

NIKLAS SÖDERBERG CAMPOS

Efeitos da PEEP alta intraoperatória com manobras de recrutamento vs. PEEP baixa nas complicações pulmonares pós-operatórias: uma metanálise de dados individuais de pacientes de três ensaios clínicos randomizados

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Ary Serpa Neto

São Paulo

2021

NIKLAS SÖDERBERG CAMPOS

Efeitos da PEEP alta intraoperatória com manobras de recrutamento vs. PEEP baixa nas complicações pulmonares pós-operatórias: uma metanálise de dados individuais de pacientes de três ensaios clínicos randomizados

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Ary Serpa Neto

São Paulo

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Campos, Niklas Söderberg

Efeitos da PEEP alta intraoperatória com manobras de recrutamento vs. PEEP baixa nas complicações pulmonares pós-operatórias : uma metanálise de dados individuais de pacientes de três ensaios clínicos randomizados / Niklas Söderberg Campos. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Ary Serpa Neto.

Descritores: 1. Respiração com pressão positiva
2. Anestesia geral 3. Ventilação mecânica 4. Lesão pulmonar induzida pelo ventilador 5. Volume corrente
6. Complicações pulmonares pós-operatórias

USP/FM/DBD-274/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

NIKLAS SÖDERBERG CAMPOS, *Efeitos da PEEP alta intraoperatória com manobras de recrutamento vs. PEEP baixa nas complicações pulmonares pós-operatórias*: uma metanálise de dados individuais de pacientes de três ensaios clínicos randomizados. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Pneumologia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho aos meus pais, minha esposa, e meus filhos, com amor, admiração e gratidão pelo apoio, carinho e presença ao longo do período de elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ary Serpa Neto, pelo incentivo a realização, definição e orientação, e que tanto contribuiu para o meu crescimento científico e intelectual.

Ao Prof. Dr. Rogério Aparecido Deditis, que desde os primeiros anos da minha formação médica foi uma grande referência e passou a um grande incentivador do meio acadêmico e científico.

À equipe da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein, a qual sempre me apoiou, desde a minha formação como médico intensivista, e contribuiu para meu crescimento profissional e intelectual até o presente momento.

À Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos, pela oportunidade de realização do curso e pelo incentivo contínuo a pesquisa durante minha formação.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

Campos NS. *Efeitos da PEEP alta intraoperatória com manobras de recrutamento vs. PEEP baixa nas complicações pulmonares pós-operatórias: uma metanálise de dados individuais de pacientes de três ensaios clínicos randomizados [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Permanece incerto se a estratégia de ventilação intraoperatória com alta pressão positiva ao final da expiração (PEEP) associada a manobras de recrutamento alveolar melhora os desfechos clínicos de pacientes submetidos a cirurgia geral. Três ensaios clínicos randomizados multicêntricos (PROVHILO, iPROVE e PROBESE) falharam em demonstrar benefício estatisticamente significativo da PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar com relação à ocorrência de complicações pulmonares pós-operatórias. Uma metanálise de dados individuais de pacientes dos três ensaios clínicos foi realizada para avaliar se a PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar reduz a ocorrência de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia geral. Os dados de pacientes adultos com risco aumentado para complicações pulmonares pós-operatórias que foram submetidos a cirurgia não cardiotorácica e não neurológica sob anestesia geral incluídos nos três estudos foram agrupados. Os três ensaios envolveram pacientes de 128 hospitais, em um total de 24 países, de fevereiro de 2011 a fevereiro de 2018. Os grupos estudados foram PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar (n = 1913) vs PEEP baixa (n = 1924). Todos os pacientes receberam ventilação controlada a volume com volume corrente alvo ≤ 8 ml/kg de peso corporal previsto. O desfecho primário foi um composto de complicações pulmonares na primeira semana de pós-operatório,

incluindo insuficiência respiratória leve e grave, síndrome do desconforto respiratório agudo, broncoespasmo, infecção pulmonar, derrame pleural, atelectasia e pneumotórax. Os desfechos secundários incluíram eventos adversos intraoperatórios, um composto de complicações pulmonares pós-operatórias graves em que a insuficiência respiratória leve foi ignorada, um composto de complicações pós-operatórias graves, complicações extrapulmonares, admissão em unidade de terapia intensiva não planejada, tempo de internação hospitalar e mortalidade. Foram testadas as interações entre tratamento e subgrupos criados de acordo com características dos pacientes, procedimentos e cuidados realizados. Dos 3.925 pacientes randomizados, 3.837 (97,7%) completaram os ensaios (idade média de 56,3 anos; 2.104 [55%] mulheres; 3.640 [95%] foram submetidos a cirurgia abdominal). O desfecho primário ocorreu em 562 pacientes (29,5%) no grupo de PEEP alta e em 620 (32,3%) pacientes no grupo de PEEP baixa (razão de chances não ajustada, 0,87 (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,75 a 1,01; $p = 0,06$). Menos pacientes do grupo de PEEP alta precisaram de resgate intraoperatório para dessaturação (4,5% vs. 11,2%; razão de chances não ajustada, 0,34 [IC 95%, 0,26 a 0,45]; $p < 0,001$) e mais pacientes no grupo de PEEP alta tiveram hipotensão intraoperatória (41,0% vs. 30,1%; razão de chances não ajustada, 1,87 [IC 95%, 1,60 a 2,17]; $p < 0,001$). Dos 14 desfechos secundários pré-especificados, 11 não foram significativamente diferentes entre os grupos e três foram significativamente diferentes, incluindo menos pacientes precisando de resgate para dessaturação no grupo de PEEP alta e menos pacientes desenvolvendo hipotensão e precisando de drogas vasoativas no grupo PEEP baixa. Nesta metanálise de dados de pacientes de três ensaios clínicos randomizados de ventilação em pacientes submetidos a cirurgias não cardiotorácicas e não neurológicas, durante ventilação com volume corrente protetor, o uso intraoperatório

de PEEP alta associado a manobras de recrutamento alveolar não reduziu de forma estatisticamente significativa as complicações pulmonares pós-operatórias.

DESCRITORES: Respiração com pressão positiva; Anestesia geral; Ventilação mecânica; Lesão pulmonar induzida pelo ventilador; Volume corrente; Complicações pulmonares pós-operatórias.

ABSTRACT

Campos NS. *Effects of Intraoperative High PEEP with Recruitment Maneuvers vs. Low PEEP on Postoperative Pulmonary Complications* – a patient–level meta–analysis of three randomized clinical trials [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

It remains uncertain if an intraoperative ventilation strategy that uses high positive end–expiratory pressure (PEEP) with recruitment maneuvers improves clinical outcomes. Three multicenter randomized clinical trials (PROVHILO, iPROVE, and PROBESE) failed to show statistically significant benefit of high PEEP with recruitment maneuvers with respect to occurrence of postoperative pulmonary complications. A patient–level meta–analysis of the three clinical trials was performed to assess whether high PEEP with recruitment maneuvers reduces the occurrence of postoperative pulmonary complications in patients undergoing major non–thoracic operations. Data from adult patients at increased risk for postoperative pulmonary complications who underwent non–cardiothoracic and non–neurological surgery under general anesthesia included in the three trials were pooled. The three trials enrolled patients at 128 hospitals in 24 countries from February 2011–February 2018. The groups studied were high PEEP with recruitment maneuvers (n=1913) vs low PEEP (n=1924). All patients received volume–controlled ventilation with a target tidal volume ≤ 8 mL/kg of predicted body weight. The primary outcome was a composite of pulmonary complications within the first postoperative week, including mild and severe respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, bronchospasm, pulmonary infection, pleural effusion, atelectasis, and pneumothorax. Secondary outcomes included intraoperative adverse events, a

composite of severe postoperative pulmonary complications in which mild respiratory failure was ignored, a composite of major postoperative complications, extrapulmonary complications, unplanned intensive care unit admission, hospital length of stay and mortality. Treatment-by-subgroup interactions for patient characteristics, and procedure and care-delivery characteristics were tested. Among 3925 randomized patients, 3837 (97.7%) completed the trials (mean age 56.3 years; 2104 [55%] women; 3640 [95%] underwent a major abdominal operation). The primary outcome occurred in 562 patients (29.5%) in the high PEEP group and in 620 (32.3%) patients in the low PEEP group (unadjusted odds ratio, 0.87 (95%–confidence interval [CI], 0.75 to 1.01; $p = 0.06$). Fewer patients in the high PEEP group needed an intraoperative rescue for desaturation (4.5% vs 11.2%; unadjusted odds ratio, 0.34 [95%–CI, 0.26 to 0.45]; $p < 0.001$); more patients in the high PEEP group had intraoperative hypotension (41.0% vs. 30.1%; unadjusted odds ratio, 1.87 [95%–CI, 1.60 to 2.17]; $p < 0.001$). Among the 14 pre-specified secondary outcomes, 11 were not significantly different between the groups, and three were significantly different, including fewer patients needing rescue for desaturation in the high PEEP group and fewer patients developing hypotension and needing vasoactive drugs in the low PEEP group. In this patient-level meta-analysis of three randomized clinical trials of ventilation in patients undergoing major non-thoracic operations, during protective tidal volume intraoperative use of high PEEP with recruitment maneuvers did not significantly reduce postoperative pulmonary complications.

DESCRIPTORS: Positive-pressure respiration; General anaesthesia; Mechanical ventilation; Ventilator-induced lung injury; Tidal volume; Postoperative pulmonary complications.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PEEP	Pressão Positiva ao Final da Expiração
CPP	Complicações Pulmonares Pós-operatórias
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
REPEAT	'REavaliação da PEep em AnesTesia - Metanálise'
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
IC	Intervalo de Confiança
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
I:E	Relação entre inspiração e expiração

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. OBJETIVO.....	20
2.1 Objetivo Primário.....	20
2.2 Objetivos Secundários.....	20
3. MÉTODOS.....	21
3.1 Desenho do Estudo.....	21
3.2 Contexto.....	27
3.3 Manejo e Segurança dos Dados.....	31
3.4 Desfecho.....	31
3.5 Análise estatística.....	33
4. RESULTADOS.....	36
4.1 População.....	36
4.2 Procedimentos e Ventilação Intraoperatória.....	48
4.3 Desfecho Primário.....	54
4.4 Desfechos Secundários.....	60
4.5 Análise de Subgrupo.....	66
5. DISCUSSÃO.....	69
6. CONCLUSÃO.....	73
7. REFERÊNCIAS.....	74
8. APÊNDICE.....	79
8.1 Apêndice A - Protocolo REPEAT (Publicação).....	79

1. INTRODUÇÃO

Mais de 230 milhões de procedimentos cirúrgicos são realizados ao redor do mundo a cada ano.¹ Na grande maioria dos casos os riscos cirúrgicos são baixos e os desfechos clínicos dos pacientes são favoráveis. Evidências sugerem que o desenvolvimento de complicações pulmonares pós-operatórias (CPP) está fortemente associado com o aumento do tempo de internação, do custo e da morbimortalidade dos doentes cirúrgicos, e é por este motivo que qualquer intervenção que possa reduzir a incidência de CPP teria um efeito na morbimortalidade, bem como na economia da saúde.²⁻⁴ Aproximadamente 10% dos pacientes submetidos à cirurgia no Reino Unido apresentam alto risco para complicações, compreendendo 80% das mortes no período pós-operatório.^{5,6} Ainda, os pacientes que desenvolvem complicações mas sobrevivem e recebem alta hospitalar muitas vezes apresentam diminuição da independência funcional e da sobrevida a longo prazo.^{6,7}

Um estudo unicêntrico estimou a incidência das CPP em uma população cirúrgica heterogênea em 5%.⁸ Ainda, um em cada cinco pacientes que desenvolveram CPP morreram nos primeiros 30 dias após o procedimento cirúrgico.⁸ Utilizando os mesmos critérios, uma investigação mais recente em 63 centros Europeus encontrou uma incidência de CPP de 7,9% em pacientes cirúrgicos gerais.⁹ Em ambos os estudos, a incidência de CPP relacionou-se fortemente com a mortalidade a curto e longo prazo e com o tempo de internação hospitalar.

Até o presente momento, não existe uma definição padrão para as CPP. Grande parte dos investigadores inclui uma grande gama de doenças pulmonares ocorridas no pós-operatório dentro da definição, incluindo: pneumonia (confirmada ou suspeita), falência respiratória (usualmente definida como necessidade de oxigênio ou suporte ventilatório), broncoespasmo, derrame pleural, excesso de secreção brônquica, pneumonite aspirativa, tosse produtiva, atelectasia, necessidade de oxigênio, infiltrados pulmonares, edema agudo de pulmão, barotrauma e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).¹⁰ A incidência das CPP é dependente do cenário estudado, tipo de cirurgia e definição usada, variando de 2% a 40%.¹⁰

Dentre as medidas preventivas a serem adotadas a fim de diminuir a chance de CPP encontram-se a interrupção do tabagismo, uso de broncodilatadores em pacientes com doença pulmonar crônica, nutrição adequada, ressuscitação volêmica

parcimoniosa, analgesia pós-operatória e utilização de estratégias protetoras de ventilação mecânica no intra-operatório, com foco no volume corrente, nível de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) e manobras de recrutamento alveolar.¹⁰

O efeito protetor do volume corrente baixo intraoperatório frente as CPP já é bem conhecido.¹¹⁻¹³ No entanto, o impacto da PEEP mais elevada e do uso de recrutamento alveolar ainda são debatidos, pois na maioria dos estudos a PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar foi combinada com um baixo volume corrente, enquanto no braço controle a PEEP baixa foi combinada com um alto volume corrente. Embora a PEEP alta associada a manobras de recrutamento alveolar possa proteger os pulmões contra o recrutamento alveolar cíclico de unidades alveolares e reduzir o risco de hipoxemia intraoperatória, ela também pode causar hiperdistensão alveolar e aumentar o risco de hipotensão intraoperatória.^{14,15} A ausência de benefício estatisticamente significativo da PEEP mais alta e do uso de recrutamento alveolar já havia sido demonstrada em uma metanálise recente e em um grande estudo randomizado.^{16,17} Após a publicação desta metanálise, dois grandes estudos clínicos randomizados foram publicados e seus achados não foram considerados na mesma.^{18,19}

Com o objetivo de avaliar isoladamente o impacto de níveis mais elevados de PEEP e do uso de recrutamento alveolar em paciente submetidos a procedimentos cirúrgicos e já recebendo um volume corrente considerado protetor, três grandes estudos clínicos randomizados e multicêntricos foram realizados,¹⁷⁻¹⁹ sendo que somente um foi incluído em uma meta-análise anterior.¹⁷ Apesar de independentes, estes estudos apresentam diversas similaridades em áreas chaves de seus desenhos, incluindo o protocolo, critérios de elegibilidade dos pacientes, dados coletados e desfechos primários e secundários, tornando possível realizar uma meta-análise de dados individuais de pacientes. O PROVHILO foi um estudo que comparou PEEP alta fixa (12 cmH₂O) com manobras de recrutamento alveolar vs. PEEP baixa fixa (\leq 2 cmH₂O) em pacientes não obesos submetidos a cirurgias abdominais.¹⁷ No iPROVE, uma estratégia de PEEP titulada (média de 10 cmH₂O) intraoperatória com manobras de recrutamento alveolar foi comparada a PEEP baixa fixa (5 cmH₂O) em pacientes não obesos também submetidos a cirurgias abdominais.¹⁹ O PROBESE foi um estudo em obesos submetidos a cirurgia não torácica de grande porte, e que comparou a

PEEP alta fixa (12 cmH₂O) com manobras de recrutamento alveolar vs. PEEP baixa fixa (4 cmH₂O).¹⁸

Esta metanálise de dados individuais de pacientes dos três estudos mencionados acima, planejada pelos seus autores e chamada de “REavaliação da PEep na AnesTesia - Metanálise” (REPEAT), tem como o intuito determinar os efeitos da PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar vs. PEEP baixa no desenvolvimento de CPP e eventos intraoperatórios em pacientes adultos submetidos a cirurgia não cardiotorácica e não neurológica. As análises de subgrupo pré-especificadas focaram na heterogeneidade de efeito da intervenção em nove subgrupos baseados em características dos pacientes e sete subgrupos baseados em características dos procedimentos e de cuidados pós-operatórios.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo primário

Comparar o efeito dos níveis elevados de PEEP associado ao recrutamento alveolar com níveis baixos de PEEP sem recrutamento alveolar na incidência de CPP em pacientes adultos submetidos a anestesia geral para cirurgia de grande porte não cardiotorácica e não neurológica.

2.2 Objetivos secundários

Comparar o efeito dos níveis elevados de PEEP associado a recrutamento alveolar com níveis baixos de PEEP sem recrutamento alveolar em pacientes adultos submetidos a anestesia geral para cirurgia de grande porte não cardiotorácica e não neurológica em:

- Complicações pulmonares severas no pós-operatório;
- Complicações graves no pós-operatório;
- Complicações extra-pulmonares no pós-operatório;
- Tempo de internação no hospital;
- Mortalidade hospitalar.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

O protocolo e o plano de análise estatística desta metanálise estão disponíveis no **Apêndice A** e foram publicados antes da coleta de dados e início da análise.²⁰ O estudo foi registrado em Clinicaltrials.gov (NCT03937375). Os investigadores de cada ensaio forneceram os protocolos do estudo, formulários de coleta de dados e dicionário de dados, que foram comparados para recodificação, quando necessário. Após o recebimento dos dados individuais dos pacientes, os valores foram verificados quanto a *missing* e consistência e verificações foram enviadas aos investigadores sempre que necessário. A especificação final do conjunto de dados é mostrada na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Especificação e harmonização do conjunto de dados

Variável	Descrição	Tipo de Dado	Resultado do Dado	Formato do Dado	Notas
Identificador					
Estudo	Identificador do estudo	Categoria	1	V – PROVHILO I – iPROVE B – PROBESE	Número de 01 a NN Numerado em ordem de randomização
Local	Identificador local	Categoria	2	XX	
Paciente	Identificador único do paciente	Categoria	4	XXXX	
Grupo					
Grupo alocado aleatoriamente	PEEP alta ou baixa	Categoria	1	B – PEEP baixo A – PEEP alto	
Paciente					
Idade	Idade do paciente	Número (anos)	2	XX	
Gênero	Gênero do paciente	Categoria	1	M – Masculino F – Feminino	
Peso	Peso do paciente	Número (quilogramas)	3	XXX	Atual ou estimada
Altura	Altura do paciente	Número (centímetros)	3	XXX	Atual ou estimada
ARISCAT	Pontuação ARISCAT	Número	2	XX	
SpO ₂	SpO ₂ basal	Número	2	XX	
Infecção respiratória	Infecção respiratória no último mês	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim	
Anemia	Anemia	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim	
ASA	Pontuação ASA	Número	1	X	
Insuficiência cardíaca	Insuficiência cardíaca	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim	
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim	
Câncer	Câncer	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim	
Hemoglobina	Hemoglobina pré-operatória	Número (g/dL)	3	XXX	
Cirurgia					
Tipo de cirurgia	Tipo de cirurgia	Categoria	1	0 – Abdominal 1 – Não abdominal	

Procedimento específico (se abdominal)	Procedimento específico (se abdominal)	Categoria	1	1 – Pancreática 2 – Hepática 3 – Colorretal 4 – Gástrica 5 – Renal 6 – Bexiga ou urológica 7 – Intestino 8 – Ginecológica 9 – Bariátrica 10 – Hérnia 11 – Vascular 12 – Outro
Procedimento específico (se não abdominal)	Procedimento específico (se não abdominal)	Categoria	1	1 – Ortopédica 2 – Ginecológica outra 3 – Urológica outra 4 – Cabeça e pescoço 5 – Vascular 6 – Plástica 7 – Outra
Abordagem cirúrgica	Abordagem cirúrgica	Categoria	1	0 – Aberta
Incisão	Incisão	Categoria	1	1 – Laparoscópica P – Periférica
Prioridade	Prioridade do procedimento	Categoria	1	U – Abdominal superior 1 – Eletiva 2 – Urgência 3 – Emergência
Antibioticoprofilaxia	Uso de antibioticoprofilaxia	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Duração da cirurgia	Duração da cirurgia	Número (horas)	3	XXX
Duração da anestesia	Duração da anestesia	Número (horas)	3	XXX
Na randomização				
Indução segundo o dia de semana	Indução do dia de semana	Categoria	1	1 – Segunda feira 2 – Terça feira 3 – Quarta feira 4 – Quinta feira 5 – Sexta feira 6 – Sábado 7 – Domingo

Indução segundo o horário do dia	Indução segundo o horário do dia	Número (hr)	2	NN	24 horas
No início do procedimento					
Volume corrente	Primeira medida do volume corrente	Número (ml)	4	XXXX	
PEEP	Primeira medida da PEEP	Número (cmH ₂ O)	2	XX	
Pressão de pico	Primeira medida da pressão de pico	Número (cmH ₂ O)	2	XX	
Pressão platô	Primeira medida da pressão de platô	Número (cmH ₂ O)	2	XX	Medida na ausência de esforço espontâneo e usando pelo menos 1 segundo de pausa inspiratória
Frequência respiratória	Primeira medida da frequência respiratória	Número (irpm)	2	XX	
FiO ₂	Primeira medida da FiO ₂	Número (%)	3	XXX	
SpO ₂	Primeira medida da SpO ₂	Número (%)	3	XXX	
etCO ₂	Primeira medida da etCO ₂	Número (mmHg)	3	XXX	
Frequência cardíaca	Primeira medida da frequência cardíaca	Número (bpm)	3	XXX	
Pressão arterial média	Primeira medida da pressão arterial média	Número (mmHg)	3	XXX	
Manobras de recrutamento alveolar	Manobras de recrutamento alveolar no primeiro momento	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim	
De hora em hora durante o procedimento					
Volume corrente	Medição horária do volume corrente	Número (ml)	4	XXXX	
PEEP	Medição horária da PEEP	Número (cmH ₂ O)	2	XX	
Pressão de pico	Medição horária da pressão de pico	Número (cmH ₂ O)	2	XX	
Pressão platô	Medição horária da pressão de platô	Número (cmH ₂ O)	2	XX	Medida na ausência de esforço espontâneo e usando pelo

menos 1 segundo de pausa
inspiratória

Frequência respiratória	Medição horária da frequência respiratória	Número (irpm)	2	XX
FiO ₂	Medição horária da FiO ₂	Número (%)	3	XXX
SpO ₂	Medição horária da SpO ₂	Número (%)	3	XXX
etCO ₂	Medição horária do etCO ₂	Número (mmHg)	3	XXX
Frequência cardíaca	Medição horária da frequência cardíaca	Número (bpm)	3	XXX
Pressão arterial média	Medição horária da pressão arterial média	Número (mmHg)	3	XXX
Manobras de recrutamento alveolar	Manobras de recrutamento alveolar de hora em hora	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Ao final do procedimento				
Volume de cristalóides	Volume de cristalóides	Numérico (mL)	5	XXXXX
Volume de colóides	Volume de colóides	Numérico (mL)	5	XXXXX
Débito urinário	Débito urinário	Numérico (mL)	4	XXXX
Perda sanguínea	Perda sanguínea	Numérico (mL)	4	XXXX
Transfusão de concentrado de hemácias	Transfusão de concentrado de hemácias	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Transfusão de plasma fresco congelado	Transfusão de plasma fresco congelado	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Transfusão de plaquetas	Transfusão de plaquetas	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Tipo de anestesia	Tipo de anestesia	Categoria	1	1 – Intravenosa 2 – Balanceada
Uso de analgesia epidural	Uso de analgesia epidural	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Desenvolvimento de hipotensão	Desenvolvimento de hipotensão	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Necessidade de Drogas vasoativas	Necessidade de Drogas vasoativas	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Estratégia de resgate para dessaturação	Estratégia de resgate para dessaturação	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim

Diariamente até o dia 7

Insuficiência respiratória leve	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Insuficiência respiratória severa	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
SDRA	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Infecção pulmonar	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Derrame pleural	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Atelectasia	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Pneumotórax	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Broncoespasmo	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
SIRS	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Sepse	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Choque séptico	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Insuficiência renal aguda	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Necessidade de admissão em UTI	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Mortalidade	Desenvolvimento diário	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim

Na alta hospitalar

Mortalidade	Mortalidade hospitalar	Categoria	1	0 – Não 1 – Sim
Tempo até a morte	Tempo até a morte	Número (dias)	3	XXX
Tempo de internação hospitalar	Tempo de internação hospitalar	Número (dias)	3	XXX

3.2 Contexto

Os três estudos originais avaliaram os efeitos da PEEP elevada no intraoperatório com manobras de recrutamento alveolar nos desfechos pós-operatórios e os aspectos essenciais do cuidado intraoperatório foram semelhantes. As características gerais dos estudos são mostradas na **Tabela 2**.

