



# Ventilação mecânica protetora em pacientes com fator de risco para SDRA: estudo de coorte prospectiva

Cristiane Bastos-Netto<sup>1</sup>, Maycon Moura Reboredo<sup>1,2</sup>,  
Rodrigo Souza Vieira<sup>1</sup>, Lídia Maria Carneiro da Fonseca<sup>1,2</sup>,  
Erich Vidal Carvalho<sup>1,2</sup>, Marcelo Alcantara Holanda<sup>3,4</sup>,  
Bruno Valle Pinheiro<sup>1,2</sup>

1. Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
3. Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
4. Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

**Recebido:** 19 julho 2020.

**Aprovado:** 18 setembro 2020.

Trabalho realizado no Hospital Universitário, Universidade Federal do Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação da ventilação mecânica (VM) protetora, com base no  $V_T$  e na pressão de distensão máxima (PDM), com a mortalidade em pacientes com fator de risco para SDRA. **Métodos:** Este estudo de coorte prospectivo foi conduzido em uma UTI e incluiu 116 pacientes em VM que apresentavam pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento de SDRA. Os parâmetros ventilatórios foram coletados duas vezes ao dia durante sete dias, e os pacientes foram divididos em dois grupos (VM protetora e VM não protetora) com base na PDM (diferença entre pressão máxima de vias aéreas e PEEP) ou no  $V_T$ . Os desfechos foram mortalidade em 28 dias, mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar. Os fatores de risco associados com a adoção da VM não protetora também foram avaliados. **Resultados:** A VM não protetora com base no  $V_T$  e na PDM ocorreu em 49 (42,2%) e em 38 (32,8%) dos pacientes, respectivamente. A regressão multivariada de Cox mostrou que a VM protetora com base na PDM associou-se a menor mortalidade hospitalar (*hazard ratio* = 0,37; IC95%: 0,19-0,73) e em UTI (*hazard ratio* = 0,40; IC95%: 0,19-0,85), após ajuste para idade, *Simplified Acute Physiology Score 3*, uso de vasopressor e valores basais de  $PaO_2/FiO_2$ , PEEP, pH e  $PaCO_2$ . Essas associações não foram observadas quando a VM não protetora foi baseada no  $V_T$ . **Conclusões:** A PDM parece ser uma ferramenta útil, melhor do que o  $V_T$ , para o ajuste da VM em pacientes sob risco para SDRA.

**Descritores:** Respiração artificial; Volume de ventilação pulmonar; Síndrome do desconforto respiratório do adulto.

## INTRODUÇÃO

Embora seja medida de suporte essencial no tratamento de formas graves de insuficiência respiratória,<sup>(1,2)</sup> a ventilação mecânica (VM) pode causar lesão pulmonar caracterizada por infiltrado inflamatório, membrana hialina e edema alveolar e intersticial, sendo denominada *ventilator-induced lung injury* (VILI, lesão pulmonar induzida pela VM).<sup>(3)</sup>

Pulmões previamente lesados, como ocorre na SDRA, são mais susceptíveis à VILI,<sup>(4)</sup> e, nesses casos, ajustes ventilatórios protetores, como a redução do  $V_T$  para  $\leq 6$  mL/kg de peso predito e da pressão de platô para  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O, associam-se a menor mortalidade.<sup>(5-7)</sup> Mais recentemente, Amato et al.<sup>(8)</sup> demonstraram que a pressão de distensão (PD, que é a pressão de platô menos a PEEP) correlacionou-se melhor com a mortalidade do que o  $V_T$ , a pressão de platô ou a PEEP. Essa correlação foi confirmada pelo estudo de Bellani et al.<sup>(9)</sup> e a manutenção da PD  $< 14-15$  cmH<sub>2</sub>O tem sido recomendada também como estratégia ventilatória protetora na SDRA.<sup>(10)</sup>

Embora estudos experimentais tenham demonstrado que a VILI pode ocorrer em pulmões previamente normais,<sup>(11,12)</sup> o impacto da VM protetora na evolução

de pacientes sem SDRA é controverso. Em um ensaio clínico randomizado conduzido em pacientes sem SDRA, Determann et al.<sup>(13)</sup> demonstraram que baixos  $V_T$  resultaram em menor ocorrência de VILI. Por outro lado, investigadores de um grupo de pesquisa, também em um ensaio clínico randomizado conduzido em pacientes sem SDRA, não encontraram diferenças entre os grupos ventilados com menores ou maiores  $V_T$  em relação a mortalidade e duração da VM.<sup>(14)</sup>

Estudos observacionais também avaliaram o impacto da PD na mortalidade de pacientes sem SDRA, mas seus resultados foram conflitantes. Enquanto o estudo de Simonis et al. mostrou associação entre maior PD e mortalidade na UTI,<sup>(15)</sup> Schmidt et al. não observaram associação entre PD e mortalidade hospitalar em pacientes sem SDRA.<sup>(16)</sup> Nesses dois estudos, entre os pacientes ventilados em pressão controlada, assumiu-se a pressão máxima nas vias aéreas como aquela equivalente à pressão de platô e ela foi utilizada para o cálculo da PD, o que é uma limitação. A pressão máxima de vias aéreas é necessariamente maior que a pressão de platô e sugerimos chamar de PD máxima (PDM) a diferença entre a pressão máxima de vias aéreas e a PEEP.

