

Universidade de São Paulo

Glasielle Cristina Alcalá

**Proteção pulmonar estendida durante a ventilação
mecânica em pacientes com SDRA por COVID-19: impacto
na recuperação pulmonar**

São Paulo

2023

Glasielle Cristina Alcalá

**Proteção pulmonar estendida durante a ventilação
mecânica em pacientes com SDRA por COVID-19: impacto
na recuperação pulmonar**

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

Orientador: Dr. Marcelo Britto Passos
Amato

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e 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

Alcala, Glasiele Cristina
Proteção pulmonar estendida durante a ventilação
mecânica em pacientes com SDRA por COVID-19 :
impacto na recuperação pulmonar / Glasiele Cristina
Alcala. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Respiração artificial 2.Síndrome
do desconforto respiratório 3.Tomografia por
impedância elétrica 4.Lesão pulmonar induzida por
ventilação mecânica

USP/FM/DBD-021/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, **João e Sandra**, por todos os ensinamentos de vida, por todas
as orações que me guiaram.

Ao meu irmão, Matheus, pelo amor e apoio

Agradecimentos

Tive a sorte de ter um orientador, cuja generosidade é uma das mais raras que já vi, serei sempre grata, por todos os ensinamentos que ultrapassaram as fronteiras científicas, me desenvolvi como pesquisadora e indivíduo, obrigada pela paciência em ensinar, sempre foi e será um exemplo para mim.

Prof Carlos Carvalho, obrigada pela oportunidade e por ser um exemplo de liderança.

Edu, Mauro e Caio, a ajuda de vocês foi inestimável, jamais conseguirei agradecer a altura que vocês merecem. Todo o tempo que vocês se dedicaram me ensinando desde assuntos básicos até os mais complexos foram essenciais para eu chegar até aqui, não conheci pessoas tão generosas como vocês.

Muito obrigada aos meus amigos Gustavo, Renato, Carol Paulo, Renata, Pollyana, Karen e Evy, sinto muita gratidão por terem vocês em minha vida, por me incentivarem e inspirarem, e por muitas vezes me fazer esquecer as dificuldades, a amizade de vocês me torna uma pessoa melhor.

Neide, Ozires, Silvinha e Otilia, obrigada por me ajudar e ajudar tantos alunos que passam no laboratório, pelo suporte, a ajuda de vocês foi essencial durante os momentos mais difíceis.

Aos amigos que minha jornada de doutorado me apresentou, muito obrigada por me ensinarem tanto: Tati, Nadja, Sergio, Bruno, Mayson, Joba, Thais, Paulinha, Glauco, Robertinha, Crithiano, Eduardo, Ana e Cleidson. Obrigada por dividirem comigo experiências intensas e desafiadoras.

Agradeço a Família que a TIMPEL me deu, obrigada por compreenderem minhas ausências, me mandarem os documentos pesados 😊. Camila, Bianca, Carol, Vitoria, Netto, Leticia, Ana e tantos outros que contribuíram de maneiras distintas e obrigada por me acolherem.

E para que este trabalho fosse concluído, a equipe de médicos, enfermeiros, fisioterapeutas foi essencial, obrigada por ajudarem a conduzir o estudo, um agradecimento especial ao Guilherme Bridi, Iuri de Deus e Leo, por terem se dedicado tanto aos pacientes.

RESUMO

Alcala GC. Proteção pulmonar estendida durante a ventilação mecânica em pacientes com SDRA por COVID-19: impacto na recuperação pulmonar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) continua a ser a forma mais mortal de insuficiência respiratória. A pressão expiratória final positiva elevada (PEEP) não melhorou os desfechos clínicos, apesar de seus benefícios fisiológicos. Neste estudo, propomos uma estratégia de PEEP baseada na tomografia de impedância elétrica (EIT), que visa o melhor comprometimento entre colapso e sobredistensão, como parte de uma estratégia de proteção estendida que minimiza as pressões de condução até a extubação. **Objetivos:** Comparar duas estratégias de ventilação mecânica (PEEP-ARDSnet e PEEP-EIT) e seu impacto na recuperação da função pulmonar – avaliado através do escore de lesão pulmonar aguda de Murray (com ajuste de escala para mortalidade e extubação). Na estratégia PEEP-EIT, buscou-se minimizar a *Driving Pressure* total através da otimização da PEEP, juntamente com um controle mais estrito da força muscular inspiratória durante a ventilação assistida ou espontânea. **Métodos:** estudo prospectivo, randomizado, aberto, controlado planejado para pacientes com SDRA moderada ou grave devido ao COVID-19, e com menos de 48 horas de VM antes da randomização. Os pacientes elegíveis foram alocados aleatoriamente para ventilação guiada pela TIE (grupo intervenção) ou ventilação guiada pela tabela PEEP-FiO₂ segundo a estratégia ARDSNet (grupo controle). O desfecho primário foi a escala diária de lesão pulmonar modificada (mLIS). Essa escala leva em conta a radiografia torácica, a complacência do sistema respiratória, a oxigenação e a FiO₂ (substituindo a PEEP da escala original). Varia de 0 a 4, sendo

4 a pontuação máxima em todos os domínios. Desfechos secundários foram dias livres de ventilação mecânica, dias livres de oxigênio, instabilidade hemodinâmica, choque e barotrauma. Todos os pacientes foram monitorados com TIE e submetidos a titulação Decremental da PEEP. A seguir, os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para um dos dois grupos. **Resultados:** O estudo foi interrompido precocemente por causa do fim da pandemia. Um total de 76 pacientes foram incluídos na análise de intenção de tratar, 37 na intervenção e 39 no grupo controle. A média de mLIS ao longo de 28 dias foi semelhante entre os grupos ($P=0,07$), apesar da melhora mais rápida no grupo de intervenção ($P<0,001$). O tempo até a independência da suplementação de oxigênio foi menor no grupo de intervenção ($P = 0,038$). A sobrevida até 28 dias e os dias livres de ventilação mecânica foram semelhantes entre os grupos. **Conclusão:** A estratégia individualizada de PEEP em conjunto com a proteção pulmonar estendida foi viável, não apresentando grandes desvantagens. A parada precoce impediu conclusões definitivas, mas os resultados secundários encorajam o teste dessa estratégia em um estudo maior.

Palavras-chave: Respiração artificial. Síndrome do desconforto respiratório. Tomografia por impedância elétrica. Lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica.

ABSTRACT

Alcala GC. Extended lung protection during mechanical ventilation in patients with COVID-19 ARDS: impact on lung recovery [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Rationale: The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) remains the deadliest form of respiratory failure. High positive end-expiratory pressure (PEEP) has not improved clinical outcomes, despite its physiological benefits. In this study, we propose a PEEP strategy based on electrical impedance tomography (EIT), which targets the best compromise between collapse and overdistension, as part of an extended protective strategy that minimizes driving pressures until extubation.

Objectives: Compare two mechanical ventilation strategies (PEEP-ARDSnet and PEEP-EIT) and their impact on the recovery of pulmonary function – assessed using murray's acute lung injury score (with scale adjustment for mortality and extubation). In the PEEP-EIT strategy, we sought to minimize total driving pressure through PEEP optimization, along with stricter control of inspiratory muscle strength during assisted or spontaneous ventilation. **Methods:** Single-center, prospective, randomized, open-label, controlled study planned for patients with moderate or severe ARDS due to COVID-19, and with less than 48 hours of MV prior to randomization. Eligible patients were randomly allocated to TIE-guided ventilation (intervention group) or PEEP-FIO₂-guided ventilation according to the ARDSNet strategy (control group). The primary outcome was the daily modified lung injury score (*m*LIS). This scale takes into account the chest X-ray, the compliance of the respiratory system, oxygenation and FiO₂ (replacing the PEEP of the original scale). It ranges from 0 to 4, with 4 being the maximum score in all domains.

Secondary outcomes were mechanical ventilation-free days, oxygen-free days, hemodynamic instability, shock, and barotrauma. All patients were monitored with EIT and submitted to Decremental PEEP titration. Next, patients were randomized in a 1:1 ratio to one of two groups. **Results:** The study was stopped early because of the end of the pandemic. A total of 76 patients were included in the intention-to-treat analysis, 37 in the intervention and 39 in the control group. The average $mLIS$ over 28 days was similar between groups ($P=0.07$), despite the faster improvement in the intervention group ($P<0.001$). The time until independence from high-oxygen supplementation was shorter in the intervention group ($P=0.038$). Survival until 28 days and time until liberation from the ventilator were similar between groups. **Conclusions:** The individualized PEEP strategy together with extended lung protection was feasible, presenting no major drawbacks. The early stopping prevented definitive conclusions, but secondary outcomes encourage testing this strategy in a larger trial.

Keywords: Respiration artificial. Respiratory distress syndrome. Electrical impedance tomography. Ventilator-induced lung injured.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. Objetivo primário.....	3
2.2. Objetivo secundário	3
3. MÉTODOS.....	4
3.1. Tipo de estudo	4
3.2. Local de estudo	4
3.3. Pacientes.....	4
3.4.....	5
Critérios de inclusão	5
3.5. Critérios de exclusão	5
3.6. Fases do estudo	5
3.7.....	7
Ventilação Baseline (ARDSnet).....	7
3.9. Randomização.....	11
3.10. Medidas de segurança	11
3.11. Grupo ARDSnet	11
3.12. Estratégia PEEP-TIE	15
3.13. Cálculos do escore de Murray.....	18
3.14. Análise estatística	27
4.RESULTADOS.....	28
5. DISCUSSÃO.....	46

6. CONCLUSÃO	52
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

1. INTRODUÇÃO

Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma condição clínica caracterizada por edema e inflamação difusa do parênquima pulmonar comumente gerando insuficiência respiratória. SDRA pode ser desencadeada por uma variedade de causas incluindo infecções. Níveis elevados de Pressão Positiva Expiratória Final (PEEP) estão associados a diversos benefícios fisiológicos no cenário de insuficiência respiratória hipoxêmica (1, 2). Estudos clínicos randomizados comparando níveis mais altos e mais baixos de PEEP mostraram resultados controversos em termos de melhora da sobrevida em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Uma razão para essa controvérsia é a falta de seleção de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar de PEEPs mais altas (respondedores), expondo desnecessariamente uma parcela dos pacientes a PEEPs altas. Outra explicação é a escolha da PEEP baseada em critérios de oxigenação, deixando uma parcela dos pacientes sujeita à ação de mecanismos de lesão pulmonar presentes quando há colapso ou hiperdistensão pulmonar. Essa preocupação é especialmente relevante em pacientes diagnosticados com SDRA devido à síndrome respiratória aguda grave por coronavírus (SARS CoV-2). Esses pacientes apresentam hipoxemia grave, desproporcional ao desarranjo da mecânica pulmonar, que muitas vezes responde mal à PEEP (3, 4).

Análises retrospectivas de estudos clínicos controlados randomizados sobre o uso de PEEP sugerem que, quando uma PEEP alta é usada em

respondedores, a sobrevida pode ser melhor (5). Por outro lado, na ausência de recrutamento alveolar significativo, uma PEEP alta deve ser evitada e uma PEEP mais baixa pode ser recomendada. A tomografia de impedância elétrica (TIE) (6) é um método de monitoramento não invasivo, livre de radiação e que pode ser utilizado à beira do leito para avaliar essa resposta pulmonar à PEEP, o chamado potencial de recrutamento. Ou seja, permitirá estimar qual porcentagem do pulmão colapsado pode ser reaerado e ventilado. Além disso, permite escolher a PEEP que minimiza o mecanismo de lesão pulmonar que ocorre em PEEPs excessivamente baixas (colapso) e aquela que surge em PEEPs muito altas (hiperdistensão) (7).

Nossa hipótese é que uma estratégia ventilatória protetora com limitação da pressão de distensão até o desmame da ventilação mecânica invasiva e na qual a escolha da PEEP fosse guiada pela TIE poderia ser melhor do que a ventilação protetora em pacientes com SDRA por COVID-19. Para controlar a pressão de distensão durante a fase assistida da ventilação mecânica, a pressão muscular respiratória foi avaliada quase continuamente em todos os pacientes, mas controlada apenas no braço de tratamento (PEEP-TIE). Por fim, para mensurar o possível benefício dessa estratégia, acessamos comparativamente a evolução do escore de lesão pulmonar e a aceleração da recuperação pulmonar até o dia 28.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

Comparar o efeito de duas estratégias de ventilação mecânica protetora, uma definida por tabela PEEP-FiO₂ (ARDSNet^(8,9)) e outra com PEEP guiada por TIE (PEEP-TIE) na recuperação da função pulmonar avaliada pelo escore de lesão pulmonar de Murray⁽¹⁰⁾ em pacientes com SDRA por COVID-19.

2.2. Objetivo secundário

Comparar o efeito das duas estratégias de ventilação protetora sobre:

- A. Dias livres de oxigênio definido como saturação maior que 90% em ar ambiente (em repouso);
- B. Número de dias livres de ventilação mecânica;
- C. Hemodinâmica (pressão arterial média e uso de droga vasopressora) e na incidência de choque;
- D. Incidência de barotrauma.

3. MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, aberto e controlado. Devido às medidas restritivas adotadas pela maioria dos hospitais no país bem como o isolamento social da população para conter a disseminação do vírus COVID-19, foi obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Além disto, o contato direto com os familiares para obtenção das assinaturas era muito difícil e a intervenção proposta precisava ser iniciada de forma mais precoce possível. As intervenções propostas neste estudo fazem parte da prática diária utilizada na UTI respiratória do INCOR nos últimos anos.

3.2. Local de estudo

Este estudo foi conduzido na Unidade de Terapia Intensiva Respiratória do Incor/HC-FMUSP (UTI-Respiratória).

3.3. Pacientes

Pacientes com infecção viral pelo SARS-COV2 (COVID-19), intubados sob ventilação mecânica, com diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) precoce, definido pelos critérios de Berlin ⁽¹¹⁾.

3.4. Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de SDRA definido pelos critérios de Berlin, com menos de 48 horas em ventilação mecânica, com relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ e complacência do sistema respiratório inferior a $0,6 \text{ ML} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot \text{Kg}^{-1}$ de peso predito.

3.5. Critérios de exclusão

1. Idade <18 anos;
2. Pacientes com histórico de doença pulmonar crônica e incapacitante, necessitando uso de oxigênio domiciliar;
3. Hipertensão pulmonar crônica (PSAP > 40 mmHg);
4. Grande massa tumoral intratorácica;
5. Contraindicação ao monitoramento por TIE (ex.: queimaduras, feridas torácicas, uso de dispositivos eletrônicos implantáveis, gravidas);
6. Instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica <80 mmHg, ou pressão arterial média < 60 mmHg apesar de vasopressores; e/ou frequência cardíaca <55 bpm); o paciente poderia ser incluído posteriormente se recuperasse a estabilidade hemodinâmica;
7. Presença de pneumotórax não drenado ou enfisema subcutâneo ou fístula broncopleurálica ativa;
8. Risco de hipertensão intracraniana ou pós-parada (primeiras 72 horas); 9. Tratamento paliativo exclusivo ou expectativa de vida inferior a 24h.