No PROVHILO, após ajuste do limite da pressão de pico e frequência respiratória, uma PEEP elevada e fixa (12 cmH₂O) associada a manobras de recrutamento alveolar (incremento do volume corrente de 4 em 4 mL/kg até atingir uma pressão de platô entre 30-35 cmH₂O, sendo mantida durante 3 ciclos) foi comparada com a PEEP baixa e fixa (≤ 2 cmH₂O).¹⁷ No iPROVE, quatro estratégias diferentes de suporte ventilatório perioperatório foram comparadas, entretanto, no intraoperatório somente duas estratégias foram comparadas. Após ajuste da I:E, FiO₂ e frequência respiratória, em um dos grupos a PEEP foi titulada para alcançar a melhor complacência estática do sistema respiratório (aproximadamente 10 cmH₂O na média) e combinada a manobras de recrutamento alveolar (incremento da PEEP de 5 em 5 cmH₂O a cada 10 ciclos respiratórios em modo pressão-controlado até que fosse atingida uma pressão de platô de 40 cmH₂O, recrudescimento da PEEP em modo volume-controlado de 2 em 2 cmH₂O até retorno a PEEP de 5 cmH₂O, e após isso novo incremento da PEEP (em modo pressão-controlado) mantendo a PEEP 2 cmH₂O acima da melhor complacência estática do sistema respiratório encontrada), e em outro grupo PEEP foi mantida baixa e fixa (5 cmH₂O).¹⁹ No PROBESE, após o ajuste do limite da pressão de pico, I:E e frequência respiratória, a PEEP elevada e fixa (12 cmH₂O) associada a manobras de recrutamento alveolar (incremento do volume corrente de 4 em 4 mL/kg até que fosse atingida uma pressão de platô entre 40-50 cmH₂O, sendo mantida durante 3 ciclos) foi comparada à PEEP baixa e fixa (4 cmH₂O).²¹ Os protocolos dos três estudos foram aprovados pelos comitês de ética institucional dos hospitais participantes e publicados anteriormente.^{17,19,21} A participação nos estudos originais só foi possível após a obtenção do consentimento informado por escrito dos pacientes, e os estudos seguiram as normas das Boas Práticas Clínicas.

Tabela 2 – Característica dos estudos incluídos

	PROVHILO	iPROVE	PROBESE
<u>Geral</u>			
Número de centros	30	21	77
Países	Internacional	Espanha	Internacional
<u>Elegibilidade</u>			
Critério de inclusão	<ol style="list-style-type: none"> 1. Idade \geq 18 anos 2. Cirurgia abdominal aberta 3. ARISCAT \geq 26 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Idade \geq 18 anos 2. Cirurgia abdominal maior 3. ARISCAT \geq 26 4. Duração esperada > 2 horas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Idade \geq 18 anos 2. Cirurgia maior 3. ARISCAT \geq 26 4. Duração esperada > 2 horas 5. IMC \geq 35 kg/m²
Critério de exclusão	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cirurgia laparoscópica 2. IMC > 40 kg/m² 3. Gravidez 4. Cirurgia pulmonar anterior 5. DPOC com VNI ou oxigênio 6. Uso de ventilação < 30 dias 7. SDRA 8. Choque intratável 9. Doença cardíaca severa 10. Imunossupressão < 60 dias 	<ol style="list-style-type: none"> 1. IMC \geq 35 kg/m² 2. Gravidez 3. Hipertensão intracraniana 4. Pneumotórax ou bolha gigante 5. DPOC com VNI ou oxigênio 6. Uso de ventilação < 15 dias 7. SDRA moderada ou severa 8. Falência cardíaca 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neurocirurgia ou cirurgia cardíaca 2. Necessidade de VMP 3. Reintubação planejada após a cirurgia 4. Posicionamento em prona ou lateral 5. Gravidez 6. Cirurgia pulmonar prévia 7. DPOC com VNI ou oxigênio 8. Uso de ventilação < 30 dias 9. Choque intratável 10. Doença cardíaca severa 11. Imunossupressão < 60 dias 12. HAP severa 13. Doença neuromuscular 14. Tumor ou trauma intracraniano
Número de pacientes	894	967	1.976
<u>Desfecho</u>			
Primário	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incidência de CCP 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incidência de complicações pulmonares e sistêmicas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incidência de CCP
Secundário	<ol style="list-style-type: none"> 1. Complicações intraoperatórias 2. Admissão na UTI não planejada 3. Dias livres do hospital no dia 90 4. Cicatrização de ferida pós-operatória 5. CEP 6. Mortalidade 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tempo de internação em UTI 2. Tempo de internação hospitalar 3. Readmissão em UTI 4. Readmissão hospitalar 5. Mortalidade 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incidência de CCP severa 1. Complicações intraoperatórias 2. Admissão na UTI não planejada 3. Dias livres do hospital no dia 90 4. Cicatrização de ferida pós-operatória 5. CEP

Intervenção

Braço da PEEP alta

1. Modo: VCV
2. Volume corrente ≤ 8 ml/kg PCP
3. $FiO_2 > 0,40$ para $SpO_2 \geq 92\%$
4. PEEP em 12 cmH₂O
5. Manobras de recrutamento alveolar
6. I:E em 1:2
7. FR etCO₂ 35-45 mmHg

Braço da PEEP baixa

1. Modo: VCV
2. Volume corrente ≤ 8 ml/kg
3. $FiO_2 > 0,40$ para $SpO_2 \geq 92\%$
4. PEEP ≤ 2 cmH₂O
5. Ausência de manobras de recrutamento alveolar
6. I:E em 1:2
7. FR para etCO₂ 35-45 mmHg

Tamanho da amostra

Poder
Tamanho do efeito
Incidência no controle
Alfa
Análise interina
Regras de interrupção

80%
7,5% RAR
24%
0,05 bilateral
Duas em 300 e 600
O'Brien–Fleming

1. Modo: VCV
2. Volume corrente ≤ 8 ml/kg PCP
3. FiO_2 de 0,80
4. PEEP titulada pela C_{din}
5. Manobras de recrutamento alveolar
6. I:E em 1:2
7. FR etCO₂ 35-45 mmHg

1. Modo: VCV
2. Volume corrente ≤ 8 ml/kg
3. FiO_2 de 0,80
4. PEEP em 5 cmH₂O
5. Ausência de manobras de recrutamento alveolar
6. I:E em 1:2
7. FR para etCO₂ 35-45 mmHg

80%
12,5% RAR
25%
0,05 bilateral
Duas em 300 e 600
Modified Haybittle–Peto

6. Mortalidade

1. Modo: VCV
 2. Volume corrente ≤ 7 ml/kg PCP
 3. $FiO_2 > 0,40$ para $SpO_2 \geq 92\%$
 4. PEEP em 12 cmH₂O
 5. Manobras de recrutamento alveolar
 6. I:E em 1:2
 7. FR etCO₂ 35-45 mmHg
1. Modo: VCV
 2. Volume corrente ≤ 7 ml/kg
 3. $FiO_2 > 0,40$ para $SpO_2 \geq 92\%$
 4. PEEP em 4 cmH₂O
 5. Ausência de manobras de recrutamento alveolar
 6. I:E em 1:2
 7. FR para etCO₂ 35-45 mmHg

80%
10% RAR
20%
0,05 bilateral
Duas em 50% e 75%
Lan–DeMets Alpha–spending function

Randomização

Geração de sequência

Randomização de blocos permutados de pacientes com tamanhos de blocos variáveis e estratificados por centro

Randomização de blocos permutados de pacientes com tamanhos de blocos variáveis

Randomização de blocos permutados de pacientes com tamanhos de blocos variáveis e estratificados por centro

Ocultação de alocação

Central situada na Web, acessível 24h/dia

Central situada na Web, acessível 24h/dia

Cegamento

Métodos

Duplo cego com um investigador aplicando a intervenção intraoperatória e outro fazendo o acompanhamento

Duplo cego com um investigador aplicando a intervenção intraoperatória e outro fazendo o acompanhamento

Duplo cego com um investigador aplicando a intervenção intraoperatória e outro fazendo o acompanhamento

Métodos estatísticos

Métodos**Intenção de tratar****Intenção de tratar modificada****Intenção de tratar modificada**

IMC: índice de massa corpórea; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VNI: ventilação não invasiva; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; CPP: complicações pulmonares pós-operatórias; UTI: unidade de terapia intensiva; CEP: complicações extrapulmonares pós-operatórias; ventilação a volume-controlado; PCP: peso corporal predito; FR: frequência respiratória; Cdin: complacência dinâmica; VMP: ventilação monopulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; RAR: redução absoluta do risco

3.3 Manejo e segurança dos dados

Antes das análises, as fichas de coleta, dicionário de dados e protocolos de cada um dos estudos foram comparados e as características discutidas entre o time para determinar a estrutura final do banco de dados da meta-análise. Ainda, as variáveis foram novamente checadas quanto a sua consistência antes de serem importadas para o banco de dados final. Estes dados não contiveram nenhuma informação capaz de identificar os pacientes e os mesmos foram identificados através de um número único de identificação. O acesso ao banco de dados foi restrito ao grupo do estudo e protegido por senha.

Diferentemente do PROVHILO e do PROBESE,^{17,18} que são estudos com somente dois braços comparando níveis altos com níveis baixos de PEEP, o estudo iPROVE é um estudo de quatro braços, comparando níveis altos com níveis baixos de PEEP no intraoperatório, mas também duas estratégias diferentes de manejo no pós-operatório.¹⁹ Como a presente meta-análise tem como objetivo avaliar a estratégia de ventilação no intra-operatório somente, os pacientes foram agrupados em somente dois grupos de acordo com os níveis de PEEP utilizados durante a cirurgia e o efeito da estratégia utilizada no pós-operatório no desfecho primário da meta-análise foi avaliado através de uma interação em uma análise de subgrupo.

3.4 Desfechos

O desfecho primário foi a incidência de CPP nos primeiros 7 dias do pós-operatório, definido com um desfecho composto e colapsado contendo;

- a) Insuficiência respiratória leve:
 - $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ou $\text{SpO}_2 < 90\%$ em ar ambiente, mas respondente a oxigênio suplementar (excluir hipoventilação);
- b) Insuficiência respiratória severa:
 - Necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva ou $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ou $\text{SpO}_2 < 90\%$ a despeito de oxigênio suplementar (excluir hipoventilação);
- c) SDRA:
 - Leve, moderada ou severa de acordo com a definição de Berlin;

d) Infecção pulmonar:

- Quando o paciente recebe antibióticos e preenche pelo menos um dos seguintes critérios: escarro novo ou alterado, opacidades novas ou alteradas na radiografia de tórax, quando clinicamente indicado, temperatura timpânica > 38.3 °C e/ou leucócitos > 12,000/ μ l;

e) Derrame pleural:

- Radiografia de tórax demonstrando embotamento do ângulo costofrênico, perda da silhueta afiada da cúpula diafragmática ipsilateral em posição vertical, e evidência de deslocamento de estruturas adjacentes, ou anatômicas (em decúbito dorsal) a uma opacidade em um hemitórax com sombras vasculares preservadas;

f) Atelectasia:

- Sugerida por opacificação pulmonar com desvio do mediastino, hilo ou hemidiafragma para o lado afetado;

g) Pneumotórax:

- Definido com ar no espaço pleural sem nenhum leito vascular;

h) Broncoespasmo:

- Definido como a detecção nova de sibilos expiratórios tratados com broncodilatador.

A definição de cada um dos componentes em cada um dos estudos incluídos está detalhada no **Apêndice A**. Os desfechos secundários incluíram complicações intraoperatórias, incluindo resgate para dessaturação, hipotensão e necessidade de droga vasoativa; CPP graves nas quais a insuficiência respiratória leve foi ignorada; e complicações pós-operatórias graves, que consistiu em um desfecho composto de CPP graves e:

a) Sepsis:

- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) em resposta a um processo infeccioso confirmado; infecção pode ser suspeitada ou provada (por cultura ou reação em cadeia da polimerase [PCR]), ou uma síndrome clínica patognomônica para infecção. Provas específicas para a infecção incluem leucócitos em fluido normalmente estéril (por exemplo, urina ou líquido

cefalorraquidiano [LCR]), a evidência de uma víscera perfurada (ar livre na radiografia ou tomografia computadorizada abdominal, sinais de peritonite aguda), radiografia de tórax anormal consistente com pneumonia (com opacificação focal), ou petéquias, púrpura ou púrpura fulminante;

b) Choque séptico:

- Sepsis com hipotensão arterial refratária, apesar de reposição volêmica adequada, e/ou sinais de hipoperfusão sistêmica (disfunção de órgãos-alvo ou lactato superior a 4 mmol/dL). Outros sinais incluem oligúria e estado mental alterado. Os pacientes são definidos como tendo choque séptico se eles têm sepsis mais hipotensão após fluido-terapia adequada;

c) Insuficiência renal aguda:

- Documentada como: 1) risco, se aumento da creatinina > 1.5 vezes ou diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) > 25% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h por seis horas; 2) lesão, se aumento da creatinina > 2 ou diminuição da TFG > 50% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 12 horas; 3) falência, se aumento da creatinina > 3 vezes ou diminuição da TFG > 75% ou débito urinário < 0,3 ml/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas; 4) perda, se insuficiência renal aguda persistente (perda completa da função renal por mais de quatro semanas).

A necessidade inesperada de admissão à unidade de terapia intensiva (UTI), tempo de internação hospitalar e mortalidade em 7 dias e hospitalar foram desfechos secundários adicionais.

3.5 Análise estatística

Os três estudos tiveram individualmente um poder de 80% para detectar uma redução do risco absoluto de 5,0% a 12,5% no desfecho primário, que foram CPP no PROVHILO¹⁷ e PROBESE²¹, e complicações maiores no iPROVE, entre o grupo da PEEP alta e baixa, assumindo uma incidência basal de 20% a 25%.¹⁹ Uma descrição detalhada do cálculo do poder para cada estudo está disponível na **Tabela 2**. Com base em uma taxa de evento no grupo PEEP baixa variando de 20% a 40%, um poder de 80% e um alfa bilateral de 0,05, o estudo atual é capaz de detectar uma redução de risco absoluto em CPP de 3,5% a 4,4%, sem considerar heterogeneidade do efeito do tratamento ou agrupamento de desfechos entre os ensaios.

Todas as análises foram conduzidas com base na intenção de tratar e realizadas usando um modelo linear misto, multinível (pacientes aninhados nos locais de estudo, dentro dos estudos) com o centro de inclusão como efeito randômico e o estudo como efeito fixo. A heterogeneidade entre os estudos foi determinada pelo ajuste de um termo de interação fixo entre o grupo de tratamento e o estudo, enquanto o efeito geral do tratamento foi calculado com o estudo tratado como um efeito fixo e o centro tratado como um efeito randômico. As análises primárias não foram ajustadas para covariáveis e consideraram a regressão logística de efeito misto reportada como odds ratio e intervalo de confiança (IC) de 95% para desfechos binários, modelos lineares generalizados mistos considerando uma distribuição Gaussiana Inversa e reportada como diferença média com o IC de 95% para tempo de internação e um modelo de risco proporcional de Cox (*shared-frailty*) reportado como *hazard ratio* e IC de 95% para desfechos de tempo até o evento. Os resíduos de Schoenfeld em relação ao tempo transformado foram usados para testar as premissas de risco proporcional.

Para determinar se a relação entre o tratamento e o desfecho primário difere entre subgrupos pré-especificados e clinicamente relevantes, termos de interação fixos entre o grupo de tratamento e o subgrupo foram adicionados ao modelo não ajustado para o desfecho primário descrito acima. Para avaliar adicionalmente se a interação tratamento-subgrupo variou entre os três estudos, uma interação fixa de três vias entre estudo, grupo de tratamento e subgrupo também foi reportada em uma análise adicional. Os subgrupos pré-especificados de acordo com as características basais do paciente consideraram idade (< 60 vs. 60 - 75 vs. ≥ 75 anos), sexo (masculino vs. feminino), índice de massa corporal (< 30 vs. 30 - 35 vs. ≥ 35 kg/m²), SpO₂ basal (< 91 vs. 91 - 96 vs. ≥ 96%), risco cirúrgico (sistema de classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia [ASA], variando de 1 a 5 com pontuações mais altas indicando maior risco cirúrgico; < 3 vs. ≥ 3), risco para CPP (pontuação da avaliação de risco respiratório em pacientes cirúrgicos na Catalunha [ARISCAT] , variando de 0 a 123 com as pontuações mais altas indicando maior risco; < 45 vs. ≥ 45), doença pulmonar obstrutiva crônica (sim vs. não), câncer (sim vs. não) e anemia pré-operatória (sim vs. não). Os subgrupos pré-especificados de acordo com as características do procedimento e da intervenção consideraram o tipo de procedimento (não-laparoscópico ou laparoscópico), sítio cirúrgico (abdominal ou não-abdominal), urgência da cirurgia (emergência ou não emergência), tipo de

seleção de PEEP (fixa ou titulada) e uso de intervenção pós-operatória. Finalmente, os subgrupos pré-especificados de acordo com os fatores de cuidado consideraram o dia do início da anestesia (dia da semana ou fim de semana) e a hora do início da anestesia (dia ou noite).

Como análises de sensibilidade adicionais, o efeito da intervenção nos desfechos primários e secundários foram reestimados usando os mesmos modelos de efeitos mistos descritos acima, mas ajustados para covariáveis pré-especificadas de idade, sexo, SpO₂ basal, pontuação de ARISCAT e índice de massa corporal. Como o desfecho primário foi um desfecho composto, análises de sensibilidade adicionais também foram realizadas (descritas em detalhes no **Apêndice A**).

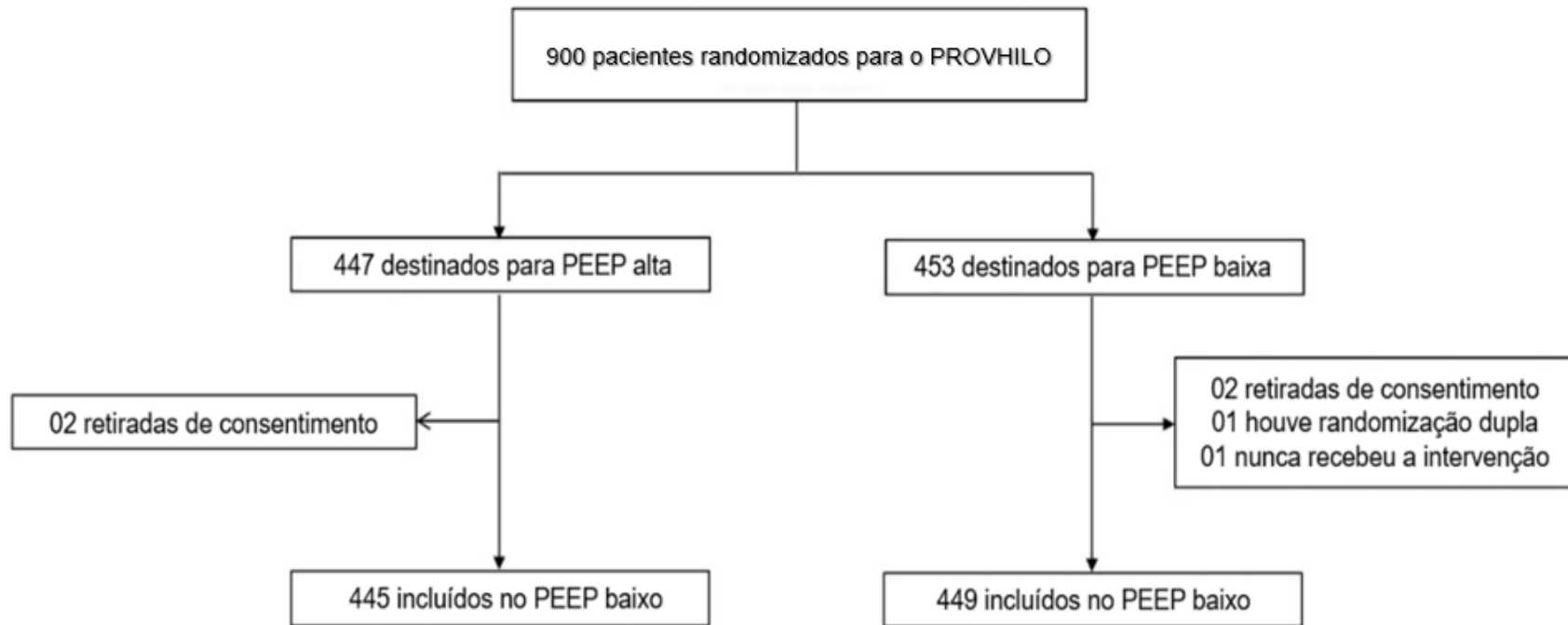
Todas as análises foram realizadas usando o software R (R, versão 4.0.2, Core Team, Viena, Áustria, 2016) e um nível alfa bilateral de 0,05 foi considerado significativo. A análise de casos completos foi usada para todos os desfechos porque dados ausentes ocorreram em menos de 1% dos pacientes para todos os desfechos. Além dos valores de p não ajustados para desfechos secundários, um procedimento de Holm-Bonferroni foi aplicado para controlar a taxa de erro para os valores de p para todos os 14 desfechos secundários. As análises de subgrupo não foram ajustadas para comparações múltiplas; com 16 análises de subgrupos pré-especificadas, um teste de interação estatisticamente significativo é esperado apenas ao acaso.

