

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde

RODRIGO SOUZA VIEIRA

**PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO E DESFECHOS
ASSOCIADOS A UMA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO
PROTETORA EM PACIENTES SOB RISCO PARA
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO
AGUDO: UM ESTUDO DE COORTE**

Juiz de Fora
2019

RODRIGO SOUZA VIEIRA

**PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO E DESFECHOS
ASSOCIADOS A UMA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO
PROTETORA EM PACIENTES SOB RISCO PARA
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO
AGUDO: UM ESTUDO DE COORTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

**Orientador: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro
Coorientador: Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo**

**Juiz de Fora
2019**

RODRIGO SOUZA VIEIRA

**PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO E DESFECHOS
ASSOCIADOS A UMA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO
PROTETORA EM PACIENTES SOB RISCO PARA
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO
AGUDO: UM ESTUDO DE COORTE**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Saúde da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de Juiz
de Fora, como requisito para obtenção do
título de Mestre em Saúde. Área de
concentração: Saúde Brasileira.**

Aprovado em 28 de junho de 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dr^a. Carmen Sílvia Valente Barbas
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Fábio Heleno de Lima Pace
Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu pai pelo apoio incondicional em todas as etapas de minha vida e por sempre acreditar em mim. A minha mãe por estar ao meu lado e ter participado ativamente de minha formação.

A minha família, meu porto seguro. Thaís, sem o seu apoio não imagino como chegaria a esse momento. Laura e Álvaro, meus filhos, razão de minha vida. Cada dia ao lado de vocês é um constante aprendizado para mim.

Ao meu grande mestre, Bruno do Valle Pinheiro. Exemplo de profissional, e acima de tudo, de caráter. Sempre acreditou em meu potencial, até mesmo nos meus momentos de insegurança. Se mostrou disponível e paciente nas etapas mais importantes. Nunca esquecerei da primeira apresentação (surpresa) que tive que fazer na sala da Pneumologia. Para mim foi um marco de aprendizagem, o início de uma nova fase em minha vida. Continuo sempre aprendendo com você. Para mim é um privilégio poder fazer parte de sua equipe.

Ao meu coorientador, Prof. Maycon de Moura Reboredo, pela disponibilidade e pelas importantes considerações feitas.

A minha grande amiga Kitty. São vários anos trabalhando juntos e compartilhando experiências. Juntos trilhamos um novo caminho na pesquisa e começamos a colher os primeiros frutos dessa longa parceria. Você foi importante nessa etapa. Muito mais ainda está por vir.

À companheira de pesquisa Leilane, não poderia me esquecer de você.

Aos colegas do Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva pela convivência e troca de conhecimentos.

RESUMO

Introdução: Apesar de evidências sobre os benefícios da ventilação mecânica (VM) protetora em pacientes sem síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), estudos observacionais têm mostrado que a adesão ao seu uso tem sido limitada.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar a proporção de pacientes sem SDRA que receberam VM não protetora e os fatores de risco associados ao uso desta estratégia. A associação da VM não protetora com a mortalidade hospitalar também foi avaliada.

Métodos: Esta coorte prospectiva foi conduzida em uma unidade de terapia intensiva (UTI) de um Hospital Universitário no Brasil. Foram incluídos 116 pacientes em VM, com pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento de SDRA. Parâmetros ventilatórios foram registrados duas vezes ao dia durante sete dias e os pacientes foram divididos em dois grupos (VM protetora ou não protetora), baseado na pressão de distensão (PD) ou no volume corrente (V_T).

Resultados: A VM não protetora ocorreu em 32,8% dos pacientes quando baseada na PD (95% IC 24,7-41,9%), e em 42,2%, quando baseada no V_T (95% IC 33,5-51,5%). Pneumonia, complacência do sistema respiratório (C_{SR}), relação entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) e pH foram fatores associados de forma independente ao emprego da VM não protetora, baseada na PD; enquanto *Simplified Acute Physiologic Score-3* (SAPS 3), baixo peso predito e PaO_2/FiO_2 , foram associados ao uso da VM não protetora, baseada no V_T . A VM não protetora baseada na PD, mas não no V_T , foi associada de forma independente à mortalidade hospitalar.

Conclusão: Parâmetros ventilatórios potencialmente lesivos ainda são utilizados em pacientes sob risco para SDRA, e especialmente altas PDs associaram-se a maior mortalidade hospitalar. Devemos nos atentar quanto a esses ajustes, principalmente em situações com maior risco de ajuste de parâmetros não protetores, como na presença de pneumonia, níveis baixos de PaO_2/FiO_2 , complacência e pH, escore elevado SAPS 3, e baixo peso predito.

Palavras-chave: ventilação mecânica, pressão de distensão, volume corrente, síndrome do desconforto respiratório agudo

ABSTRACT

Background: Despite evidence that protective mechanical ventilation (MV) may be beneficial to patients without ARDS, observational studies have shown that adherence to them are still variable.

Objective: This study aimed to evaluate the proportion of patients without ARDS who received non-protective MV, and the risk factors for adopting this strategy. We also assessed the association of non-protective MV with mortality.

Methods: This prospective cohort study was carried out in one ICU of a University Hospital in Brazil, and included 116 patients in MV, with at least one risk for developing ARDS. Ventilatory parameters were collected twice daily for seven days, and patients were separated into two groups (protective or non-protective MV), based on the driving pressure (DP) or the tidal volume (V_T)

Results: Non-protective MV occurred in 32.8% of the patients based on the DP (95% CI 24.7-41.9%), and in 42.2%, based on the V_T (95% CI 33.5-51.5%). Pneumonia, compliance of the respiratory system (C_{rs}), ratio of partial pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen (PaO_2/FiO_2) and pH were independent factors associated with non-protective MV, based on the DP; while *Simplified Acute Physiologic Score-3* (SAPS 3), predicted body weight (PBW), and PaO_2/FiO_2 , were those associated with non-protective MV based on the V_T . Non-protective MV based on the DP, but not on the V_T , was independently associated with hospital mortality.

Conclusions: Potentially injurious ventilatory settings are still frequent in patients at risk for ARDS, and notably higher DPs associate with hospital mortality. We should be aware in adjusting these parameters, mainly in situations in which there is a higher risk for setting non-protective ones, such as the presence of pneumonia; lower levels of PaO_2/FiO_2 , C_{rs} , and pH; higher SAPS 3 scores, and lower PBW.