3.6. Fases do estudo

Foi realizado um screening diário dos pacientes admitidos na UTI para checar a elegibilidade, e aqueles que preenchiam os critérios de inclusão e não

preenchiam os critérios de exclusão foram registrados em sistema online REDCap (Research Electronic Data Capture). Foi criado um banco de dados no REDcap para a coleta de dados deste estudo.

Inicialmente todos os pacientes foram monitorizados com ECG, pressão arterial invasiva, SpO₂ (saturação de oxigênio da oximetria de pulso), ETCO₂ convencional e Tomografia por Impedância Elétrica (ENLIGHT 1800 E 2100, Timpel Medical ®) antes do início do protocolo, colocando-se uma cinta de eletrodos com 32 eletrodos sobre a superfície do tórax. Os pacientes poderiam manter a monitorização pela TIE até a extubação; a integridade da pele era verificada com a equipe de enfermagem e, se fosse observado algum sinal de eritema, a cinta de eletrodos era retirada. Os pacientes estavam sob sedoanalgesia adequada e bloqueio neuromuscular.

Cálculo do peso predito e do VT de 6MI/Kg

O ajuste do V_T foi feito em ml/ kg de peso predito. O peso predito foi calculado através das fórmulas abaixo:

$$\text{Peso ideal para Homens} = 50 + 0,91 \times (\text{altura (cm)} - 152,4)$$

$$\text{Peso ideal para Mulheres} = 45,5 + 0,91 \times (\text{altura (cm)} - 152,4)$$

Após obtido o valor do peso predito, multiplica-se por 6, para se obter o V_T ideal de 6ml/kg.

A figura abaixo ilustra as fases iniciais do estudo.

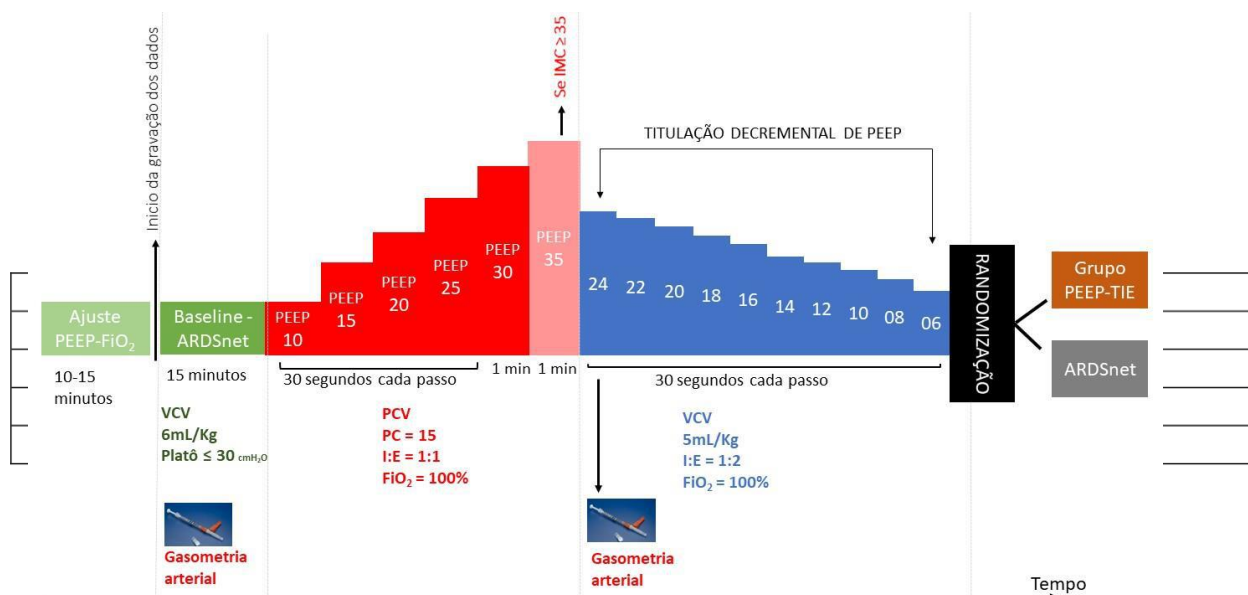


Figura 1. Fluxograma das fases iniciais do estudo até à randomização.

3.7. Ventilação Baseline (ARDSnet)

Inicialmente, todos os pacientes foram ventilados de acordo com o protocolo ARDSnet (8, 9) em ventilação controlada a volume (VCV), volume corrente ajustado para 6mL/kg de peso predito ou inferior para manter a pressão de platô ≤ 30 cmH₂O. Quando o Ph estava abaixo de 7,15, o volume corrente era aumentado em 1 mL/Kg ou 2 mL/Kg e a pressão de platô poderia ser > 30 cmH₂O. A frequência respiratória (FR) foi inicialmente ajustada para manter a ventilação minuto basal e não excedeu 35 respirações/min, utilizando-se uma relação inspiração/expiração entre 1:2 a 1:1. A PEEP e a FIO₂ foram ajustadas de acordo com a tabela PEEP/FIO₂ baixa do protocolo ARDSNET (Tabela 1).

Tabela 1 – Tabela PEEP/FIO₂

FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP, cm H ₂ O	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18–24

Os ajustes na PEEP-FIO₂ foram realizados a cada 5-10 minutos para manter a SpO₂ entre 90-95%. Consideramos que a combinação PEEP/FIO₂ foi estável quando nenhuma alteração adicional foi necessária por mais de 10 minutos. Mantivemos essa ventilação por 15 minutos e foi feita uma gasometria arterial e realizada anotação dos seguintes dados no REDcap (Tabela 2).

Tabela 2 – Dados que são anotados durante a fase de ventilação controlada

Modo ventilatório

1. FiO₂ (%)
2. Frequência respiratória programada (rpm)
3. Volume corrente (ml)
4. Volume minuto (L/min)
5. PEEP (cmH₂O)
6. PEEP total (cmH₂O)
7. Pressão de pico (usar dado da EIT)
8. Pressão de platô (cmH₂O)
9. Complacência medida
10. Pico de fluxo (L/min)
11. Pressão de distensão (cmH₂O)

Gasometria

12. Ph
13. PaO₂ (mmhg)
14. PaCO₂ (mmhg)
15. Excesso de base (mEq/L)
16. Bicarbonato (mEq/L)

17. Saturação arterial de O₂ (%)

Hemodinâmica

18. Pressão arterial sistólica (mmhg)

19. Pressão arterial diastólica (mmhg)

20. Pressão arterial média (mmhg)

21. Frequência cardíaca (bpm)

8

3.8. Recrutamento alveolar e Titulação de PEEP inicial de acordo com TIE

Após a fase “baseline”, e antes de iniciar a manobra de recrutamento alveolar garantia-se que a pressão arterial média fosse ≥ 80 mmHg, se necessário com uso de droga vasoativa. O ventilador foi ajustado em modo pressão controlada (PCV) com delta de pressão = 15 cmH₂O, relação I:E 1:1, FR mantido entre 20-30 bpm de acordo com EtCO₂ e FiO₂ de 1. A PEEP inicial era a PEEP da fase baseline que foi aumentada em degraus de 5 cmH₂O a cada 30 segundos, até uma PEEP máxima de 30 cmH₂O em pacientes com índice de massa corporal (IMC) < 35. Em pacientes com IMC ≥ 35 , uma etapa adicional foi realizada acrescentando mais 5 cmH₂O, atingindo-se pressões de platô de 50 cmH₂O. Após 1 minuto do último passo, a PEEP foi reduzida para 24 cmH₂O e o ventilador foi ajustado em modo VCV com volume corrente de 5ml/kg de peso predito, FR entre 20-30 rpm de acordo com o ETCO₂, FiO₂ de 1 e relação I:E 1:2.

Utilizando-se a ferramenta de titulação da PEEP do monitor do ENLIGHT®, foi realizada uma titulação decremental da PEEP a partir de 24 cmH₂O e reduzindo-se a PEEP de 2 em 2 cmH₂O, tendo cada passo duração de 30 segundos. O procedimento foi interrompido com 6 cmH₂O de PEEP na maioria dos pacientes, exceto quando a complacência apresentava um platô ou ainda estava em fase ascendente; neste caso, interrompemos a manobra com 4

cmH₂O. Ao final do procedimento, o monitor da TIE indicava automaticamente um valor de PEEP (ver linha vertical azul na **Figura 2**) que representa o ponto com melhor compromisso entre colapso e hiperdistensão¹².

9

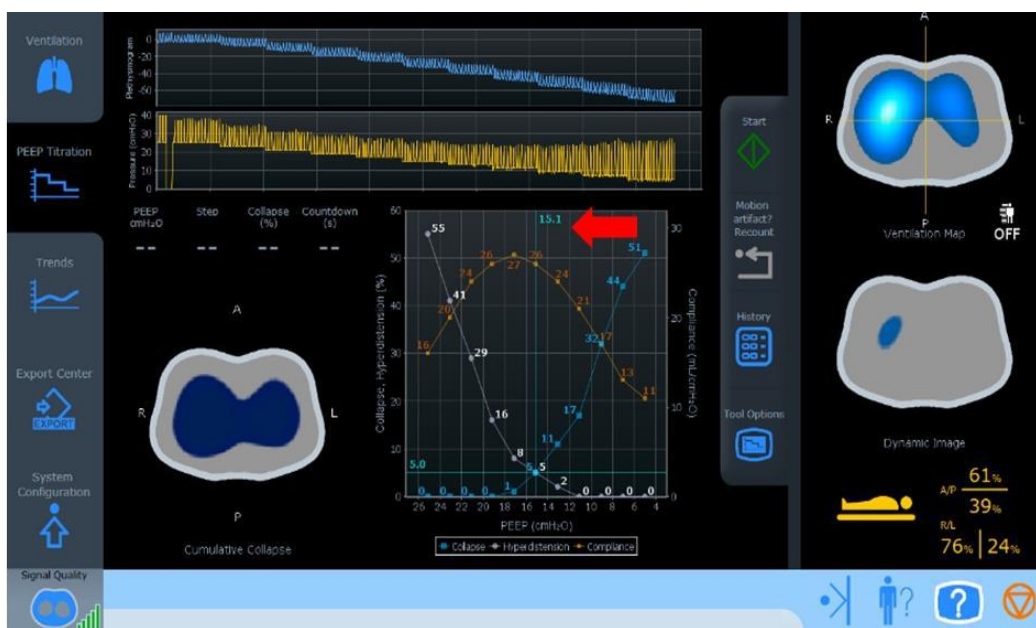


Figura 2. Gráfico representando a porcentagem de colapso e hiperdistensão acumulados ao longo dos vários níveis de PEEP durante uma titulação decremental da PEEP guiada pela TIE. Linha branca = hiperdistensão; Linha laranja = complacência do sistema respiratório; e linha azul= colapso.

A TIE estima o colapso recrutável e a hiperdistensão baseada na variação da complacência regional ao longo dos diferentes níveis de PEEP. Ao final da manobra, a ferramenta de titulação da PEEP fornece um mapa de distribuição do colapso e hiperdistensão acumulados para cada passo de PEEP, e um gráfico com evolução do colapso, hiperdistensão e complacência do sistema respiratório.

Sequencialmente, todos os pacientes foram inicialmente submetidos à PEEP definida de acordo com o Protocolo ARDSNet durante 15 minutos, a seguir

recrutados, submetidos a titulação de PEEP pela TIE e, finalmente, foram randomizados.

Todos os pacientes finalizaram a etapa da titulação da PEEP e permaneceram em uma PEEP de 04 a 06 cmH₂O por pelo menos 5 min ou até dessaturação < 90%.

No caso de randomização para o grupo ARDSnet a PEEP era simplesmente elevada progressivamente de 06 cmH₂O até alcançar o valor definido pela tabela ARDSnet.

10

3.9. Randomização

Após a titulação da PEEP, os pacientes foram randomizados de acordo com uma atribuição gerada por computador (usando a plataforma Redcap) em uma proporção de 1:1: grupos PEEP-EIT ou PEEP-ARDSNet, A lista de randomização foi gerada em blocos balanceados e aleatórios de dois ou quatro pacientes consecutivos.

3.10. Medidas de segurança

Durante a ventilação inicial, recrutamento alveolar e titulação de PEEP, o estudo poderia ser interrompido a qualquer momento se os valores de PAM \geq 80 mmHg não pudessem ser mantidos mesmo com doses crescentes de vasopressor.

3.11. Grupo ARDSnet

Ao final da titulação da PEEP, os pacientes que foram randomizados para o grupo ARDSnet foram ventilados em modo volume controlado (6ml/kg peso

predito), sendo a PEEP reajustada de forma incremental e de acordo com tabela PEEP-FIO₂ para atingir SpO₂ entre 90% – 95%. Após o ajuste da PEEP-FIO₂, foi aguardado 30 minutos e coletada uma nova gasometria arterial. Neste momento, os valores iniciais (dia 0) das variáveis hemodinâmicas e respiratórias foram anotados (Tabela 1).

Os pacientes foram avaliados diariamente até completar o dia 28 ou até o dia do óbito ou da alta. Durante a fase de ventilação em modo Volume assistido/controlado, a PEEP/FIO₂ foi ajustada de acordo com o alvo de oxigenação. A FR e o VT durante todo o período de ventilação mecânica assistida/controlada (modo VCV) foram ajustados para manter os seguintes valores:

pH alvo: 7,30 – 7,45: para se atingir esta meta foi adotado o fluxograma abaixo construído a partir do manual de operações do protocolo ARDSnet ⁽⁹⁾.