## Endereço para correspondência:

Bruno do Valle Pinheiro. Avenida Eugênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco, CEP 36038-330, Juiz de Fora, MG, Brasil.  
Tel./Fax: 55 32 2102-3848. E-mail: bvallepinheiro@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

Uma possível explicação para esses resultados conflitantes é que, entre os pacientes em VM e sem SDRA, existem variadas condições clínicas que indicaram a necessidade do suporte ventilatório, e o potencial para VILI pode ser diferente entre elas. Como a VILI, em última análise, determina uma lesão pulmonar de natureza inflamatória semelhante àquela presente na SDRA, é de se esperar que, entre os pacientes sem SDRA, ela tenha maior potencial de ocorrer entre aqueles com um ou mais fatores de risco para a síndrome.<sup>(17)</sup> Nesse sentido, conduzimos o presente estudo de coorte prospectiva com o objetivo primário de avaliar a associação entre a VM protetora, com base no  $V_T$  e na PDM, e a mortalidade em pacientes com fator de risco para SDRA. Também objetivamos identificar fatores de associação para o ajuste de parâmetros ventilatórios considerados não protetores nesses pacientes.

## MÉTODOS

Este estudo de coorte prospectivo foi conduzido na UTI do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, localizado em Juiz de Fora (MG), entre maio de 2016 e março de 2018. Trata-se de uma UTI clínico-cirúrgica com nove leitos. O estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (Parecer no. 2.494.061). O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido junto a um parente próximo do paciente.

### Coorte do estudo

Foram incluídos indivíduos com idade  $\geq 18$  anos, admitidos na UTI, que receberam VM e que apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA: pneumonia, sepse, choque, aspiração de conteúdo gástrico, pancreatite, transfusão de componentes do sangue, trauma, contusão pulmonar e lesão pulmonar por inalação ou quase afogamento. Os critérios de exclusão foram pacientes com diagnóstico de SDRA segundo os critérios de Berlim<sup>(18)</sup> dentro dos dois primeiros dias de intubação traqueal, pacientes transferidos de outro hospital já em VM, duração da VM  $< 48$  h e decisão da equipe assistente de instituir cuidados paliativos.

Todos os pacientes foram ventilados com o ventilador Servo-S (Maquet, Solna, Suécia), inicialmente na modalidade pressão-controlada. Quando a equipe assistente considerava que o paciente encontrava-se acordado e estável, a modalidade ventilatória poderia ser modificada para pressão de suporte.

### Variáveis

Características clínicas basais e demográficas foram obtidas no dia da admissão na UTI para o cálculo dos escores *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) e SOFA, assim como foram registrados os diagnósticos de internação e as comorbidades. O dia

da intubação traqueal foi considerado como dia zero, sendo registrados a causa da intubação, os fatores de risco para SDRA, os escores SAPS 3 e SOFA, o peso corporal predito — homens: peso =  $50,0 + 0,91 \times$  (altura em cm - 152,4); mulheres: peso =  $45,5 + 0,91 \times$  (altura em cm - 152,4) — o IMC, os parâmetros ventilatórios e a gasometria arterial.

Diariamente, entre os dias 1 e 7 de VM, às 8:00 e às 20:00 h, foram coletados os parâmetros ventilatórios e se houve o uso de vasopressores, corticosteroides e bloqueadores neuromusculares enquanto os pacientes permanecessem em VM. Registrou-se ainda a ocorrência ou não de óbito em 28 dias, óbito na UTI ou óbito hospitalar.

A variável de exposição foi o uso ou não de VM protetora com base no  $V_T$  ao longo dos primeiros 7 dias. Considerou-se que ela foi ofertada quando o  $V_T$  por peso predito foi inferior a 8 mL/kg em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros 7 dias de VM. Uma segunda variável de exposição também foi criada, para caracterizar se VM protetora, com base na PDM (diferença entre a pressão máxima de vias aéreas e a PEEP), foi ofertada ao longo dos primeiros 7 dias. Considerou-se que a VM foi protetora quando a PDM foi inferior a 15 cmH<sub>2</sub>O em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros 7 dias de VM. Avaliamos também como VM protetora aquela que preenchia tanto o critério baseado no  $V_T$  quanto o critério baseado na PDM.

### Desfechos

Os desfechos foram mortalidade em 28 dias, mortalidade hospitalar e mortalidade na UTI.

### Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média e desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil ou proporções, conforme apropriado. Em relação às variáveis contínuas, os grupos VM protetora e VM não protetora foram comparados pelo teste t de Student ou pelo teste de Wilcoxon, conforme as variáveis apresentassem distribuição normal ou não (teste de Shapiro-Wilk). Para as variáveis categóricas, os grupos foram comparados pelo teste do qui-quadrado.

A regressão multivariada de Cox foi usada para estimar o *hazard ratio* (HR, razão de risco) para mortalidade em 28 dias, mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar, em função de a VM protetora ter ocorrido ou não. A HR foi ajustada para idade, SAPS 3, uso de vasopressor, relação  $PaO_2/FiO_2$ , PEEP, complacência do sistema respiratório ( $C_{sr}$ ), pH e  $PaCO_2$ .