Keywords: mechanical ventilation, driving pressure, tidal volume, acute respiratory distress syndrome

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ART	<i>Alveolar Recruitment for acute respiratory distress syndrome (ARDS) Trial</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CRF	Capacidade residual funcional
C _{RS}	Complacência do sistema respiratório
F _I O ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
IC-95%	Intervalo de confiança de 95%
IQR	Intervalo interquartil
LIS	<i>Lung injury score</i>
LPA	Lesão pulmonar aguda
LPIV	Lesão pulmonar induzida pelo ventilador
MR	Manobras de recrutamento
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PaO ₂ /F _I O ₂	Relação entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e fração inspirada de oxigênio
PBW	<i>Predicted body weight</i>
PCV	Ventilação pressão-controlada
PD	Pressão de distensão
PEEP	Pressão expiratória final positiva
P _{max}	Pressão máxima em vias aéreas
P _{platô}	Pressão de platô

PSV	Ventilação com pressão de suporte
RR	Risco relativo
SAPS-3	<i>Simplified Acute Physiologic Score-3</i>
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	<i>Sequential organ failure assessment</i>
UTI	Unidade de terapia intensiva
VCV	Ventilação volume-controlada
VM	Ventilação mecânica
V/Q	Relação ventilação/perfusão
V _T	Volume corrente

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Escore de lesão pulmonar (LIS)	17
Tabela 2	Consenso norte-americano e europeu	18
Tabela 3	Definição de Berlim	19

APÊNDICES

- APÊNDICE A Artigo: “Prevalence, risk factors and outcomes associated with non-protective mechanical ventilation in patients at risk for acute respiratory distress syndrome: a cohort study”
- APÊNDICE B Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF

ANEXO B – Comprovação da submissão do artigo à revista Chest

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO: DEFINIÇÕES	16
2.2	SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO: EPIDEMIOLOGIA	20
2.3	SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO: FISIOPATOLOGIA	22
2.4	LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELO VENTILADOR (LPIV)	24
2.5	ESTRATÉGIAS CLÍNICAS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTETORA	28
2.6	VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTEOTRA EM PACIENTES SEM SDRA	38
3	JUSTIFICATIVA	42
4	OBJETIVOS	43
4.1	OBJETIVOS PRIMÁRIOS	43
4.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	43
5	MÉTODOS	44
5.1	TIPO E LOCAL DE ESTUDO	44
5.2	COORTE DE ESTUDO	44
5.3	PROCEDIMENTOS	45
5.4	DESFECHOS	46

5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
8	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
	APÊNDICES	62
	ANEXOS	86

1. INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica (VM) é uma terapia de suporte eficaz para pacientes com insuficiência respiratória aguda e uma das mais frequentes estratégias aplicadas dentro de uma unidade de terapia intensiva (UTI).¹⁻³ Sua importância dentro do ambiente de terapia intensiva vem de longa data. Uma publicação da década de 50 afirmou que a mesma foi responsável pela redução considerável da mortalidade durante a epidemia de poliomielite em Copenhague no ano de 1952.⁴ Apesar de sua importância, a VM pode associar-se a graves complicações e, nos últimos tempos, grande ênfase vem sendo dada na redução dos riscos associados ao seu uso.^{5,6}

O termo lesão pulmonar induzida pelo ventilador (LPIV) foi utilizado pela primeira vez em 1993, porém, desde a sua introdução, a VM é reconhecida como causa de lesão pulmonar.⁷ As primeiras lesões descritas foram as da ruptura de áreas do parênquima pulmonar, com a saída de ar para o espaço pleural (pneumotórax), mediastino (pneumomediastino), tecido celular subcutâneo (enfisema subcutâneo), cavidade peritoneal (pneumoperitônio), ou mesmo corrente sanguínea (embolia gasosa). Como esta lesão associa-se à ocorrência de altas pressões nas vias aéreas, ela foi denominada barotrauma.⁸

Hoje temos evidências consistentes, provenientes de estudos tanto experimentais quanto clínicos, de que a VM tem o potencial de gerar uma lesão pulmonar mais sutil, de natureza inflamatória, bem como agravar injúrias já existentes.^{9,10} Diferentes insultos mecânicos, como altas pressões e altos volumes, podem deflagrar essa lesão inflamatória a partir de deformações ou mesmo microfraturas na matriz extracelular. Uma vez ativada a cascata da inflamação, ocorre aumento da permeabilidade vascular, da migração de

células inflamatórias para o local e ativação das mesmas, adesão plaquetária, edema e formação de membrana hialina, em um processo de lesão pulmonar muito semelhante ao descrito na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).^{11,12}

Com base no conhecimento dos fatores que se associam à LPIV, vários estudos clínicos avaliaram o impacto da adoção de estratégias ventilatórias capazes de minimizar esta lesão, por isso chamadas de protetoras, em pacientes com SDRA. Entre estas estratégias, a limitação do volume corrente (V_T), da pressão de platô ($P_{\text{platô}}$) e da pressão de distensão (PD) (ou *driving pressure*) reduziram a mortalidade em pacientes com SDRA.¹³⁻¹⁵ Em pacientes com formas mais graves da síndrome, o uso de pressões expiratórias finais positivas (PEEPs) elevadas e a posição prona, também mostraram-se benéficos.^{16,17}

A partir desses resultados obtidos com o emprego de estratégias ventilatórias protetoras em pacientes com SDRA, alguns autores passaram a estudar a relevância das mesmas em pacientes sem a síndrome. Alguns estudos mostraram benefícios, sobretudo com a limitação do V_T , tanto em pacientes clínicos, quanto em cirúrgicos, e uma metanálise mostrou redução da mortalidade com o emprego da VM protetora em pacientes sem SDRA.¹⁸⁻²¹

Apesar dessas evidências, a adesão aos ajustes protetores de VM nem sempre é elevada, em pacientes com ou sem SDRA. Bellani et al, em uma publicação recente, mostraram que 35,1% dos pacientes com diagnóstico de SDRA receberam um $V_T > 8$ ml/kg do peso predito (PBW, do inglês *predicted body weight*). Além disso, foi constatado que 8,5% desses pacientes foram submetidos a uma $P_{\text{platô}}$ acima de 30 cmH₂O, considerado também um parâmetro não protetor.²² Já o estudo PRoVENT, com uma amostragem

multicêntrica e internacional, pontuou que 36,5% dos pacientes sob risco para SDRA receberam ventilação não protetora tendo como base um $V_T > 8$ ml/kg do PBW.²³ Como a não observação de ajustes protetores pode levar a piores desfechos clínicos, torna-se importante reconhecer os fatores de risco associados a uma VM não protetora.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO: DEFINIÇÕES