4. RESULTADOS

4.1 População

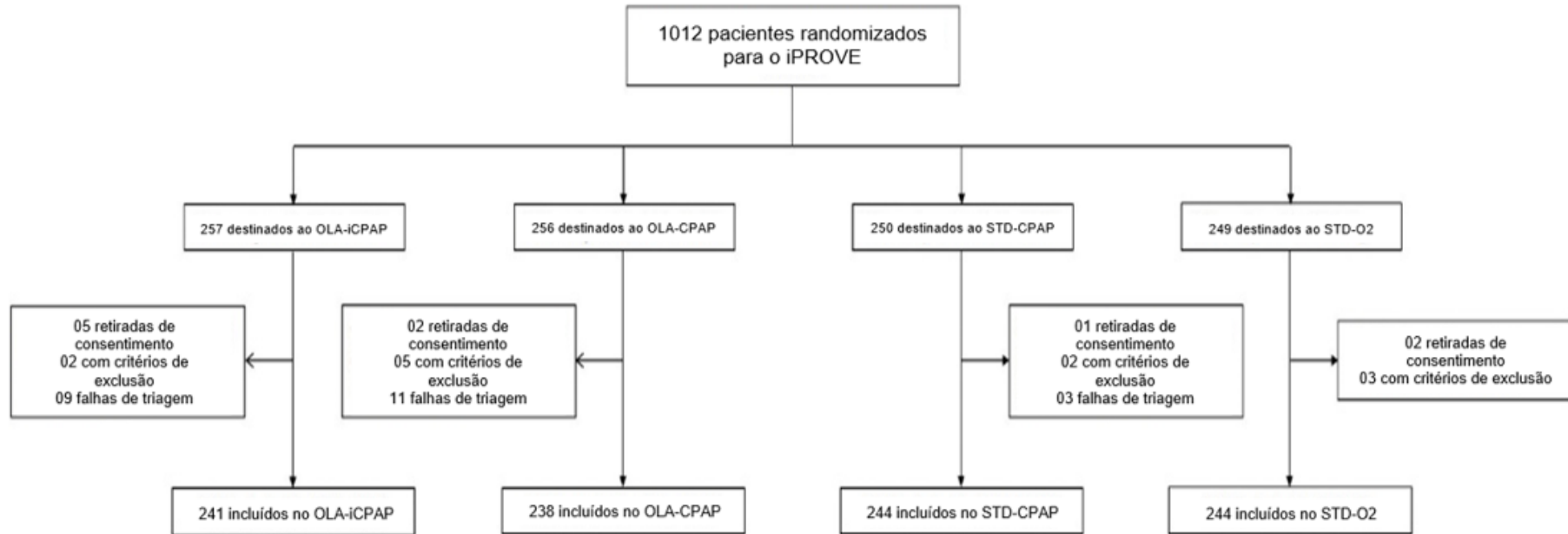
De fevereiro de 2011 a fevereiro de 2018, os três estudos originais recrutaram 3.925 pacientes em 128 hospitais em 24 países em todo o mundo (**Figura 1, 2 e 3**). Após as exclusões, 3.837 pacientes foram incluídos na meta-análise atual de dados individuais de pacientes, 1.913 pacientes foram ventilados com PEEP alta e manobras de recrutamento alveolar (o grupo de PEEP alta), 1.924 pacientes receberam PEEP baixa (o grupo de PEEP baixa) (**Figura 4**). As características demográficas, perioperatórias e de atendimento foram bem equilibradas no início do estudo entre os dois grupos (**Tabela 3, 4 e 5**).

Figura 1 – Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo PROVHILO

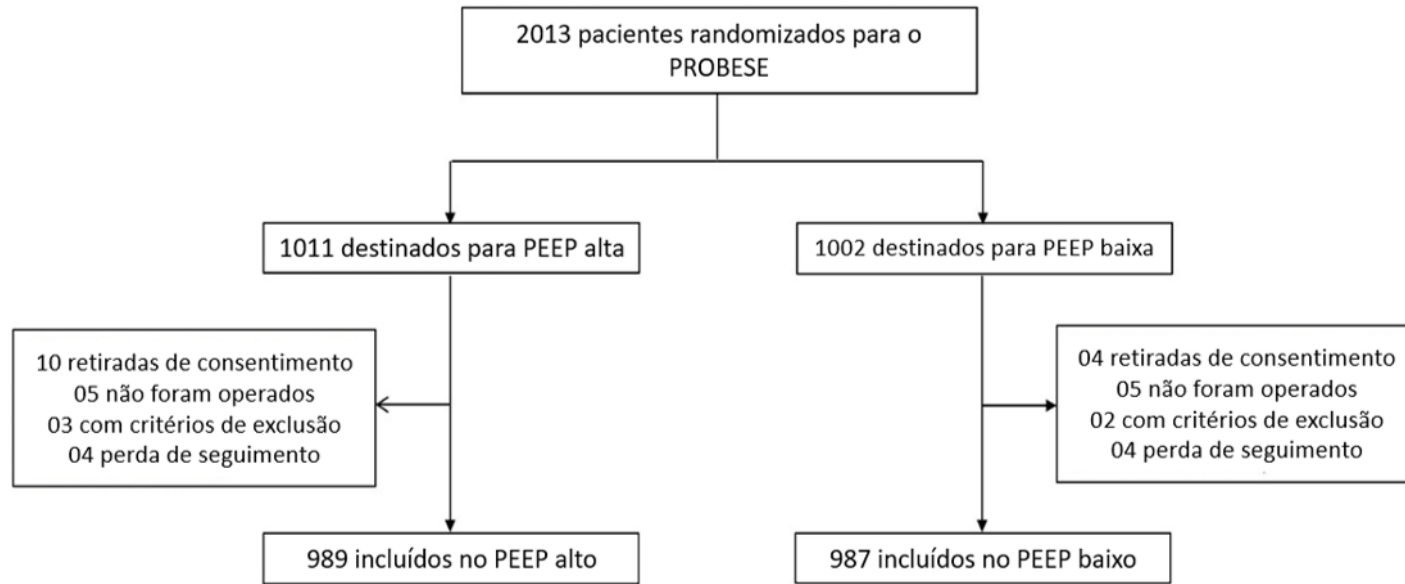


PEEP: pressão positiva ao final da expiração; PROVHILO: *"Protective Ventilation During General Anesthesia for Open Abdominal Surgery"*

Figura 2 – Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo iPROVE

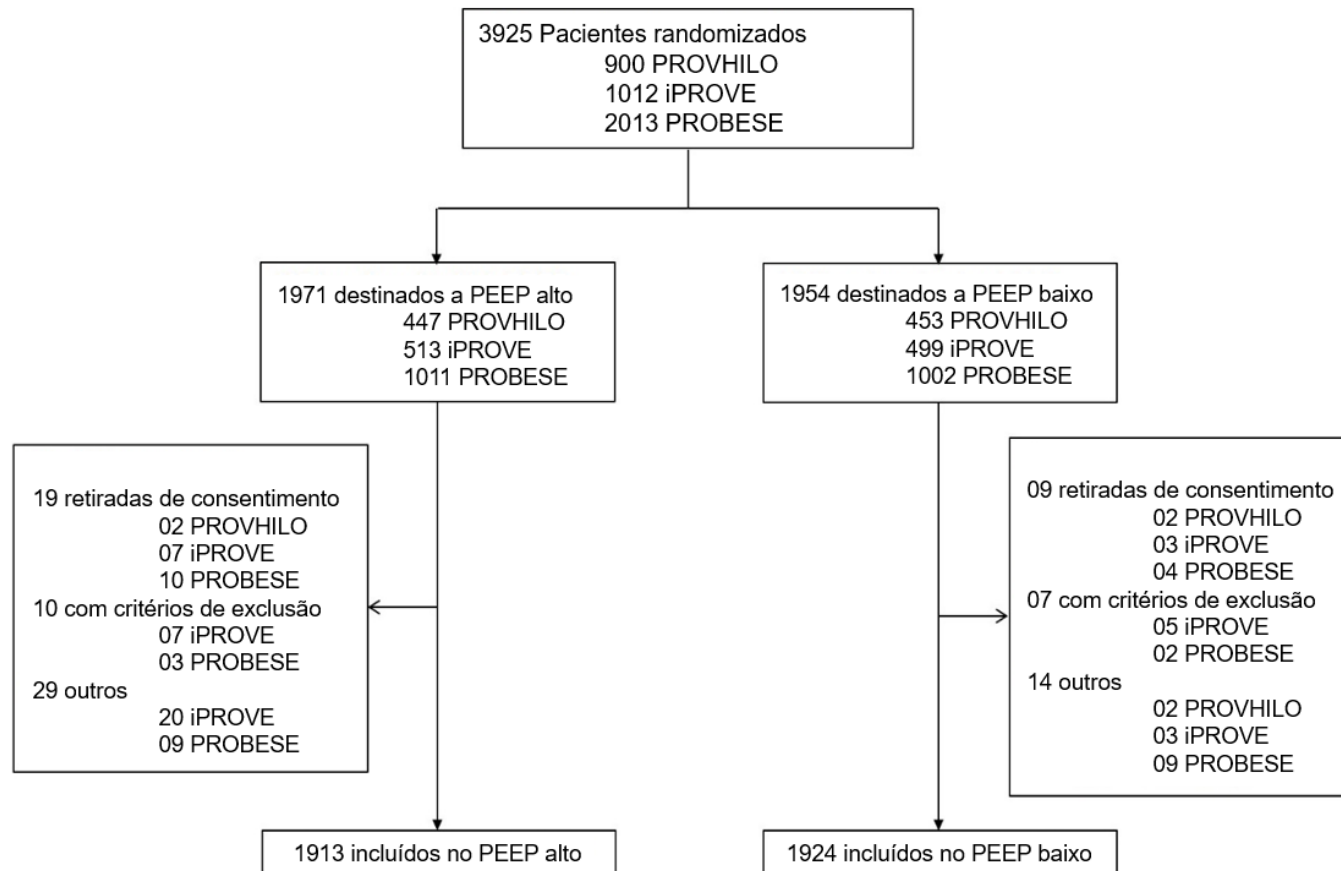


PEEP: pressão positiva ao final da expiração; OLA: estratégia do pulmão aberto; iCAP: pressão contínua individualizada da via aérea; CPAP: pressão positiva contínua de via aérea; STD: ventilação padrão; O₂: oxigênio; iPROVE: "Individualized Perioperative Open Lung Ventilatory Strategy"

Figura 3 – Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo PROBESE

PEEP: pressão positiva ao final da expiração; PROBESE: "Protective Intraoperative Ventilation in Obese Patients"

Figura 4 – Fluxograma de inclusão de pacientes no REPEAT



PEEP: pressão positiva ao final da expiração; PROVHILO: “Protective Ventilation During General Anesthesia for Open Abdominal Surgery”; iPROVE: “Individualized Perioperative Open Lung Ventilatory Strategy”; PROBESE: “Protective Intraoperative Ventilation in Obese Patients”.

Tabela 3 – Características demográficas e perioperatórias dos pacientes

	PEEP Alta (n = 1913)	PEEP Baixa (n = 1924)
Idade - anos	55,9 ± 15,6	56,8 ± 15,3
Sexo feminino	1058 / 1910 (55,4)	1046 / 1918 (54,5)
Altura – cm	166 ± 10	166 ± 9
Peso – kg	96,3 ± 31,9	95,0 ± 30,9
Índice de massa corpórea – kg/m ²	34,5 ± 10,7	34,2 ± 10,5
< 30	756 / 1758 (43,0)	783 / 1761 (44,5)
30 – 35	143 / 1758 (8,1)	116 / 1761 (6,6)
≥ 35	859 / 1758 (48,9)	862 / 1761 (48,9)
Pontuação do ARISCAT [‡]	36,9 ± 9,6	37,1 ± 9,7
Intermediário	1604 / 1900 (84,0)	1586 / 1912 (82,5)
Alto	306 / 1900 (16,0)	336 / 1912 (17,5)
Fatores de risco para CPP		
SpO ₂ – %	97 ± 2	97 ± 2
≥ 96	1430 / 1898 (75,3)	1394 / 1905 (73,2)
91 – 95	452 / 1898 (23,8)	497 / 1905 (26,1)
< 91	16 / 1898 (0,8)	14 / 1905 (0,7)
Infecção respiratória dentro do último mês	111 / 1903 (5,8)	94 / 1914 (4,9)
Anemia*	123 / 1720 (7,2)	120 / 1732 (6,9)
Incisão cirúrgica		
Periférica	126 (6,6)	126 (6,5)
Abdominal	1787 (93,4)	1798 (93,5)
Procedimento de emergência	30 (1,6)	28 (1,5)
Classificação de ASA [†]		
I	101 / 1896 (5,3)	108 / 1903 (5,7)
II	972 / 1896 (51,3)	933 / 1903 (49,0)
III	808 / 1896 (42,6)	841 / 1903 (44,2)
IV	14 / 1896 (0,7)	21 / 1903 (1,1)
V	1 / 1896 (0,1)	0 / 1903 (0,0)
Condições coexistentes		
Insuficiência cardíaca	133 / 1902 (7,0)	151 / 1914 (7,9)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	113 / 1912 (5,9)	109 / 1923 (5,7)
Câncer	783 / 1906 (41,1)	817 / 1921 (42,5)
Hemoglobina pré-operatória – g/dl	13,2 ± 2,0	13,2 ± 2,0
Tipo de cirurgia		
Abdominal	1819 / 1911 (95,2)	1821 / 1923 (94,7)

Tabela 3 – Características demográficas e perioperatórias dos pacientes

	PEEP Alta (n = 1913)	PEEP Baixa (n = 1924)
Não-abdominal	92 / 1911 (4,8)	102 / 1923 (5,3)
Procedimento específico		
Bariátrica	557 / 1911 (29,1)	562 / 1923 (29,2)
Bexiga ou urológica	107 / 1911 (5,6)	106 / 1923 (5,5)
Intestinal	21 / 1911 (1,1)	27 / 1923 (1,4)
Colorretal	390 / 1911 (20,4)	384 / 1923 (20,0)
Gástrica	106 / 1911 (5,5)	109 / 1923 (5,7)
Hepática	170 / 1911 (8,9)	149 / 1923 (7,7)
Hérnia	31 / 1911 (1,6)	32 / 1923 (1,7)
Renal	20 / 1911 (1,0)	32 / 1923 (1,7)
Pancreática	110 / 1911 (5,8)	120 / 1923 (6,2)
Ginecológica	91 / 1911 (4,8)	91 / 1923 (4,7)
Cabeça e pescoço	24 / 1911 (1,3)	24 / 1923 (1,2)
Ortopédica	35 / 1911 (1,8)	29 / 1923 (1,5)
Plástica	9 / 1911 (0,5)	23 / 1923 (1,2)
Vascular	35 / 1911 (1,8)	35 / 1923 (1,8)
Outras ginecológicas	10 / 1911 (0,5)	9 / 1923 (0,5)
Outras urológicas	3 / 1911 (0,2)	4 / 1923 (0,2)
Outras	192 / 1911 (10,0)	187 / 1923 (9,7)
Abordagem cirúrgica		
Não-laparoscópica	870 / 1779 (48,9)	874 / 1782 (49,0)
Laparoscópica	909 / 1779 (51,1)	908 / 1782 (51,0)

Os dados são a média \pm desvio padrão, mediana (quartil 25 – 75) ou N (%)

PEEP: pressão positiva ao final da expiração; ARISCAT: "Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia"; ASA: "American Society of Anesthesiology"; CPP: Complicações Pulmonares Pós-operatórias.

‡ A pontuação do ARISCAT estima o risco de CPP, e valores iguais ou superiores a 45 indicam alto risco.

† Os critérios de estado físico da ASA inclui a classificação de saúde normal (1), doença sistêmica leve (2), doença sistêmica severa (3), doença sistêmica grave que é uma ameaça constante à vida (4), e a pessoa moribunda, a qual não é esperado que sobreviva sem a cirurgia (6).

* Definida como hemoglobina \leq 10 g/dL

Tabela 4 – Características demográficas e perioperatórias adicionais dos pacientes

	PEEP alta (n = 1913)	PEEP baixa (n = 1924)
Abordagem com pulmão aberto	479 (25,0)	0 (0,0)
Intervenção protocolar pós-operatória*	479 (25,0)	244 (12,7)
Dia da semana do início da anestesia		
Segunda feira	340 (17,9)	366 (19,1)
Terça feira	460 (24,2)	489 (25,5)
Quarta feira	434 (22,8)	433 (22,6)
Quinta feira	365 (19,2)	330 (17,2)
Sexta feira	262 (13,8)	257 (13,4)
Sábado	11 (0,6)	11 (0,6)
Domingo	31 (1,6)	31 (1,6)
Dia de semana (Segunda a sexta feira)		
Dia de semana (Segunda a sexta feira)	1861 (97,8)	1875 (97,8)
Fim de semana (Sábado a domingo)	42 (2,2)	42 (2,2)
Hora do dia de início da anestesia		
Dia (08:00 até 19:59h)	1340 (93,8)	1353 (94,3)
Noite (20:00 até 07:59h)	89 (6,2)	82 (5,7)

PEEP: pressão positiva ao final da expiração

* Definido como o uso planejado de ventilação não-invasiva no pós-operatório imediato.

Tabela 5 – Características demográficas e perioperatórias dos pacientes segundo o estudo

	PROVHILO		iPROVE		PROBESE	
	PEEP alta (n = 445)	PEEP baixa (n = 449)	PEEP alta (n = 479)	PEEP baixa (n = 488)	PEEP alta (n = 989)	PEEP baixa (n = 987)
Idade - Anos	62,9 ± 13,8	64,6 ± 12,9	64,5 ± 13,1	65,6 ± 12,2	48,6 ± 13,8	48,9 ± 13,4
Sexo feminino	186 (41,8)	194 (43,2)	178 (37,4)	165 (34,2)	694 (70,2)	687 (69,6)
Altura – cm	168 ± 9	168 ± 9	165 ± 9	165 ± 9	166 ± 9	166 ± 10
Peso – kg	72,7 ± 14,4	72,8 ± 14,8	71,7 ± 14,1	71,1 ± 12,6	121,8 ± 24,8	120,1 ± 24,1
Índice de Massa Corpórea – kg/m ²	25,6 ± 4,2	25,7 ± 4,4	26,1 ± 4,0	25,9 ± 3,8	43,8 ± 7,1	43,4 ± 7,1
< 30	379 (85,2)	388 (86,4)	377 (81,2)	395 (83,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
30 – 35	57 (12,8)	42 (9,4)	86 (18,5)	74 (15,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 35	9 (2,0)	19 (4,2)	1 (0,2)	3 (0,6)	989 (100,0)	987 (100,0)
Pontuação ARISCAT [‡]	41,5 ± 8,0	42,6 ± 8,9	31,9 ± 11,9	32,0 ± 11,9	37,2 ± 7,6	37,2 ± 7,1
Intermediário	344 (77,8)	329 (73,6)	369 (78,7)	363 (75,9)	831 (84,0)	830 (84,1)
Alto	98 (22,2)	118 (26,4)	100 (21,3)	115 (24,1)	158 (16,0)	157 (15,9)
Risco alto de CPP						
SpO ₂ – %	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	96 ± 2	96 ± 2
≥ 96	371 (84,3)	369 (82,6)	387 (82,5)	380 (80,7)	672 (67,9)	645 (65,3)
91 – 95	66 (15,0)	75 (16,8)	77 (16,4)	88 (18,7)	309 (31,2)	334 (33,8)
< 91	3 (0,7)	3 (0,7)	5 (1,1)	3 (0,6)	8 (0,8)	8 (0,8)
Infecção respiratória dentro do último mês	24 (5,4)	26 (5,8)	22 (4,7)	12 (2,5)	65 (6,6)	56 (5,7)
Anemia*	47 (10,9)	41 (9,4)	40 (8,5)	57 (11,9)	34 (4,2)	21 (2,6)
Incisão cirúrgica						
Periférica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	126 (12,7)	126 (12,8)
Abdominal	445 (100,0)	449 (100,0)	479 (100,0)	488 (100,0)	863 (87,3)	861 (87,2)

Tabela 5 – Características demográficas e perioperatórias dos pacientes segundo o estudo

	PROVHILO		iPROVE		PROBESE	
	PEEP alta (n = 445)	PEEP baixa (n = 449)	PEEP alta (n = 479)	PEEP baixa (n = 488)	PEEP alta (n = 989)	PEEP baixa (n = 987)
Procedimento de emergência	9 (2,0)	8 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (2,1)	20 (2,0)
Classificação de ASA [†]						
I	55 (12,4)	54 (12,1)	31 (6,6)	30 (6,3)	15 (1,5)	24 (2,5)
II	244 (54,8)	232 (51,8)	256 (54,4)	243 (50,7)	472 (48,2)	458 (46,9)
III	142 (31,9)	154 (34,4)	180 (38,2)	200 (41,8)	486 (49,6)	487 (49,9)
IV	3 (0,7)	8 (1,8)	4 (0,8)	6 (1,3)	7 (0,7)	7 (0,7)
V	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Condições coexistentes						
Insuficiência cardíaca	90 (20,7)	102 (23,2)	16 (3,3)	20 (4,1)	27 (2,7)	29 (2,9)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	37 (8,3)	30 (6,7)	24 (5,0)	24 (4,9)	52 (5,3)	55 (5,6)
Câncer	266 (60,3)	280 (62,5)	407 (85,0)	412 (84,4)	110 (11,1)	125 (12,7)
Hemoglobina pré-operatória – g/dL	13,1 ± 2,1	13,0 ± 2,2	13,1 ± 5,5	13,1 ± 6,4	13,6 ± 1,9	13,7 ± 1,9
Tipo de cirurgia						
Abdominal	445 (100,0)	449 (100,0)	479 (100,0)	488 (100,0)	895 (90,7)	884 (89,7)
Não abdominal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	92 (9,3)	102 (10,3)
Procedimento específico						
Bariátrico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	557 (56,4)	562 (57,0)
Bexiga ou urológico	56 (12,6)	56 (12,5)	32 (6,7)	31 (6,4)	19 (1,9)	19 (1,9)
Intestinal	7 (1,6)	15 (3,3)	4 (0,8)	6 (1,2)	10 (1,0)	6 (0,6)
Colorretal	150 (33,7)	147 (32,7)	207 (43,2)	205 (42,0)	33 (3,3)	32 (3,2)
Gástrico	42 (9,4)	44 (9,8)	45 (9,4)	47 (9,6)	19 (1,9)	18 (1,8)

Tabela 5 – Características demográficas e perioperatórias dos pacientes segundo o estudo

	PROVHILO		iPROVE		PROBESE	
	PEEP alta (n = 445)	PEEP baixa (n = 449)	PEEP alta (n = 479)	PEEP baixa (n = 488)	PEEP alta (n = 989)	PEEP baixa (n = 987)
Hepático	46 (10,3)	44 (9,8)	76 (15,9)	67 (13,7)	48 (4,9)	38 (3,9)
Hérnia	2 (0,4)	4 (0,9)	8 (1,7)	5 (1,0)	21 (2,1)	23 (2,3)
Renal	10 (2,2)	12 (2,7)	7 (1,5)	20 (4,1)	3 (0,3)	0 (0,0)
Pancreático	61 (13,7)	62 (13,8)	43 (9,0)	48 (9,8)	6 (0,6)	10 (1,0)
Ginecológico	21 (4,7)	23 (5,1)	8 (1,7)	15 (3,1)	62 (6,3)	53 (5,4)
Cabeça e pescoço	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (2,4)	24 (2,4)
Ortopédico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (3,5)	29 (2,9)
Plástica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (0,9)	23 (2,3)
Vascular	16 (3,6)	18 (4,0)	10 (2,1)	7 (1,4)	9 (0,9)	10 (1,0)
Ginecológica outra	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (1,0)	9 (0,9)
Urológica outra	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)	4 (0,4)
Outros	34 (7,6)	24 (5,3)	39 (8,1)	37 (7,6)	119 (12,1)	126 (12,8)
Abordagem cirúrgica						
Não-laparoscópica	445 (100,0)	449 (100,0)	263 (59,8)	262 (58,4)	162 (18,1)	163 (18,4)
Laparoscópica	0 (0,0)	0 (0,0)	177 (40,2)	187 (41,6)	732 (81,9)	721 (81,6)
Abordagem com pulmão aberto	0 (0,0)	0 (0,0)	479 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Intervenção pós-operatória protocolar**	0 (0,0)	0 (0,0)	479 (100,0)	244 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dia da semana de início da anestesia						
Segunda feira	74 (16,6)	92 (20,5)	88 (18,7)	103 (21,4)	178 (18,0)	171 (17,3)
Terça feira	93 (20,9)	85 (18,9)	109 (23,2)	118 (24,5)	258 (26,1)	286 (29,0)
Quarta feira	103 (23,1)	105 (23,4)	84 (17,9)	91 (18,9)	247 (25,0)	237 (24,0)

Tabela 5 – Características demográficas e perioperatórias dos pacientes segundo o estudo

	PROVHILO		iPROVE		PROBESE	
	PEEP alta (n = 445)	PEEP baixa (n = 449)	PEEP alta (n = 479)	PEEP baixa (n = 488)	PEEP alta (n = 989)	PEEP baixa (n = 987)
Quinta feira	106 (23,8)	87 (19,4)	101 (21,5)	99 (20,6)	158 (16,0)	144 (14,6)
Sexta feira	68 (15,3)	79 (17,6)	79 (16,8)	64 (13,3)	115 (11,6)	114 (11,6)
Sábado	1 (0,2)	1 (0,2)	5 (1,1)	2 (0,4)	5 (0,5)	8 (0,8)
Domingo	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,9)	4 (0,8)	27 (2,7)	27 (2,7)
Dia da semana (Segunda a sexta)	444 (99,8)	448 (99,8)	461 (98,1)	475 (98,8)	956 (96,8)	952 (96,5)
Fim de semana (Sábado a domingo)	1 (0,2)	1 (0,2)	9 (1,9)	6 (1,2)	32 (3,2)	35 (3,5)
Hora do dia de início da anestesia						
Dia (08:00 até 19:59h)	424 (95,3)	432 (96,2)	---	---	916 (93,1)	921 (93,4)
Noite (20:00 até 07:59h)	21 (4,7)	17 (3,8)	---	---	68 (6,9)	65 (6,6)

Os dados são a média ± desvio padrão, mediana (quartil 25 – 75) ou N (%)

PEEP: pressão positiva ao final da expiração; ARISCAT: "Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia"; ASA: "American Society of Anesthesiology"; CPP: Complicações Pulmonares Pós-operatórias.