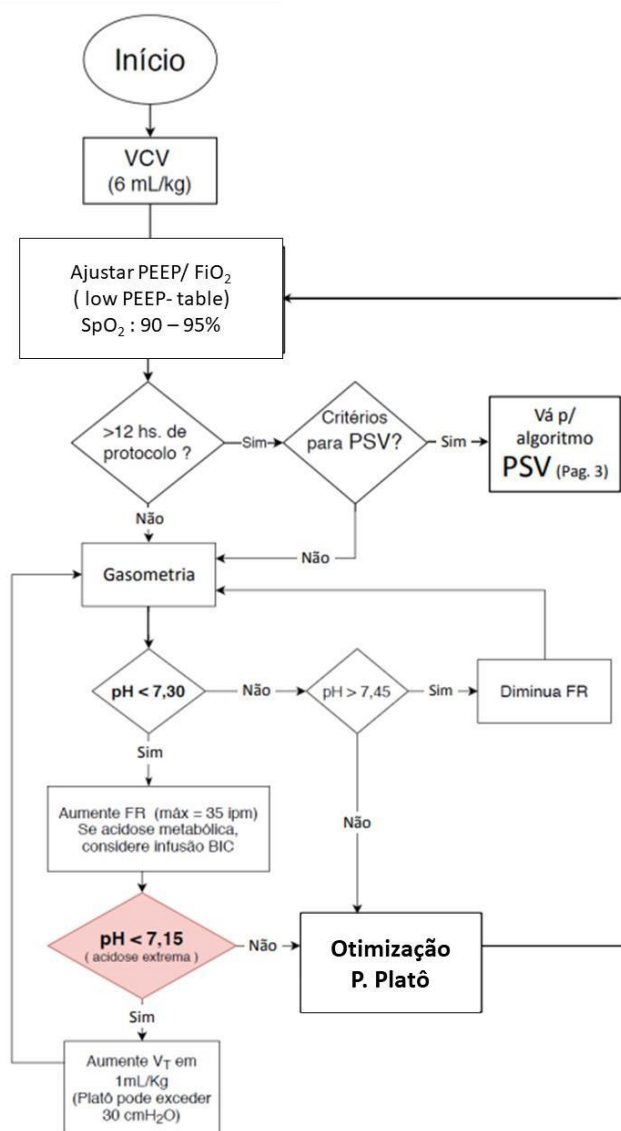
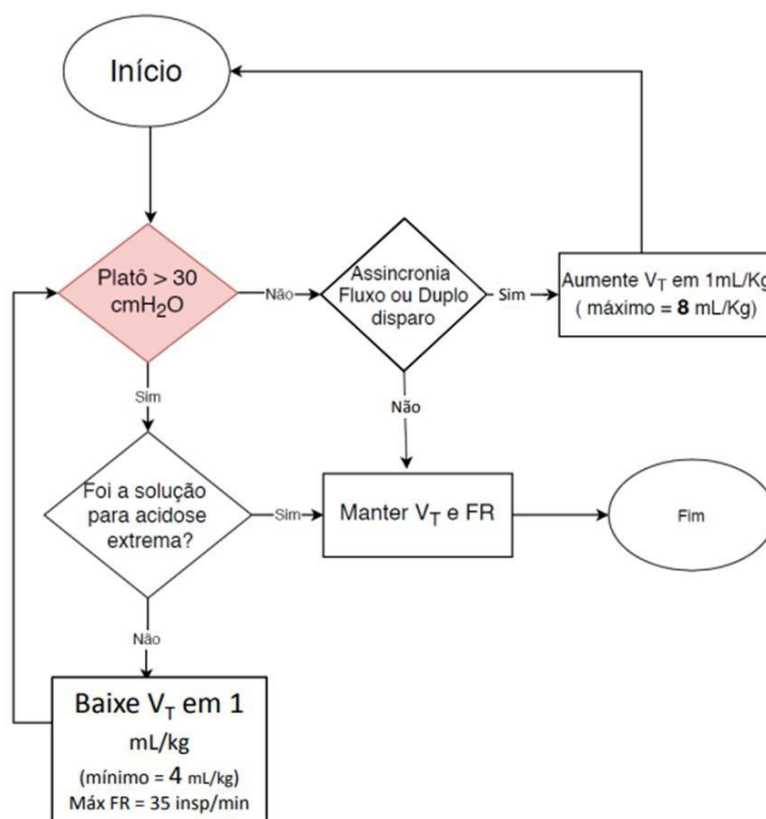


Figura 3. Representa o fluxograma para manejo da otimização do pH no grupo ARDSnet.

Pressão de Platô alvo: para atingir esta meta foi adotado o fluxograma abaixo construído a partir do manual de operações do protocolo ARDSnet ⁽⁹⁾ .



FiO ₂	30 %	40 %	40 %	50 %	50 %	60 %	70 %	70 %	70 %	80 %	90 %	90 %	90 %	100 %	100 %
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18	20-24

Figura 4. Fluxograma que representa o manejo da pressão de platô da estratégia de ventilação ARDSnet

A posição prona poderia ser adotada por 12 a 16 horas para os pacientes que apresentaram hipoxemia com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg e/ou saturação periférica $< 90\%$.

A equipe da UTI foi treinada e foi afixado na porta dos leitos o fluxograma (**Figura 4**) para auxiliar na manutenção do protocolo.

Todos os pacientes ficaram sedados nas primeiras 12 horas após a randomização, e após esse período a sedação poderia ser manejada de acordo com a equipe da UTI.

Os critérios para mudança de modalidade VCV para PSV foram considerados quando o paciente estava com $FiO_2 \leq 0,5$, $PEEP \leq 8$ cmH₂O. Após iniciar PSV foram seguidas as seguintes diretrizes:

- 1) $PEEP = 5$ cmH₂O e $FIO_2 = 0,5$;
- 2) FR entre 25 e 35 rpm. Aumenta a PS se $FR > 35$; reduzir PS se < 25);
- 3) Pressão de suporte com valores: de 5,10,15 ou 20 cmH₂O;
- 4) Não se controla VT ou pressão de platô;

O teste de respiração espontânea foi considerado quando o paciente estava estável no modo PSV de 5 cmH₂O, a decisão de extubação ficava a critério da equipe da UTI. Os pacientes que necessitavam de $FIO_2 > 50\%$, $PEEP > 8$ cmH₂O, ou apresentassem desconforto extremo mesmo se $PSV = 20$ cmH₂O deveriam retornar para modalidade de volume controlado.

3.12. Estratégia PEEP-TIE

Os pacientes randomizados para o Grupo PEEP-TIE foram submetidos a uma nova manobra de recrutamento alveolar, uma vez que a randomização aconteceu após o final da uma titulação de PEEP pela TIE.

A manobra de recrutamento alveolar foi realizada no modo pressão controlada (PCV), $FiO_2 = 100\%$, relação I:E de 1:1, frequência respiratória de 25 irpm (tempo inspiratório $\cong 1,2$ segundos) e delta de pressão = 15 cmH₂O. A PEEP foi elevada gradualmente para 10, 15, 20 e 25, aguardando 30 segundos em cada passo e depois elevamos para PEEP de 30 cmH₂O em pacientes com $IMC \leq 35$. Nos pacientes com $IMC \geq 35$ a PEEP foi aumentada até 35 cmH₂O e aguardado 1 minuto. Após 1 minuto, a PEEP foi ajustada de acordo com a informação obtida pela TIE (**Figura 2**). O valor utilizado foi o número inteiro proveniente do

cruzamento entre colapso e hiperdistensão ⁽¹³⁾ e, depois, foi ajustada a pressão de distensão para um valor ≤ 15 cmH₂O para se obter VT de 6mL/Kg de peso predito ou menor. Quando a *Driving pressure* atingisse o limite de 15 cmH₂O, o VT era reduzido até o valor mínimo de 4mL/Kg de peso predito.¹⁴

A FR foi ajustada para se obter um pH maior que 7,15. A FiO₂ foi ajustada para manter a SpO₂ entre 90 – 95%.

Após ajuste da PEEP guiada pela TIE e do volume corrente para manter uma pressão de distensão ≤ 15 cmH₂O e SpO₂ adequada, aguardava-se 30 minutos e era coletada uma gasometria arterial.

Para os pacientes que apresentaram hipoxemia com PaO₂/FIO₂ < 150 mmHg e/ou saturação periférica < 90%, medidas de resgate foram adotadas na seguinte ordem:

- a) Posição prona por 12 a 16 horas. Na posição prona uma nova manobra de titulação de PEEP foi realizada para individualização da pressão na posição prona;
- b) Nova MRA e a PEEP era ajustada para a menor PEEP, estimada na titulação da TIE, que determinasse um colapso inferior a 1%.

O paciente deste grupo foi mantido sob sedação e bloqueio neuromuscular durante o primeiro dia do estudo.

A PEEP poderia ser re-titulada e eventualmente reajustada quando a oxigenação ou complacência do sistema respiratório sofresse queda de mais de 20%. A *Driving pressure* foi controlada até o dia 28, visando valores ≤ 12 cmH₂O, sempre que possível, utilizando-se hipercapnia permissiva se necessário. Se o pH arterial estivesse < 7,15, o V_T poderia ser aumentado desde que a pressão de

distensão se mantivesse ≤ 15 cmH₂O. Após as 24 horas iniciais de repouso com sedação apropriada para manter ventilação controlada, o paciente poderia iniciar a respiração assistida ou espontânea de acordo com a equipe da UTI e o modo ventilatório poderia ser alterado para PSV, dependendo da estabilidade do drive ventilatório do paciente. O volume corrente dos pacientes do grupo PEEP-TIE foi controlado diariamente com base na complacência medida, com objetivo de manter o alvo da *Driving pressure* proposto. As estratégias utilizadas para reduzir a *Driving pressure* (quando estivesse >15 cmH₂O) foram:

1. Reduzir o PSV a zero – desde que isso produzisse menor *Driving pressure* total (mensurada através da pausa expiratória);

2. Elevar o pH até 7,37 para diminuir o drive ventilatório, utilizando infusão de bicarbonato, mesmo na presença de hipercapnia;

3. Aumentar a PEEP em 2-4 cmH₂O acima do valor inicial de EIT-PEEP para reduzir a eficiência do diafragma, reduzir o drive ventilatório e produzir volumes correntes mais baixos;

4. Aumentar a FiO₂ até SpO₂ = 98% - desde que essa manobra causasse redução do drive ventilatório (avaliado por P_{0,1} ou por pausa expiratória – Poccl);

5. Aumentar os sedativos (principalmente propofol) para reduzir o drive respiratório e esforço excessivo;

6. Reiniciar o bloqueio neuromuscular para paralisar o paciente parcialmente ou completamente (14,15);

7. Orientar a equipe para evitar desconexões do ventilador.

A extubação era definida pela equipe da UTI. Para os pacientes que a PEEP escolhida de acordo com a TIE foi ≤ 15 cmH₂O, o nível de PEEP era

mantido até a extubação. Para pacientes com PEEP escolhida foi > 15 cmH₂O, a PEEP foi reduzida para 15 e então o teste de respiração espontânea poderia ser realizado. Após a extubação, o paciente ficava as primeiras horas em CPAP com o último nível de PEEP utilizado durante a VMI, o tempo poderia variar de acordo com a tolerância do paciente.

3.13. Cálculos do escore de Murray

Originalmente variando de 0 a 4 pontos, o escore de lesão pulmonar (ou LIS em inglês) ou Score de Murray é a média de quatro domínios: PEEP, radiografia de tórax, relação PaO₂/FIO₂ e complacência do sistema respiratório.

O escore de Murray ⁽¹⁰⁾ foi avaliado diariamente até o dia 28 (Tabela 3); na versão modificada (Tabela 3), conforme submetido *no Clinical trials*

1) se o paciente falecia antes do dia 28, ele recebia automaticamente uma pontuação de 5, independentemente dos outros quatro parâmetros;

2) se o paciente fosse extubado antes do 28º dia e fosse censurado vivo, o escore é automaticamente zero a partir do dia da extubação;

3) como a PEEP pós-randomização é fixada no braço da TIE de acordo com o protocolo, usamos a FIO₂ da tabela PEEP-FIO₂ em vez da PEEP para o cálculo do Murray. Isto porque a FIO₂ poderia ser reduzida sempre que a função pulmonar melhorava, ao passo que a PEEP não poderia ser reduzida no grupo PEEP-EIT.

Esta transformação foi baseada na tabela PEEP-FIO₂ baixa para o braço ARDSNet e na tabela PEEP-FIO₂ alta para o braço EIT. O ajuste foi feito para que os dois braços do protocolo ALVEOLI ⁽⁹⁾ ficassem com escores semelhantes após randomização (assumindo-se que a randomização era quase-ideal). Ou seja, os pacientes com PEEP alta (ou com PEEP-EIT) eram penalizados no

escore de FIO₂ (recebiam maior pontuação para uma FIO₂ mais baixa), de tal forma que ambos os braços do estudo tivessem a mesma pontuação logo após a randomização. Como veremos mais adiante, o mesmo aconteceu em nosso estudo e ambos os braços do estudo receberam a mesma pontuação de FIO₂, logo após a randomização.

Tabela 3 – Escore de Murray modificado

Score	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂ (mmHg)	≥ 300	225-299	175-224	100–174	< 100
Radiografia	normal	1 ponto por cada quadrante			
FiO₂ (grupo EIT)	<40%	40-49%	50-54%	55-79%	≥80%
FiO₂ (grupoARDSNet)	<40%	40-50%	51-69%	70-89%	≥90%
C_{RS} (mL/cmH₂O)	≥ 80	60 – 79	40 – 59	20 – 39	≤ 19

O somatório dos pontos deve ser dividido pelo número de condições consideradas na soma. Diariamente todas as variáveis componentes do Murray foram avaliadas e os paciente eram acompanhados para manter o seguimento no protocolo até finalizar o acompanhamento.

Para o cálculo da relação P/F era coletado uma gasometria arterial diariamente e anotado os valores de FIO₂ que estava no ventilador durante a coleta da gasometria. Para a estimativa de oxigenação dos pacientes que estavam foram de ventilação mecânica invasiva e sem pressão arterial invasiva na UTI ou na enfermaria a relação P/F era estimada a partir da saturação arterial de pulso.

Quando os pacientes já estavam em oxigenoterapia como, máscara de venturi, cateter nasal de alto fluxo e máscara não reinalante, a informação de

fluxo de oxigênio e saturação periférica de oxigênio era coletada. Para pacientes em uso de cateter nasal, a saturação periférica de oxigênio era mensurada diariamente, retirando-se o cateter nasal do paciente, então cronometrando 5 minutos e anotado o valor de saturação periférica de oxigênio ao final dos 5 minutos. A manobra poderia ser interrompida quando a saturação fosse < 85%. Quando o paciente conseguia manter saturação maior ou igual a 90%, ele era considerado como livre de oxigenoterapia, mesmo que o médico assistente mantivesse o cateter por mais alguns dias.

Todas as radiografias realizadas de todos os pacientes durante o seguimento foram exportadas para um banco de dados e enviadas para 4 pneumologistas avaliadores para realizar a pontuação. Cada paciente foi avaliado por dois médicos e dois médicos avaliaram 38 e 39 pacientes de forma cega.