A SDRA foi descrita pela primeira vez no ano de 1967 por Ashbaugh et al.²⁴ Eles acompanharam a evolução clínica de 12 pacientes que apresentavam padrão similar de insuficiência respiratória aguda, caracterizada pela presença de dispneia grave, taquipneia, hipoxemia refratária à oxigenoterapia, diminuição da complacência pulmonar e infiltrado alveolar difuso na radiografia de tórax. A nomenclatura SDRA, entretanto, foi utilizada somente alguns anos depois, em 1971, por Petty et al.²⁵

Ao longo dos anos, houve várias tentativas de se padronizar os critérios para definição de SDRA. A primeira delas foi conduzida em 1998 por Murray et al, que criaram um escore de lesão pulmonar baseado na radiologia, oxigenação, complacência e o emprego de PEEP. Este escore, denominado LIS (do inglês, *lung injury score*), era composto de quatro variáveis, as quais eram pontuadas de 0 a 4 conforme a intensidade do comprometimento, sendo seu valor final a média dessas pontuações. Um escore 0 representaria ausência de lesão pulmonar, entre 0,1 e 2,5, lesão leve ou moderada, e valores maiores que 2,5, lesões graves ou SDRA (Tabela 1).²⁶

Tabela 1. Escore de lesão pulmonar (LIS)

Componentes do escore	Valores
Exame radiológico	
Ausência de consolidação	0
Consolidação limitada a 1 quadrante	1
Consolidação limitada a 2 quadrantes	2
Consolidação limitada a 3 quadrantes	3
Consolidação em 4 quadrantes	4
Oxigenação	
PaO ₂ /F _I O ₂ > 300 mmHg	0
PaO ₂ /F _I O ₂ entre 225-299 mmHg	1
PaO ₂ /F _I O ₂ entre 175-224 mmHg	2
PaO ₂ /F _I O ₂ entre 100-174 mmHg	3
PaO ₂ /F _I O ₂ < 100 mmHg	4
PEEP	
≤ 5 cmH ₂ O	0
6-8 cmH ₂ O	1
9-11 cmH ₂ O	2
12-14 cmH ₂ O	3
≥ 15 cmH ₂ O	4
Complacência	
≥ 80 ml/cmH ₂ O	0
60-79 ml/cmH ₂ O	1
40-59 ml/cmH ₂ O	2
20-39 ml/cmH ₂ O	3
≤ 19 ml/cmH ₂ O	4

LIS: *lung injury score*; PaO₂/F_IO₂: relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio; PEEP: pressão expiratória final positiva

No início da década de noventa, em uma tentativa de trazer uma definição mais clara e uniforme, diversos especialistas participaram de uma série de encontros que culminaram na elaboração do Consenso Norte-americano e Europeu no ano de 1994, o qual trouxe novos critérios para definição de SDRA.²⁷ Essa definição foi amplamente utilizada nas pesquisas clínicas,

permitindo um avanço na compreensão da síndrome e na aquisição de novos dados clínicos e epidemiológicos da mesma (Tabela 2).

Tabela 2. Consenso norte-americano e europeu

Componentes	Definição
Tempo	Início agudo
Radiografia de tórax	Infiltrados bilaterais observados na radiografia de tórax
Pressão capilar pulmonar	≤ 18 mmHg ou nenhuma evidência clínica de hipertensão atrial esquerda
Oxigenação	LPA: Pacientes com PaO_2/FiO_2 entre 200 e 300 mmHg SDRA: Pacientes com $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg

LPA: lesão pulmonar aguda; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; PaO_2/FiO_2 : relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio

Com o passar dos anos, foram surgindo alguns questionamentos em relação às definições vigentes. Entre eles, a falta de um critério explícito para caracterização do caso como agudo, a sensibilidade da relação PaO_2/FiO_2 em diferentes ajustes da VM, a fraca confiabilidade dos critérios da radiografia de tórax e as dificuldades em se caracterizar o edema como hidrostático ou inflamatório. Em função dessas lacunas, um grupo de especialistas se reuniu, em 2012, criando uma nova definição para SDRA, a qual ficou conhecida como definição de Berlim, nome da cidade onde houve a reunião (Tabela 3).²⁸

Tabela 3. Definição de Berlim

Componentes	Definição
Tempo	Começo dentro de uma semana após um conhecido insulto clínico ou piora dos sintomas respiratórios
Exame de imagem de tórax	Opacidades bilaterais, não completamente justificadas por derrames, colapso lobar/pulmonar ou nódulos, observadas na radiografia ou na tomografia computadorizada de tórax
Origem do edema	Insuficiência respiratória não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de volume. Necessidade de uma avaliação objetiva (ex. ecocardiograma) para excluir edema hidrostático se não tiver nenhum fator de risco
Oxigenação	Leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 300$ com PEEP ou CPAP ≥ 5 cmH ₂ O Moderada: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 200$ com PEEP ≥ 5 cmH ₂ O Grave: $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 100$ com PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

$\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$: relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio; PEEP: pressão expiratória final positiva; CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas

Com a nova definição, o termo lesão pulmonar aguda (LPA) foi retirado e a SDRA passou a ser classificada em leve, moderada ou grave. Melhorou-se a definição do tempo de instalação da síndrome, agora especificado em até sete dias após a agressão clínica. Em relação aos exames de imagem, praticamente foi mantida a definição de opacidades bilaterais compatíveis com edema pulmonar, porém foi reconhecido que os achados também poderiam ser obtidos por tomografia computadorizada. Para a caracterização do edema como não hidrostático, retirou-se a necessidade da medida da pressão capilar pulmonar, devido ao declinante uso de cateteres pulmonares e também pelo fato de que o edema hidrostático devido à falência cardíaca ou excesso de hidratação poder coexistir com a SDRA. Portanto, a SDRA pode ser

considerada quando a falência respiratória não é completamente justificada por insuficiência cardíaca ou hipervolemia. Quando não há nenhum fator de risco para SDRA, a exclusão do edema pulmonar hidrostático deve ser feita de forma objetiva, como por exemplo com o ecocardiograma. O critério gasométrico também foi refinado, estabelecendo-se níveis mínimos de suporte ventilatório para coleta da gasometria que avalia a hipoxemia.