Para analisar os fatores associados de forma independente ao ajuste de VM não protetora, foi realizada uma regressão logística multivariada, na qual incluímos as variáveis com  $p < 0,2$  na análise univariada. Coeficientes foram computados pelo método da máxima verossimilhança.

Consideraram-se valores de  $p < 0,05$  como estatisticamente significantes. Todas as análises foram

realizadas com o pacote estatístico Stata, versão 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

## RESULTADOS

Durante o período de estudo, 258 pacientes foram admitidos na UTI, dos quais 148 preencheram os critérios de inclusão. Após a exclusão de 32 pacientes, 116 constituíram a coorte de estudo. A principal causa de exclusão foi a opção por cuidados paliativos pela equipe assistente. A VM foi não protetora em 49 pacientes com base no  $V_T$  (prevalência de 42,2%; IC95%: 33,5-51,1%) e em 38 pacientes com base na PDM (prevalência de 32,8%; IC95%: 24,7-41,9%; Figura 1).

As principais características dos pacientes no início do estudo estão listadas na Tabela 1. A média de idade foi de  $59,3 \pm 17,7$  anos, e o SAPS 3 na admissão na UTI foi de  $49,9 \pm 15,8$ . Os principais fatores de risco para SDRA foram choque, em 71 pacientes (61,2%); sepse, em 68 (58,6%); e pneumonia, em 27 (23,3%); sendo que 66 pacientes (56,9%) apresentaram mais de um fator de risco. A Tabela 2 mostra a evolução dos pacientes submetidos à ventilação protetora e não protetora com base nos dois critérios estudados ( $V_T$  e PDM).

Os pacientes que receberam VM protetora com base no  $V_T$ , em comparação com os que receberam VM não protetora, apresentavam, na avaliação basal, menores escores de gravidade (SAPS 3), maior peso predito, maior valor de pH e menor  $FiO_2$  (Tabela 1). A VM protetora com base no  $V_T$  não se associou a menor mortalidade hospitalar, mortalidade na UTI ou mortalidade em 28 dias (Tabelas 3 e 4). Como não foi feito inicialmente o cálculo amostral, calculamos posteriormente o poder do estudo para identificar uma possível associação entre essa estratégia protetora e mortalidade na UTI. Com base no número de pacientes incluídos ( $N = 116$ ) e nos resultados encontrados (HR

= 0,72) e considerando-se como significativo um valor de  $p < 0,05$ , o poder do estudo para essa associação foi de 39%. As seguintes variáveis associaram-se de forma independente ao ajuste da VM de forma não protetora com base no  $V_T$ : SAPS 3 na admissão, peso predito e relação  $PaO_2/FiO_2$  (Tabela 5).

Com base na PDM, os pacientes que receberam VM protetora apresentavam maior  $C_{srr}$ , melhores trocas gasosas (maior relação  $PaO_2/FiO_2$  e menor  $PaCO_2$ ), maiores valores de pH e necessidade de menores  $FiO_2$  e PEEP (Tabela 1). Após ajustes para covariáveis, a VM protetora com base na PDM associou-se a menor mortalidade hospitalar, mortalidade em UTI e mortalidade em 28 dias (Tabelas 3 e 4). Com base no número de pacientes incluídos ( $N = 116$ ) e nos resultados encontrados (HR = 0,68) e considerando-se como significativo um valor de  $p < 0,05$ , o poder do estudo para essa associação foi de 43%. Pneumonia como causa da VM,  $C_{srr}$ , relação  $PaO_2/FiO_2$  e pH foram as variáveis associadas de forma independente ao ajuste da VM de forma não protetora com base na PDM (Tabela 5).

Quando a VM protetora foi definida com base nos dois critérios,  $V_T$  e PDM, ela associou-se de forma estatisticamente significativa com a mortalidade em 28 dias, mas não com a mortalidade hospitalar ou mortalidade na UTI (Tabelas 3 e 4).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que, em pacientes em sob risco de SDRA, a VM protetora caracterizada por  $V_T < 8$  mL/kg de peso predito em mais de 80% das medidas realizadas nos primeiros 7 dias de suporte ventilatório não se associou a menor mortalidade. Entretanto, quando a VM protetora foi definida com base na PDM  $< 15$  cmH<sub>2</sub>O, ela associou-se a menor