A pontuação era realizada de acordo com a densidade radiológica e pontuada por quadrante conforme imagem abaixo a definição de nota ficou como:

- a) 0 = Não existe opacidade pulmonar
- b) 1= Existe opacidade leve
- c) 2= Existe opacidade moderada/grave

Ao final, foi feito a soma dos quadrantes e dividido por 2, para obter o escore da radiografia com nota máxima de 4. Para pontuação do Murray usado a média de dois avaliadores.

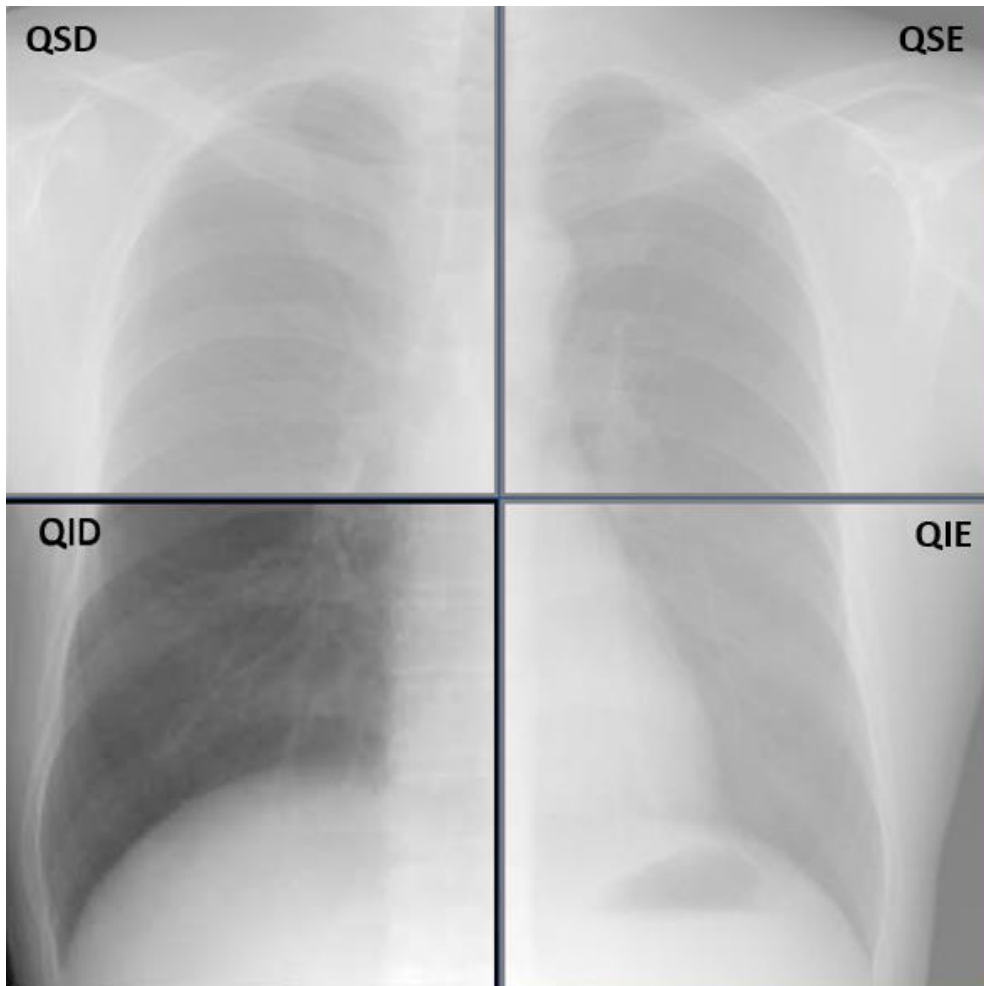


Figura 5. Exemplo de um quadrante (QID) sem opacidade pulmonar no qual os avaliadores se guiaram para definir opacidade leve ou moderada/grave.

Para os pacientes em VM, a complacência do sistema respiratório era medida diariamente em todos os pacientes desde a fase de pré randomização até a extubação ou óbito.

No dia 0 do protocolo, todos os pacientes estavam utilizando a TIE e a complacência e demais parâmetros (**Figura 6**) era proveniente da tela do equipamento. Para calcular os valores da mecânica respiratória em pacientes sob ventilação mecânica controlada sem esforço, o equipamento usa os dados das

curvas de fluxo, pressão e volume, coletados com frequência de amostragem de 50Hz, para modelar o sistema respiratório como um sistema linear de acordo com a equação de movimento:

$$= (R \times F) + (E \times V) + PEEP_{alv}$$

Onde V é o volume de ar acima da PEEP, E é a elastância total do sistema respiratório, R é a resistência do sistema respiratório e $PEEP_{alv}$ é a *Alveolar Positive End-Expiratory Pressure*. O algoritmo desenvolvido utiliza os métodos qui-quadrado para medir, em cada ciclo, a pressão de platô, pressão de distensão e complacência do sistema respiratório durante a respiração passiva.

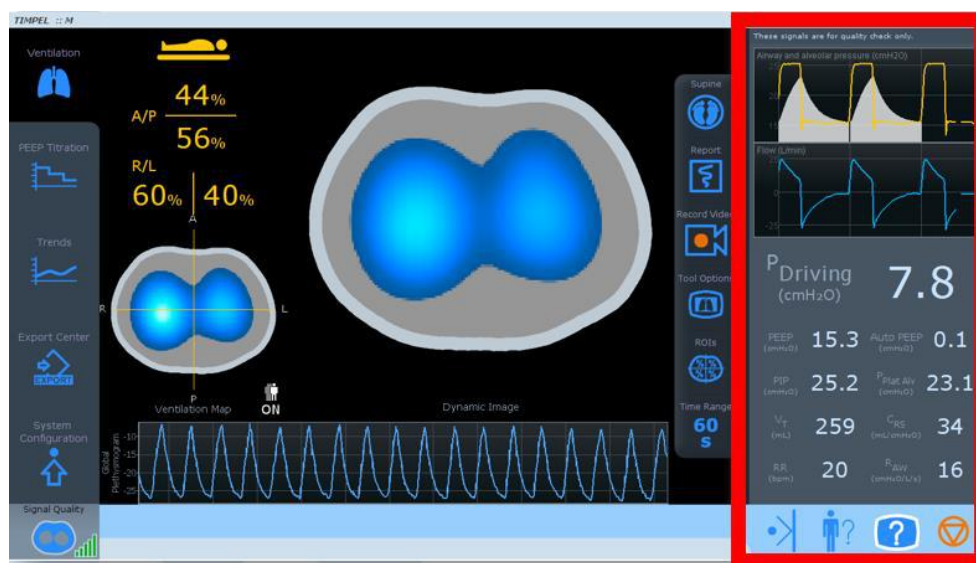


Figura 6. O quadro em vermelho nos mostra os dados de mecânica respiratória visualizados na tela da TIE em pacientes sob ventilação mecânica invasiva. Os dados são provenientes de um sensor de fluxo conectados entre o Y do circuito e o tudo do paciente. $P_{driving}$ = Pressão de distensão; PIP = Pressão de pico inspiratória; V_T = Volume corrente; RR = Frequência respiratória; $P_{plat\ alv}$ = Pressão de platô alveolar; C_{RS} = Complacência do sistema respiratório e R_{AW} = Resistência do sistema respiratório.

Quando o paciente estava em ventilação mecânica, porém sem a TIE as variáveis de mecânica pulmonar (*Driving pressure*, *Platô*, *PEEP total* e

complacência) eram medidas através do ventilador utilizando uma pausa inspiratória curta e expiratória, conforme imagem abaixo ^(16,17)(**Figura 7**).

20



Figura 7. Ilustra a pausa inspiratória durante a fase controlada (A) e a pausa expiratória (B).

Na fase de ventilação assistida a complacência do sistema respiratório e pressão de distensão eram acessadas através da pressão de platô obtida por meio de pausa inspiratória e expiratória (**Figura 8**). Para uma adequada estimativa da pressão de platô todas as pausas respiratórias foram realizadas na modalidade de pressão de suporte, com uma PS que gerasse um volume corrente semelhante à fase assistida, com ciclagem de 1%.

Devido a possibilidade de variabilidade entre os ciclos realizamos três manobras de pausa inspiratória e uma manobra de oclusão (Poocl) com pausa expiratória, a fim de certificar que o paciente não apresentava esforço expiratório durante a manobra que pudesse gerar um valor subestimado de complacência e, conseqüentemente, de pressão de distensão (variável de controle rigoroso no grupo PEEP- TIE).

A B



Figura 8. Representativa da medida de pausa inspiratória (A). imagem ilustrativa da pausa expiratória. O quadro em vermelho representa os valores anotados em relação ao valor da pressão de platô, Volume corrente e o nadir da pausa expiratória, respectivamente (B).

A medida de complacência era rigorosamente calculada para manutenção adequada de variáveis em ambos os grupos, porém, em situações que o paciente apresentava platô de pressão instável ou presença de esforço expiratório, observado por uma diferença maior de 4cmH₂O entre a pressão muscular inspiratória (PMI) e a P_{oocI} multiplicada por 0,75 (**Figura 9**), uma manobra de bloqueio neuromuscular era feito para cálculo da pressão de platô. Se o paciente estivesse desperto, recebia sedação e analgesia para atingir RASS < -3. Assegurávamos que o paciente estava em modo ventilatório controlado com volume corrente, FR e PEEP semelhantes a modalidade assistida/espontânea. Após o despertar do paciente, ele retornava com aos ajustes ventilatórios prévios.

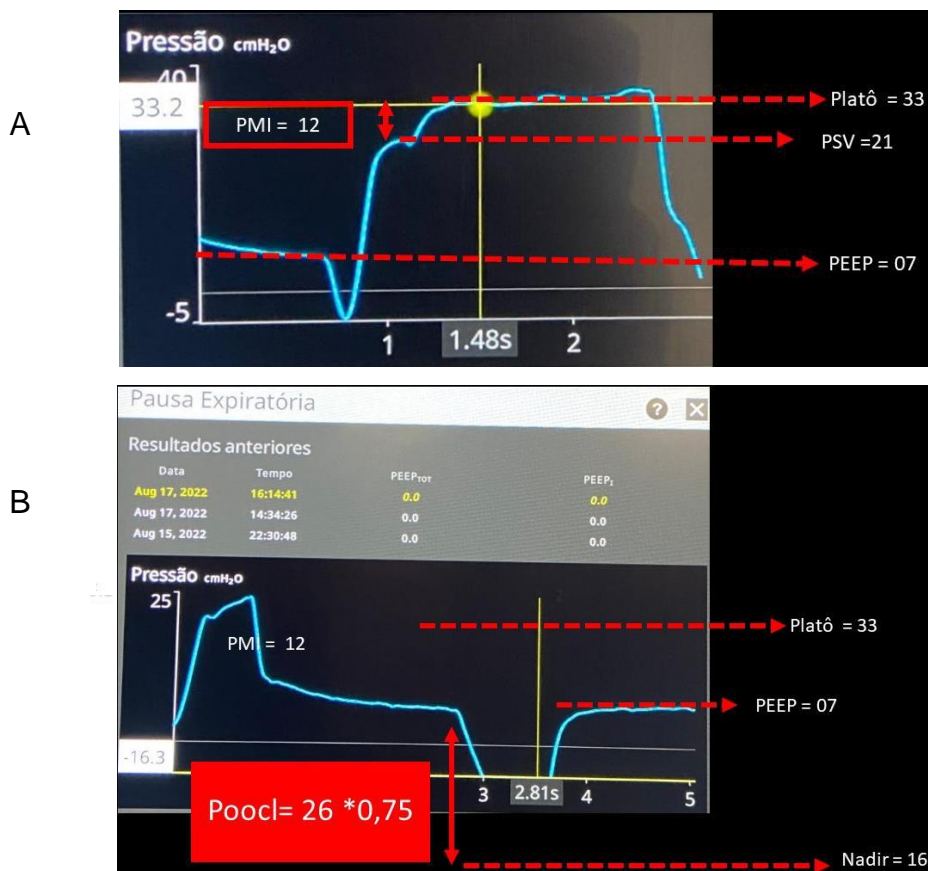


Figura 9. Figura 7A representativa como e feito o cálculo da PMI. Figura 7B representa como e feito o cálculo da pressão de oclusão (P_{oocl}) a partir da PEEP até o nadir de uma pausa expiratória. Nas situações que a diferença entre o valor de PMI e P_{oocl} foram maiores que 4 cmH₂O consideramos que o paciente estava ativando a musculatura expiratória.

Os demais desfechos foram assim avaliados:

- a) Dias livres de ventilação mecânica até o dia 28
- Número de dias livre de ventilação mecânica em 28 dias b)
- Dias mantidos em ventilação mecânica protetora em 28 dias
- Número de dias que o paciente permaneceu em ventilação mecânica protetora dentro do prazo de 28 dias
- c) Instabilidade hemodinâmica: pressão arterial média persistentemente abaixo de 60mmHg ou queda maior que 10% do basal. Avaliado diariamente
- Variável dicotômica nominal: sim ou não
- d) Incidência de choque, caracterizado por hipotensão arterial persistente apesar de medidas de resgate como reposição volêmica e drogas vasoativas
- Variável dicotômica nominal: sim ou não
- e)
- Incidência de barotrauma, caracterizado pela ocorrência de pneumotórax ou enfisema subcutâneo após randomização
- Variável dicotômica nominal: sim ou não f)
- Nível de PEEP avaliado diariamente, em cmH₂O

A equipe médica e da UTI respiratória tinham o contato dos médicos responsáveis pelo estudo para dúvidas e auxílio no manejo do protocolo.

3.14. Análise estatística

A análise estatística foi feita no *software* estatístico R (R Core Team, 2015. R: *A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>). Para avaliar a distribuição dos dados foi utilizado o teste de Kolmogorov Smirnov. Para comparação de duas médias não relacionadas foi utilizado o teste t de Student quando os dados possuíam distribuição normal, e teste de Wilcoxon para distribuição não normal. Para comparação das medidas repetidas, foi utilizado uma análise de regressão multivariadas.

Para o cálculo da amostra, devido à falta de referência bibliográfica sobre as estratégias ventilatórias invasivas nessa população de pacientes com SDRA por COVID-19, foi usado um teste bicaudal de comparação de médias não relacionadas, um tamanho de efeito médio de 0,5, com $\alpha = 0,05$ e poder de 0,8, o que resulta num tamanho de amostra de 128 pacientes, 64 para cada grupo.

4.RESULTADOS

A amostra calculada para este estudo foi de 128 pacientes, porém, com a redução de internações de pacientes com COVID-19 elegíveis para o estudo (**Figura 10**), foi optado pela interrupção da coleta de dados.