2.2 SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO:

EPIDEMIOLOGIA

Ainda é difícil de se estimar o impacto global da SDRA, em parte por diferentes critérios diagnósticos empregados, por limitações no acesso a exames complementares em países de baixa renda, como radiografia de tórax e gasometria arterial, por diferenças populacionais e de prevalência dos fatores de risco e por heterogeneidade na condução de pacientes de risco, sendo que a má condução pode potencializar o surgimento da síndrome.^{29,30}

A frequência com que a SDRA ocorre tem sido apresentada na literatura de duas formas: como incidência na população durante um período de tempo e como proporções entre os pacientes internados em UTIs. Os estudos populacionais mostram incidências de SDRA que vão de 1,5 a 78,9 casos por 100.000 habitantes/ano.^{31,32} Aqueles conduzidos mais recentemente, após uma maior implementação de cuidados que podem minimizar a ocorrência de SDRA, tais como VM com baixos V_T , restrição da transfusão de hemoderivados, melhor controle de infecções e melhor controle volêmico, mostram incidência que varia entre 7,2 a 9,6 casos por 100.000

habitantes/ano.^{33,34} A incidência de SDRA no Brasil foi avaliada por Caser et al., por meio uma coorte prospectiva conduzida na região metropolitana de Vitória, que incluiu 7.000 admissões em UTIs. Observou-se que 130 pacientes preenchiam os critérios da conferência de consenso de 1994, sendo que 49 apresentavam LPA e 81 pacientes, SDRA. Esses resultados, quando ajustados para a população correspondente, representaram uma incidência de 10,1 casos por 100.000 habitantes/ano.³⁵

Entre os estudos que avaliaram a proporção de pacientes com SDRA entre os admitidos em UTIs, destacam-se as coortes conduzidas por Esteban et al. (1998, 2004 e 2010). Nelas, a SDRA representou 5%, 3% e 3%, respectivamente, dos pacientes em VM nas UTIs de diferentes países de todos os continentes.¹⁻³ Bellani et al. avaliaram prospectivamente, ao longo de um mês, pacientes internados em 459 UTIs de 50 países e observaram que a SDRA representou 10,4% de todas as admissões e 23,4% dos pacientes que receberam VM.²² Em outra coorte prospectiva conduzida em 119 UTIs de 16 países diferentes, a SDRA foi a causa de VM em 86 (11,9%) dos 1.021 pacientes estudados.²³

Apesar de todo avanço ocorrido nos últimos anos em relação aos cuidados dos pacientes críticos, a SDRA ainda é uma condição grave e de mortalidade elevada. Estudos epidemiológicos recentes conduzidos na Espanha e na Islândia encontraram mortalidade hospitalar de 47,8% e de 37%, respectivamente.^{33,34} Na coorte mundial conduzida por Bellani et al., a mortalidade da SDRA na UTI foi de 35,3%, enquanto a hospitalar foi de 40%.²² No Brasil, os dados obtidos por Caser et al. mostraram mortalidade hospitalar de 49,2%.³⁵

2.3 SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO: FISIOPATOLOGIA

A SDRA decorre da agressão inflamatória da barreira alvéolo-capilar, a qual pode se dar diretamente sobre o epitélio alveolar ou decorrer de uma inflamação sistêmica, que agride os pulmões a partir do endotélio capilar. Essas duas possibilidades fazem com que alguns autores empreguem os termos SDRA pulmonar e SDRA extrapulmonar, respectivamente.³⁶ Os principais fatores de risco que atuam diretamente sobre os pulmões são pneumonia, aspiração de conteúdo gástrico, contusão pulmonar, lesão por inalação e quase afogamento. Já os insultos indiretos mais comuns são sepse, traumas não-torácicos, choque hemorrágico, pancreatite, grandes queimaduras, *overdoses*, hemotransfusões, *by-pass* cardiopulmonar e edema de reperfusão após transplante de pulmões ou embolectomia.³⁷ Apesar desses fatores estarem relacionados à ocorrência de SDRA, a maioria dos pacientes que os apresenta não desenvolve a síndrome, sugerindo que outros fatores, incluindo a susceptibilidade genética, podem ter um papel na patogênese desta desordem.³³

Apesar de diferentes fatores poderem desencadear a SDRA, uma vez iniciada, ela tende a apresentar um curso uniforme, com alterações que variam ao longo do tempo e que têm sido agrupadas em três fases.³⁸ A fase inicial da síndrome é chamada fase exsudativa e tem seu início dentro de 24 horas após o insulto direto ou indireto aos pulmões. Ela é caracterizada por um dano à barreira alvéolo-capilar por células do sistema imunológico.³⁰ Macrófagos alveolares são ativados após identificarem a presença de componentes microbianos ou após lesão tecidual. Com essa ativação, há a liberação de

potentes mediadores pró-inflamatórios e quimiocinas, promovendo assim o acúmulo de neutrófilos e monócitos e o recrutamento de mais macrófagos.³⁹ Os neutrófilos ativados contribuem para a evolução da lesão pela liberação de mediadores tóxicos.⁴⁰ Como resultado dessa fase, temos a perda da funcionalidade da barreira alvéolo-capilar, resultando em acúmulo de edema rico em proteínas, tanto nos alvéolos quanto no interstício. Com o passar do tempo, proteínas e restos de células inflamatórias presentes neste edema se precipitam e formam a membrana hialina na superfície dos alvéolos, que constitui o marco histopatológico da SDRA.⁴¹ Ainda nessa fase, há redução dos níveis alveolares de surfactante, tanto por menor produção pelos pneumócitos tipo II, quanto pela inativação do que ainda restou no interior dos alvéolos pelo edema inflamatório. A redução do surfactante leva ao aparecimento de áreas de atelectasias, que somadas às áreas edemaciadas, excluem partes dos pulmões da ventilação, gerando *shunt* e hipoxemia grave.⁴²

A segunda fase é chamada de fibroproliferativa e é essencial para o bom prognóstico da lesão. Ela inicia-se com a formação de uma matriz provisória de fibrina/fibronectina ao longo da membrana basal lesada, o que leva à proliferação e acúmulo de fibroblastos, miofibroblastos e células progenitoras mesenquimais que permitirão iniciar o processo de reparo.⁴³ A regeneração do epitélio alveolar é mediada pelos pneumócitos tipo II e pelas células progenitoras, as quais se diferenciam em pneumócitos tipo I, que recobrirão a membrana basal desnuda.³⁰ Com isso, a funcionalidade da barreira epitelial é restabelecida, assim como a produção de surfactante pelos pneumócitos tipo II. Tem-se iniciada a reabsorção do edema no interior dos alvéolos.⁴⁴