‡ A pontuação do ARISCAT estima o risco de CPP, e valores iguais ou superiores a 45 indicam alto risco.

† Os critérios de estado físico da ASA inclui a classificação de saúde normal (1), doença sistêmica leve (2), doença sistêmica severa (3), doença sistêmica grave que é uma ameaça constante à vida (4), e a pessoa moribunda, a qual não é esperado que sobreviva sem a cirurgia (6).

* Definida como hemoglobina ≤ 10 g/dL.

** Definido como o uso planejado de ventilação não-invasiva no pós-operatório imediato.

4.2 Procedimentos e ventilação intraoperatória

As variáveis intraoperatórias e ventilatórias são mostradas na **Tabela 6**. Os volumes correntes foram discretamente maiores no grupo com PEEP alta em comparação com o grupo PEEP baixo, mas essa diferença não foi clinicamente significativa. Os níveis de PEEP foram maiores no grupo de PEEP alta, assim como a pressão de pico. A pressão de distensão foi menor no grupo PEEP alta em comparação ao grupo PEEP baixa (**Figura 5**). No grupo PEEP alta, as manobras de recrutamento alveolar foram realizadas em 1.885 pacientes (98,5%) após a intubação, em 1.329 pacientes (69,5%) durante a primeira hora de cirurgia e em 1.402 pacientes (73,3%) na última hora de cirurgia. No grupo de PEEP baixa, as manobras de recrutamento alveolar foram aplicadas em menos de 0,5% dos pacientes como manobra de resgate. No grupo PEEP alta, a FiO_2 foi menor e a SpO_2 maior (**Figura 6**). A frequência cardíaca e a pressão arterial média durante o procedimento cirúrgico foram semelhantes (**Figura 7**). Entre outras características intraoperatórias, as únicas diferenças foram uma maior incidência de curarização residual clinicamente diagnosticada e uma maior duração da anestesia no grupo PEEP alta.

Tabela 6 – Características Intraoperatórias e da Ventilação dos Pacientes Incluídos

	PEEP Alto (n = 1913)	PEEP Baixo (n = 1924)	Diferença Absoluta ^a (95% CI)	Valor de <i>p</i>
Volume corrente – mL/kg				
Após a indução	7,6 ± 1,3	7,6 ± 0,9	0,03 (-0,04 a 0,09)	0,41
Primeira hora	7,7 ± 1,3	7,6 ± 0,7	0,07 (0,01 a 0,13)	0,02
Última hora	7,7 ± 1,5	7,6 ± 0,8	0,09 (0,02 a 0,16)	0,009
PEEP – cmH ₂ O				
Após a indução	10,7 ± 3,3	3,2 ± 1,7	7,51 (7,37 a 7,66)	< 0,001
Primeira hora	11,5 ± 2,0	3,8 ± 1,8	7,73 (7,62 a 7,84)	< 0,001
Última hora	11,5 ± 2,2	3,8 ± 1,9	7,72 (7,60 a 7,84)	< 0,001
Manobras de recrutamento alveolar*				
Após a indução	1885 (98,5)	6 (0,3)	98,20 (97,62 a 98,75) ^b	< 0,001
Primeira hora	1329 (69,5)	8 (0,4)	69,12 (67,51 a 70,74) ^b	< 0,001
Última hora	1402 (73,3)	7 (0,4)	72,96 (71,48 a 74,44) ^b	< 0,001
Número – mediana (IQR)	3 (1 – 4)	0 (0 – 0)	3,18 (3,11 a 3,25)	< 0,001
Pressão de pico – cmH ₂ O				
Após a indução	23,3 ± 5,7	20,9 ± 6,1	2,33 (2,02 a 2,63)	< 0,001
Primeira hora	26,2 ± 5,6	23,4 ± 6,8	2,81 (2,49 a 3,12)	< 0,001
Última hora	25,6 ± 5,4	22,7 ± 6,5	2,88 (2,58 a 3,18)	< 0,001
Pressão de distensão [‡] – cmH ₂ O				
Após a indução	11,3 ± 4,6	15,4 ± 5,1	-4,15 (-4,57 a -3,73)	< 0,001
Primeira hora	11,8 ± 4,5	16,4 ± 5,7	-4,68 (-5,03 a -4,33)	< 0,001
Última hora	11,0 ± 4,8	15,4 ± 5,7	-4,46 (-4,80 a -4,11)	< 0,001
Frequência respiratória – irpm				
Após a indução	12,9 ± 2,7	13,2 ± 2,6	-0,29 (-0,42 a -0,17)	< 0,001
Primeira hora	14,0 ± 3,5	14,2 ± 3,5	-0,19 (-0,33 a -0,05)	0,007
Última hora	14,8 ± 4,0	15,0 ± 4,1	-0,19 (-0,35 a -0,02)	0,02
FiO ₂ – %				
Após a indução	64,4 ± 21,9	63,7 ± 21,3	0,83 (-0,02 a 1,68)	0,05
Primeira hora	53,7 ± 16,9	55,3 ± 16,9	-1,59 (-2,13 a -1,05)	< 0,001
Última hora	54,0 ± 17,6	56,5 ± 18,3	-2,60 (-3,24 a -1,95)	< 0,001
SpO ₂ – %				
Após a indução	98,7 ± 1,7	98,2 ± 2,4	0,46 (0,34 a 0,58)	< 0,001
Primeira hora	98,6 ± 1,7	97,7 ± 2,4	0,86 (0,75 a 0,97)	< 0,001
Última hora	98,8 ± 2,1	98,2 ± 2,2	0,65 (0,53 a 0,77)	< 0,001
etCO ₂ – mmHg				
Após a indução	37,1 ± 5,2	36,9 ± 4,8	0,19 (-0,12 a 0,50)	0,23
Primeira hora	38,8 ± 5,0	38,1 ± 5,0	0,70 (0,43 a 0,96)	< 0,001

Tabela 6 – Características Intraoperatórias e da Ventilação dos Pacientes Incluídos

	PEEP Alto (n = 1913)	PEEP Baixo (n = 1924)	Diferença Absoluta ^a (95% CI)	Valor de <i>p</i>
Última hora	39,6 ± 5,6	38,9 ± 5,4	0,66 (0,36 a 0,95)	< 0,001
Frequência cardíaca – bpm				
Após a indução	75,2 ± 15,7	74,3 ± 14,5	0,87 (-0,16 a 1,89)	0,10
Primeira hora	71,5 ± 13,8	71,3 ± 14,1	0,31 (-0,61 a 1,24)	0,51
Última hora	73,0 ± 13,4	73,4 ± 13,5	-0,36 (-1,30 a 0,57)	0,44
Pressão arterial média – mmHg				
Após a indução	83,0 ± 18,3	81,8 ± 16,8	1,28 (0, a 2,37)	0,02
Primeira hora	81,4 ± 14,4	81,0 ± 14,5	0,40 (-0,49 a 1,29)	0,38
Última hora	79,7 ± 13,3	80,0 ± 13,4	-0,26 (-1,07 a 0,55)	0,53
Tipo de anestesia				
Venosa total	204 / 1912 (10,7)	213 / 1922 (11,1)	0,30 (-1,37 a 1,97) ^{b,c}	0,72
Balanceada	1708 / 1912 (89,3)	1709 / 1922 (88,9)		
Analgesia epidural	581 / 1911 (30,4)	560 / 1921 (29,2)	0,95 (-1,27 a 3,18) ^b	0,40
Bloqueador neuromuscular				
Monitorização	921 / 1896 (48,6)	917 / 1907 (48,1)	0,55 (-1,47 a 2,58) ^b	0,59
Curarização residual	309 / 837 (36,9)	273 / 847 (32,2)	4,59 (1,64 a 7,55) ^b	0,002
Total de fluídos – mL	2000 (1300 – 3000)	2000 (1250 – 2866)	91,14 (9,39 a 172,92)	0,03
Cristalóides	2000 (1200 – 2500)	1800 (1075 – 2500)	60,53 (-9,97 a 131,05)	0,09
Colóides sintéticos	0 (0 – 500)	0 (0 – 312)	19,82 (-2,84 a 42,47)	0,09
Débito urinário - mL	200 (100 – 400)	200 (100 – 410)	-28,19 (-49,83 a -6,55)	0,01
Transfusão de hemocomponente	146 / 1913 (7,6)	169 / 1924 (8,8)	-1,10 (-2,76 a 0,56) ^b	0,19
Concentrado de hemácias	81 / 1433 (5,7)	107 / 1436 (7,5)	-1,75 (-3,45 a -0,05) ^b	0,04
Plasma fresco congelado	35 / 1433 (2,4)	41 / 1436 (2,9)	-0,43 (-1,53 a 0,68) ^b	0,45
Plaquetas	5 / 1433 (0,3)	12 / 1436 (0,8)	-0,48 (-1,04 a 0,07) ^b	0,09
Perda sanguínea – mL	150 (50 – 350)	150 (50 – 300)	8,83 (-34,40 a 52,11)	0,69
Duração da cirurgia – minutos	179 (128 – 240)	180 (128 – 231)	5,05 (0,03 a 10,07)	0,05
Duração da anestesia – minutos	210 (160 – 300)	210 (160 – 280)	6,71 (0,70 a 12,73)	0,03

Os dados são a média ± desvio padrão, mediana (quartil 25 – 75) ou N (%)

PEEP: pressão positiva ao final da expiração; FiO₂: fração inspirada de O₂; SpO₂: oximetria de pulso; etCO₂: dióxido de carbono expirado

^a a menos que quando indicado, a diferença absoluta é a diferença média calculada a partir de um modelo linear de efeito misto com ensaios como efeito fixo e locais como efeito aleatório

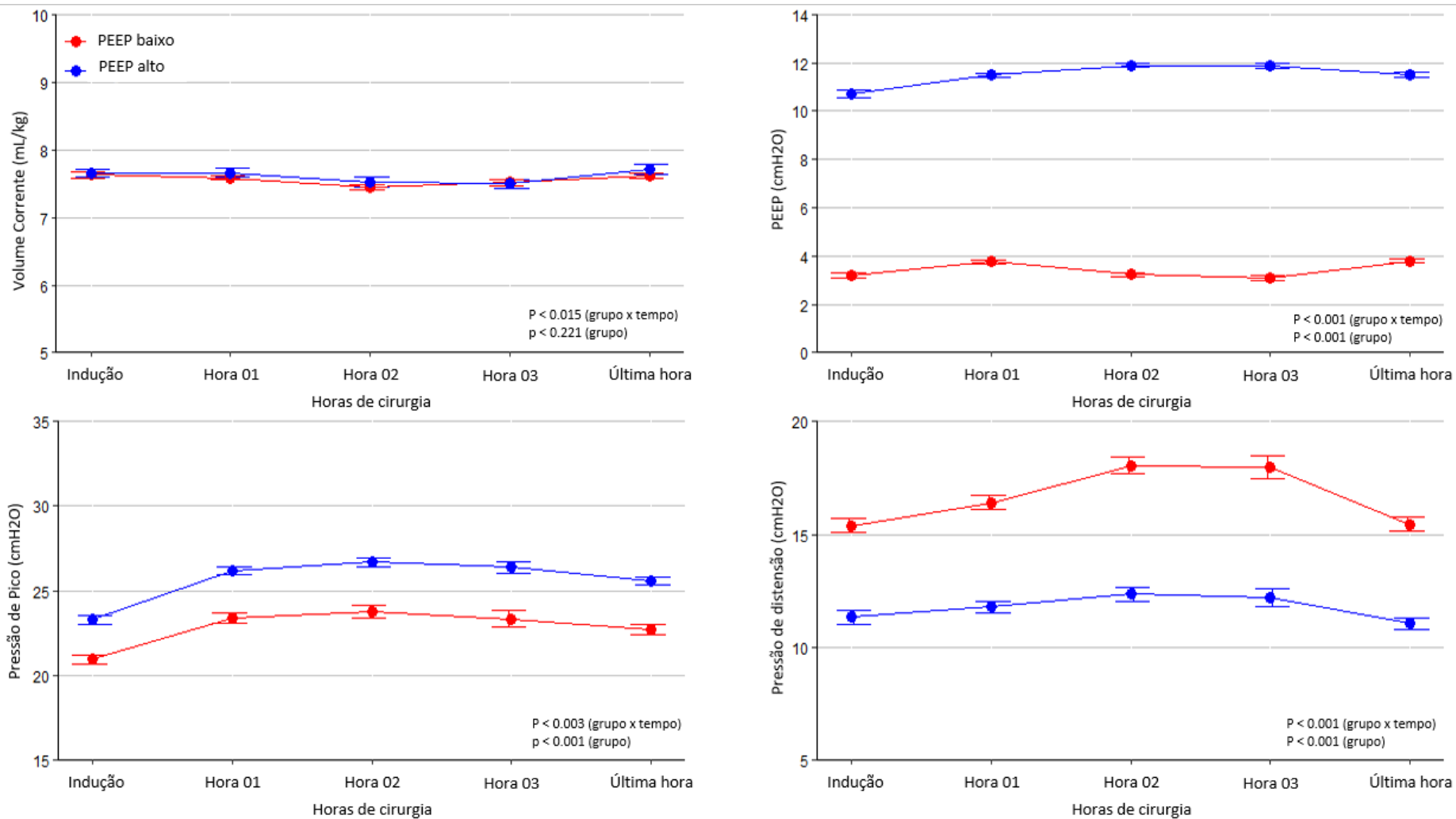
^b a diferença absoluta é a diferença de risco calculada a partir de um modelo linear generalizado de efeito misto considerando uma distribuição binomial com um link de identidade e com ensaios como efeito fixo como efeito aleatório

^c calculado como a diferença no uso de anestesia balanceada

* qualquer recrutamento alveolar durante a cirurgia. No iPROVE, o protocolo exigia apenas uma manobra de recrutamento alveolar após a intubação

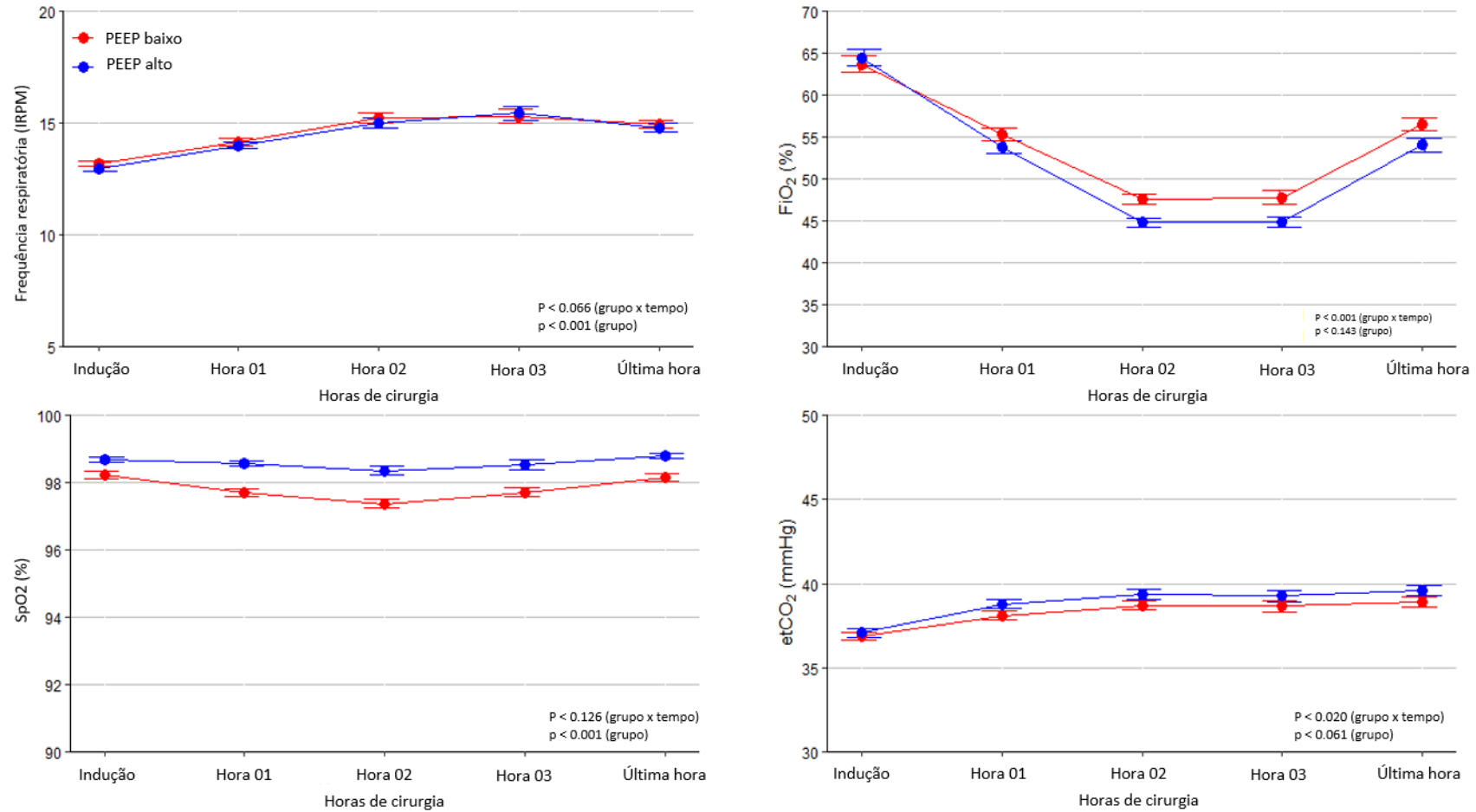
† pressão de distensão calculada como pressão de platô – PEEP

Figura 5 – Volume corrente, PEEP, pressão de pico e pressão de distensão no período intraoperatório



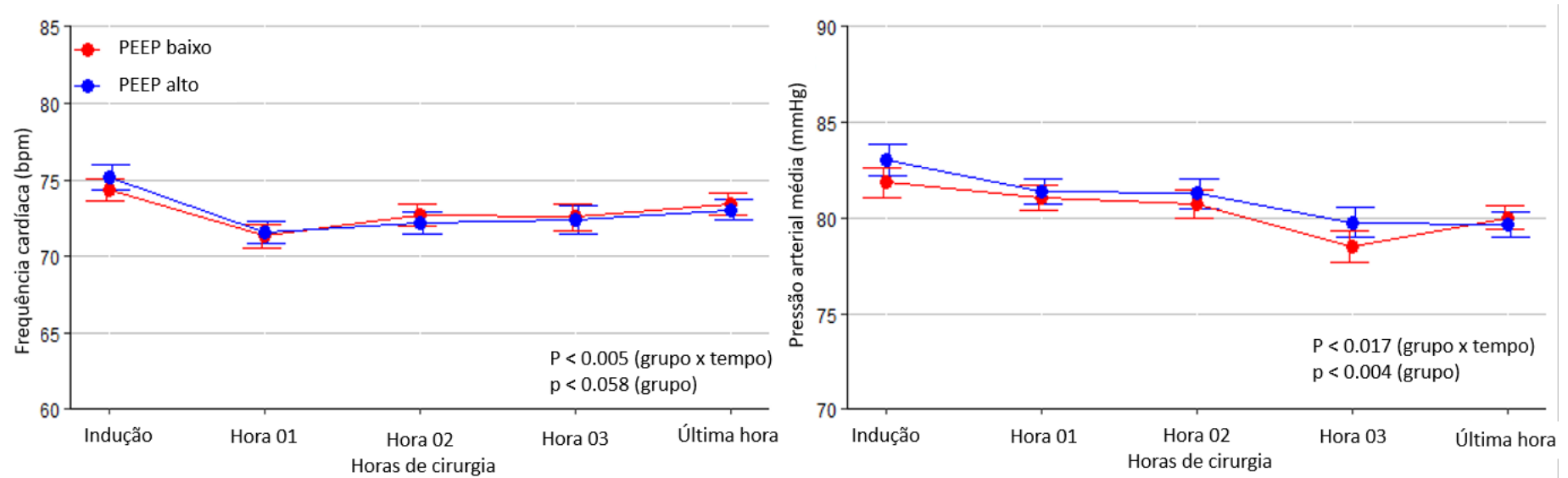
PEEP: pressão positiva ao final da expiração; Pressão de distensão calculada como platô – PEEP. Valor de p de modelos misto com intercepto randômico para centros e pacientes e com o estudo, grupo de tratamento, tempo e a interação de grupo x tempo inseridos como efeitos fixos. Os valores de p para grupo de randomização refletem o teste geral para a diferença entre os grupos ao longo do tempo e os valores de p para a interação grupo x tempo avaliam se a mudança ao longo do tempo difere por grupo de tratamento

Figura 6 – Frequência respiratória, FiO₂, SpO₂ e etCO₂ durante o período intraoperatório



Valor de p de modelos misto com intercepto randômico para centros e pacientes e com o estudo, grupo de tratamento, tempo e a interação de grupo x tempo inseridos como efeitos fixos. Os valores de p para grupo de randomização refletem o teste geral para a diferença entre os grupos ao longo do tempo e os valores de p para a interação grupo x tempo avaliam se a mudança ao longo do tempo difere por grupo de tratamento.