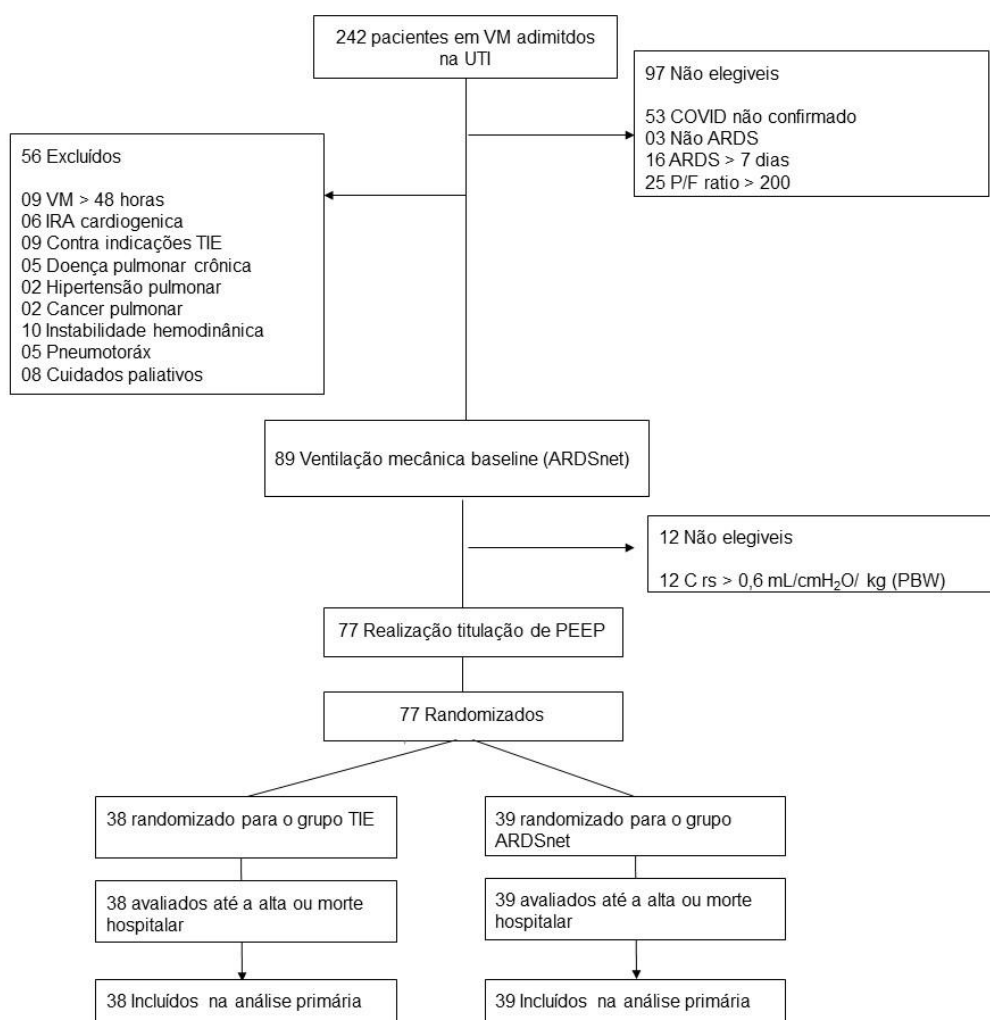


Figura 10. Flowchart do estudo

A **figura 11** nos mostra a taxa de recrutamento de paciente, suportando a decisão tomada pela equipe do estudo.

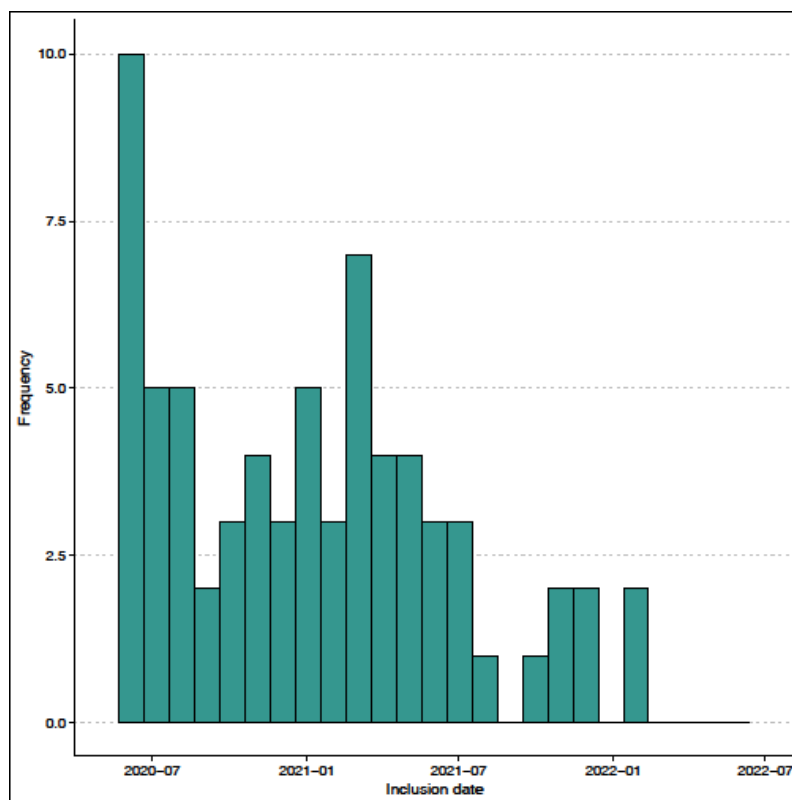


Figura 11. Histograma referente ao início das coletas de pacientes até o mês de julho de 2022.

As características dos pacientes antes da randomização na fase “baseline” estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 4. Características gerais dos pacientes antes da randomização

Variáveis	ARDSNet (n= 39)	EIT (n=38)	Valor de P
Idade, anos (média (DP))	61,5 (11,5)	60,9 (13,1)	0,83
Altura, cm (média (DP))	166,6 (9,1)	167,4 (10,4)	0,72
Peso, Kg (média (DP))	84,6 (16,0)	89,76 (16,8)	0,17
Peso predito, Kg (média (DP))	61,1 (9,5)	62,0 (11,0)	0,70
IMC, Kg/m ² (média (DP))	30,6 (5,9)	32,1 (5,6)	0,25
SAPS3 (média (DP))	57,1 (11,2)	54,8 (10,0)	0,36
PO – América latina, % (média (DP))	40,2 (22,0)	36,9 (20,3)	0,50
PO - Europa, % (média	30,8 (19,5)	27,7 (16,8)	0,46
P/F, mmHg (mediana [IIQ])	102,3 [88,1 – 124,4]	102,4 [81,1 – 118,0]	0,72
pH (média (DP))	7,33 (0,09)	7,35 (0,09)	0,29
Feminino, n (%)	15 (38,5)	13 (34,2)	0,88
Asma, n (%)	2 (5,1)	0 (0,0)	0,48
Câncer, n (%)	0 (100,0)	0 (100,0)	-
Doença cardiovascular, n	4 (10,3)	2 (5,3)	0,69
Doença renal crônica, n (%)	0 (100,0)	0 (100,0)	-
DPOC, n (%)	1 (2,6)	2 (5,3)	0,98
Diabetes, n (%)	17 (43,6)	13 (34,2)	0,54
Hipertensão, n (%)	16 (41,0)	23 (60,5)	0,13
Fumantes, n (%)	6 (15,4)	2 (5,3)	0,27
Dislipidemia, n (%)	0 (0,0)	2 (5,3)	0,46

As variáveis categóricas são descritas em números (porcentagem); as variáveis contínuas são descritas em média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartil], o valor de P é considerado significativo quando <0,05,

SAPS 3 *Simplified Acute Physiology Score 3*, P/F PaO₂/FIO₂ pressão parcial de oxigênio pela fração inspirada de oxigênio, DPOC doença pulmonar obstrutiva crônica, DP desvio padrão, IIQ intervalo interquartil, IMC índice de massa corporal, PO probabilidade de óbito.

O escore de Murray foi definido como desfecho principal, foi obtido através de seus 4 domínios: PaO₂/FIO₂, radiografia, FIO₂ e complacência; a **Figura 12**

representa os quatro domínios individualmente. O grupo PEEP-TIE apresentou uma melhora significativa em relação P/F e complacência, as variáveis como radiografia e FiO₂ não mostraram diferença entre os grupos.

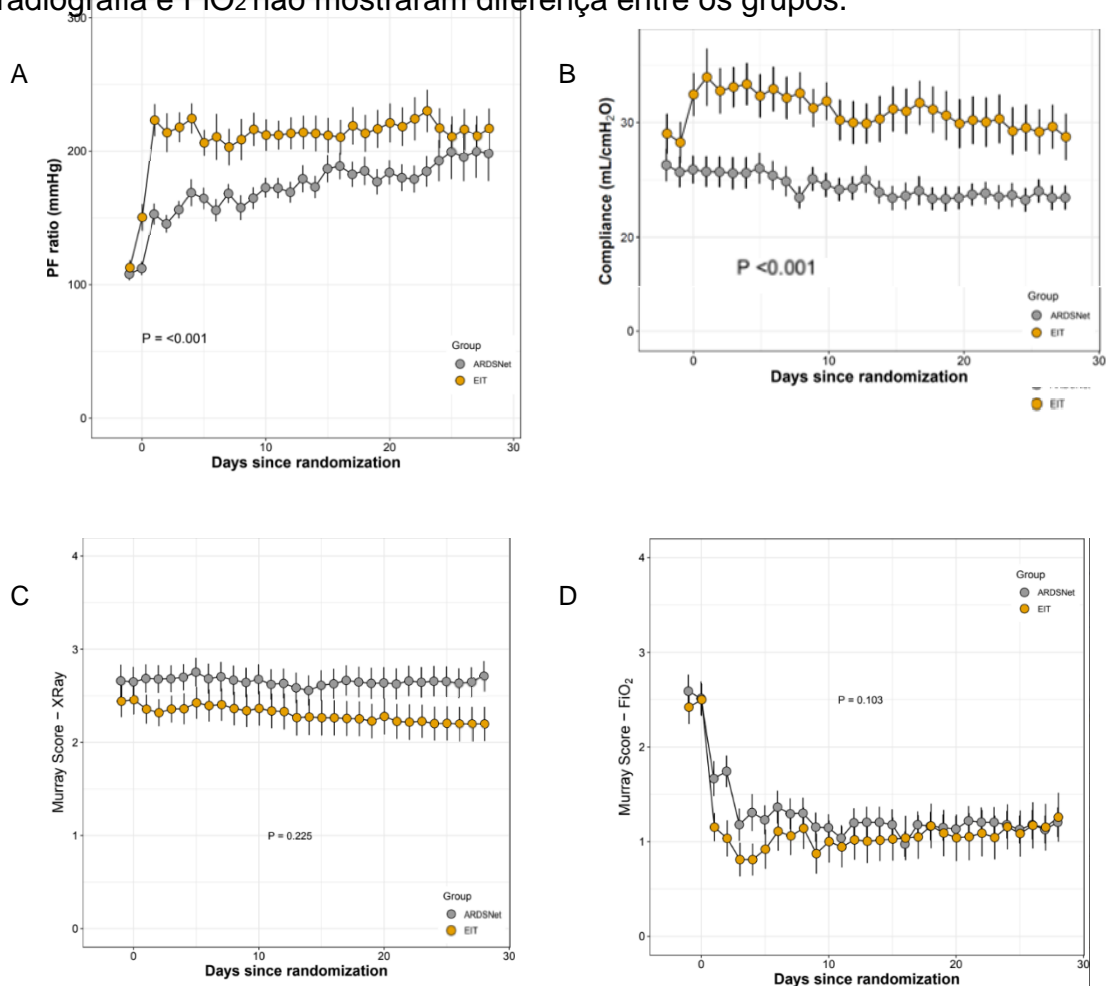


Figura 12. Ilustra os 4 domínios do Murray. de P/F ratio = fração de oxigênio inspirado/ FiO₂ ajustada (A); complacência do sistema respiratório (B); Radiografia (C), FiO₂ = fração inspirada de oxigênio (D). Esta última variável foi corrigida pelo efeito médio encontrado no estudo Alveoli, ou seja, o grupo intervenção sofreu uma penalização, de tal forma que a FIO₂ no dia zero fosse equivalente no estudo Alveoli. Consistente com esta correção, o valor do escore no dia zero ficou igual entre os dois braços do estudo.

Após combinar as variáveis individuais e aplicar a regra submetida para o *clinical trials*, onde também se ajusta o escore para os desfechos “duros” como mortalidade e extubação, o escore de Murray modificado é apresentado na **Figura 13**. Podemos observar que houve uma redução significativa do índice de lesão ao longo dos dias para os dois grupos (fator tempo, $P < 0.001$), mas com

interação significativa entre os grupos (interaction, $P < 0.001$) indicativo de que o grupo PEEP-TIE teve uma redução mais acentuada e rápida que o grupo PEEP-

ARDSnet, especialmente na primeira semana após a randomização. Após ajuste pelos desfechos “duros” este efeito foi minimizado ao longo do tempo, com ambos os braços de estudo apresentando escores equivalentes a partir do dia 10 após randomização. Esta equalização se deveu a uma taxa de extubação e de mortalidade ligeiramente superior no grupo ARDSNET. Mesmo apresentando uma boa taxa de extubação, com poucas reintubações, o grupo PEEP-ARDSnet apresentou grande dependência de oxigênio nos dias subsequentes, como veremos mais abaixo.