A fase fibrótica não ocorre em todos os casos de SDRA, tendo sido identificada em 53% das biópsias pulmonares realizadas em pacientes em VM

com este diagnóstico.⁴⁵⁻⁴⁷ Os mecanismos associados com essa fase ainda são pouco conhecidos, mas estudos experimentais demonstraram que a intensidade da lesão da membrana basal alveolar é o fator determinante para o sucesso da reparação do dano alveolar, sendo que, quanto mais extensa for a lesão da membrana basal alveolar, maior o risco de desenvolvimento de fibrose.⁴⁶ A resposta fibrinogênica é mediada por uma grande proliferação e diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, ao mesmo tempo em que há extensa deposição de matriz extra-celular.³⁰

Outra hipótese aventada é que a LPIV pode contribuir para a evolução para fibrose.⁴⁸ O reconhecimento de que a VM, em função da LPIV, pode prolongar ou até mesmo agravar a SDRA, impedindo a recuperação do paciente, fazendo com que ele permaneça mais tempo exposto às complicações do suporte ventilatório, tem sido um importante avanço. Este conhecimento tem permitido a implementação de estratégias ventilatórias protetoras, que têm se mostrado benéficas na condução destes pacientes.⁴⁹

2.4 LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELO VENTILADOR (LPIV)

O suporte ventilatório provou-se ser indispensável durante a epidemia de poliomielite em Copenhague, no ano de 1952, reduzindo consideravelmente a mortalidade entre os pacientes acometidos.⁴ Desde então a VM difundiu-se nas UTIs e é hoje um dos suportes terapêuticos mais comuns entre os pacientes críticos.¹⁻³ Ao mesmo tempo, é sabido que a VM pode causar danos estruturais a pulmões previamente saudáveis e também agravar ou perpetuar lesões em pulmões doentes, sobretudo aqueles acometidos pela SDRA.⁶

Ao longo dos anos, o conhecimento sobre a LPiV, tanto em relação à sua fisiopatologia, quanto às suas formas de apresentação, evoluiu sobremaneira. As primeiras descrições de manifestações de lesões associadas à VM foram a ruptura de estruturas do parênquima, levando à saída de ar para estruturas vizinhas, como o espaço pleural (pneumotórax), mediastino (pneumomediastino), peritônio (pneumoperitônio) ou mesmo a corrente sanguínea (embolia gasosa).^{5,6} Nessa época, essas condições, sobretudo o pneumotórax e o pneumomediastino, eram tão frequentes que alguns autores propunham a inserção profilática de drenos torácicos bilateralmente, com o intuito de prevenir morte por pneumotórax hipertensivo.⁵⁰ Em função da associação entre essas lesões e o emprego de altas pressões nas vias aéreas durante a VM, estes eventos foram denominados barotrauma.

Nos anos 70, estudos experimentais mostraram que pressões elevadas poderiam causar alterações pulmonares mesmo sem a ruptura de estruturas e extravasamento de ar. Webb e Tierney, por exemplo, demonstraram que a ventilação de ratos com altas pressões levava a lesão pulmonar de natureza inflamatória.⁵¹ Este foi, provavelmente, o primeiro estudo que descreveu a VILI no contexto em que ela é hoje estudada, ou seja, uma lesão pulmonar com características histopatológicas muito semelhantes às da SDRA.⁷

Posteriormente, Dreyfuss et al. sugeriram que V_T altos, e não altas pressões, eram responsáveis pela LPiV, surgindo assim o conceito de volutrauma.⁵² Eles ventilaram ratos saudáveis com altas pressões e altos V_T , altas pressões e baixos V_T (com o emprego de faixas tóraco-abdominais que restringiam a expansão pulmonar) e baixas pressões e altos V_T (usando VM com pressão negativa). Os autores observaram que apenas os ratos ventilados com altos V_T , independentemente das pressões aplicadas, apresentaram LPiV

e sugeriram o termo volutrauma. Na verdade, entretanto, os termos barotrauma ou volutrauma podem ser empregados de forma indistinta, visto que a pressão responsável pela lesão é a pressão transpulmonar, ou seja, a diferença entre a pressão alveolar e a pleural. Assim, quando, no estudo acima, os pesquisadores enfaixavam o tórax dos animais para atingirem altas pressões nas vias aéreas, a pressão transpulmonar não se encontrava elevada. Por outro lado, com o emprego da VM com pressão negativa, a pressão transpulmonar se eleva, havendo sempre uma correlação entre esta pressão e o V_T empregado.^{6,53}

Apesar da correlação existente entre maiores V_T e maiores pressões com a ocorrência de LPIV, a distribuição destes V_T e pressões não se faz de forma homogênea nos pulmões, sobretudo em órgãos previamente lesados, como na SDRA.⁵⁴ Alvéolos que se mantêm abertos na expiração recebem a maior parte da ventilação e podem até sofrer hiperdistensão, mesmo com o emprego de baixos V_T . Do lado oposto, algumas unidades permanecem completamente fechadas, na inspiração e na expiração, estando inclusive protegidas da LPIV. Entretanto, algumas unidades instáveis colapsam na expiração e se abrem na inspiração, sendo submetidas a altas pressões no momento da abertura, as quais são lesivas. A abertura e o fechamento cíclicos destas unidades é um mecanismo importante na LPIV, sendo denominado atelectrauma.⁵⁵ Teoricamente, quanto mais heterogêneo o parênquima pulmonar, como ocorre, por exemplo, na SDRA, maior o potencial de LPIV por atelectrauma.⁶

Dois conceitos introduzidos posteriormente às descrições de barotrauma e volutrauma ajudam a compreender o impacto de volumes e pressões sobre o parênquima pulmonar e, desta forma, a entender a LPIV. São eles o *stress* e o *strain*. O *stress* seria a força gerada em uma determinada área em reação à

força externa a ela aplicada e de igual magnitude. Podemos entender então como a força desenvolvida na estrutura pulmonar em reação à pressão transpulmonar. Como são de mesma grandeza, podemos considerar a pressão transpulmonar como medida de *stress*.⁵⁶ O *strain* seria a deformação de uma estrutura em relação ao seu estado de relaxamento, que no pulmão corresponderia à alteração do volume alveolar a partir de seu estado na capacidade residual funcional (CRF) (final da expiração) até a capacidade pulmonar total (CPT) (final da inspiração). Seria então a relação entre o V_T e a CRF.⁵⁷ Como as maiores pressões (*stress*) são as geradas para abrir unidades alveolares colapsadas, e as variações de volume (*strain*) dessas áreas também são as maiores, as medidas de proteção da LPIV, teoricamente, baseiam-se na redução do V_T e homogeneização do parênquima pulmonar, com redução das áreas de colapso.⁵⁶