Figura 7 – Frequência cardíaca e pressão arterial média durante o período intraoperatório



Valor de p de modelos misto com intercepto randômico para centros e pacientes e com o estudo, grupo de tratamento, tempo e a interação de grupo x tempo inseridos como efeitos fixos. Os valores de p para grupo de randomização refletem o teste geral para a diferença entre os grupos ao longo do tempo e os valores de p para a interação grupo x tempo avaliam se a mudança ao longo do tempo difere por grupo de tratamento.

4.3 Desfecho primário

Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que desenvolveram uma ou mais CPP nos primeiros sete dias de pós-operatório; complicações ocorreram em 562 pacientes (29,5%) no grupo de PEEP alta e em 620 pacientes (32,3%) no grupo de PEEP baixa (razão de chances: 0,87 [95% de IC, 0,75 a 1,01]; $p = 0,06$) (**Tabela 7**). É importante ressaltar que 93% das complicações pós-operatórias ocorreram nos primeiros três dias de pós-operatório. Os resultados da heterogeneidade de efeito nos desfechos primários e secundários de acordo com os estudos incluídos estão apresentados na coluna representada pelo “valor de p^a ”.

Tabela 7 – Desfechos Primários e Secundários*

	PEEP alta (n = 1913)	PEEP baixa (n = 1924)	Efeito Não Ajustado		
			Efeito estimado (95% CI)	Valor de p (Geral)	Valor de p ^α (Estudos)
Desfecho primário					
Complicações pulmonares pós-operatórias	562 / 1905 (29,5)	620 / 1918 (32,3)	0,87 (0,75 a 1,01) ^{€,**}	0,06	0,14
Insuficiência respiratória leve	339 / 1904 (17,8)	377 / 1918 (19,7)	0,88 (0,74 a 1,04) [€]	0,13	0,03
Insuficiência respiratória grave	130 / 1904 (6,8)	140 / 1918 (7,3)	0,93 (0,72 a 1,20) [€]	0,55	0,54
Síndrome do desconforto respiratório agudo	17 / 1905 (0,9)	22 / 1919 (1,1)	0,81 (0,42 a 1,54) [€]	0,51	0,61
Infecção pulmonar	83 / 1905 (4,4)	83 / 1919 (4,3)	1,03 (0,74 a 1,43) [€]	0,88	0,42
Derrame pleural	174 / 1905 (9,1)	174 / 1919 (9,1)	1,05 (0,83 a 1,33) [€]	0,70	0,69
Atelectasia	190 / 1905 (10,0)	236 / 1919 (12,3)	0,79 (0,63 a 0,99) [€]	0,04	0,40
Pneumotórax	12 / 1905 (0,6)	11 / 1919 (0,6)	1,05 (0,46 a 2,42) [€]	0,91	0,08
Broncoespasmo	29 / 1904 (1,5)	33 / 1918 (1,7)	0,89 (0,53 a 1,50) [€]	0,67	0,64
Desfechos secundários					
Complicações pulmonares pós-operatórias	396 / 1905 (20,8)	450 / 1918 (23,5)	0,85 (0,72 a 1,00) [€]	0,05	0,78
Complicações extra-pulmonares	284 / 1905 (14,9)	285 / 1919 (14,9)	0,99 (0,82 a 1,20)	0,96	0,44
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica	187 / 1905 (9,8)	188 / 1919 (9,8)	1,00 (0,80 a 1,25) [€]	0,99	0,58
Sepse	60 / 1905 (3,1)	71 / 1919 (3,7)	0,86 (0,61 a 1,23) [€]	0,42	0,22
Choque séptico	24 / 1905 (1,3)	29 / 1919 (1,5)	0,84 (0,48 a 1,45) [€]	0,53	0,75
Lesão renal aguda	118 / 1905 (6,2)	137 / 1920 (7,1)	0,87 (0,66 a 1,13) [€]	0,30	0,51
Complicações pós-operatórias graves	464 / 1905 (24,4)	516 / 1919 (26,9)	0,87 (0,75 a 1,02) [€]	0,10	0,90
Evento adverso intraoperatório					

Tabela 7 – Desfechos Primários e Secundários*

	PEEP alta (n = 1913)	PEEP baixa (n = 1924)	Efeito Não Ajustado		
			Efeito estimado (95% CI)	Valor de p (Geral)	Valor de p ^α (Estudos)
Hipotensão	784 (41,0)	579 (30,1)	1,87 (1,60 a 2,17) [€]	< 0,001	0,03
Resgate para dessaturação	87 (4,5)	216 (11,2)	0,34 (0,26 a 0,45) [€]	< 0,001	0,03
Necessidade de droga vasoativa	1030 / 1903 (54,1)	936 / 1915 (48,9)	1,40 (1,19 a 1,65) [€]	< 0,001	0,03
Admissão não programada na UTI	167 / 1895 (8,8)	156 / 1908 (8,2)	1,15 (0,87 a 1,53) [€]	0,33	0,90
Tempo de internação hospitalar – dias	9,0 ± 10,8	9,1 ± 11,4	-0,00 (-0,03 a 0,03) [£]	0,96	0,005
Mediana (IQR)	6 (3 – 10)	6 (3 – 10)			
Mortalidade					
7 dias	7 / 1899 (0,4)	5 / 1909 (0,3)	1,40 (0,45 a 4,44) ^β	0,56	0,10
Hospitalar	26 / 1899 (1,4)	21 / 1908 (1,1)	1,25 (0,70 a 2,23) [€]	0,45	0,63

PEEP: pressão positiva ao final da expiração; SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo; UTI: unidade de terapia intensiva

* Todos os modelos são modelos de efeitos mistos com local como efeito aleatório e ensaio como efeito fixo

** Coeficiente de correlação intraclasse ajustado e coeficiente de correlação intraclasse de condição de 0,239 e 0,238, respectivamente

^α Valor estimado de p estimado a partir de um termo de interação fixo entre tratamento e estudo no modelo (avaliação da heterogeneidade de efeito de acordo com os estudos incluídos).

[€] A estimativa do efeito é a razão de chances. Intervalos de confiança de 95% e valores de p calculados com modelos de regressão logística de efeito misto com local como efeito aleatório e teste como efeito fixo

[£] A estimativa do efeito é a diferença média. Intervalo de confiança de 95% e valores de p calculados com um modelo de regressão linear generalizada de efeito misto, considerando uma distribuição Gaussiana inversa com o local como efeito aleatório e teste como um efeito fixo

^β A estimativa do efeito é a razão de risco. Intervalos de confiança de 95% e valores de p calculados com um modelo de risco proporcional de Cox (fragilidade compartilhada) com o local como efeito aleatório e teste como um efeito fixo.

Não houve interação com relação ao efeito do tratamento entre os estudos. Entre os oito componentes do desfecho composto, apenas a atelectasia ocorreu com menos frequência no grupo PEEP alta (razão de chances, 0,79 [IC de 95%. 0,63 a 0,99]; $p = 0,039$). Na análise de sensibilidade, após ajuste para fatores de confusão, não houve diferença no risco para CPP entre os grupos (**Tabela 8**). Análises de sensibilidade adicionais para o desfecho primário são mostradas na **Figura 8**.

Tabela 8 – Desfechos primários e secundários sob análise ajustada*

	PEEP alta (n = 1913)	PEEP baixa (n = 1924)	Efeito ajustado**	
			Efeito estimado (95% IC)	Valor de p (Geral)
Desfecho primário				
Complicações pulmonares pós-operatórias	562 / 1905 (29,5)	620 / 1918 (32,3)	0,88 (0,75 a 1,03) [€]	0,12
Falência respiratória leve	339 / 1904 (17,8)	377 / 1918 (19,7)	0,89 (0,74 a 1,07) [€]	0,22
Falência respiratória severa	130 / 1904 (6,8)	140 / 1918 (7,3)	0,90 (0,69 a 1,18) [€]	0,45
Síndrome do desconforto respiratório agudo grave	17 / 1905 (0,9)	22 / 1919 (1,1)	0,82 (0,42 a 1,61) [€]	0,56
Infecção pulmonar	83 / 1905 (4,4)	83 / 1919 (4,3)	1,09 (0,77 a 1,53) [€]	0,64
Derrame pleural	174 / 1905 (9,1)	174 / 1919 (9,1)	1,07 (0,84 a 1,37) [€]	0,60
Atelectasia	190 / 1905 (10,0)	236 / 1919 (12,3)	0,80 (0,64 a 1,02) [€]	0,07
Pneumotórax	12 / 1905 (0,6)	11 / 1919 (0,6)	1,16 (0,49 a 2,74) [€]	0,73
Broncoespasmo	29 / 1904 (1,5)	33 / 1918 (1,7)	0,84 (0,49 a 1,43) [€]	0,52
Desfecho secundário				
Complicações pulmonares pós operatórias severas	396 / 1905 (20,8)	450 / 1918 (23,5)	0,86 (0,72 a 1,02) [€]	0,08
Complicações extrapulmonares	284 / 1905 (14,9)	285 / 1919 (14,9)	1,04 (0,85 a 1,27)	0,70
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica	187 / 1905 (9,8)	188 / 1919 (9,8)	1,02 (0,81 a 1,30) [€]	0,85
Sepse	60 / 1905 (3,1)	71 / 1919 (3,7)	0,91 (0,63 a 1,31) [€]	0,61
Choque séptico	24 / 1905 (1,3)	29 / 1919 (1,5)	0,82 (0,47 a 1,44) [€]	0,49
Insuficiência renal aguda	118 / 1905 (6,2)	137 / 1920 (7,1)	0,91 (0,69 a 1,19) [€]	0,48
Complicações pós-operatórias graves	464 / 1905 (24,4)	516 / 1919 (26,9)	0,89 (0,76 a 1,06) [€]	0,19
Evento adverso intraoperatório				

Tabela 8 – Desfechos primários e secundários sob análise ajustada*

	PEEP alta (n = 1913)	PEEP baixa (n = 1924)	Efeito ajustado**	
			Efeito estimado (95% IC)	Valor de p (Geral)
Hipotensão	784 (41,0)	579 (30,1)	1,95 (1,66 a 2,30) [€]	< 0.001
Resgate para dessaturação	87 (4,5)	216 (11,2)	0,32 (0,24 a 0,43) [€]	< 0.001
Necessidade de Drogas vasoativas	1030 / 1903 (54,1)	936 / 1915 (48,9)	1,49 (1,24 a 1,77) [€]	< 0.001
Admissão não planejada em UTI	167 / 1895 (8,8)	156 / 1908 (8,2)	1,21 (0,90 a 1,63) [€]	0,21
Duração da internação hospitalar – dias	9,0 ± 10,8	9,1 ± 11,4	0,00 (-0,03 a 0,03) [£]	0,88
Mediana (IQR)	6 (3 – 10)	6 (3 – 10)		
Mortalidade				
Em 7 dias	7 / 1899 (0,4)	5 / 1909 (0,3)	1,71 (0,50 a 5,90) ^β	0,40
Hospitalar	26 / 1899 (1,4)	21 / 1908 (1,1)	1,23 (0,67 a 2,26) [€]	0,51

PEEP: pressão positiva ao final da expiração; SDR: Síndrome do desconforto respiratório agudo; UTI: unidade de terapia intensiva

* Todos os modelos são modelos de efeitos mistos com local como efeito aleatório e ensaio como efeito fixo

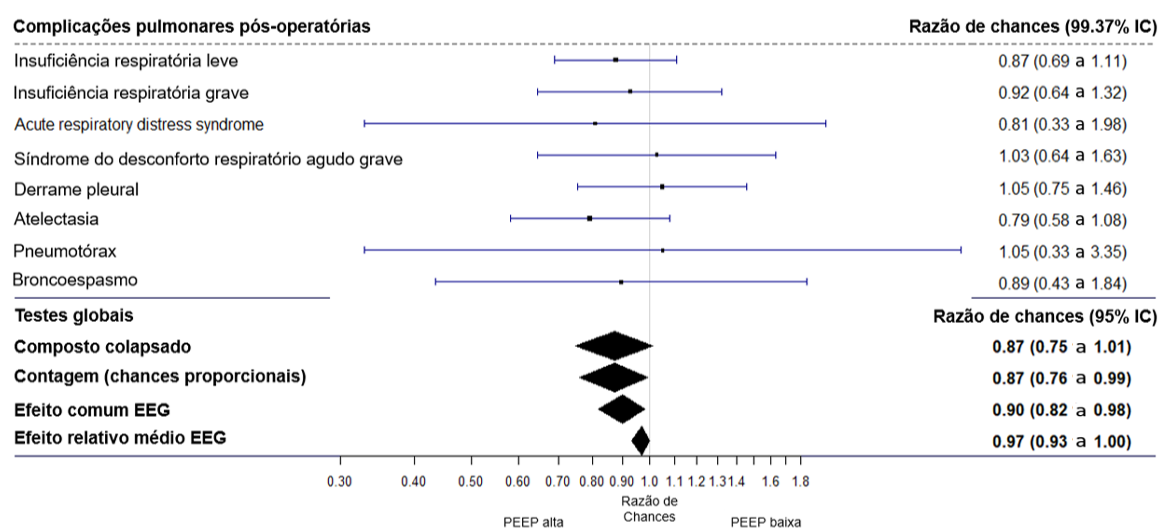
** Coeficiente de correlação intraclassa ajustado e coeficiente de correlação intraclassa de condição de 0,239 e 0,238, respectivamente

^α Valor estimado de p estimado a partir de um termo de interação fixo entre tratamento e ensaio no modelo (avaliação da heterogeneidade de efeito de acordo com os estudos incluídos).

[€] A estimativa do efeito é a razão de chances. Intervalos de confiança de 95% e valores de p calculados com modelos de regressão logística de efeito misto com local como efeito aleatório e teste como efeito fixo

[£] A estimativa do efeito é a diferença média. Intervalo de confiança de 95% e valores de p calculados com um modelo de regressão linear generalizada de efeito misto, considerando uma distribuição Gaussiana inversa com o local como efeito aleatório e teste como um efeito fixo

^β A estimativa do efeito é a razão de risco. Intervalos de confiança de 95% e valores de p calculados com um modelo de risco proporcional de Cox (fragilidade compartilhada) com o local como efeito aleatório e teste como um efeito fixo.

Figura 8 – Resultado da análise de sensibilidade para o desfecho primário

IC: intervalo de confiança; PEEP: pressão positiva ao final da expiração; EEG: equação de estimativa generalizada

4.4 Desfechos secundários

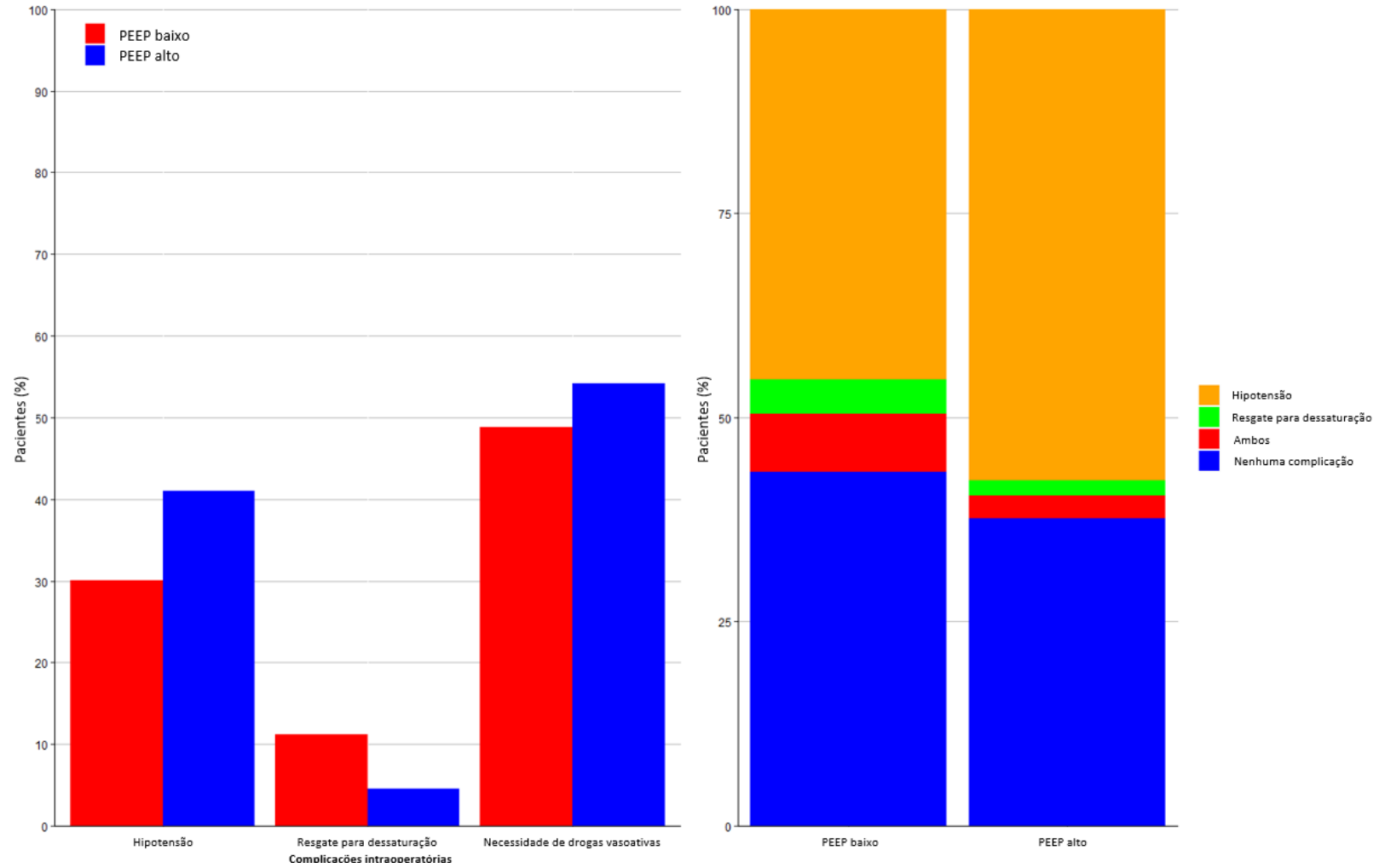
A ocorrência de CPP graves, complicações pós-operatórias graves, admissão inesperada na UTI, tempo de internação hospitalar, mortalidade em 7 dias e hospitalar foram semelhantes entre os grupos (**Tabelas 7 e 8**). O resgate intraoperatório para dessaturação foi menos frequentemente necessário no grupo PEEP alta, enquanto a hipotensão e a necessidade de drogas vasoativas ocorreram mais frequentemente no grupo PEEP alta (**Tabela 7 e Figura 9**). Os valores de p após o ajuste para comparações múltiplas são mostrados na **Tabela 9** e apenas as complicações intraoperatórias permaneceram significativamente diferentes entre os grupos.

Tabela 9 – Valor de p ajustado para os desfechos secundários

Desfechos secundários	Valor de p não ajustado	Valor de p ajustado*
Hipotensão	< 0,0001	< 0,0001
Resgate para dessaturação	< 0,0001	< 0,0001
Necessidade de Drogas vasoativas	< 0,0001	< 0,001
Complicações pulmonares pós-operatórias severas	0,054	0,598
Complicações pós-operatórias graves	0,097	0,972
Insuficiência renal aguda	0,297	1,000
Admissão não planejada em UTI	0,332	1,000
Sepse	0,423	1,000
Mortalidade hospitalar	0,452	1,000
Choque séptico	0,532	1,000
Mortalidade em 7 dias	0,558	1,000
Duração da internação hospitalar	0,956	1,000
Complicações extra-pulmonares	0,962	1,000
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica	0,988	1,000

UTI: Unidade de terapia intensiva

* Foi aplicada a correção de Holm–Bonferroni para controlar a taxa de erro dos valores de *p* para todos os 14 desfechos secundários

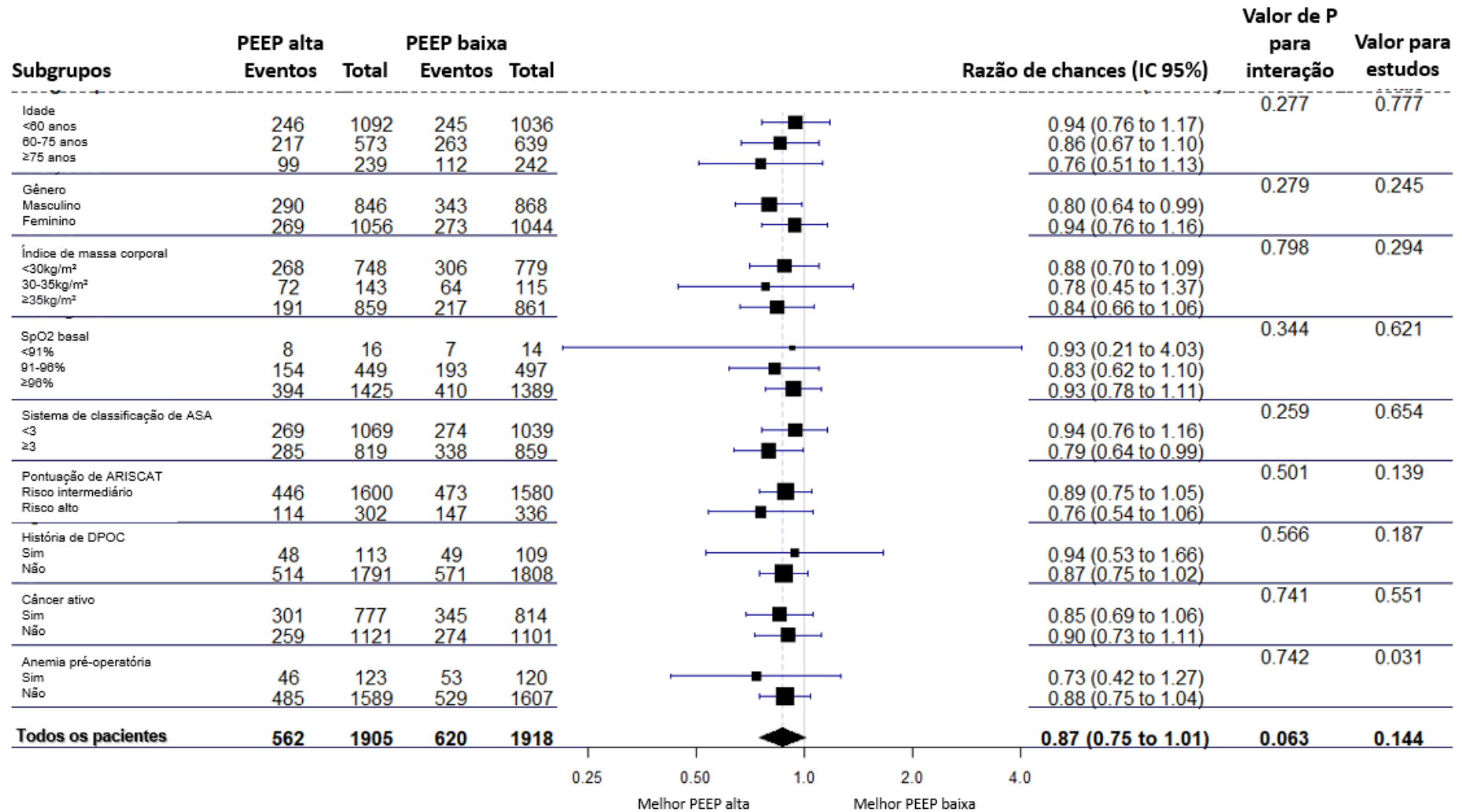
Figura 9 – Incidência de complicações intraoperatórias

4.5 Análise de subgrupo

Das nove características pré-especificadas do paciente avaliadas em análises de subgrupos, nenhuma teve interações significativas com o grupo de tratamento (**Figura 10**). Particularmente, não houve evidência estatisticamente significativa de benefício da PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar em pacientes que apresentavam maior risco de CPP, maior risco cirúrgico ou de acordo com o índice de massa corporal.