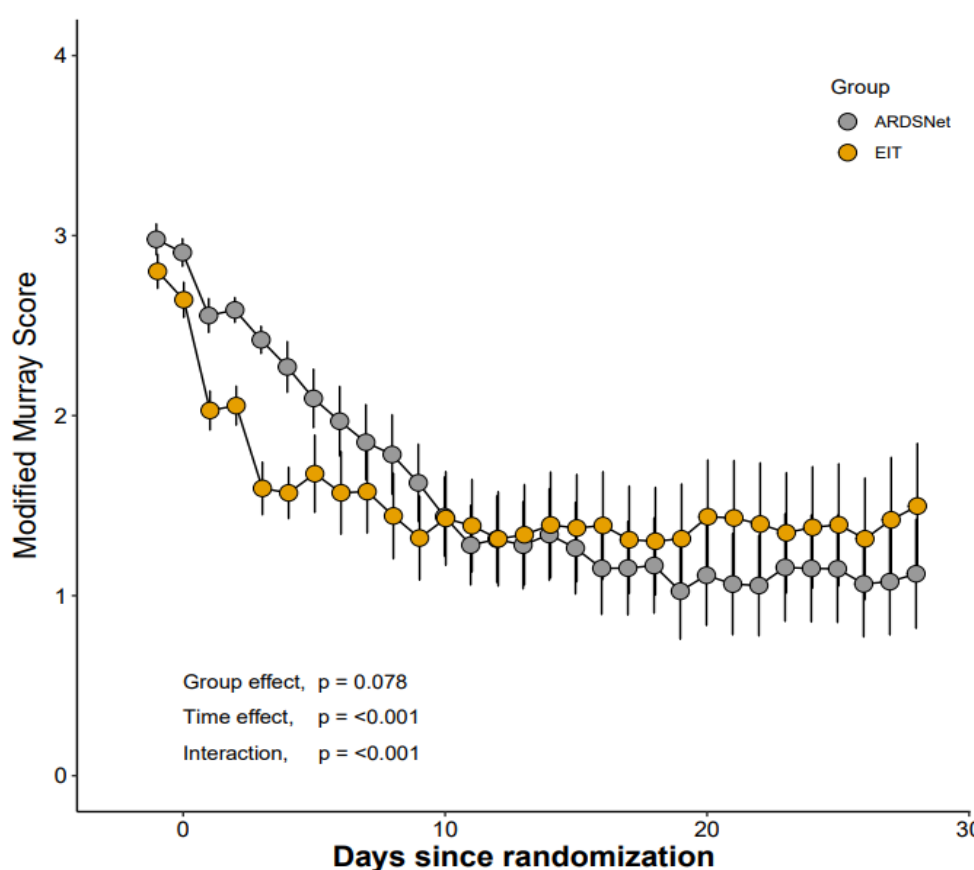


Figura 13. Escore de Murray ao longo do tempo

Na **Figura 14** observamos que não houve diferença de dias livres de ventilação mecânica entre os grupos. Apesar da extubação mais precoce de alguns pacientes na estratégia PEEP-TIE, um maior número de pacientes foi reintubado nesta estratégia, associado a outros poucos pacientes que tiveram que permanecer em Propofol para controlar o drive ventilatório, de tal forma que o índice de extubação foi muito semelhante entre os dois braços, ao final de 28 dias. Na estratégia PEEP-ARDSnet não havia controle estrito do esforço inspiratório após início da PSV.

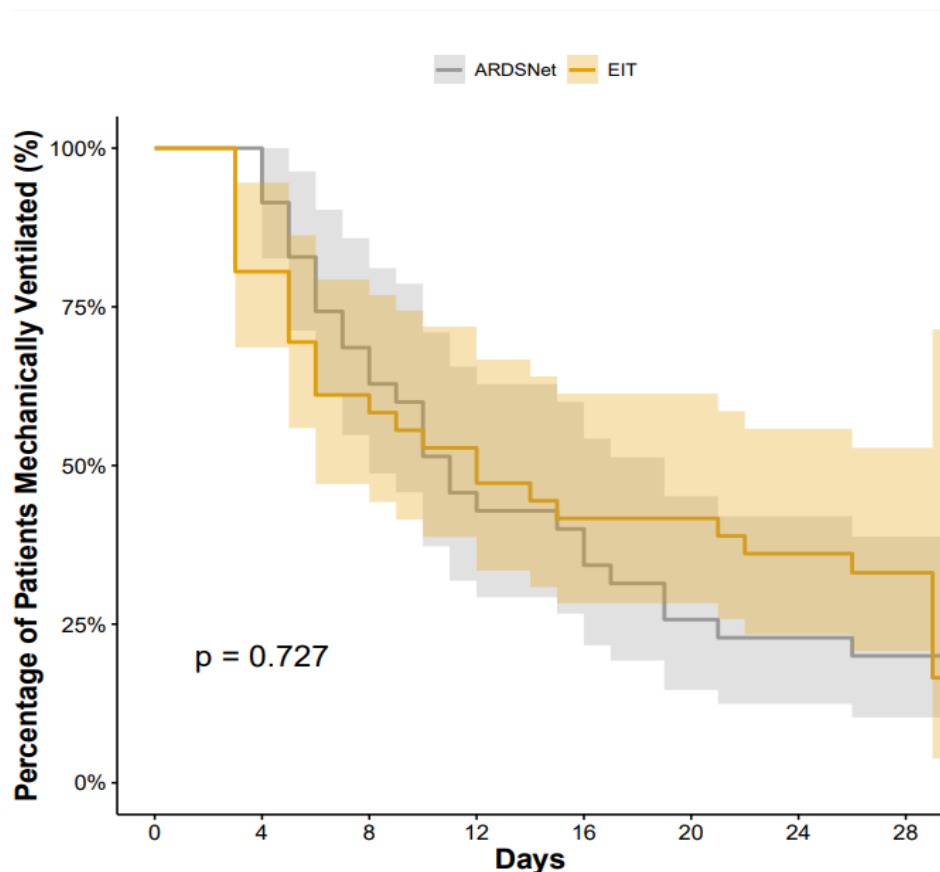


Figura 14. Porcentagem de pacientes livres da ventilação mecânica até o 28 dia.

Em relação aos desfechos secundários planejados *a priori* para este estudo, observamos que os pacientes randomizados para a estratégia PEEP-TIE

apresentaram uma redução significativa na necessidade de oxigênio suplementar quando comparado ao grupo PEEP-ARDSnet. O efeito mediano desta redução foi de 8 dias a menos de oxigênio suplementar.

Assim, apesar de uma taxa de extubação equivalente, estes pacientes provavelmente foram extubados com um menor grau de disfunção pulmonar, e necessitaram um menor tempo de terapia de oxigênio suplementar (**Figura 15**).

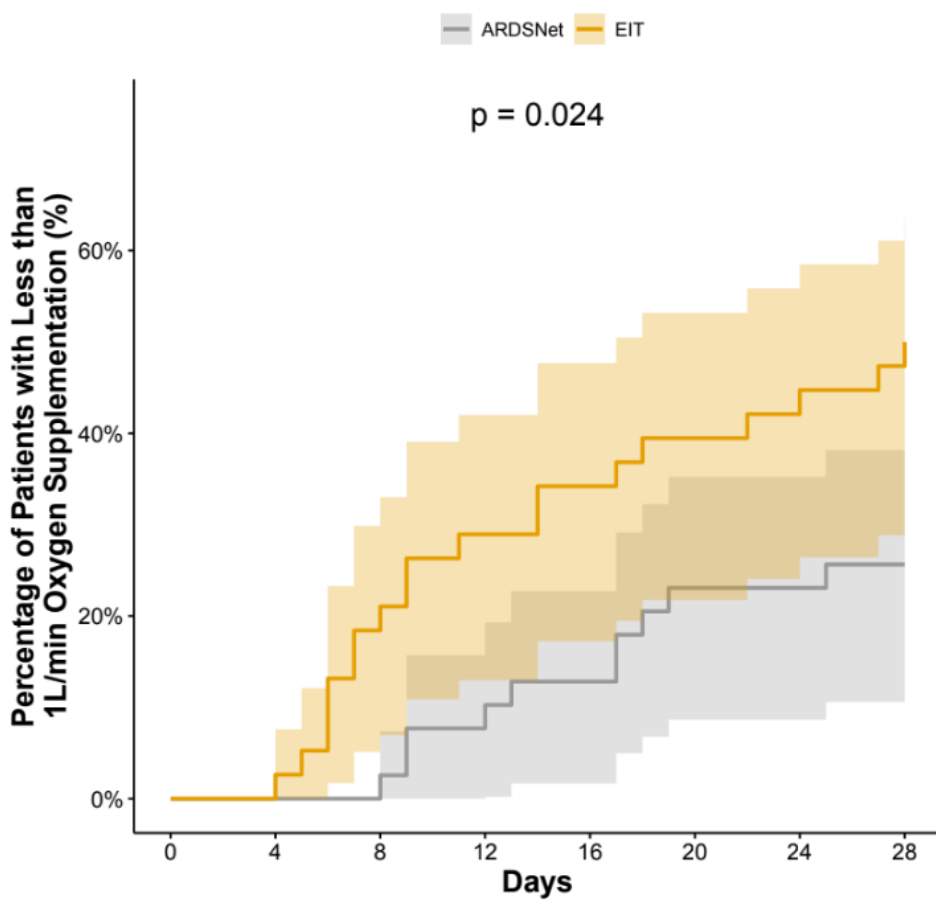


Figura 15. Dias livres de oxigênio.

Na Tabela 6 (abaixo), mostramos os demais desfechos secundários planejados *a priori* para estes pacientes

Tabela 6. Variáveis mensuradas até o dia 28 pós randomização

	ARDSNet	EIT	Valor de P
Variáveis	(n= 39)	(n=38)	
Barotrauma (%)	2 (5,1)	3(7,9)	0,98
Traqueostomia, n (%)	11 (28,2)	14 (36,8)	0,57
Choque, n (%)	25 (64,1)	25(65,8)	1
Hemodiálise, n (%)	13 (33,3)	14(36,8)	0,93
PAV, n (%)	18 (46,2)	20(52,6))	0,73
ITU, n (%)	15(38,5)	12 (31,6)	0,69
IPCS, n (%)	11 (28,2)	11 (28,9)	1
Óbito até 28 dias, n (%)	6 (15,4)	8 (21,1)	0,72

As variáveis categóricas são descritas em números. Entre parênteses apresentamos as porcentagens dentro de cada grupo. (PAV= Pneumonia associada ao ventilador; ITU = infecção do trato urinário, IPCS = Infecção primária de corrente sanguínea.

Outros desfechos secundários exploratórios:

A **Figura 16 A** mostra que o valor de PEEP foi maior no grupo PEEP- TIE durante todo o período de VM. Este resultado era esperado devido a uma estratégia diferente de escolha da PEEP. Em muitos pacientes, apesar da PEEP ser retitulada nos dias subsequentes, observamos uma certa estabilidade em termos de necessidade de PEEP indicada pela TIE.

O valor de *driving pressure* foi significativamente menor no Grupo PEEP-TIE (**13B**) ao longo de todo o período de VM. Coerente com este resultado, a complacência aumentou após a randomização e se manteve maior no grupo

PEEP-TIE durante todo o seguimento até 28 dias **(13C)**. O volume corrente **(13D)** não apresentou diferença entre os grupos.

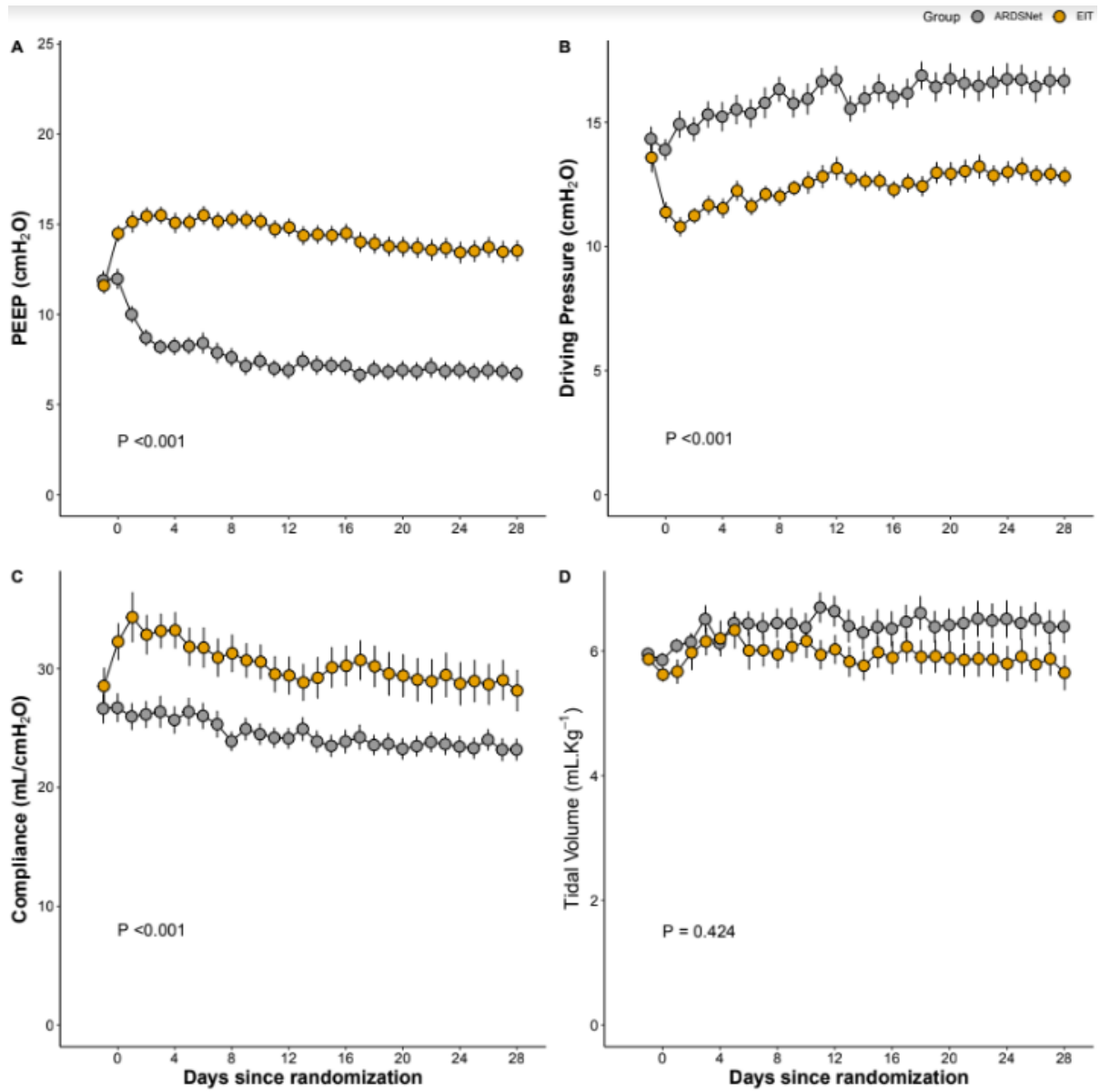
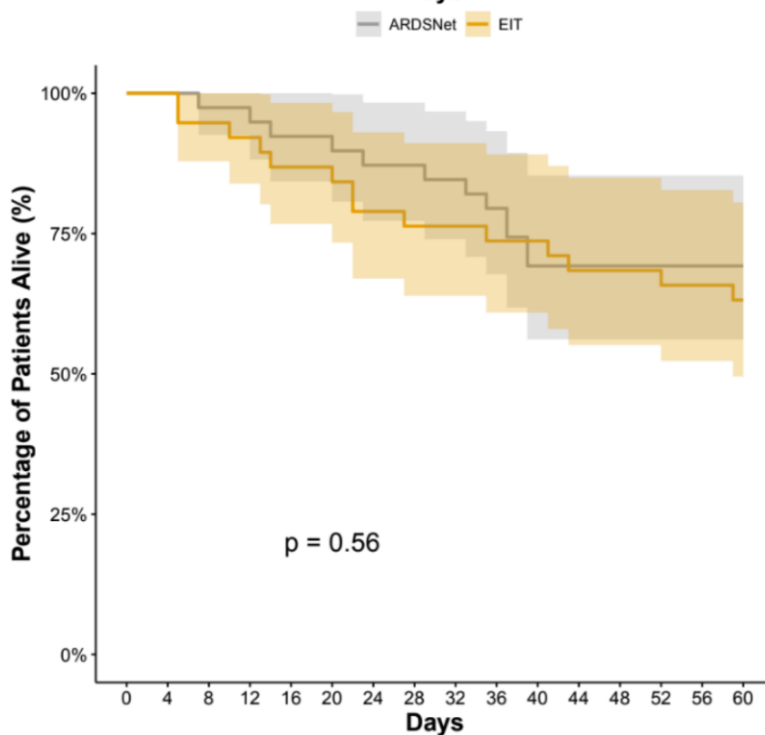
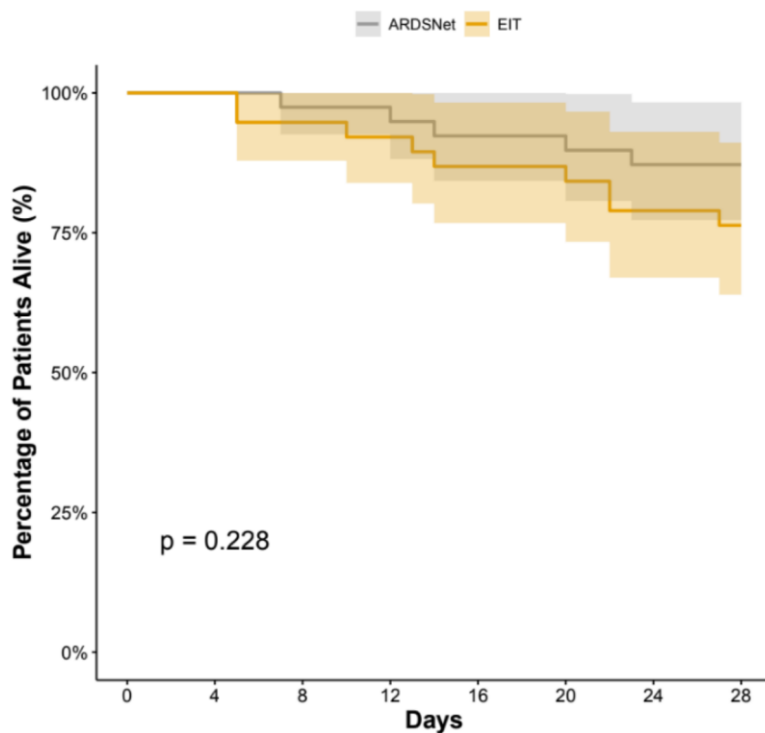