Mais recentemente, outros componentes da VM passaram a ser implicados na LPIV, tais como o fluxo inspiratório e a frequência respiratória (FR). Fluxos altos podem intensificar o *stress* e estudos experimentais demonstraram que, para um mesmo nível de $P_{\text{platô}}$ ou de *strain*, fluxos inspiratórios maiores associam-se a maior risco de LPIV.^{58,59} Da mesma forma, FR mais elevadas potencializam a ocorrência de LPIV, visto que elas aumentam o número de vezes que um determinado *stress* é gerado nos pulmões.⁶⁰

Gattinoni et al. resumiram todos estes aspectos da VM que podem contribuir para LPIV no conceito de potência mecânica (*mechanical power*). Neste conceito, a energia gasta em cada ciclo é o produto da pressão gerada pela variação de volume. A pressão gerada apresenta um componente elástico (elastância vezes V_T), um resistivo (fluxo vezes resistência do sistema

respiratório) mais a manutenção da PEEP. Multiplicando-se cada um desses componentes pelo V_T , têm-se a energia gasta por respiração. Multiplicando-se este valor de energia pela FR, têm-se a potência mecânica. Os autores deduziram uma fórmula para o cálculo da potência mecânica, com parâmetros que podem ser obtidos durante a monitorização do paciente em VM, na expectativa de se definir um ponto de corte abaixo do qual seria seguro ventilar os pacientes em relação à ocorrência de LPIV.⁶¹ Apesar de ser uma ideia atraente, ainda não há validação clínica para se empregar a potência mecânica como ferramenta de monitorização da VM.⁶²

Todos estes fatores anteriormente discutidos atuam de forma inicialmente mecânica sobre o parênquima pulmonar. Entretanto, estes estímulos mecânicos desencadeiam uma intensa resposta biológica, com a ativação de uma série de citocinas pró-inflamatórias, com atração e ativação de células inflamatórias para os pulmões, as quais liberarão substâncias lesivas aos mesmos. Alterações existentes na barreira alvéolo-capilar, presentes na LPIV, permitem que esta inflamação possa alcançar outros órgãos, podendo ser um motor da síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Essa característica da LPIV levou ao surgimento do termo biotrauma.^{6,63,64}

2.5 ESTRATÉGIAS CLÍNICAS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTETORA

Amato et al., no final da década de noventa, dirigiram um ensaio clínico randomizado em duas UTIs no Brasil, provavelmente o primeiro sobre uma estratégia protetora na SDRA.¹³ Neste trabalho, 53 pacientes com SDRA foram randomizados em dois grupos, ambos recebendo o mesmo suporte geral e

hemodinâmico, diferenciando-se apenas no manejo ventilatório. No grupo convencional, os pacientes eram ventilados com a menor PEEP possível para manter a oxigenação em níveis aceitáveis e com um V_T de 12 ml/kg do PBW no modo volume-controlado (VCV). Procurava-se manter os pacientes com uma $PaCO_2$ entre 35 e 38 mmHg, independentemente da pressão aplicada nas vias aéreas. No grupo ventilado de forma protetora, foi utilizada uma PEEP de 2 cmH₂O acima do primeiro ponto de inflexão da curva pressão-volume. Na impossibilidade dessa definição, utilizava-se um valor empírico de 16 cmH₂O de PEEP total. O V_T empregado era menor que 6 ml/kg do PBW, com PD menor que 20 cmH₂O. A ventilação era feita preferencialmente no modo pressão-controlado (PCV). O estudo foi interrompido na quinta análise interina pois constatou-se uma diferença significativa de sobrevida entre os grupos. Os pacientes ventilados de forma protetora, quando comparados aos pacientes do grupo convencional, apresentaram menor mortalidade em 28 dias (38% vs 71%, respectivamente; $p < 0,001$), melhores taxas de desmame (66% vs 29%, respectivamente; $p = 0,005$) e menor incidência de barotrauma (7% vs 42%, respectivamente; $p = 0,02$).¹³

Um segundo ensaio clínico randomizado, publicado pelo grupo *ARDSnet*, reforçou as evidências sobre os benefícios da VM protetora com base na limitação do V_T .¹⁴ Neste estudo, pacientes com diagnóstico de SDRA, recrutados de 10 centros universitários dos EUA, foram randomizados a serem ventilados com V_T de 6 ml/kg do PBW (grupo de VM protetora) ou 12 ml/kg do PBW (grupo de VM convencional). No grupo de VM protetora, a $P_{platô}$ era limitada em 30 cmH₂O e no convencional, em 50 cmH₂O. Este estudo também foi interrompido durante uma análise interina pelo fato de ter sido demonstrada a eficácia do uso de baixos V_T na redução da mortalidade hospitalar (31,0% vs

39,8%, respectivamente; $p = 0,007$). O grupo ventilado de forma protetora também apresentou maior taxa de desmame da VM em 28 dias (65,7% vs 55,0%, respectivamente; $p < 0,001$).¹⁴

No ano de 2017 a *American Thoracic Society* (ATS) publicou sua mais recente diretriz sobre VM em pacientes com SDRA. Com base sobretudo nestes dois estudos, ela recomenda o emprego de baixos V_T , entre 4 e 8 ml/kg do PBW e a limitação da $P_{\text{platô}}$ a valores inferiores a 30 cmH₂O.⁶⁵

Muito se tem discutido a respeito da função da PEEP dentro do contexto da VM protetora. Um estudo randomizado e multicêntrico, realizado entre outubro de 1999 e fevereiro de 2002 em 23 hospitais americanos, analisou os efeitos de diferentes níveis de PEEP em pacientes com diagnóstico de SDRA.⁶⁶ Foram desenhadas duas tabelas diferentes de ajuste de PEEP com base na fração inspirada de oxigênio (F_{iO_2}) necessária para uma oxigenação adequada, com a intenção de diferenciar o seu valor entre os dois grupos analisados: um de PEEP alta (média de $13,2 \pm 3,5$ cmH₂O), outro de PEEP baixa (média de $8,3 \pm 3,2$ cmH₂O). Variáveis como modo ventilatório (VCV), V_T (6 ml/kg do PBW) e $P_{\text{platô}}$ (≤ 30 cmH₂O) foram semelhantes nos dois grupos. O estudo mostrou-se negativo, ou seja, não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade hospitalar entre os grupos PEEP baixa e PEEP alta (24,9% vs 27,5, respectivamente; $p = 0,48$), nas taxas de desmame da VM em 28 dias (72,8% vs 72,3%, respectivamente; $p = 0,89$) ou no número de dias fora da VM em 28 dias ($14,5 \pm 10,4$ vs $13,8 \pm 10,6$ dias, respectivamente; $p = 0,50$).⁶⁶