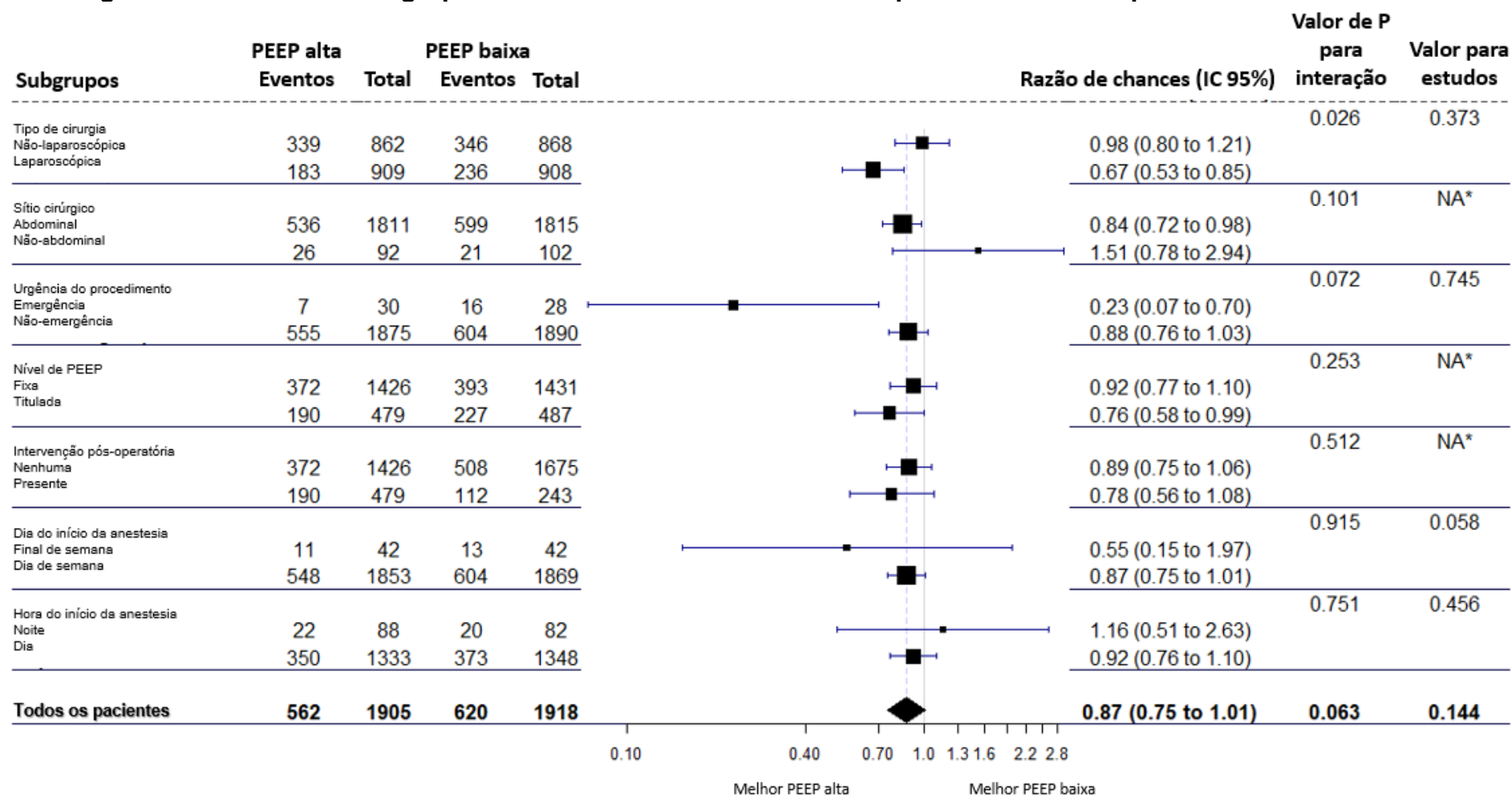
Entre as sete características relacionadas ao procedimento e características avaliadas do atendimento prestado (**Figura 11**), foi encontrada uma interação estatisticamente significativa entre o grupo de tratamento e um subgrupo. Houve interação estatisticamente significativa entre o nível de PEEP e o tipo de cirurgia, com melhores desfechos em pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica sob uma PEEP alta com estratégia de manobra de recrutamento alveolar. No entanto, no total de 16 análises, houve um teste de interação significativo, e esse achado é consistente com o único teste significativo que seria esperado apenas pelo acaso.

Figura 10 – Análise de subgrupo de acordo com características dos pacientes



PEEP: pressão positiva ao final da expiração; IC: intervalo de confiança; SpO₂: oximetria de pulso; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ARISCAT: "Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia"; ASA: "American Society of Anesthesiology"

Figura 11 – Análise de subgrupo de acordo com características do procedimento e de processos de cuidado



PEEP: pressão positiva ao final da expiração; IC: intervalo de confiança; SpO₂: oximetria de pulso; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

5. DISCUSSÃO

Esta metanálise de dados individuais de pacientes de três robustos ensaios clínicos randomizados multicêntricos de ventilação mecânica intraoperatória em pacientes submetidos a anestesia geral para cirurgia fornece uma análise de um conjunto de dados mais granular e com maior poder em comparação aos estudos individuais e a metanálise convencional anterior de estudos de PEEP alta versus PEEP baixa. Durante a ventilação mecânica com volume corrente baixo, em comparação com a PEEP baixa intraoperatória, a PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar não preveniu de forma estatisticamente significativa o desenvolvimento de CPP. O resgate intraoperatório para dessaturação ocorreu mais frequentemente em pacientes do grupo de PEEP baixa e hipotensão e necessidade de drogas vasoativas foram mais comuns em pacientes do grupo de PEEP alta. Esses achados foram consistentes com os desfechos dos estudos originais^{17,19,21} e metanálises convencionais.^{16,22-24} Embora os três estudos tenham sido realizados em diferentes países em todo o mundo e em diferentes cenários cirúrgicos, não houve evidência de qualquer efeito específico do estudo. Uma vez que a significância da análise primária foi limítrofe e duas das quatro análises de sensibilidade apontaram para um efeito benéfico da PEEP alta, o impacto benéfico potencial desta estratégia não pode ser completamente descartado.

A ventilação mecânica e anestesia geral com bloqueio neuromuscular causam alterações na morfologia pulmonar, reduções no volume pulmonar e atelectasia, alterações que afetam a mecânica pulmonar intraoperatória e as trocas gasosas.²⁵⁻²⁶ Tem sido proposto que a atelectasia e o fechamento das vias aéreas durante a cirurgia causam lesão pulmonar, aumentando o risco de CPP.²⁷ O uso de PEEP alta no intraoperatório com manobras de recrutamento alveolar tem o potencial de prevenir o desenvolvimento de atelectasia,²⁸ homogeneiza a ventilação,²⁹ minimiza o risco de atelectrauma³⁰ e diminui a pressão de distensão,³¹ os quais são considerados importantes fatores para proteger os pulmões contra lesão. No entanto, apesar do argumento fisiológico consistente, nenhum estudo até o momento foi capaz de demonstrar um benefício estatisticamente significativo em desfechos pós-operatórios centrados no paciente.

Entre as limitações dos três estudos originais estava a possibilidade de uma inclusão reduzida de pacientes com risco alto para CPP, pacientes que, pelo menos

em teoria, se beneficiariam mais do uso preventivo de PEEP alta.³²⁻³⁴ A presente análise não confirmou a ideia de que esses pacientes se beneficiariam mais de uma PEEP alta preventiva com manobras de recrutamento alveolar. Houve uma interação entre o grupo de tratamento e o tipo de cirurgia, sugerindo benefício da PEEP alta com recrutamento alveolar em pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica, mas dado o grande número de análises de subgrupos realizadas, esse achado precisa ser interpretado com cautela e confirmado em estudos futuros. Como um número considerável de pacientes é submetido a procedimentos laparoscópicos, deve-se considerar a possibilidade de um efeito benéfico da PEEP elevada nesse grupo.

Nos três estudos originais, a taxa de eventos de CPP individuais foi relativamente baixa e o desfecho composto de CPP foi impulsionado principalmente por insuficiência respiratória leve, que foi pontuada quando houve necessidade de oxigênio suplementar após a cirurgia.³²⁻³⁴ Na presente análise, o número absoluto de CPP graves foi maior, mas a ocorrência nos dois grupos não foi afetada pela forma como os pacientes foram ventilados durante a cirurgia. Apenas a atelectasia ocorreu com menos frequência em pacientes que receberam PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar, mas após o ajuste para multiplicidade, esse achado não foi mais estatisticamente significativo.

Os achados relativos aos eventos intraoperatórios foram similares aos achados dos estudos originais, bem como de outras investigações.^{2,3,17,19,21,29} Consistentemente o uso da PEEP alta intraoperatória com manobras de recrutamento alveolar diminui a necessidade de resgate para dessaturação ao preço de um maior risco de hipotensão e necessidade de droga vasoativa, enquanto a PEEP baixa evita a hipotensão ao preço de um risco maior de necessidade de resgate por dessaturação. Esse equilíbrio precisa ser mantido em mente pelo profissional ao escolher a estratégia de ventilação e provavelmente dependerá das características e necessidades individuais do paciente. Mais estudos são necessários para determinar quais destes eventos intraoperatórios é menos prejudicial ou, no máximo, aceitável.

A pressão de distensão como alvo na ventilação protetora ganhou muita atenção nos últimos anos, com estudos sugerindo que sua redução durante a cirurgia poderia levar a melhores desfechos.³⁵⁻³⁷ Nesta análise, foi observada uma diminuição perceptível na pressão de distensão em pacientes no grupo PEEP alta em comparação com pacientes no grupo PEEP baixa. No entanto, a despeito dessa

redução significativa, não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa no desfecho primário entre os dois grupos de PEEP, apesar das expectativas geradas pelos desfechos de estudos observacionais anteriores.³⁵⁻³⁸ É importante enfatizar, porém, que entre os ensaios originais dos quais o atual estudo utilizou os dados individuais de pacientes,^{17,19,21} apenas um foi desenhado para testar uma estratégia com o objetivo de maximizar a complacência do sistema respiratório.¹⁹ Portanto, não pode ser completamente descartado que uma titulação individual de PEEP de acordo com a pressão de distensão mais baixa não levaria a desfechos diferentes. Na verdade, um ensaio multicêntrico avaliando se a titulação individual de PEEP de acordo com a pressão de distensão, em comparação com um nível baixo fixo de PEEP, reduz CPP em pacientes submetidos à cirurgia abdominal aberta está em andamento.³⁹

Ao contrário de estudos observacionais anteriores^{37,40} e pequenos ensaios clínicos randomizados,^{38,41} cujos achados são frequentemente usados como um argumento para o uso de PEEP alta durante a ventilação intraoperatória, o presente estudo se baseia exclusivamente na atribuição aleatória, evitando vieses relacionados a confusão por indicação ou seleção. Além disso, a maioria dos ensaios clínicos randomizados até agora focava em desfechos fisiológicos e não em desfechos centrados no paciente.^{38,41} Além disso, devido ao pequeno tamanho da amostra, todos estavam sujeitos a vieses. Os três ensaios originais cujos dados foram usados na metanálise atual,^{17,19,21} já apontavam para um efeito neutro da PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar quando comparada com PEEP baixa.

Embora o presente estudo mostre que a PEEP alta com recrutamento alveolar não é superior estatisticamente à PEEP baixa quando combinada com ventilação protetora em pacientes submetidos à anestesia geral para cirurgia, a significância da análise primária foi limítrofe e duas das quatro análises de sensibilidade apontaram para um efeito benéfico de alta PEEP. Assim, um potencial impacto benéfico desta estratégia não pode ser completamente descartado. Ainda, há questões não resolvidas sobre níveis moderados de PEEP (por exemplo, 6 a 8 cmH₂O), o papel da titulação de PEEP individualizada, cirurgia com duração superior a 4 horas e em diferentes posicionamentos (por exemplo, posicionamento em Trendelenburg) e considerando especificamente os procedimentos laparoscópicos. De fato, em dois dos estudos considerados,^{17,21} a PEEP usada no grupo de PEEP alta pode ter sido muito

alta, induzindo mais hiperdistensão do que evitando atelectasia. Mesmo que uma estratégia utilizando de forma preventiva altos níveis de PEEP em todos os pacientes cirúrgicos não tenha resultado em melhora estatisticamente significativa dos desfechos, o julgamento clínico deve ser aplicado, pois em circunstâncias específicas pode haver um papel para essa estratégia.

Essa metanálise de dados de pacientes tem limitações importantes. Em primeiro lugar, como em qualquer metanálise, os desfechos foram construídos com base na validade interna e externa dos três estudos originais. Em segundo lugar, embora o tamanho amostral seja grande, alguns subgrupos clinicamente importantes permaneceram pequenos, limitando o poder estatístico. Terceiro, como o diagnóstico dos componentes das CPP é baseado em critérios clínicos, a classificação incorreta dos pacientes pode subestimar o efeito observado, mas esse fator provavelmente afetou igualmente os diferentes grupos analisados. Quarto, a captura de CPP após o quinto dia foi possível, mas não obrigatória em dois dos ensaios^{17,21} e isso pode ter levado a subestimação da verdadeira incidência de complicações pós-operatórias. No entanto, a grande maioria das CPP desenvolve-se até o terceiro dia de pós-operatório e aqui esse fator provavelmente afetou igualmente os diferentes grupos analisados. Quinto, nenhum dos ensaios foi cego para o avaliador intraoperatório, o que pode introduzir um viés. Sexto, o nível de PEEP usado nos grupos controle dos três estudos originais pode não ser representativo do cuidado usual em todos os ambientes. Sétimo, os critérios de inclusão e exclusão, a manobra de recrutamento alveolar e a seleção da PEEP não foram completamente homogêneas entre os estudos originais. Oitavo, em dois^{17,21} dos três estudos a PEEP não foi titulada de acordo com a mecânica respiratória ou características clínicas, e um nível fixo foi utilizado. Nono, em dois^{17,21} dos três estudos a manobra de recrutamento foi realizada através de incrementos progressivos do volume corrente, o que pode levar a aumentos transitórios da pressão de distensão e do próprio volume corrente, aumentando o risco de lesão induzida pelo ventilador mecânico. Décimo, um dos estudos¹⁹ utilizou diferentes estratégias de ventilação não-invasiva no pós-operatório imediato e isso pode ter influenciado os resultados. Entretanto, por essa estratégia ter sido restrita a um único estudo, não foi possível realizar uma análise de sensibilidade ou subgrupo. Finalmente, a definição de CPP utilizada nos estudos incluídos não seguiu nenhuma outra definição mais recente, como a EPCO.⁴² Ainda, as complicações agrupadas

apresentam diferentes incidências e severidades, o que pode levar a alguns vieses na hora da análise. Entretanto, as análises de sensibilidade foram utilizadas para tentar mitigar esses problemas.

6. CONCLUSÃO

Entre os pacientes adultos submetidos à ventilação mecânica intraoperatória durante anestesia geral para cirurgia não cardiotorácica e não neurológica, uma estratégia de ventilação com volume corrente protetor combinando PEEP alta com manobras de recrutamento alveolar, em comparação com uma estratégia usando PEEP baixa sem manobras de recrutamento alveolar, não reduziu de forma estatisticamente significativa a ocorrência de CPP. No entanto, alguns benefícios de níveis mais elevados de PEEP não puderam ser completamente excluídos.

7. REFERÊNCIAS

1. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380:1059-65.
2. LAS VEGAS investigators. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS - an observational study in 29 countries. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:492-507.
3. Fernandez-Bustamante A, Frendl G, Sprung J, Kor, DJ, Subramaniam B, Ruiz RM, Lee JW, Henderson WG, Moss A, Mehdiratta N, Colwell M, Bartels K, Kolodzie K, Giquel J, Melo MF. Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA Surg* 2017;152:157-66.
4. Canet J, Sabaté S, Mazo V, Gallart L, Abreu MG, Belda J, Langeron O, Hoeft A, Pelosi P. Development and validation of a score to predict postoperative respiratory failure in a multicentre European cohort: A prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:458-70.
5. Pearse RM, Harrison DA, James P. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care* 2006;10:R81.
6. Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia* 2008;63:695–700.
7. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418–28.
8. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, Sabaté S, Mazo V, Briones Z, Sanchis J; ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010;113:1338-50.
9. Mazo V, Sabaté S, Canet J, Gallart L, de Abreu MG, Belda J, Langeron O, Hoeft A, Pelosi P. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014;121:219-31.
10. Canet J, Mazo V. Postoperative pulmonary complications. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:138-43.
11. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiensa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoret C, Abreu MG, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal

surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2013;118:1307–21.

12. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pacal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant J, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, Jong A, Bazin J, Pereira B, Jaber S, and the IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013;369:428–37.

13. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Biehl M, Binnekade JM, Canet J, Renandez-Bustamante A, Futier E, Gajic O, Hedenstierna G, Hollmann MW, Jaber S, Kozian A, Licker M, Lin W, Maslow A, Memtsoudis SG, Miranda DR, Moine P, Ng Thomas, Paparella D, Putensen C, Ranieri M, Scavonetto F, Schilling T, Schimid W, Selmo G, Severgnini P, Sprung J, Sundar S, Talmor D, Treschan T, Unzueta C, Weingarten TN, Wolthuis EK, Wrigge H, Abreu MG, Pelosi P, Schultz MJ, and the PROVE Network Investigators. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Anesthesiology* 2015;123:66-78.

14. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369:2126–36.

15. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SN, Canet J, Spieth PM, Rocco PR, Schultz MJ, Pelosi P, Abreu MG. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology* 2015;123:692-713.

16. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Biehl M, Binnekade JM, Canet J, Fernandez-Bustamante A, Futier E, Gajic O, Hedenstierna G, Hollmann MW, Jaber S, Kozian A, Licker M, Lin WQ, Maslow AD, Memtsoudis SG, Reis Miranda D, Moine P, Ng T, Paparella D, Putensen C, Ranieri M, Scavonetto F, Schilling T, Schmid W, Selmo G, Severgnini P, Sprung J, Sundar S, Talmor D, Treschan T, Unzueta C, Weingarten TN, Wolthuis EK, Wrigge H, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; PROVE Network Investigators. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Anesthesiology* 2015;123:66-78

17. PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:495-503.

18. Bluth T, Teichmann R, Kiss T, Bobek I, Canet J, Cinnella G, De Baerdemaeker L, Gregoretti C, Hedenstierna G, Hemmes SN, Hiesmayr M, Hollmann MW, Jaber S, Laffey JG, Licker MJ, Markstaller K, Matot I, Müller G, Mills GH, Mulier JP, Putensen C, Rossaint R, Schmitt J, Senturk M, Serpa Neto A, Severgnini P, Sprung J, Vidal Melo MF, Wrigge H, Schultz MJ, Pelosi P, Gama de Abreu M; PROBESE investigators; PROtective VEntilation Network (PROVENet); Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology (ESA). Protective intraoperative ventilation with higher

versus lower levels of positive end-expiratory pressure in obese patients (PROBESE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18:202.

19. Ferrando C, Soro M, Unzueta C, Suarez-Sipmann F, Canet J, Librero J, Pozo N, Peiró S, Llombart A, León I, India I, Aldecoa C, Díaz-Cambronero O, Pestaña D, Redondo FJ, Garutti I, Balust J, García JI, Ibáñez M, Granell M, Rodríguez A, Gallego L, de la Matta M, Gonzalez R, Brunelli A, García J, Rovira L, Barrios F, Torres V, Hernández S, Gracia E, Giné M, García M, García N, Miguel L, Sánchez S, Piñeiro P, Pujol R, García-Del-Valle S, Valdivia J, Hernández MJ, Padrón O, Colás A, Puig J, Azparren G, Tusman G, Villar J, Belda J; Individualized Perioperative Open-lung VEntilation (iPROVE) Network. Individualised perioperative open-lung approach versus standard protective ventilation in abdominal surgery (iPROVE): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:193-203.

20. Campos NS, Bluth T, Hemmes SNT, Librero J, Pozo N, Ferrando C, Ball L, MAzzinari G, Pelosi P, Gama de Abreu M, Schultz MJ, Neto AS. Re-evaluation of the Effects of High PEEP with Recruitment Manoeuvres versus Low PEEP without Recruitment Manoeuvres During General Anaesthesia For Surgery – Protocol and statistical analysis plan for an individual patient data meta-analysis of PROVHILLO, iPROVE and PROBESE. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2020;67(2):76-89.

21. Writing Committee for the PROBESE Collaborative Group of the PROtective VEntilation Network (PROVENet) for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Bluth T, Serpa Neto A, Schultz MJ, Pelosi P, Gama de Abreu M. Effect of Intraoperative High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With Recruitment Maneuvers vs Low PEEP on Postoperative Pulmonary Complications in Obese Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:2292-305.

22. Zhang P, Wu L, Shi X, Zhou H, Liu M, Chen Y, Lv X. Positive End-Expiratory Pressure During Anesthesia for Prevention of Postoperative Pulmonary Complications: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg.* 2020; Apr;130(4):879-889.

23. Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama de Abreu M. Intraoperative ventilation strategies to prevent postoperative pulmonary complications: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 29:331-40.

24. Imberger G, McIlroy D, Pace NL, Wetterslev J, Brok J, Møller AM. Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for the prevention of mortality and postoperative pulmonary complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9):CD007922.

25. Bigatello L, Pesenti A. Respiratory Physiology for the Anesthesiologist. *Anesthesiology* 2019; 130:1064-77.

26. Hedenstierna G, Edmark L. Effects of anesthesia on the respiratory system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 29:273-84.

27. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, Hollmann MW, Jaber S, Kozian A, Licker M, Lin W, Moine P, Scavonetto F, Schilling T, Selmo G, Severgnini P, Sprung J, Treschan T, Unzueta C, Weingarten TN, Wolthuis EK, Wrigge H, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ, PROVE Network Investigators. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2:1007-15.
28. Reinius H, Jonsson L, Gustafsson S, Sundbom M, Duvernoy O, Pelosi P, Hedenstierna G, Fredén F. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study. *Anesthesiology* 2009; 111:979-87.
29. Nestler C, Simon P, Petroff D, Hammermüller D, Kamrath D, Wolf S, Dietrich A, Camilo LM, Beda A, Carvalho AR, Giannella-Neto A, Reske AW, Wrigge H. Individualized positive end-expiratory pressure in obese patients during general anaesthesia: a randomized controlled clinical trial using electrical impedance tomography. *Br J Anaesth* 2017; 119:1194-205.
30. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005; 102:838-54.
31. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Tusman G, León I, Romero E, Gracia E, Mugarra A, Arocas B, Pozo N, Soro M, Belda FJ. Open lung approach versus standard protective strategies: effects on driving pressure and ventilatory efficiency during anesthesia—a pilot, randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12:e0177399.
32. Godet T, Futier E. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Mechanically Ventilated Patients Undergoing Surgery. *JAMA* 2019; 321:2285-7.
33. Schultz MJ, Neto AS, Pelosi P, de Abreu MG. Should the lungs be rested or open during anaesthesia to prevent postoperative complications? *Lancet Respir Med* 2018; 6:163-5.
34. Futier E. Positive end-expiratory pressure in surgery: good or bad? *Lancet* 2014; 384:472-4.
35. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JM, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747-55.
36. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, Gajic O, El-Tahan MR, Al Ghamdi AA, Günay E, Jaber S, Kokulu S, Kozian A, Licker M, Lin W, Maslow AD, Memtsoudis SG, Miranda DR, Moine P, Ng T, Paparella D, Ranieri VM, Scavonetto F, Schilling T, Selmo G, Severgnini P, Sprung J, Sundar S, Talmor D, Treschan T, Unzueta C, Weingarten TN, Wolthuis EK, Wrigge H, Amato MB, Costa EL, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ, PROVE Network Investigators. Association between driving pressure and development of postoperative

pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2016; 4:272-80.

37. Ladha K, Vidal Melo MF, McLean DJ, Wanderer JP, Grabitz SD, Kurth T, Eikermann M. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital-based registry study. *BMJ* 2015; 351:h3646.

38. Pereira SM, Tucci MR, Morais CCA, Simões CM, Tonelotto BF, Ponpeo MS, Kay FU, Pelosi P, Vieira JE, Amato MP. Individual Positive End-expiratory Pressure Settings Optimize Intraoperative Mechanical Ventilation and Reduce Postoperative Atelectasis. *Anesthesiology* 2018; 129:1070-81.

39. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). Driving Pressure During General Anesthesia for Open Abdominal Surgery (DESIGNATION). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine; 2000. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT03884543> [cited 21 December 2019].

40. de Jong MAC, Ladha KS, Vidal Melo MF, Staehr-Rye AK, Bittner EA, Kurth T, Eikermann M. Differential Effects of Intraoperative Positive End-expiratory Pressure (PEEP) on Respiratory Outcome in Major Abdominal Surgery Versus Craniotomy. *Ann Surg* 2016; 264:362-9.

41. Östberg E, Thorisson A, Enlund M, Zetterström H, Hedenstierna G, Edmark L. Positive End-expiratory Pressure Alone Minimizes Atelectasis Formation in Nonabdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2018; 128:1117-24.

42. Jammer I, Wickboldt N, Sander M et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:88-105.

8. APÊNDICE

8.1 Apêndice A – Protocolo REPEAT (Publicação)

Rev Esp Anestesiol Reanim. 2020;67(2):76–89



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar


SPECIAL ARTICLE

Re-evaluation of the effects of high PEEP with recruitment manoeuvres versus low PEEP without recruitment manoeuvres during general anaesthesia for surgery – Protocol and statistical analysis plan for an individual patient data meta-analysis of PROVHILO, iPROVE and PROBESE[☆]



Reevaluación de los efectos de PEEP alta con maniobras de reclutamiento vs. PEEP baja sin maniobras de reclutamiento durante la anestesia general para cirugía: protocolo y plan de análisis estadístico para un metaanálisis de los datos de pacientes individuales de PROVHILO, iPROVE y PROBESE

N.S. Campos^{a,b}, T. Bluth^c, S.N.T. Hemmes^{d,e}, J. Librero^f, N. Pozo^g, C. Ferrando^{g,h}, L. Ball^{i,j}, G. Mazzinari^k, P. Pelosi^{l,j}, M. Gama de Abreu^c, M.J. Schultz^{d,l,m}, A. Serpa Neto^{a,b,d,e}, on behalf of PROVHILO iPROVE and PROBESE network researchers[†]

^a Department of Critical Care Medicine, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil

^b Cardio-Pulmonary Department, Pulmonary Division, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

^c Pulmonary Engineering Group, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

^d Department of Intensive Care & Laboratory of Experimental Intensive Care and Anesthesiology (LEICA), Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

^e Department of Anaesthesiology, Amsterdam UMC location 'AMC', University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

^f Navarrablomed-Fundación Miguel Servet, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Pamplona, Navarra, Spain

^g Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

^h CIBER of Respiratory Disease, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

[☆] Please cite this article as: Campos NS, Bluth T, Hemmes SNT, Librero J, Pozo N, Ferrando C, et al.; en nombre de los investigadores en red de PROVHILO, iPROVE y PROBESE. Reevaluación de los efectos de PEEP alta con maniobras de reclutamiento vs. PEEP baja sin maniobras de reclutamiento durante la anestesia general para cirugía: protocolo y plan de análisis estadístico para un metaanálisis de los datos de pacientes individuales de PROVHILO, iPROVE y PROBESE. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2020;67:76–89.

^{*} Corresponding author.

E-mail address: ary.neto@einstein.br (A. Serpa Neto).

[†] PROVHILO: The Protective Ventilation using High versus Low positive end-expiratory pressure trial (ISRCTN70332574). iPROVE: The individualized Perioperative Open-lung Ventilation trial (NCT02158923). PROBESE: The Protective intraoperative ventilation with higher versus lower levels of positive end-expiratory pressure in obese patients trial (NCT02148692). PROVE Network: The Protective Ventilation Network (<http://www.provenet.eu>).

¹ IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genoa, Italy

² Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics (DISC), University of Genoa, Genoa, Italy

³ Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Hospital de Manises, Valencia, Spain

⁴ Research Group in Perioperative Medicine, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain

^m Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU), Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Received 13 June 2019; accepted 2 August 2019

Available online 4 February 2020

Introduction

Intraoperative mechanical ventilation is generally seen as an invasive but foremost safe supportive strategy. However, there is increasing evidence from preclinical and clinical studies that even short-lasting ventilation can have the potential to aggravate or initiate lung injury.¹ Mechanical ventilation works by pushing air into the lungs via positive pressure, whereas physiologic respiration works by generating negative pressure to draw air into the lungs. Pushing air into the lungs is a challenge, because not all lung areas distend and collapse at the same driving pressure.^{1,2} Thus, a positive pressure breath may overstretch one lung area while failing to open another, compromising gas exchange and causing direct mechanical injury to the lung, also known as “ventilator-induced lung injury” (VILI).^{1,2}

Intraoperative use of low tidal volumes, compared to high tidal volumes, is associated with a lower incidence of postoperative pulmonary complications (PPC).^{3–5} The development of PPC is known to increase hospital length of stay, costs, and even mortality in surgical patients^{6–8}; thus, any strategy aiming to reduce the incidence of PPC has a potential impact on health care costs. The protective role of high positive end-expiratory pressure (PEEP) with recruitment manoeuvres (RM) is far less certain, as most studies have so far compared the high PEEP with RM plus low tidal volume combination with the low PEEP without RM plus high tidal volume combination. High PEEP with RM could protect the lungs against repetitive tidal recruitment, which would prevent atelectrauma but could cause overdistension, whereas low PEEP without RM could favour atelectasis due to ventilation strategies that use low tidal volumes.^{1,9}

Three appropriately sized international multicentre randomized clinical trials have been performed in recent years to understand the isolated impact of high PEEP with RM: the ‘PROtective Ventilation using High versus LOw PEEP trial’ (PROVHILO)¹⁰ (registered with Controlled-Trials.com, number ISRCTN70332574), the ‘individualized Perioperative Open-lung Ventilation trial’ (iPROVE)¹¹ (registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02158923.), and the ‘Protective intraoperative ventilation with higher versus lower levels of positive end-expiratory pressure in obese patients trial’ (PROBESE),¹² registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02148692). These 3 trials had several similarities in key areas of their study protocols, inclusion and exclusion criteria, collected data, and even in their primary and secondary outcomes. Of note, the 3 trials always combined high PEEP with RM and low PEEP without RM. This allows an individual patient data meta-analysis. Since the level of PEEP considered in the low PEEP group is not equal among the

studies, the definition of low PEEP will follow the definition of the original study, namely, ≤ 5 cmH₂O.

Objectives

The objective is to compare the effect of high PEEP with RM versus low PEEP without RM on the incidence of PPC in adult patients receiving intraoperative low tidal volume ventilation during general anaesthesia for surgery.

Material and methods

Design of the 3 randomized clinical trials

Overall characteristics of the studies are shown in Table 1. PROVHILO was an international multicentre trial comparing 12 cmH₂O PEEP with RM to 0–2 cmH₂O PEEP without RM during intraoperative ventilation in non-obese patients planned for abdominal surgery.¹⁰ iPROVE was a national multicentre trial comparing 4 different strategies of intraoperative ventilation and postoperative ventilatory support in non-obese patients scheduled for abdominal surgery.¹¹ In this trial, titrated intraoperative high PEEP with RM was compared with 5 cmH₂O PEEP without RM. PROBESE was an international multicentre trial comparing 12 cmH₂O PEEP with RM versus 4 cmH₂O PEEP without RM during intraoperative ventilation in obese patients planned for general surgery.¹² The 3 study protocols were approved by the Institutional Review Boards of participating hospitals and published,^{13–15} written informed consent was obtained from all participating individuals, and the study followed the rules of good clinical practices. Here, the protocol and finalized statistical analysis plan are presented. This meta-analysis was registered at www.clinicaltrials.gov (identifier NCT03937375).

Patient and public involvement

No patient involved.

Data management and security

Prior to start of the current analysis, the clinical report forms, data dictionaries, and study protocols of the 3 trials will be compared, and all definitions in each dataset are discussed among authors to obtain the final structure and specification of the combined dataset. Similar variables and parameters will be double-checked for consistency across the trials prior to being finally imported into the combined

Table 1 Characteristics of the included trials.

	PROVHILO	I-PROVE	PROBESE
<i>General</i>			
Number of centres	30	21	77
Countries	International	Spain	International
<i>Eligibility</i>			
Inclusion criteria	1. Age \geq 18 years 2. Open abdominal surgery 3. ARISCAT \geq 26	1. Age \geq 18 years 2. Major abdominal surgery 3. ARISCAT \geq 26 4. Expected duration > 2 hours	1. Age \geq 18 years 2. Major surgery 3. ARISCAT \geq 26 4. Expected duration > 2 hours 5. BMI \geq 35 kg/m ²
Exclusion criteria	1. Laparoscopic surgery 2. BMI > 40 kg/m ² 3. Pregnancy 4. Previous lung surgery 5. COPD with NIV or oxygen 6. Use of ventilation < 30 days 7. ARDS 8. Intractable shock 9. Severe cardiac disease 10. Immunosuppression < 60 days	1. BMI \geq 35 kg/m ² 2. Pregnancy 3. Intracranial hypertension 4. Pneumothorax or giant bullae 5. COPD with NIV or oxygen 6. Use of ventilation < 15 days 7. Moderate or severe ARDS 8. Heart failure	1. Neurosurgery or cardiac surgery 2. Need of OLV 3. Planned reintubation after surgery 4. Prone or lateral positioning 5. Pregnancy 6. Previous lung surgery 7. COPD with NIV or oxygen 8. Use of ventilation < 30 days 9. Intractable shock 10. Severe cardiac disease 11. Immunosuppression < 60 days 12. Severe PAH 13. Neuromuscular disease 14. Intracranial tumour or injury
Number of patients	894	967	1,976
<i>Outcome</i>			
Primary	1. Incidence of PPC	1. Incidence of pulmonary and systemic complications	1. Incidence of PPC
Secondary	1. Intraoperative complications 2. Unexpected ICU admission 3. Hospital-free days at day 90 4. Postoperative wound healing 5. PEPC 6. Mortality	1. ICU length of stay 2. Hospital length of stay 3. ICU readmission 4. Hospital readmission 5. Mortality	1. Incidence of severe PPC 2. Unexpected ICU admission 3. Hospital-free days at day 90 4. Postoperative wound healing 5. PEPC 6. Mortality
<i>Intervention</i>			
High PEEP arm	1. Mode: VCV 2. Tidal volume \leq 8 ml/kg PBW 3. FIO ₂ > 0.40 to SpO ₂ \geq 92% 4. PEEP at 12 cmH ₂ O 5. Recruitment manoeuvres 6. I:E at 1:2 7. RR to etCO ₂ 35–45 mmHg	1. Mode: VCV 2. Tidal volume \leq 8 ml/kg PBW 3. FIO ₂ of 0.80 4. PEEP titrated by Cdyn 5. Recruitment manoeuvres 6. I:E at 1:2 7. RR to etCO ₂ 35–45 mmHg	1. Mode: VCV 2. Tidal volume \leq 7 ml/kg PBW 3. FIO ₂ \geq 0.40 to SpO ₂ \geq 92% 4. PEEP at 12 cmH ₂ O 5. Recruitment manoeuvres 6. I:E at 1:2 7. RR to etCO ₂ 35–45 mmHg

Table 1 (Continued)

	PROVHILO	iPROVE	PROBESE
Low PEEP arm	1. Mode: VCV 2. Tidal volume \leq 8 ml/kg PBW 3. FiO ₂ > 0.40 to SpO ₂ \geq 92% 4. PEEP \leq 2 cmH ₂ O 5. No recruitment manoeuvres 6. I:E at 1:2 7. RR to etCO ₂ 35–45 mmHg	1. Mode: VCV 2. Tidal volume \leq 8 ml/kg PBW 3. FiO ₂ of 0.80 4. PEEP at 5 cmH ₂ O 5. No recruitment manoeuvres 6. I:E at 1:2 7. RR to etCO ₂ 35–45 mmHg	1. Mode: VCV 2. Tidal volume \leq 7 ml/kg PBW 3. FiO ₂ > 0.40 to SpO ₂ \geq 92% 4. PEEP at 4 cmH ₂ O 5. No recruitment manoeuvres 6. I:E at 1:2 7. RR to etCO ₂ 35–45 mmHg
<i>Sample size</i>			
Power	80%	80%	80%
Effect size	7.5% ARR	12.5% ARR	10% ARR
Incidence in control	24%	25%	20%
Alpha	2-sided 0.05	2-sided 0.05	2-sided 0.05
Interim analyses	Two at 300 and 600	Two at 460 and 600	Two at 50% and 75%
Stopping rules	O'Brien–Fleming	Modified Haybittle–Peto	Lan–DeMets Alpha-spending function
<i>Randomization</i>			
Sequence generation	Patient-level, permuted block randomization with variable block sizes and stratified by centre	Patient-level, permuted block randomization with variable block sizes	Patient-level, permuted block randomization with variable block sizes and stratified by centre
Allocation concealment	Central Web-based, accessible 24 h/day	Central Web-based, accessible 24 h/day	Central Web-based, accessible 24 h/day
<i>Blinding</i>			
Methods	Double blinded with one investigator performing the intraoperative intervention and other performing the follow-up	Double blinded with one investigator performing the intraoperative intervention and other performing the follow-up	Double blinded with one investigator performing the intraoperative intervention and other performing the follow-up
<i>Statistical methods</i>			
Methods	Intention-to-treat	Modified intention-to-treat	Modified intention-to-treat

ARR: absolute risk reduction; ARDS: acute respiratory distress syndrome; BMI: body mass index; C_{dyn}: dynamic compliance; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ICU: intensive care unit; OLV: one-lung ventilation; PAH: pulmonary arterial hypertension; PBW: predicted body weight; PEPC: postoperative extrapulmonary complications; PPC: postoperative pulmonary complications; NIV: non-invasive ventilation; RR: respiratory rate; VCV: volume-controlled ventilation.

database. The specifications to be used in the combined database are shown in Table 2.

In contrast to PROVHILO¹⁰ and PROBESE,¹² which were parallel 2-arm trials comparing intraoperative high PEEP with RM to low PEEP without RM, iPROVE¹⁴ was a parallel 4-arm trial comparing titrated high PEEP with RM to low PEEP without RM, with additional interventions in the immediate postoperative phase. While the iPROVE data will be used only according to the intraoperative arms of the trial, possible interactions with the tested postoperative interventions will be assessed.

The combined database will be stored at a server at Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil, with appropriate access and password protections to ensure security and confidentiality. This database will not contain any patient identifying information. Individual patients will be identifiable only through the unique study number in the original trials.

Outcomes

The primary outcome will be a collapsed composite of PPC developing within the first 7 postoperative days. Patients will be scored as having developed PPC if they presented any of the following (complete description in Table 3):

- Mild respiratory failure; or
- Severe respiratory failure; or
- Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS); or
- Pulmonary infection; or
- Pleural effusion; or
- Atelectasis; or
- Pneumothorax; or
- Bronchospasm.

Of note, new aspiration pneumonitis, pulmonary infiltrates and cardiogenic pulmonary oedema were not included

Variable	Description	Data Type	Data Length	Data Format	Notes
<i>Identifier</i>					
Trial	Trial identifier	Category	1	V – PROVHILO I – iPROVE B – PROBESE	
Site	Site identifier	Category	2	XX	Numbered to 01 to NN
Patient	Patient unique identifier	Category	4	XXXX	Numbered in order of randomization
<i>Group</i>					
Randomly allocated group	High or low PEEP	Category	1	L – Low PEEP H – High PEEP	
<i>Patient</i>					
Age	Age of patient	Number (years)	2	XX	
Gender	Gender of patient	Category	1	M – Male F – Female	
Weight	Weight of patient	Number (kilograms)	3	XXX	Actual or estimated
Height	Height of patient	Number (centimetres)	3	XXX	Actual or estimated
ARISCAT	Score ARISCAT	Number	2	XX	
SpO ₂	Baseline SpO ₂	Number	2	XX	
Respiratory infection	Respiratory infection in the last month	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Anaemia	Anaemia	Category	1	0 – No 1 – Yes	
ASA	ASA score	Number	1	X	
Heart failure	Heart failure	Category	1	0 – No 1 – Yes	
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Cancer	Cancer	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Haemoglobin	Preoperative haemoglobin	Number (g/dL)	3	XXX	
<i>Surgery</i>					
Type of surgery	Type of surgery	Category	1	0 – Abdominal 1 – Non-Abdominal	
Specific procedure (if abdominal)	Specific procedure (if abdominal)	Category	1	1 – Pancreatic 2 – Hepatic 3 – Colorectal 4 – Gastric 5 – Kidney 6 – Bladder or Urologic 7 – Bowel 8 – Gynaecologic 9 – Bariatric 10 – Hernia 11 – Vascular 12 – Other	

Table 2 (Continued)

Variable	Description	Data Type	Data Length	Data Format	Notes
Specific procedure (if non-abdominal)	Specific procedure (if non-abdominal)	Category	1	1 – Orthopaedic 2 – Other gynaecologic 3 – Other urologic 4 – Head Neck 5 – Vascular 6 – Plastic 7 – Other	
Surgical approach	Surgical approach	Category	1	0 – Open 1 – Laparoscopic	
Incision	Surgical incision	Category	1	P – Peripheral U – Upper abdominal	
Priority	Priority of the procedure	Category	1	1 – Elective 2 – Urgency 3 – Emergency	
Antibiotic prophylaxis	Use of antibiotic prophylaxis	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Duration of surgery	Duration of surgery	Number (hours)	3	XXX	
Duration of anaesthesia	Duration of anaesthesia	Number (hours)	3	XXX	
At randomization					
Day of week induction	Day of week induction	Category	1	1 – Monday 2 – Tuesday 3 – Wednesday 4 – Thursday 5 – Friday 6 – Saturday 7 – Sunday	
Time of day induction	Time of day induction	Number (hr)	2	NN	24-h clock
<i>At the beginning of procedure</i>					
Tidal volume	First measurement of tidal volume	Number (ml)	4	XXXX	
PEEP	First measurement of PEEP	Number (cmH ₂ O)	2	XX	
Peak pressure	First measurement of peak pressure	Number (cmH ₂ O)	2	XX	
Plateau pressure	First measurement of plateau pressure	Number (cmH ₂ O)	2	XX	Measured in the absence of spontaneous effort and using at least 1 second of inspiratory hold
Respiratory rate	First measurement of respiratory rate	Number (rpm)	2	XX	
FiO ₂	First measurement of FiO ₂	Number (%)	3	XXX	
SpO ₂	First measurements of SpO ₂	Number (%)	3	XXX	
etCO ₂	First measurement of etCO ₂	Number (mmHg)	3	XXX	
Heart rate	First measurement of heart rate	Number (bpm)	3	XXX	

Table 2 (Continued)					
Variable	Description	Data Type	Data Length	Data Format	Notes
Mean arterial pressure	First measurement of mean arterial pressure	Number (mmHg)	3	XXX	
Recruitment manoeuvres	Recruitment manoeuvres in the first moment	Category	1	0 – No 1 – Yes	
<i>Hourly during the procedure</i>					
Tidal volume	Hourly measurement of tidal volume	Number (ml)	4	XXXX	
PEEP	Hourly measurement of PEEP	Number (cmH ₂ O)	2	XX	
Peak pressure	Hourly measurement of peak pressure	Number (cmH ₂ O)	2	XX	
Plateau pressure	Hourly measurement of plateau pressure	Number (cmH ₂ O)	2	XX	Measured in the absence of spontaneous effort and using at least 1 second of inspiratory hold
Respiratory rate	Hourly measurement of respiratory rate	Number (rpm)	2	XX	
FiO ₂	Hourly measurement of FiO ₂	Number (%)	3	XXX	
SpO ₂	Hourly measurements of SpO ₂	Number (%)	3	XXX	
etCO ₂	Hourly measurement of etCO ₂	Number (mmHg)	3	XXX	
Heart rate	Hourly measurement of heart rate	Number (bpm)	3	XXX	
Mean arterial pressure	Hourly measurement of mean arterial pressure	Number (mmHg)	3	XXX	
Recruitment manoeuvres	Recruitment manoeuvres hourly	Category	1	0 – No 1 – Yes	
<i>At the end of procedure</i>					
Volume of crystalloids	Volume of crystalloids	Numeric (mL)	5	XXXXX	
Volume of colloids	Volume of colloids	Numeric (mL)	5	XXXXX	
Urine output	Urine output	Numeric (mL)	4	XXXX	
Blood loss	Blood loss	Numeric (mL)	4	XXXX	
Transfusion of packed red blood cells	Transfusion of packed red blood cells	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Transfusion of fresh frozen plasma	Transfusion of fresh frozen plasma	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Transfusion of platelets	Transfusion of platelets	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Type of anaesthesia	Type of anaesthesia	Category	1	1 – Intravenous 2 – Balanced	
Use of epidural analgesia	Use of epidural analgesia	Category	1	0 – No 1 – Yes	

Table 2 (Continued)

Variable	Description	Data Type	Data Length	Data Format	Notes
Development of hypotension	Development of hypotension	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Need of vasoactive drugs	Need of vasoactive drugs	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Rescue strategy for desaturation	Rescue strategy for desaturation	Category	1	0 – No 1 – Yes	
<i>Daily until day 7</i>					
Mild respiratory failure	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Severe respiratory failure	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
ARDS	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Pulmonary infection	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Pleural effusion	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Atelectasis	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Pneumothorax	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Bronchospasm	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
SIRS	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Sepsis	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Septic shock	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Acute renal failure	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Need for ICU admission	Daily development	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Mortality	Daily assessment	Category	1	0 – No 1 – Yes	
<i>At discharge</i>					
Mortality	In-hospital mortality	Category	1	0 – No 1 – Yes	
Time until mortality	Time until mortality	Number (days)	3	XXX	
Hospital length of stay	Hospital length of stay	Number (days)	3	XXX	

in the definition of PPC, because they were not recorded in iPROVE. Also, moderate respiratory failure as defined only in PROBESE was merged in the definition of severe respiratory failure to achieve concordance with the other 2 trials.