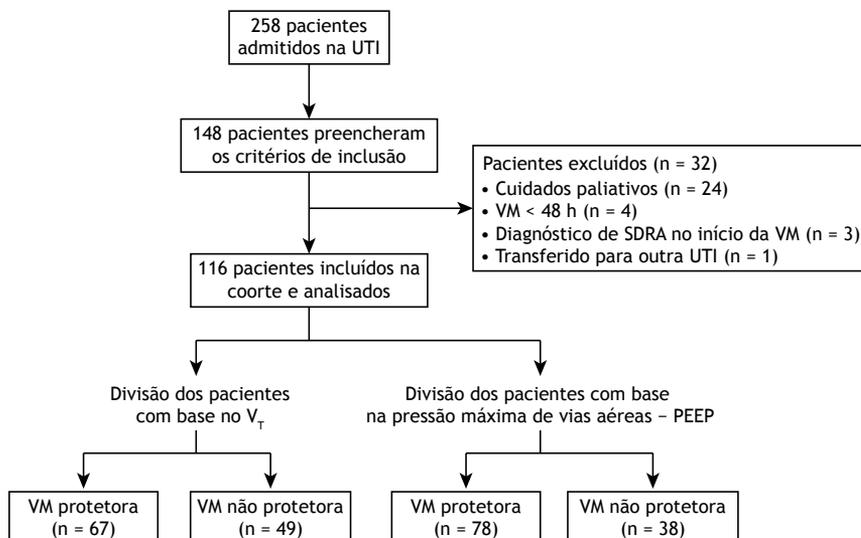


Figura 1. Diagrama dos pacientes participantes da coorte. VM: ventilação mecânica.

**Tabela 1.** Características basais dos pacientes sob ventilação mecânica protetora e não protetora.<sup>a</sup>

|   | Grupos                     |                          |                              |                  | p       |
|---|----------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------|---------|
|   | Amostra geral<br>(N = 116) | VM protetora<br>(N = 67) | VM Não protetora<br>(N = 49) | PDM<br>(N = 38)  |         |
| Idade, anos   | 59,3 ± 17,7                | 57,0 ± 18,2              | 62,3 ± 16,7                  | 57,6 ± 18,6      | 0,108   |
| Homens  | 65 (56,0)                  | 44 (65,7)                | 21 (42,9)                    | 47 (60,3)        | 0,140   |
| SAPS-3 na admissão                                  | 49,9 ± 15,8                | 46,8 ± 15,2              | 54,3 ± 15,8                  | 48,7 ± 15,8      | 0,011   |
| SOFA na admissão                                    | 7,8 ± 3,7                  | 7,7 ± 3,5                | 8,0 ± 3,9                    | 7,7 ± 3,7        | 0,741   |
| SAPS-3 na intubação                                 | 51,2 ± 14,8                | 47,9 ± 14,3              | 55,7 ± 14,2                  | 50,0 ± 14,8      | 0,004   |
| SOFA na intubação                                   | 8,3 ± 3,3                  | 8,2 ± 3,2                | 8,5 ± 3,4                    | 8,2 ± 3,3        | 0,592   |
| IMC, Kg/m <sup>2</sup>                              | 22,5 [19,0-27,0]           | 22,3 [19,6-26,3]         | 23,3 [18,0-28,3]             | 22,2 [18,8-25,6] | 0,789   |
| Peso predito, Kg                                    | 58,5 ± 10,3                | 61,7 ± 9,1               | 54,2 ± 10,5                  | 58,9 ± 10,7      | < 0,001 |
| Admissão na UTI                                     |                            |                          |                              |                  | 0,872   |
| Clínica   | 95 (81,9)                  | 55 (82,1)                | 40 (81,6)                    | 32 (84,2)        |         |
| Cirurgia eletiva                                    | 13 (11,2)                  | 8 (11,9)                 | 5 (10,2)                     | 3 (7,9)          |         |
| Cirurgia de urgência                                | 8 (6,9)                    | 4 (6,0)                  | 4 (8,2)                      | 3 (7,9)          |         |
| Fatores de risco para SDRA                          |                            |                          |                              |                  |         |
| Pneumonia   | 27 (23,3)                  | 16 (23,9)                | 11 (22,5)                    | 13 (34,2)        | 0,052   |
| Sepses  | 68 (58,6)                  | 38 (56,7)                | 30 (61,2)                    | 21 (55,3)        | 0,608   |
| Choque  | 71 (61,2)                  | 37 (55,2)                | 34 (69,4)                    | 25 (65,8)        | 0,480   |
| Aspiração   | 4 (3,5)                    | 4 (5,9)                  | 0 (0,0)                      | 1 (2,6)          | 0,737   |
| Transfusão de hemoderivados                         | 21 (18,1)                  | 10 (14,9)                | 11 (22,5)                    | 7 (18,4)         | 0,951   |
| Outros  | 10 (8,6)                   | 6 (8,9)                  | 4 (8,2)                      | 2 (5,3)          | 0,368   |
| Quantidade de fatores de risco                      |                            |                          |                              |                  | 0,464   |
| 1   | 50 (43,1)                  | 32 (47,8)                | 18 (36,7)                    | 16 (42,1)        |         |
| 2   | 47 (40,5)                  | 26 (38,8)                | 21 (42,9)                    | 14 (36,8)        |         |
| 3   | 18 (15,5)                  | 8 (11,9)                 | 10 (20,4)                    | 7 (18,4)         |         |
| 4   | 1 (0,9)                    | 1 (1,5)                  | 0 (0,0)                      | 1 (1,4)          |         |
| VM (Dia 0)  |                            |                          |                              |                  |         |
| F <sub>O<sub>2</sub></sub>                          | 0,5 [0,4-0,6]              | 0,45 [0,4-0,6]           | 0,5 [0,4-0,7]                | 0,6 [0,5-0,7]    | < 0,001 |
| FR, ciclos/min                                      | 18 [16-22]                 | 20 [16-22]               | 17 [16-20]                   | 18 [16-22]       | 0,608   |
| V <sub>T</sub> /Peso predito, ml/kg                 | 7,5 ± 1,4                  | 6,9 ± 1,1                | 8,3 ± 1,4                    | 7,4 ± 1,4        | 0,617   |
| PDM, cmH <sub>2</sub> O                             | 14,5 ± 3,4                 | 14,3 ± 3,4               | 14,8 ± 3,5                   | 16,6 ± 4,1       | < 0,001 |
| Pmáx, cmH <sub>2</sub> O                            | 20,6 ± 4,5                 | 20,5 ± 4,7               | 21,0 ± 4,4                   | 23,5 ± 5,0       | < 0,001 |
| PEEP, cmH <sub>2</sub> O                            | 5 [5-7]                    | 5 [5-6]                  | 6 [5-7]                      | 6 [5-7]          | 0,019   |
| C <sub>sp</sub> , ml/cmH <sub>2</sub> O             | 31,8 ± 10,3                | 31,5 ± 9,8               | 32,2 ± 11,0                  | 27,7 ± 9,5       | < 0,001 |
| Gasometria arterial (Dia 0):                        |                            |                          |                              |                  |         |
| pH  | 7,34 ± 0,11                | 7,36 ± 0,1               | 7,32 ± 0,1                   | 7,30 ± 0,10      | 0,005   |
| PaO <sub>2</sub> /F <sub>O<sub>2</sub></sub> , mmHg | 289,0 ± 104,0              | 301,8 ± 96,0             | 272,5 ± 112,1                | 224,0 ± 85,0     | < 0,001 |
| PaCO <sub>2</sub> , mmHg                            | 38,5 ± 11,6                | 38,7 ± 10,6              | 38,2 ± 12,9                  | 43,3 ± 14,4      | 0,002   |