Figura 16. Representando as variáveis de mecânica pulmonar no grupo PEEP-TIE e ARDSnet.

A **Figura 17A**, mostra que a estratégia de ventilação não apresentou diferença na mortalidade em 28 dias e na **Figura 17B** temos um dado exploratório sobre o comportamento da mortalidade em 60 dias.

A



B

Figura 17. Mortalidade dos pacientes em 28 dias (A) e 60 dias (B).

Antes da randomização todos os pacientes foram submetidos a estratégia ARDSnet e titulação de PEEP pela TIE, sendo possível verificar a média de PEEP nas duas estratégias (**Figura 18**). Apesar da Média no grupo EIT ser maior que no grupo ARDSnet podemos observar que existe uma variabilidade grande entre os pacientes.

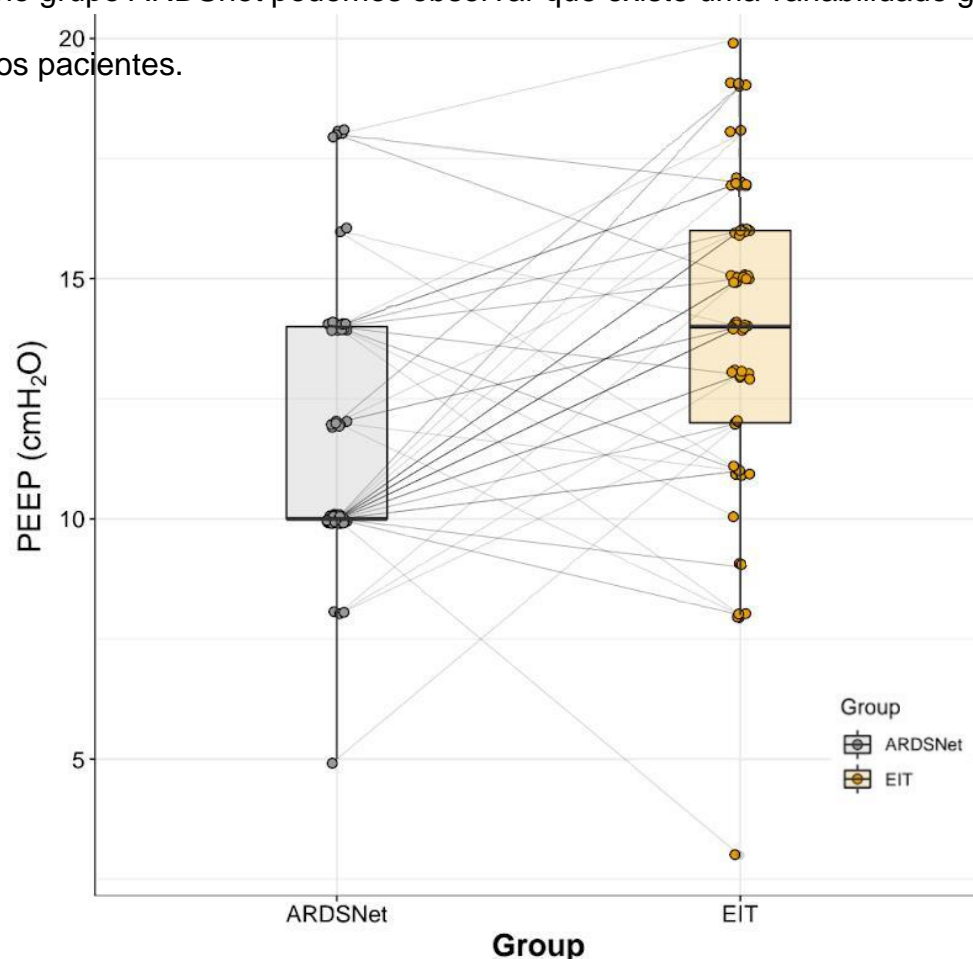


Figura 18. Gráfico da PEEP média na estratégia ARDSnet e PEEP média de acordo com o compromisso de colapso e hiperdistensão fornecido pela TIE durante a titulação de PEEP.

Uma preocupação inicial neste estudo era a possibilidade do grupo PEEP-TIE ter alguma desvantagem hemodinâmica em relação ao braço controle, devido a uma média de PEEP bem maior em relação ao grupo PEEP-ARDSnet. Esta desvantagem hemodinâmica parece ter sido um fator muito importante nos

desfechos negativos do estudo ART. As variáveis hemodinâmicas de frequência cardíaca e pressão arterial média são apresentadas abaixo (**Figuras 19 e 20**).

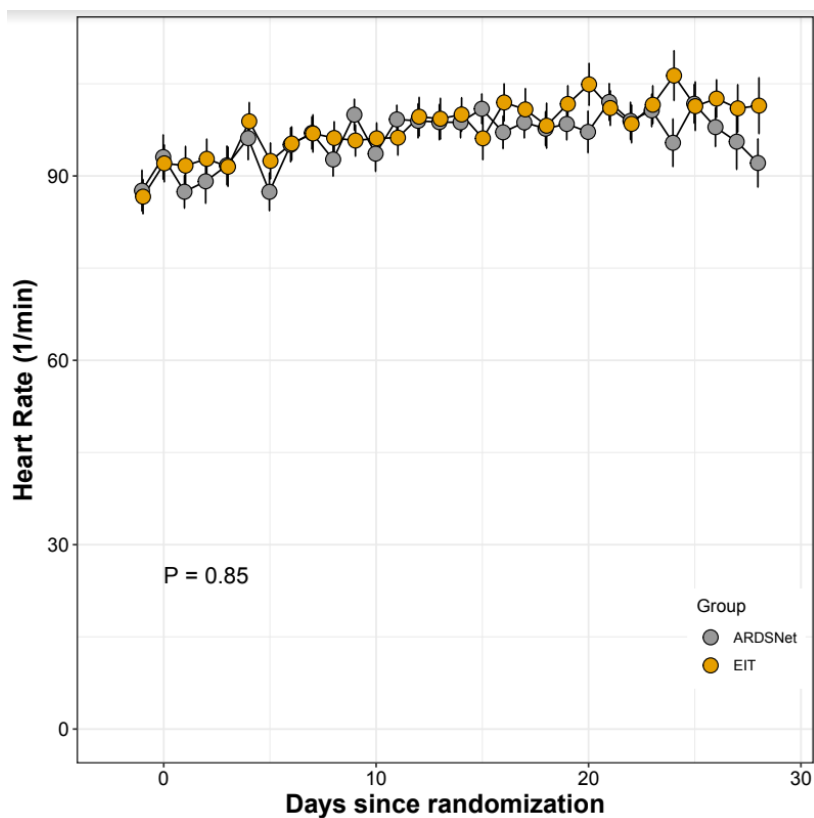


Figura 19. Ilustração da frequência cardíaca, coletada diariamente em conjunto com as demais variáveis.

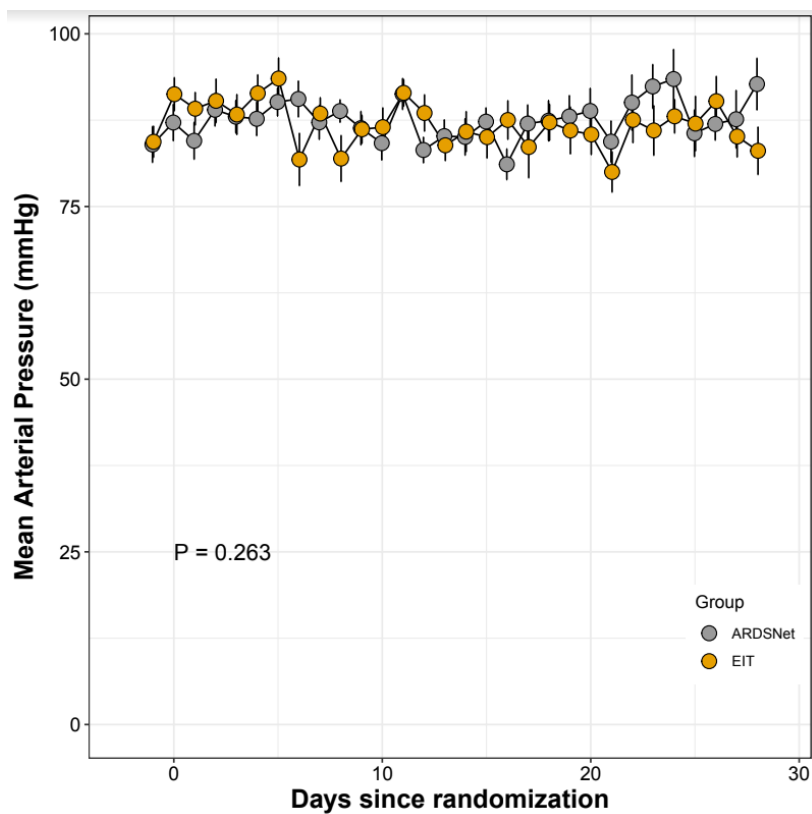


Figura 20. Ilustração da pressão arterial média, coletada diariamente em conjunto com as demais variáveis.

Em concordância com esta boa tolerância hemodinâmica, observamos uma significativa recuperação da função renal, que foi mais rápida na estratégia PEEP- TIE quando comparada ao controle (fator interaction, com $P < 0.001$). Observa-se que ambos os braços do estudo partiram de valores de creatinina semelhantes.

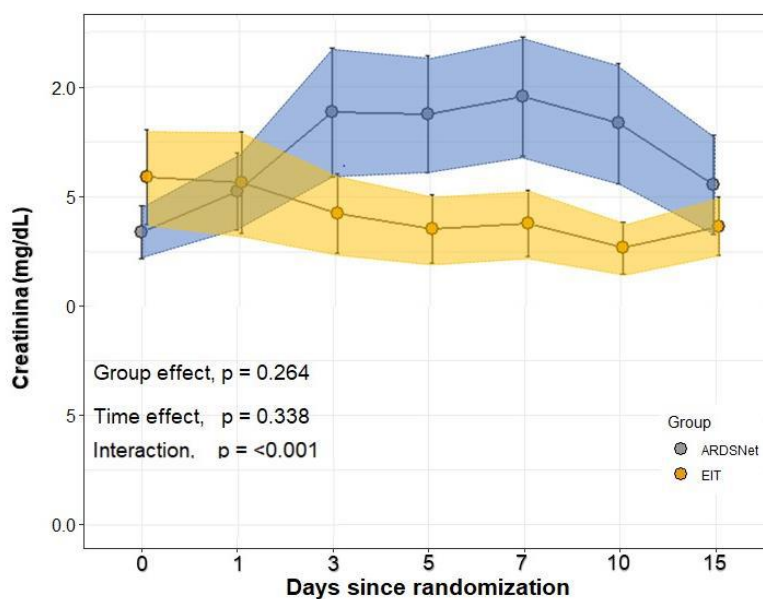


Figura 21. Ilustração da creatinina coletada antes da randomização, no dia 01, 03, 05, 07, 10 e 15 deste estudo.

Análise de possível viés temporal:

No início da pandemia em 2020 a UTI respiratória foi transferida para o Instituto Central com uma capacidade de 14 leitos e durante a fase inicial tanto da pandemia quanto do protocolo tivemos dois óbitos acidentais e um óbito relacionado a questões logísticas:

- 1- Paciente jovem em fase de desmame com hipercalemia evolui com parada cardiorrespiratória (PCR) enquanto aguardava hemodiálise. Esta demora excessiva foi causada por ausência anormal de máquinas e pessoal

2- Paciente durante a manobra de pronação fez pneumotórax hipertensivo evoluindo em (PCR). Foi o único acidente durante pronação que tivemos.