Um segundo estudo randomizado comparando níveis altos e baixos de PEEP foi conduzido em 37 UTIs da França.⁶⁷ No grupo com PEEPs altas, priorizava-se o máximo recrutamento, ajustando-se a maior PEEP que, com um V_T de 6 ml/kg de peso predito, gerasse uma $P_{\text{platô}}$ de 28-30 cmH₂O. No grupo

com PEEPs mais baixas, estas eram ajustadas entre 5 e 9 cmH₂O, fazendo com que, com um V_T de 6 ml/kg do PBW, as P_{platô} ficassem em níveis menores, caracterizando-se uma mínima distensão. Os resultados deste estudo também foram negativos, não havendo diferenças significativas em relação à mortalidade em 28 dias (31,2% vs 27,8%, respectivamente; p = 0,31), mortalidade hospitalar (39% vs 35,4%, respectivamente; p = 0,30) e mortalidade em 60 dias (39,5% vs 35,9%, respectivamente; p = 0,31). Porém, os pacientes do grupo com PEEPs altas apresentaram maior número de dias fora da VM em 28 dias (7 [IQR 0-19] vs 3 [IQR 0-17] dias, respectivamente; p = 0,04).⁶⁷

Por fim, um terceiro ensaio clínico randomizado para avaliar o impacto de PEEPs altas na SDRA foi realizado em 30 UTIs no Canadá, Austrália e Arábia Saudita.⁶⁸ O grupo denominado experimental foi abordado utilizando-se a estratégia *open-lung*, que consistia no uso do modo PCV, com V_T alvo de 6 ml/kg do PBW, sendo toleráveis variações entre 4-8 ml/kg, sem que a P_{platô} excedesse 40 cmH₂O. Eram realizadas manobras de recrutamento (MR) alveolar que consistia no uso, por 40 segundos, de uma pressão de 40 cmH₂O em vias aéreas associada a uma F_IO₂ de 1. A PEEP foi ajustada de acordo com a F_IO₂, porém com algumas modificações para garantir maiores valores neste grupo. Já o grupo controle utilizou o protocolo padrão desenvolvido anteriormente pelo grupo *ARDSnet*.¹⁴ Portanto, foi utilizado o modo VCV, com V_T alvo de 6 ml/kg do PBW, aceitando variações entre 4-8 ml/kg, mas com P_{platô} limitada a 30 cmH₂O, sem MR. A PEEP também seguia uma estratégia pré-definida, mas com ajustes em valores menores do que no outro grupo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo recrutamento e o controle em relação à mortalidade hospitalar (36,4% vs 40,4%,

respectivamente; $p = 0,19$), mas o grupo com PEEPs elevadas e MR apresentou menores taxas de hipoxemia refratária (4,6% vs 10,2%, respectivamente; $p = 0,01$) e de morte com hipoxemia refratária (4,2% vs 8,9%, respectivamente; $p = 0,03$).⁶⁸

Os três trabalhos citados anteriormente fizeram parte de uma metanálise, que utilizou dados individuais dos 2.299 pacientes, publicada em 2010.¹⁶ Não se observou diferença estatisticamente significativa na mortalidade hospitalar entre os pacientes que utilizaram PEEP alta ou baixa (32,9% vs 35,2%, respectivamente; $p = 0,25$). Porém, no subgrupo em que a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ era menor ou igual a 200 mmHg, os resultados mostraram menor mortalidade hospitalar entre os pacientes que utilizaram PEEP alta (34,1% vs 39,1%, respectivamente; $p = 0,049$). Neste subgrupo mais grave, a PEEP alta também associou-se a melhores taxas de desmame da VM em 28 dias (64,3% vs 57,8%, respectivamente; $p = 0,01$). Baseado nos resultados dessa metanálise, a ATS, em suas diretrizes de 2017, sugere o uso de PEEPs mais altas ao ventilar pacientes com SDRA moderada ou grave.⁶⁵

A posição prona também vem sendo estudada ao longo dos anos como estratégia ventilatória na SDRA. Assim como a PEEP, sua utilização resulta em melhor oxigenação pela diminuição das áreas de atelectasia e aumento da CRF, levando o paciente a apresentar uma melhor relação ventilação-perfusão (V/Q).⁶⁹ O recrutamento de áreas alveolares torna a distribuição da ventilação mais homogênea pela superfície pulmonar, diminuindo o *stress* e o *strain* impostos ao tecido, reduzindo o potencial da LPiV.⁷⁰

O principal estudo clínico sobre o papel da prona na VM na SDRA foi conduzido por Guérin et al, em 27 UTIs da França e da Espanha.¹⁷ Foram incluídos 466 pacientes adultos com diagnóstico de SDRA grave, definida

como uma $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg com uma $FiO_2 \geq 0,6$ e uma $PEEP \geq 5$ cmH₂O, os quais foram randomizados para VM em posição prona ou supina. No grupo posição prona, eles eram colocados no decúbito ventral dentro da primeira hora após a randomização, no qual permaneciam por no mínimo 16 horas consecutivas, procedimento que era repetido diariamente enquanto os critérios de inclusão ainda persistissem. Nos dois grupos o modo ventilatório era o VCV, com V_T alvo de 6 ml/Kg do PBW, PEEP ajustada segundo uma tabela pré-definida e meta de manter a $P_{platô}$ inferior a 30 cmH₂O e o pH entre 7,20 e 7,45. A mortalidade em 28 dias foi significativamente menor na posição prona quando comparada à posição supina (16,0% vs 32,8%, respectivamente; $p < 0,001$), resultado que se manteve na análise de 90 dias (23,6% vs 41,0%, respectivamente; $p < 0,001$). A taxa de extubação bem-sucedida também se mostrou favorável nos pacientes alocados no grupo que utilizou a posição prona (80,5% vs 65,0%, respectivamente; $p < 0,001$). Os pacientes desse grupo também permaneceram mais dias fora da VM em 28 dias (14 ± 9 vs 10 ± 10 dias, respectivamente; $p < 0,001$) e em 90 dias (57 ± 34 vs 43 ± 38 dias, respectivamente; $p < 0,001$).¹⁷