PDM: pressão de distensão máxima; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; VM: ventilação mecânica; Pmáx: pressão máxima de vias aéreas; C<sub>sp</sub>: complacência do sistema respiratório. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IQR].

**Tabela 2.** Evolução dos pacientes sob ventilação mecânica protetora e não protetora.<sup>a</sup>

| Variáveis                       | Amostra geral (n = 116) | Grupos                |  |       |                       |                               |         |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|--|-------|-----------------------|-------------------------------|---------|
|                                 |                         | VM protetora (n = 67) | V <sub>T</sub> VM não protetora (n = 49) | p     | VM protetora (n = 78) | PDM VM não protetora (n = 38) | p       |
| Uso de vasopressores            | 100 (86,2)              | 56 (83,6)             | 44 (89,8)                                | 0,338 | 65 (83,3)             | 35 (92,1)                     | 0,198   |
| Uso de corticosteroides         | 90 (77,6)               | 49 (73,1)             | 41 (83,7)                                | 0,179 | 57 (73,1)             | 33 (86,8)                     | 0,095   |
| Uso de bloqueador neuromuscular | 19 (16,4)               | 11 (16,4)             | 8 (16,3)                                 | 0,990 | 7 (9,0)               | 12 (31,6)                     | 0,002   |
| Mortalidade em 28 dias          | 35 (30,2)               | 14 (20,9)             | 21 (42,9)                                | 0,011 | 19 (24,4)             | 16 (42,1)                     | 0,051   |
| Mortalidade na UTI              | 47 (40,5)               | 22 (32,9)             | 25 (51,0)                                | 0,049 | 23 (29,5)             | 24 (63,2)                     | 0,001   |
| Mortalidade hospitalar          | 59 (50,9)               | 28 (41,8)             | 31 (63,3)                                | 0,22  | 30 (38,5)             | 29 (76,3)                     | < 0,001 |

PDM: pressão de distensão máxima e VM: ventilação mecânica. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%).

**Tabela 3.** Regressão univariada de Cox para a associação da ventilação mecânica protetora baseada no V<sub>T</sub>, baseada na pressão de distensão máxima e baseada em ambos os parâmetros com mortalidade.

| Desfechos              | VM protetora baseada em     |       |                  |       |                  |       |
|------------------------|-----------------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
|                        | V <sub>T</sub> <sup>a</sup> |       | PDM <sup>b</sup> |       | Ambos            |       |
|                        | HR (IC95%)                  | p     | HR (IC95%)       | p     | HR (IC95%)       | p     |
| Mortalidade hospitalar | 0,63 (0,37-1,05)            | 0,079 | 0,60 (0,36-1,01) | 0,053 | 0,46 (0,29-0,93) | 0,03  |
| Mortalidade na UTI     | 0,72 (0,40-1,28)            | 0,261 | 0,49 (0,27-0,88) | 0,189 | 0,60 (0,30-1,21) | 0,151 |
| Mortalidade em 28 dias | 0,44 (0,22-0,86)            | 0,017 | 0,56 (0,29-1,11) | 0,096 | 0,38 (0,17-0,83) | 0,016 |

VM: ventilação mecânica; PDM: pressão de distensão máxima; e HR: *hazard ratio*. <sup>a</sup>VM protetora baseada no V<sub>T</sub>; V<sub>T</sub> por peso predito < 8 mL/kg em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros sete dias de VM. <sup>b</sup>VM protetora baseada na PDM: PDM < 15 cmH<sub>2</sub>O em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros sete dias de VM.

