacientes.

Fortemente recomendado para pacientes com risco elevado de falha da extubação como:

- Pacientes que não preencheram todos os critérios para o teste de ventilação espontânea pré extubação (p. ex., frequência respiratória / volume corrente(L) ≥ 105 respirações/min/L)
- Pacientes que falharam pelo menos uma vez no teste de ventilação espontânea.

DISSINCRONIA COM A VENTILAÇÃO MECÂNICA

Se pressão de vias aéreas cair abaixo da PEEP durante a inspiração ou o ventilador realizar dupla-inspiração frequentemente (>3/minuto) por conta de queda da pressão (ou fluxo) abaixo do nível de sensibilidade (trigger threshold) no fim da expiração:

- Considerar aumento da frequência respiratória. Checar se frequência respiratória está ajustada para garantir adequado volume minuto. Tentar obter o mesmo volume minuto antes da redução do volume corrente ($FR = \text{volume minuto} / \text{novo volume corrente}$).
- Considerar aumento de fluxo inspiratório para 60 L/minuto (desde que pressão de pico não ultrapasse 45 cmH₂O)
- Se paciente estiver em modo pressão de suporte, considerar aumentar a pressão de suporte (desde que não ultrapasse 14 cmH₂O)
- Considerar tratamento da dor ou ansiedade
- Considere aumentar o nível de sedação
- Considere adicionar bloqueio neuromuscular

ART-2

Piloto

MANUAL DE OPERAÇÕES

ASPIRAÇÃO TRAQUEAL, TROCA DE FILTRO UMIDIFICADOR E TRACH-CARE

- Sugere-se que a aspiração traqueal seja realizada com sistema fechado (Trach-Care)
- Trocar filtro umidificador e Trach-Care apenas quando houver sujidade visível
- Utilizar pinça hastes lisas e trava para ocluir o tubo endotraqueal enquanto se faz a troca (p. ex., pinça forte ou pinça de Reynold lisa, com trava, com hastes protegidas)
- Realizar a troca em equipe e em menor tempo possível

ASPIRAÇÃO TRAQUEAL, TROCA DE FILTRO UMIDIFICADOR E TRACH-CARE

ASPIRAÇÃO, TROCA DE
FILTRO E TRACH-CARE