3- Paciente que sofreu indicação de cuidados proporcionais pela gravidade e lotação da UTI, sem concordância com a equipe responsável pelo protocolo. Este paciente provavelmente teria sobrevivido até o dia 28 do protocolo.

Em razão destas ocorrências, fizemos uma análise adicional separando os primeiros pacientes do estudo em relação aos demais estudados depois que estávamos em condições mais favoráveis. O resultado é apresentado abaixo, demonstrando que a mortalidade foi significativamente maior neste período inicial da pandemia (tabela 7).

A análise isolada dos pacientes deste período posterior, e levando em conta a randomização, será feita mais à frente.

Tabela 7. Características gerais dos pacientes antes da randomização

	INCOR	ICHC	Valor de P
Variáveis	(n= 63)	(n=14)	
Barotrauma (%)	4 (6,3)	1(7,1)	1
Traqueostomia, n (%)	21 (33,3)	4 (28,6)	0,97
Choque, n (%)	37 (58,7)	13(92,9)	0,03
Hemodiálise, n (%)	18 (28,6)	9(64,3)	0,02
PAV, n (%)	31 (49,2)	7(50)	1
ITU, n (%)	22(34,9)	5 (35,7)	1
IPCS, n (%)	18 (28,6)	4 (28,6)	1
Óbito até 28 dias, n (%)	8 (12,7)	6 (42,9)	0,02

As variáveis categóricas são descritas in números (porcentagem; o valor de P é considerado significativo quando <0,05. HC= Instituto Central do Hospital das Clinicas PAV= Pneumonia associada ao ventilador; ITU = infecção do trato urinário, IPCS = Infecção primária de corrente sanguínea.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo piloto randomizado de proteção pulmonar estendida versus padrão de tratamento em pacientes com SDRA moderada a grave e mecânica do sistema respiratório moderada a severamente desordenada, não conseguimos encontrar diferenças entre os grupos na pontuação de lesão pulmonar modificada calculada em média ao longo de 28 dias (nosso endpoint primário). Entre os desfechos secundários planejados, encontramos uma diminuição significativa no tempo até a independência da alta suplementação de oxigênio (> 1 L/min) ou a independência completa do oxigênio (ar da sala de respiração), achados consistentes com uma diminuição mais rápida no escore de lesão pulmonar na intervenção grupo durante os primeiros 10 dias do protocolo. Outros desfechos secundários, como sobrevida de 28 dias ou tempo de extubação, não foram diferentes entre os grupos. Além disso, mostramos que o protocolo de proteção pulmonar estendida era viável, atingindo valores protetores de pressão de condução durante 88% da duração do protocolo (Figura e21), em comparação com aproximadamente 48% da duração do protocolo no grupo controle (uma diferença média > 3 cmH₂O entre os grupos durante todo o período do protocolo).

Este estudo pode ter vieses inerentes relacionados à interrupção precoce (26), especialmente a possibilidade de ampliação do tamanho do efeito, mas tem alguns pontos fortes como prova de princípio. Além da sugestão de uma recuperação mais rápida da função pulmonar após uma forma grave de SARS-COV-ARDS, a magnitude da redução na pressão motriz associada a uma melhora sustentada da complacência ao longo de 2-4 semanas de ventilação mecânica é inédita na literatura de proteção ventilação na era das estratégias de volume corrente mais baixo (2, 16). Curiosamente, isso foi alcançado apesar de volumes correntes e frequências respiratórias semelhantes em ambos os braços, sugerindo que esse benefício pode ser atribuído a configurações ventilatórias mais

suaves, incluindo uma estratégia de PEEP que resultou em melhor condição pulmonar e conformidade otimizada em todo o protocolo de ventilação mecânica.

Em nossa análise de sensibilidade, tentamos remover o ruído criado pelo surto temporário da UTI que perturbava os processos de atendimento geral ao paciente. Tais distúrbios foram causados pelo fluxo excessivo de pacientes, resultando em maior mortalidade, maiores taxas de choque e insuficiência renal em nossa UTI temporária. Após a remoção dos pacientes tratados nesta UTI emergencial, observamos resultados mais consistentes e um benefício significativo de nossa estratégia de intervenção. Isso foi verdade para o resultado primário e para alguns outros resultados secundários, como tempo até a independência da alta suplementação de oxigênio ou tempo para ar ambiente (24). Essa maior diferença entre os grupos após a exclusão dos primeiros 13 pacientes poderia, alternativamente, indicar que a intervenção proposta (ou seja, a proteção estendida) tem uma curva de aprendizado e precisa de treinamento complexo do pessoal da UTI, exigindo recursos da UTI. A interrupção precoce e a natureza post-hoc dessas análises limitam qualquer conclusão definitiva sobre esses achados.

Outra inovação deste estudo merece comentário. Com base no estudo de Pereira et al (27), levantamos a hipótese de que qualquer paciente ventilado mecanicamente na posição supina e recebendo alguma sedação precisa de um certo nível de PEEP para evitar pressões transpulmonares negativas e atelectasia de decúbito. Usando EIT e titulação de PEEP individual após a indução da anestesia, Pereira mostrou que pacientes com pulmões normais precisam de níveis substanciais de PEEP durante a anestesia para evitar colapso pós-operatório documentado por tomografia computadorizada. Este nível de PEEP foi modulado pelo índice de massa corporal e provavelmente pela anatomia individual (27, 28), mas não foi relacionado à doença pulmonar (uma vez que todos os pacientes tinham pulmões normais). Consistente com essa hipótese – e de acordo com o estudo de van der Zee et al. (28), observamos que as titulações ventilatórias sequenciais

de PEEP ao longo dos dias de mecânica não mostraram diferenças substanciais na exigência de PEEP (avaliada por EIT), apesar de algum progresso nas imagens de raios-X ou na oxigenação. Assim, com exceção de alguns pacientes em que a TIE apresentou sinais claros de hiperdistensão (sinalizada pela razão ventral/dorsal da ventilação corrente $< 0,45$), mantivemos o mesmo nível de PEEP inicial até a extubação (figura 4A). Durante o desmame, os pacientes eram comumente submetidos a um teste de respiração espontânea sob níveis de CPAP de 8-15 cmH₂O, antes da extubação direta para VNI - e níveis equivalentes de CPAP eram mantidos por 24-48 h.

A escolha da PEEP baseada na TIE, principalmente no cruzamento entre colapso e hiperdistensão, vem ganhando interesse na literatura por sua solução comprometida com potenciais benefícios clínicos (14, 27, 29, 30). Primeiro, geralmente coincide com uma pressão transpulmonar levemente positiva (0-2 cmH₂O) aplicada por balão esofágico simultâneo, evitando colapso pulmonar excessivo e hipoxemia mesmo em pacientes superobesos (31). Em segundo lugar, esta seleção de PEEP comumente resulta em melhora da complacência pulmonar, permitindo uma redução substancial nas pressões motrizes (27). E terceiro, mesmo quando indica a necessidade de PEEPs elevados (>16 cmH₂O) para alguns pacientes selecionados, a tolerância hemodinâmica é surpreendentemente boa porque esses pacientes são coincidentemente os que apresentam pressões pleurais e abdominais elevadas, condição que mantém o retorno venoso e evita o aumento da pós-carga para o ventrículo direito (31-33). Consistentemente, apesar da PEEP mediana mais elevada, o grupo PEEP-EIT apresentou bom perfil hemodinâmico comparável ao tradicional grupo PEEP baixo/FIO₂ mesa quando se considera pressão arterial, frequência cardíaca, função renal, escores SOFA e necessidade de vasopressores. É importante observar que esse nível de PEEP não era necessariamente mais alto do que o selecionado de acordo com a tabela de PEEP-FIO₂ baixo (Figura e5). Em 41% dos pacientes, esse nível foi igual ou substancialmente menor.

Entre as estratégias que usamos para controlar o drive ventilatório durante a ventilação mecânica assistida em nosso braço de intervenção, aplicamos sequencialmente: infusão de bicarbonato visando um pH arterial $> 7,37$, maior uso de propofol, menor uso de opioides, uma PEEP baseada em EIT que melhorou a respiração complacência do sistema, níveis periféricos de oxigênio próximos a 97% (ao invés de 90-95%) e paralisia parcial até 7-10 dias. Não observamos nenhum caso de fraqueza profunda dos músculos respiratórios prejudicando o desmame, mas estamos coletando informações prospectivas para entender as consequências dessa estratégia para os músculos periféricos. Uma taxa não significativamente maior de reintubação no grupo de intervenção poderia estar potencialmente relacionada ao uso de paralisia parcial prolongada, mas também poderia representar um entusiasmo excessivo durante os testes de respiração espontânea, após observar uma melhora tão rápida da função pulmonar. Essas tentativas de desmame precoce após uma proteção pulmonar estendida precisam de algum aprendizado adicional.

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, foi um pequeno estudo piloto de centro único, o que limita a generalização de nossos resultados. Usamos um resultado primário substituto, uma modificação do score de lesão pulmonar, que teria fornecido poder suficiente se tivéssemos alcançado o tamanho planejado da amostra, mas ainda limitaria nossas conclusões com relação a resultados difíceis, como mortalidade. Incluímos apenas pacientes com SDRA por COVID-19. Considerando que nosso protocolo foi direcionado aos aspectos sindrômicos da SDRA e que a COVID-19 é apenas mais uma etiologia dessa síndrome, acreditamos que nossos resultados também se apliquem à SDRA por outras etiologias. Por fim, testamos um pacote de proteção composto por seleção de PEEP baseada em TIE e controle estendido da pressão motriz total durante a fase assistida da ventilação mecânica. Assim, é impossível discernir qual componente do bundle foi responsável pelas diferenças entre os grupos.

Nosso estudo teve várias limitações que podem afetar a generalização de nossos achados. Primeiro, foi um pequeno estudo piloto de centro único, que pode não refletir com precisão os resultados que poderiam ser alcançados em um estudo multicêntrico maior. Além disso, usamos uma versão modificada do escore de lesão pulmonar como desfecho primário substituto, que pode não ser tão preciso quanto desfechos concretos, como mortalidade. Vale a pena notar que nosso tamanho de amostra não era grande o suficiente para obter poder suficiente para esta medida de resultado substituto. Embora nosso estudo tenha se concentrado em pacientes com SDRA por COVID-19, acreditamos que nossos resultados também podem ser aplicáveis a pacientes com SDRA por outras etiologias, pois nosso protocolo visou os aspectos sindrômicos da SDRA e não a etiologia específica. Por fim, é difícil determinar qual componente do pacote de intervenções (consistindo na seleção da PEEP com base na TIE e no controle estendido da pressão motriz total durante a ventilação mecânica) foi o mais responsável pelas diferenças observadas entre os grupos de estudo.

Existem várias limitações em nosso estudo que devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Em primeiro lugar, o pequeno tamanho da amostra e o desenho de centro único podem limitar a generalização de nossos achados. Além disso, usamos uma versão modificada do escore de lesão pulmonar como medida de resultado primário, que pode não ser tão confiável quanto resultados difíceis, como mortalidade. Vale a pena notar que o tamanho da amostra não era grande o suficiente para fornecer poder estatístico suficiente para esse resultado substituto. Embora nossa população de estudo consistisse em pacientes com SDRA por COVID-19, acreditamos que os achados também podem ser relevantes para pacientes com SDRA de outras etiologias, pois as intervenções focaram nos aspectos sindrômicos da SDRA e não na causa específica. Por fim, é difícil determinar a contribuição específica de cada componente do bundle de intervenções

(consistindo na seleção da PEEP baseada na TIE e no controle estendido da pressão motriz total durante a ventilação mecânica) para as diferenças observadas entre os grupos.

6. CONCLUSÃO

A proteção pulmonar estendida com controle estrito das pressões de condução para SDRA moderada a grave mais mecânica perturbada é viável e pode ser implementada neste estudo piloto com algum impacto na recuperação da função pulmonar. Devido à interrupção precoce deste estudo, não tínhamos poder para provar a superioridade dessa estratégia sobre a estratégia convencional de baixo PEEP/FIO₂ ARDSnet. No entanto, alguns desfechos secundários promissores e positivos incentivam o teste desse protocolo em um ensaio maior - ou pelo menos a implementação de partes dele em novos estudos. Não observamos nenhum efeito colateral evidente da estratégia proposta.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *The New England journal of medicine*. 1975;292(6):284-9.
2. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 1998;338.
3. Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, et al. Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(Supplement_4): S297-S303.
4. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (peep) vs low peep on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335-45.
5. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NKJ, Pinto R, Fan E, et al. Oxygenation Response to Positive End-Expiratory Pressure Predicts Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Secondary Analysis of the LOVS and ExPress Trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;190(1):70-6.
6. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax*. 2017;72(1):83-93.
7. Francheineau G, Brechot N, Lebreton G, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Set Positive End-Expiratory Pressure for ECMO-Treated Severe ARDS Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017.
8. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2000;342(18):1301-8.
9. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):327-36. doi: 10.1056/NEJMoa032193. PMID: 15269312.
10. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138.

11. The ADTF. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
12. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C Jr, Bohm SH, Amato MB. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1132-7. doi: 10.1007/s00134-009-1447-y. Epub 2009 Mar 3. PMID: 19255741.
13. Pereira SM, Tucci MR, Morais CCA, Simoes CM, Tonelotto BFF, Pompeo MS, et al. Individual Positive End-expiratory Pressure Settings Optimize Intraoperative Mechanical Ventilation and Reduce Postoperative Atelectasis. *Anesthesiology*. 2018;129(6):1070-81.
14. Doorduyn J, Nollet JL, Roesthuis LH, van Hees HW, Brochard LJ, Sinderby CA, van der Hoeven JG, Heunks LM. Partial Neuromuscular Blockade during Partial Ventilatory Support in Sedated Patients with High Tidal Volumes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 15;195(8):1033-1042. doi: 10.1164/rccm.201605-1016OC. PMID: 27748627.
15. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1107-16. doi: 10.1056/NEJMoa1005372. PMID: 20843245.
16. Bellani G, Grassi A, Sosio S, Foti G. Plateau and driving pressure in the presence of spontaneous breathing. *Intensive Care Med*. 2019 Jan;45(1):97-98. doi: 10.1007/s00134-018-5311-9. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30006893.
17. Bertoni M, Spadaro S, Goligher EC. Monitoring Patient Respiratory Effort During Mechanical Ventilation: Lung and Diaphragm-Protective Ventilation. *Crit Care*. 2020 Mar 24;24(1):106. doi: 10.1186/s13054-020-2777-y. PMID: 32204729; PMCID: PMC7092676.