**Tabela 4.** Regressão multivariada de Cox para a associação da ventilação mecânica protetora baseada no V<sub>T</sub>, baseada na pressão de distensão máxima e baseada em ambos os parâmetros com mortalidade.<sup>a</sup>

| Desfechos              | VM protetora baseada em     |       |                  |       |                  |       |
|------------------------|-----------------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
|                        | V <sub>T</sub> <sup>b</sup> |       | PDM <sup>c</sup> |       | Ambos            |       |
|                        | HR (IC95%)                  | p     | HR (IC95%)       | p     | HR (IC95%)       | p     |
| Mortalidade hospitalar | 0,75 (0,43-1,32)            | 0,320 | 0,48 (0,26-0,90) | 0,022 | 0,53 (0,28-1,01) | 0,055 |
| Mortalidade na UTI     | 0,78 (0,42-1,47)            | 0,443 | 0,45 (0,24-0,90) | 0,023 | 0,59 (0,28-1,25) | 0,151 |
| Mortalidade em 28 dias | 0,53 (0,24-1,16)            | 0,113 | 0,41 (0,18-0,94) | 0,036 | 0,40 (0,17-0,94) | 0,036 |

VM: ventilação mecânica; PDM: pressão de distensão máxima; e HR: *hazard ratio*. <sup>a</sup>Modelo ajustado para idade, *Simplified Acute Physiology Score 3*, uso de vasopressor, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PEEP, complacência do sistema respiratório, pH e PaCO<sub>2</sub>. <sup>b</sup>VM protetora baseada no V<sub>T</sub>; V<sub>T</sub> por peso predito < 8 mL/kg em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros sete dias de VM. <sup>c</sup>VM protetora baseada na PDM: PDM < 15 cmH<sub>2</sub>O em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros sete dias de VM.

mortalidade hospitalar, mortalidade na UTI e mortalidade em 28 dias.

Embora esteja bem definido que a VM protetora reduza a mortalidade em pacientes com SDRA,<sup>(6,7)</sup> seus benefícios entre os pacientes sem essa síndrome ainda permanecem controversos. Uma meta-análise feita a partir de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais conduzidos em UTIs ou durante cirurgias de grande porte demonstrou que a VM protetora com baixo V<sub>T</sub> associou-se a melhores desfechos clínicos em pacientes sem SDRA, incluindo menor mortalidade e menor ocorrência de infecção e lesão pulmonar.<sup>(19)</sup> Entretanto, um ensaio clínico com pacientes sem SDRA não encontrou diferenças em relação à mortalidade (na UTI, no hospital, em 28 dias ou em 90 dias), duração da VM ou duração da internação na UTI em pacientes randomizados para VM com baixos V<sub>T</sub> (4-6 mL/kg de peso predito) ou mais altos (10 mL/kg de peso predito).<sup>(14)</sup> Um estudo observacional<sup>(16)</sup> que analisou

uma coorte de 935 pacientes sem SDRA também não encontrou correlações entre V<sub>T</sub> e mortalidade. Esses resultados, em linha com os nossos, colocam em xeque a limitação do V<sub>T</sub> como estratégia ventilatória em pacientes sem SDRA.

Uma possível explicação para o fato de que a limitação do V<sub>T</sub> não se associou a melhores desfechos em pacientes sem SDRA é que esses pacientes apresentam melhor C<sub>sr</sub>, o que pode fazer com que mesmo V<sub>T</sub> maiores não sejam lesivos. Nesse sentido, o uso da PD ou, como no nosso estudo, a PDM, como parâmetro para ajustar a VM protetora pode ser melhor. A PD é calculada pela divisão do V<sub>T</sub> pela complacência estática do sistema respiratório.<sup>(8)</sup> Portanto, objetivando-se um nível de PD como alvo para VM protetora, sempre que a complacência estiver reduzida, traduzindo maior acometimento pulmonar, o V<sub>T</sub> deve ser reduzido. Corroborando essa hipótese, em um ensaio clínico randomizado<sup>(14)</sup> que não mostrou diferenças entre

**Tabela 5.** Fatores associados ao ajuste da ventilação mecânica não protetora baseada no  $V_T$  e na pressão de distensão máxima.