Secondary outcomes will include: 1) severe PPC (as defined above, but excluding mild respiratory failure); 2) development of postoperative extrapulmonary complications (as defined below); 3) development of major complications (defined as severe PPC combined with the

Table 3 Definitions of the outcomes.

	PROVHILO	iPROVE	PROBESE
<i>Postoperative pulmonary complications</i>			
Mild respiratory failure	PaO ₂ < 60 mmHg or SpO ₂ < 90% breathing at least 10 minutes of room air but responding to supplemental oxygen of 2 L/minute	SpO ₂ < 92% with FiO ₂ of 0.21 or SpO ₂ < 95% with FiO ₂ of 0.50	PaO ₂ < 60 mmHg or SpO ₂ < 90% breathing at least 10 minutes of room air but responding to supplemental oxygen of 2 L/minute
Severe respiratory failure	PaO ₂ < 60 mmHg or SpO ₂ < 90% breathing ≥ 10 minutes of room air but responding only to supplemental oxygen > 2 L/minute or need for noninvasive or invasive mechanical ventilation	Increased FiO ₂ , increased requirement for CPAP, or the need for noninvasive or invasive ventilation	PaO ₂ < 60 mmHg or SpO ₂ < 90% breathing ≥ 10 minutes of room air but responding only to supplemental oxygen > 2 L/minute or need for noninvasive or invasive mechanical ventilation
ARDS	AECC criteria ^a	Berlin criteria ^b	Berlin criteria ^b
Pulmonary infection	Need of antibiotics and at least one of the following criteria: new or changed sputum, new or changed lung opacities on chest X-ray when clinically indicated, tympanic temperature >38.3 °C, WBC count >12,000/μl in the absence of other infectious focus	Presence of a new pulmonary infiltrate and/or progression of previous pulmonary infiltrates on a chest radiograph plus at least two of the following criteria: (a) leukocytosis with > 12,000 WBC/mm ³ or leukopenia with < 4000 WBC/mm ³ , (b) fever > 38.5 °C or hypothermia < 36 °C, and (c) increased secretions with purulent sputum and a positive bronchial aspirate	Presence of a new pulmonary infiltrate and/or progression of previous pulmonary infiltrates on a chest radiograph plus at least two of the following criteria: (a) leukocytosis with > 12,000 WBC/mm ³ or leukopenia with < 4000 WBC/mm ³ , (b) fever > 38.5 °C or hypothermia < 36 °C, and (c) increased secretions with purulent sputum and a positive bronchial aspirate
Pleural effusion	Chest radiography with the presence of costophrenic angle blunting, displacement of adjacent anatomical structures, and blunting of the hemidiaphragmatic silhouette in the supine position	Chest radiography with the presence of costophrenic angle blunting, displacement of adjacent anatomical structures, and blunting of the hemidiaphragmatic silhouette in the supine position	Chest radiography with the presence of costophrenic angle blunting, displacement of adjacent anatomical structures, and blunting of the hemidiaphragmatic silhouette in the supine position
Atelectasis	Chest radiography with lung opacification with shift of the mediastinum, hilum, or hemidiaphragm towards the affected area, and compensatory overinflation in the adjacent non-atelectatic lung	Combination of SpO ₂ ≤ 96% during the air test and chest radiography with lung opacification with shift of the mediastinum, hilum, or hemidiaphragm towards the affected area, and compensatory overinflation in the adjacent non-atelectatic lung	Chest radiography with lung opacification with shift of the mediastinum, hilum, or hemidiaphragm towards the affected area, and compensatory overinflation in the adjacent non-atelectatic lung
Pneumothorax	Chest radiography with air in the pleural space with no vascular bed surrounding the visceral pleura	Chest radiography with air in the pleural space with no vascular bed surrounding the visceral pleura	Chest radiography with air in the pleural space with no vascular bed surrounding the visceral pleura
Bronchospasm	Presence of expiratory wheezing treated with bronchodilator	Presence of expiratory wheezing treated with bronchodilator	Presence of expiratory wheezing treated with bronchodilator

Table 3 (Continued)

	PROVHILO	iPROVE	PROBESE
<i>Postoperative extrapulmonary complications</i>			
SIRS	Consensus criteria ^c	Consensus criteria ^c	Consensus criteria ^c
Sepsis	Infectious focus identified plus SIRS criteria	Infectious focus identified plus SIRS criteria	Infectious focus identified plus SIRS criteria
Septic shock	Severe sepsis with hypotension and hypoperfusion that is unresponsive to fluids	Severe sepsis with hypotension and hypoperfusion that is unresponsive to fluids	Severe sepsis with hypotension and hypoperfusion that is unresponsive to fluids
Acute kidney injury	According to the RIFLE classification system ^d	According to the acute kidney injury scale ^e	According to the RIFLE classification system ^d
<i>Intraoperative complications</i>			
Hypotension	Systolic blood pressure < 90 mmHg	Systolic blood pressure < 90 mmHg	Systolic blood pressure < 90 mmHg
Need for rescue for desaturation	Any manoeuvre to rescue the SpO ₂ of the patient outside the proposed protocol	Any manoeuvre to rescue the SpO ₂ of the patient outside the proposed protocol	Any manoeuvre to rescue the SpO ₂ of the patient outside the proposed protocol
Need for vasoactive drugs	Any use of unplanned vasoactive drugs to rescue the blood pressure of the patient	Any use of unplanned vasoactive drugs to rescue the blood pressure of the patient	Any use of unplanned vasoactive drugs to rescue the blood pressure of the patient

ARDS: acute respiratory distress syndrome; SIRS: systemic inflammatory response syndrome.

^a Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994;20:225–32.

^b Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.

^c Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.

^d Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–12.

^e Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.

presence of sepsis, septic shock or acute kidney injury); 4) development of intraoperative complications (as defined below); 5) need for intensive care unit (ICU) admission; 6) hospital length of stay; 7) 7-day mortality; and 8) in-hospital mortality.

Intraoperative complications will include any of the following complications occurring during the intraoperative period (complete description in Table 3):

- Hypotension; or
- Need for rescue strategy for desaturation; or
- Need for vasoactive drugs.

Extrapulmonary complications will be defined as collapsed composite developing within the first 7 postoperative days. Patients will be scored as having developed the complication if they developed any of the following (complete description in Table 3):

- Systemic inflammatory response syndrome; or
- Sepsis; or
- Septic shock; or
- Acute kidney injury.

Missing data

No or minimal missing for the primary outcome is anticipated. Complete case analysis will be carried out for all outcomes. However, if more than 5% of data are missing for the primary outcome, a sensitivity analysis using multiple imputations and estimating equation methods will be carried out. Multiple imputation will consider imputation models based on prognostic baseline and post-baseline variables under a missing at random assumption.

Sample size

PROVHILO,¹⁰ iPROVE¹⁴ and PROBESE¹² were designed to have 80% power to detect an absolute risk reduction of 5.0%–12.5% in the primary outcome (i.e., PPC in PROVHILO and PROBESE, and major complications in iPROVE) assuming a baseline incidence of 20%–25%, depending on the trial (Table 1). The combined recruitment in PROVHILO, iPROVE and PROBESE will be 3837 patients randomized to have received either high PEEP with RM or low PEEP without RM. Based on a control event rate ranging from 20%–40%, an 80% power and a 2-sided alpha of 0.05, the current individual patients data meta-analysis will be able to detect an abso-

lute risk reduction in PPC of between 3.5% (relative risk of 0.825) and 4.4% (relative risk of 0.890), with no allowance for heterogeneity of treatment effect or clustering of outcomes across the trials.

Analysis plan

The individual patient data meta-analysis will be performed using 1-stage, multilevel (patients nested in study sites, within the trials), mixed modelling with site as random effect and trial as a fixed effect. Heterogeneity between trials will be determined by fitting a fixed interaction term between treatment and trial, while overall treatment effect will be reported with trial treated as a fixed effect and site treated as a random effect.

Primary analyses will be conducted according to an intention-to-treat basis, with patients retained in their original, randomly assigned groups, and will be unadjusted for the effects of covariates. Complete case analysis will be carried out for all outcomes. However, if necessary, a sensitivity analysis using multiple imputations and estimating equation methods will be carried out, and the method will be fully described.

Pre-determined, clinically important subgroup analyses will be conducted even if strong evidence of a treatment effect for the primary outcome is absent (described in more detail below). Continuous distribution of the data will be assessed by visual inspection of histograms and D'Agostino-Pearson's normality tests. For both arms, the baseline characteristics will be expressed as counts and percentages, mean and standard deviation (SD), or median and interquartile range (IQR), as appropriate.

Hypothesis tests will be 2-sided, with a significance level of 5%. Primarily, no adjustment will be made for multiple comparisons; therefore, with 15 planned subgroup analyses, only one significant interaction effect is expected on the basis of chance. In addition to the unadjusted *p* values for secondary outcomes, a Holm-Bonferroni procedure will be applied to control for multiple testing. All analyses will be performed using the R (R, version 3.4.1, Core Team, Vienna, Austria, 2016) software.

Statistical analyses

Intraoperative variables – Intraoperative variables (including ventilatory variables and vital signs) will be recorded after intubation, at 1 h of surgery, and the last hour of surgery and presented in table form, and after intubation, at 1, 2 and 3 h of surgery, and at the last hour of surgery, and plotted in graphs. Since data from iPROVE was collected only after intubation, at 1 h of surgery, and before extubation, only these time points will be included in the plots. In addition, the value before extubation will be considered the value in the last hour, as in the other studies. These variables will be compared among groups and over time using mixed effect longitudinal models with random intercepts for sites and patients, and with trial, randomization group, time, and the interaction of group \times time entered as fixed effects. If baseline values were similar between treatment groups (because they were measured before the start of the intervention),

they will be excluded from the models. In these models, *p* values for randomization group reflecting the overall test for difference between groups over time will be reported together with *p* values for group \times time interaction, evaluating whether changes over time differed by treatment group.

The primary outcome – The effects of the intervention on incidence of PPC will be reported as number and percentage and estimated with odds ratio and 95% confidence interval using a mixed effect logistic regression model. Time until the first PPC will be assessed using Kaplan-Meier survival curves and reported as hazard ratios and 95% confidence interval estimated from a (shared frailty) Cox proportional hazard model. The Schoenfeld residuals against the transformed time will be used to test the proportional hazard assumptions.

The secondary outcomes – The number and percentages of severe PPC, intraoperative adverse events, need for ICU admission, postoperative extrapulmonary complications, major complications and in-hospital mortality will be reported. The effect of the intervention on these binomial outcomes will be assessed with a mixed effect logistic regression model and reported as odds ratio and 95% confidence interval. Hospital length of stay will be assessed with a mixed effect linear regression model, taking into account distributions that will fit a possible heavy right-tailed distribution without zero (such as truncated Poisson, gamma distribution, or inverse Gaussian), choosing the best fit according to the model's deviance, and reported as mean difference and 95% confidence interval. Seven-day mortality will be assessed using Kaplan-Meier survival curves and reported as hazard ratios and 95% confidence interval estimated from a (shared frailty) Cox proportional hazard model. The Schoenfeld residuals against the transformed time will be used to test the proportional hazard assumptions. A Holm-Bonferroni correction will be applied to control the family-wide error rate to the *p* values for all 15 secondary outcomes, and presented in table form.

Subgroup analyses

To determine if the relationship between treatment and the primary outcome differs between predetermined, clinically important subgroups, fixed interaction terms between treatment and subgroup will be added to the adjusted model for the primary outcome (described below) and reported. To further ascertain if the treatment-subgroup interaction varied between trials, a 3-way fixed interaction between trial, treatment and subgroup will also be reported.

Pre-specified subgroups will be assessed according to:

- Baseline patient characteristics:
 - Age (< 60 vs. 60–75 vs. \geq 75 years);
 - Gender (male vs. female);
 - BMI (< 30 vs. 30–35 vs. \geq 35 kg/m²);
 - Baseline SpO₂ (< 91% vs. 91% – 96% vs. \geq 96%);
 - American Society of Anesthesiology (ASA) classification system (< 3 vs. \geq 3);
 - ARISCAT score (< 45 vs. \geq 45);

- Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (yes or no);
- Cancer (yes or no);
- Preoperative anaemia (defined as haemoglobin \leq 10g/dL)⁸ (yes or no).
- Procedure characteristics:
 - Non-laparoscopic vs. laparoscopic;
 - Abdominal vs. non-abdominal;
 - Emergency vs. non-emergency.
- Intervention characteristics:
 - Fixed level of PEEP vs. titrated level of PEEP;
 - No postoperative intervention vs. postoperative intervention.
- Care delivery factors:
 - Day of start of anaesthesia (weekend [Sat-Sun] vs. weekday [Mon-Fri]);
 - Time of start of anaesthesia (night [08:00 p.m. till 07:59 a.m.] vs. day [08:00 a.m. vs. 07:59 p.m.]).

Other exploratory analyses

As a sensitivity analysis, the effect of the intervention on the primary outcome will be re-estimated using the same mixed effect logistic regression model, but this time adjusted for pre-specified baseline covariates of age, sex, baseline SpO₂, ARISCAT score, and body mass index (BMI). Analyses of the secondary outcomes will also be adjusted for the same covariates.

Since the primary outcome of this study is composite, the choice of the statistical method is an important part of the design, because different methods provide different power, depending on the situation. In addition to the standard analysis described above, the following analyses will be performed:

- Count analysis: the number of positive component events (i.e., "count") across the composite will be assessed. The groups will be compared on the count using a Wilcoxon rank-sum test, and the odds ratio with the 95% confidence interval will be assessed with a proportional odds logistic regression model;
- Individual component analysis: the effect of the intervention on each component will be analysed using a generalized linear model with a Bonferroni correction for multiple comparisons. The 99.37% Bonferroni-corrected confidence intervals will be reported ($1 - 0.05/8 = 0.9937$);
- Common effect test: A multivariate (i.e., multiple outcomes per subject) generalized estimating equations (GEE) model will be used to estimate a common effect odds ratio across the components;
- Average relative effect test: The average relative effect test will be assessed by averaging the component-specific treatment effect from the distinct effects model, and testing whether the average is equal to zero. In the GEE distinct effect model, a distinct treatment effect is estimated for each component;
- Heterogeneity of treatment effect: Heterogeneity of treatment effect across components will be assessed by a treatment-by-component interaction test in the distinct effects GEE model.

Ethics and dissemination

The study will be performed according to national and international guidelines. It will include data from clinical trials approved by the local institutional review boards of each participating centre or country, according to local regulations. Prospective written informed consent was requested before inclusion of all eligible patients.

The REPEAT Steering Committee will publish the study findings. The main manuscript will be submitted by the writing committee on behalf of the research group (REPEAT and the PROVENet investigators). All investigators listed in the original trials will be listed as collaborators in the Supplementary Appendix in alphabetical order, according to the name of the centre. All efforts will be made to link all collaborators to the final publication in indexed databases.

Discussion

We present a protocol and finalized statistical analysis plan of an individual patient data meta-analysis aiming to compare the effect of high PEEP with RM versus low PEEP without RM on the incidence of PPC in adult patients receiving intraoperative low tidal volume ventilation during general anaesthesia for surgery (REPEAT). Mechanical ventilation and general anaesthesia determine changes in lung morphology, promoting a reduction in lung volume and atelectasis formation, with effects on pulmonary mechanics and gas exchange.^{16,17} It has been proposed that atelectasis and/or airway closure during surgery may lead to lung injury, which leads to further lung compromise, increasing the risk of PPC, and affecting morbidity and mortality.¹⁸

Mechanical ventilation may induce lung injury by different mechanisms: 1) *barotrauma*, due to increased inspiratory pressures; 2) *volutrauma*, due to excessive inspiratory tidal volume (i.e. dynamic strain, and volume at end-expiration, i.e. static strain); and 3) *atelectrauma*, due to continuous opening and closing of atelectatic and/or peripheral airway closure.¹⁹ Recently, the concept of ergotrauma, due to the energy and power delivered by the mechanical ventilator to the lungs, has been proposed as an unifying mechanisms leading to lung injury.²⁰

Recent studies have shown that the concept of "lung protective ventilation" is applicable not only to critically ill patients admitted to the ICU, but also to intraoperative ventilation in surgical patients.²¹ Several interventions to minimize lung injury have been proposed, such as the use of low tidal volume, and low driving and plateau pressure. PEEP is the most important intervention to maintain alveolar recruitment and functional residual capacity stable during controlled ventilation in the anesthetized patient. This is likely associated with decreased atelectrauma, minimizing opening and closing of previously collapsed alveolar units, and is beneficial in preventing intraoperative lung injury and postoperative complications.¹ Indeed, the application of recruitment manoeuvres is mandatory to optimize the effects of open-lung PEEP. However, the role of intraoperative PEEP to reduce PPC has not been clearly defined yet.

This individual patient data meta-analysis has several strengths. First, it is the first individual patient

data meta-analysis to analyse the effects of intraoperative PEEP on a relevant patient-centred outcome, and only pools data from well-powered clinical trials in which all patients receive low tidal volume ventilation. Previous conventional^{22,23} and individual patient data meta-analyses^{5,18,24} have included studies that also tested different ranges of tidal volume. Second, the inclusion criteria, interventions, follow-up, outcome assessment, and data collection were similar among the 3 trials included in this individual patient data meta-analysis. This facilitates fair comparison and minimizes potential heterogeneities. Third, the pooled cohort will be composed of different countries, centres, type of patients, and surgeries, thus increasing the external validity of the findings. Fourth, the patients included constitute the largest sample to assess PEEP during surgery, and gives the study sufficient power to detect even a small effect of the intervention on clinical outcomes; this has not been directly possible in individual randomized clinical trials. Additionally, the organization and harmonization of this large database of individual patient data from high quality randomized clinical trials may help clarify issues such as: 1) possible effects of recruitment manoeuvres during surgery, and the role of driving pressure, plateau pressure, respiratory rate, inspiratory fraction of oxygen and mechanical power on clinically relevant intraoperative and postoperative outcomes; 2) the effects of PEEP and recruitment manoeuvres on different subtypes of patients and surgeries; and 3) the identification and development of predictive scores for patients showing PEEP-induced gas exchange and hemodynamic alterations during surgery, and their possible influence on relevant outcomes.

Our study may have some limitations, for example, PEEP was fixed in 2 trials,^{10,12} but individually set according to the best compliance in the third.¹¹ Furthermore, different types of recruitment manoeuvres were used in the 3 trials. Also, the population differs among trials, since in 2 studies non-obese patients at risk of PPC were included, and in the third, only obese patients at risk of PPC were considered. Finally, the analysis will only include the parameters analysed in each individual study, thus additional information not provided will not be analysed.

In conclusion, this is the largest individual patient data meta-analysis from well-powered, multinational, multicentre randomized clinical trials aiming to investigate the potential protective effects of high levels of PEEP in the intraoperative period to minimize PPC, as well as clinically relevant outcomes in surgical patients.

Funding statement

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors. However, the individual studies considered in this individual patient data meta-analysis were funded by the following grants:

- PROVHILO: The European Society of Anaesthesiology (ESA) and the Academic Medical Center (Amsterdam, Netherlands) funded and endorsed the trial. They had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report;

- iPROVE: Instituto de Salud Carlos III of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, and the Grants Programme of the European Society of Anaesthesiology. They had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report;
- PROBESE: Clinical Trials Network of the ESA; Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasília, Brazil; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland (AAGBI)/ Northern Ireland Society of Anaesthetists (NIAA).

Conflict of interest

None declared.

References

1. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013;369:2126–36.
2. Serpa Neto A, Schultz MJ. Optimizing the settings on the ventilator: high PEEP for all? *JAMA.* 2017;317:1413–4.
3. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology.* 2013;118:1307–21.
4. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. the IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013;369:428–37.
5. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Biehl M, Binnekade JM, et al. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Anesthesiology.* 2015;123:66–78.
6. LAS VEGAS investigators. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS - an observational study in 29 countries. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:492–507.
7. Fernandez-Bustamante A, Frendl G, Sprung J, Kor DJ, Subramaniam B, Martinez Ruiz R, et al. Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following noncardiothoracic surgery: a multicenter study by the perioperative research network investigators. *JAMA Surg.* 2017;152:157–66.
8. Canet J, Sabaté S, Mazo V, Gallart L, de Abreu MG, Belda J, et al. Development and validation of a score to predict postoperative respiratory failure in a multicentre European cohort: a prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:458–70.
9. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SN, Canet J, Spieth PM, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology.* 2015;123:692–713.
10. Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ, PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:495–503.
11. Ferrando C, Soro M, Unzueta C, Suarez-Sipmann F, Canet J, Librero J, et al. Individualised perioperative open-lung approach versus standard protective ventilation in abdominal

- surgery (iPROVE): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6:193–203.
12. Bluth T, Serpa Neto A, Schultz MJ, Pelosi P, Gama de Abreu M. Writing Committee for the PROBESE Collaborative Group of the PROtective VEntilation Network (PROVENet) for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology. Effect of Intraoperative High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With Recruitment Maneuvers vs Low PEEP on Postoperative Pulmonary Complications in Obese Patients: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019 [in press].
 13. Hemmes SN, Severgnini P, Jaber S, Canet J, Wrigge H, Hiesmayr M, et al. Rationale and study design of PROVHILO - a worldwide multicenter randomized controlled trial on protective ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery. *Trials.* 2011;12:111.
 14. Ferrando C, Soro M, Canet J, Unzueta MC, Suárez F, Librero J, et al. Rationale and study design for an individualized perioperative open lung ventilatory strategy (iPROVE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:193.
 15. Bluth T, Teichmann R, Kiss T, Bobek I, Canet J, Cinnella G, et al. Protective intraoperative ventilation with higher versus lower levels of positive end-expiratory pressure in obese patients (PROBESE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18:202.
 16. Bigatello L, Pesenti A. Respiratory physiology for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2019;130:1064–77.
 17. Hedenstierna G, Edmark L. Effects of anesthesia on the respiratory system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29:273–84.
 18. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2014;2:1007–15.
 19. Ball L, Costantino F, Florito M, Amodio S, Pelosi P. Respiratory mechanics during general anaesthesia. *Ann Transl Med.* 2018;6:379.
 20. Vasques F, Duscio E, Cipulli F, Romitti F, Quintel M, Gattinoni L. Determinants and prevention of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Clin.* 2018;34:343–56.
 21. Ball L, Costantino F, Orefice G, Chandrapatham K, Pelosi P. Intraoperative mechanical ventilation: state of the art. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83:1075–88.
 22. Imberger G, McIlroy D, Pace NL, Wetterslev J, Brok J, Møller AM. Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for the prevention of mortality and postoperative pulmonary complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;9:CD007922.
 23. Barbosa FT, Castro AA, de Sousa-Rodrigues CF. Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for prevention of mortality and postoperative pulmonary complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD007922.
 24. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med.* 2016;4:272–80.