| Fatores                            | Análise univariada |         | Análise multivariada |         |
|------------------------------------|--------------------|---------|----------------------|---------|
|                                    | OR (IC95%)         | p       | OR (IC95%)           | p       |
| <b><math>V_T</math></b>            |                    |         |                      |         |
| Idade                              | 1,02 (1,00-1,04)   | 0,109   |                      |         |
| Sexo masculino                     | 0,39 (0,18-0,84)   | 0,015   |                      |         |
| SAPS 3                             | 1,03 (1,01-1,06)   | 0,014   | 1,05 (1,02-1,08)     | 0,002   |
| Peso predito                       | 0,92 (0,89-0,96)   | < 0,001 | 0,91 (0,86-0,95)     | < 0,001 |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 1,00 (0,99-1,00)   | 0,135   | 0,99 (0,99-1,00)     | 0,020   |
| pH                                 | 0,96 (0,93-0,99)   | 0,035   |                      |         |
| Uso de corticosteroides            | 1,88 (0,74-4,77)   | 0,183   |                      |         |
| <b>PDM</b>                         |                    |         |                      |         |
| Idade                              | 1,01 (0,99-1,04)   | 0,153   |                      |         |
| Sexo masculino                     | 0,60 (0,27-1,30)   | 0,191   |                      |         |
| IMC                                | 1,05 (0,98-1,11)   | 0,162   |                      |         |
| Pneumonia                          | 2,38 (0,98-5,76)   | 0,055   | 3,23 (1,07-9,71)     | 0,037   |
| PEEP                               | 1,25 (0,10-1,56)   | 0,052   |                      |         |
| C <sub>sr</sub>                    | 0,93 (0,88-0,98)   | 0,004   | 0,94 (0,89-0,99)     | 0,029   |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 0,99 (0,98-0,99)   | < 0,001 | 0,99 (0,98-0,99)     | < 0,001 |
| pH                                 | 0,95 (0,91-0,99)   | 0,007   | 0,95 (0,90-0,99)     | 0,017   |
| PaCO <sub>2</sub>                  | 1,06 (1,02-1,10)   | 0,004   |                      |         |
| Corticosteroides                   | 2,43 (0,84-7,06)   | 0,102   |                      |         |
| Bloqueador neuromuscular           | 4,68 (1,66-13,18)  | 0,003   |                      |         |
| Vasopressor                        | 2,33 (0,62-8,74)   | 0,209   |                      |         |

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; PDM: pressão de distensão máxima; e C<sub>sr</sub>: complacência do sistema respiratório.

a VM com  $V_T$  baixos ou intermediários na evolução de pacientes sem SDRA, a PD em ambos os grupos encontrava-se em níveis considerados seguros em relação à ocorrência de VILI (11 cmH<sub>2</sub>O no grupo de baixo  $V_T$  e 13 cmH<sub>2</sub>O no grupo de  $V_T$  intermediário).

No nosso estudo, a VM protetora com base na PDM correlacionou-se com menor mortalidade, sugerindo que ela seja um parâmetro importante a ser considerado no ajuste da VM protetora em pacientes sem SDRA. Acrescentar o  $V_T$  junto à PDM para se definir a VM como protetora não se mostrou necessário, visto que, baseando-se nos dois parâmetros, a associação da VM protetora com a mortalidade é pior do que quando ela se baseia apenas na PDM. Nossos resultados estão em linha com os de outros autores,<sup>(16,20)</sup> que também mostraram correlações entre a PDM e a evolução de pacientes sem SDRA. Um estudo que não mostrou correlação entre  $V_T$  e mortalidade encontrou uma correlação positiva entre a PDM e a mortalidade na UTI.<sup>(16)</sup> Em outro estudo observacional, em uma coorte de 986 pacientes em VM por uma condição neurológica aguda, Tejerina et al. demonstraram que elevações na PDM correlacionaram-se com maior mortalidade, fato não observado com elevações do  $V_T$ .<sup>(20)</sup>

Nossa opção pelo uso do termo PDM foi para caracterizá-la como diferente da PD, a qual foi inicialmente correlacionada com melhores desfechos na SDRA no estudo de Amato et al.<sup>(8)</sup> A PD é calculada pela diferença entre a pressão de platô, obtida ao final de uma pausa inspiratória, e a PEEP. Alguns autores

utilizam a pressão de vias aéreas ao final da inspiração durante a VM pressão-controlada em substituição à pressão de platô para o cálculo da PD.<sup>(15,16,20)</sup> Apesar da proximidade ou mesmo coincidência das duas em alguns casos, sobretudo quando não há um componente resistivo de vias aéreas importante, elas não são necessariamente iguais. No entanto, a PDM será sempre igual ou maior que a PD e, por isso, sua monitorização como parâmetro de segurança para a ocorrência de VILI torna-se útil.

Pelo que revisamos na literatura, este é o primeiro estudo prospectivo que analisou os fatores de risco associados ao ajuste da VM não protetora em pacientes sob risco de SDRA. Os fatores associados ao ajuste da VM não protetora com base no  $V_T$  foram os relacionados com maior gravidade do quadro (SAPS 3 e relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) e menor peso predito. A associação de maior gravidade com a VM não protetora provavelmente deveu-se à priorização da estabilização gasométrica nesses pacientes, o que pode ter ocorrido em detrimento de uma VM mais protetora. Já a correlação com o menor peso predito provavelmente deveu-se a uma estimativa inadequada desse peso em pacientes mais baixos, visto que o cálculo é baseado na altura. Nesse sentido, vale a pena ressaltar que as mulheres são mais suscetíveis a ajustes inadequados do  $V_T$  com base no peso predito, como identificado pela análise univariada. Os fatores associados ao ajuste de VM não protetora com base na PDM foram aqueles relacionados a uma pior condição pulmonar (pneumonia, menor C<sub>sr</sub> e menor relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) ou a uma maior demanda

ventilatória (menor pH). Esses resultados sugerem que talvez haja menor atenção à PDM no ajuste da VM protetora, permitindo sua elevação em condições de pior mecânica pulmonar ou de necessidade de compensação de acidose.

Nosso estudo tem alguns pontos fortes. Em primeiro lugar, nós monitoramos o  $V_T$  e a PDM duas vezes ao dia durante os primeiros 7 dias de VM para caracterizar a VM como protetora ou não. Estudos observacionais anteriores que avaliaram as correlações de  $V_T$  e PD com mortalidade em pacientes sem SDRA monitoraram os parâmetros ventilatórios em apenas 1 dia, geralmente o primeiro da VM.<sup>(14,15,20)</sup> Essa avaliação pontual, sobretudo em relação à PD, pode ter caracterizado muito mais a gravidade da condição pulmonar inicial e seu impacto nos desfechos dos pacientes. Acreditamos que nossa avaliação ao longo de 7 dias traduz melhor a correlação entre a VM instituída e a ocorrência de VILI e seu impacto na mortalidade. Além disso, nós avaliamos a associação entre VM não protetora e mortalidade em um grupo específico de pacientes sem SDRA: aqueles com fator de risco para o desenvolvimento da síndrome. Esses pacientes, comparados com aqueles sem fator de risco para SDRA, apresentam piores desfechos, tais como a ocorrência de complicações pulmonares e maior mortalidade.<sup>(14,21)</sup> Sendo assim, eles representam, dentre os pacientes sem SDRA, um grupo em que uma estratégia ventilatória protetora é mais relevante.

Algumas limitações do estudo devem ser destacadas. Durante a medida da PDM, sobretudo em pacientes já ventilados em pressão de suporte, não foi considerada a possibilidade de o paciente apresentar esforços

inspiratórios, o que determinaria maior pressão transpulmonar, a qual está associada à VILI. Essa limitação é inevitável quando não se monitora a pressão esofágica em pacientes com esforços inspiratórios. Nosso estudo foi observacional; portanto, não se pode afirmar que a correlação encontrada entre PDM e mortalidade seja de causalidade, ou seja, não se pode afirmar que a VM não protetora com base na PDM causou aumento na mortalidade. Mesmo com a análise multivariada para ajustes para potenciais fatores de confusão, maior PDM pode ter representado maior gravidade dos pacientes e daí sua associação com mortalidade. É possível que o número de pacientes estudados não tenha sido suficiente para detectar associações entre  $V_T$  e mortalidade, visto que o poder do estudo para identificar essa associação foi de apenas 39%. Por outro lado, o fato de essa associação ter sido encontrada com a PDM (o poder do estudo para identificar essa associação foi de 43%) sugere que esta seja um melhor parâmetro a ser considerado no ajuste da VM protetora. O estudo foi unicêntrico; portanto, a extrapolação de seus resultados deve ser feita com cautela.

Concluimos que a PDM elevada ao longo dos primeiros 7 dias de VM associou-se a maior mortalidade, fato não observado com  $V_T$  elevados. Sendo assim, a PDM é um parâmetro a ser considerado durante a VM de pacientes sob risco para SDRA. Identificamos ainda fatores de associação para ajustes de VM não protetora: menor relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , menor  $C_{sr}$ , pneumonia como causa da VM, maior escore de gravidade, acidose e menor peso predito. A presença de um ou mais desses fatores deve chamar a atenção para o ajuste da VM, evitando-se que parâmetros lesivos sejam empregados.

## REFERÊNCIAS

- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-355. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.345>
- Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):170-177. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-893OC>
- Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1668-9]. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126-2136. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208707>
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-572. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077>
- 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. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-354. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802053380602>
- Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 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. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
- Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(2):177-185. <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1598OC>
- Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-755. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [published correction appears in *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):350] [published correction appears in *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):350]. *JAMA*. 2016;315(8):788-800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
- Fan E, Sorbo LD, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun 1;195(11):1540]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>
- Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(5):556-565.
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(5):1159-1164. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.5.1159>

13. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(1):R1. <https://doi.org/10.1186/cc8230>
14. Writing Group for the PRoVENT Investigators, Simonis FD, Serpa Neto A, Binnekade JM, Braber A, Bruin KCM, et al. Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(18):1872-1880. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14280>
15. Simonis FD, Barbas CSV, Artigas-Raventós A, Canet J, Determan RM, Anstey J, et al. Potentially modifiable respiratory variables contributing to outcome in ICU patients without ARDS: a secondary analysis of PRoVENT. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0385-7>
16. Schmidt MFS, Amaral ACKB, Fan E, Rubenfeld GD. Driving Pressure and Hospital Mortality in Patients Without ARDS: A Cohort Study. *Chest*. 2018;153(1):46-54. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.004>
17. Odeyemi YE, Herasevich S, Gong MN, Gajic OO. Clinical Strategies to Prevent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(1):129-136. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683997>
18. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
19. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(16):1651-1659. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13730>
20. Tejerina E, Pelosi P, Muriel A, Peñuelas O, Sutherasan Y, Frutos-Vivar F, et al. Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *J Crit Care*. 2017;38:341-345. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2016.11.010>
21. Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, Artigas-Raventós A, Canet J, Determann RM, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PRoVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):882-893. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30305-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30305-8)