Uma revisão sistemática sobre a posição prona na SDRA avaliou oito ensaios clínicos randomizados que apresentavam mortalidade como um de seus desfechos.⁷¹ A metanálise dos resultados não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando avaliada a mortalidade em 28 dias (risco relativo (RR) de 0,84; com intervalo de confiança de 95% (IC-95%) de 0,68 a 1,04). Porém ao analisar o subgrupo de pacientes que permaneceram mais de 12 horas no decúbito, observou-se menor mortalidade (RR de 0,74; com IC-95% de 0,56 a 0,99). A posição prona também reduziu a mortalidade nos pacientes com SDRA de moderada a grave (RR de 0,74; com

IC-95% de 0,54 a 0,99). A ATS, em suas diretrizes, recomenda o uso da posição prona por um período maior que 12 horas por dia em pacientes adultos com diagnóstico de SDRA grave.⁶⁵

Uma outra estratégia potencialmente benéfica na VM de pacientes com SDRA são as MR. Assim como na posição prona, o recrutamento de unidades alveolares para a ventilação melhora a oxigenação e reduz o potencial de LPIV, por redução do *stress* e do *strain*.⁷² Os benefícios clínicos das MR na SDRA foram demonstrados em uma revisão sistemática de seis ensaios clínicos randomizados (em um total de 1.423 pacientes), que avaliaram pacientes submetidos ou não a MR durante a VM. A metanálise destes estudos mostrou que as MR associaram-se a redução na mortalidade (RR de 0,81; IC-95% de 0,69 a 0,95), a melhores índices de oxigenação depois de 24 horas (crescimento médio de 52 mmHg; IC-95% de 23 a 81 mmHg) e a menor necessidade de terapias de resgate de hipoxemia (RR de 0,64; IC-95% de 0,43 a 0,93). Apesar desses desfechos positivos, a análise destes resultados deve ser cuidadosa, em função da grande heterogeneidade entre os estudos da metanálise, com diferenças na gravidade dos pacientes incluídos, nos períodos em que os desfechos eram avaliados e em outras intervenções instituídas, como ajustes de PEEP e de V_T .⁷²

Após esta metanálise, um importante ensaio clínico randomizado, multicêntrico, conduzido em nove países, sobretudo o Brasil, colocou em dúvida os benefícios das MR alveolar, chamando até mesmo a atenção para graves riscos que podem decorrer de suas execuções. Os autores randomizaram 1.010 pacientes com SDRA moderada ou grave para dois grupos: grupo controle e grupo de recrutamento e titulação da PEEP. O grupo controle foi ventilado em modo VCV, com V_T de 6 ml/kg do PBW e com PEEP

baixa. No grupo de recrutamento, este era feito com elevações progressivas da PEEP (de 25 cmH₂O até 45 cmH₂O), mantendo-se uma PD de 15 cmH₂O, com o paciente ventilado no modo PCV. Após a MR, níveis decrescentes de PEEP eram testados para se identificar aquele associado a melhor complacência. A PEEP a ser ajustada era a associada à melhor complacência, acrescida de 2 cmH₂O. Após a escolha da PEEP, os pacientes passavam a ser ventilados no modo VCV, com V_T de 6 ml/kg do PBW.⁷³

O grupo submetido a MR e titulação da PEEP apresentou maior mortalidade em 28 dias em relação ao grupo controle (55,3% vs 49,3%, respectivamente; p = 0,041). Além disso, esse grupo evoluiu com menos dias fora da VM dentro dos primeiros 28 dias (5,3 vs 6,4 dias, respectivamente; p = 0,03), apresentou também maior taxa de pneumotórax (3,2% vs 1,2%, respectivamente; p = 0,03) e de barotrauma (5,6% vs 1,6%, respectivamente; p = 0,001) nos primeiros sete dias.⁷³ Este estudo é o que apresentou maior rigor de métodos entre todos os que avaliaram MR na VM de pacientes com SDRA. Dessa forma, diante dos resultados encontrados, a MR, pelo menos da forma que foi implementada neste estudo, passa a não ser recomendada de forma rotineira na SDRA moderada ou grave. Discute-se ainda seu papel em situações especiais, sobretudo na vigência de hipoxemia refratária a outras medidas, como, por exemplo, a adoção da posição prona.⁷⁴

Mais recentemente, um outro parâmetro ventilatório passou a ser considerado dentro do conceito de VM protetora: a PD. A associação entre a PD e desfechos clínicos na SDRA foi descrita pela primeira vez em 2002.⁷⁵ Essa razão ($\Delta P = V_T / C_{RS}$), denominada PD, pode ser calculada de forma rotineira, à beira leito, em pacientes que não estão fazendo esforços inspiratórios, sendo o resultado da diferença entre P_{platô} e PEEP. Esse estudo

prospectivo e observacional envolvendo 235 pacientes com SDRA mostrou que a PD durante a primeira semana discriminou de forma consistente os sobreviventes dos não sobreviventes, em conjunto com outras variáveis, tais como a PaO_2/FiO_2 e o escore de gravidade SOFA.⁷⁵

Mas o estudo que chamou a atenção para o emprego da PD como parâmetro a ser objetivado durante a VM protetora foi publicado em 2015, por Amato et al.¹⁵ Neste estudo, os autores avaliaram os dados individuais de pacientes de nove ensaios clínicos randomizados conduzidos previamente para avaliar estratégias ventilatórias na SDRA. Eles observaram que a PD, ao contrário do V_T e da PEEP, foi a variável que teve maior correlação com a mortalidade (RR de óbito de 1,36; IC-95% de 1,17 a 1,58, $p < 0,001$), com um aumento do risco de óbito na medida em que se aumentava os percentis de PD na população estudada. Observaram ainda que os efeitos protetores de altas PEEPs só foram observados quando associados a baixas PD, da mesma forma o efeito protetor de baixas pressões de platô foi observado quando esta se associava a baixas PD. O V_T só foi considerado um bom preditor de sobrevivência quando correlacionado à complacência e não ao PBW.

O ajuste do V_T com base na PD pode ser considerado um avanço, visto que o ajuste com base no PBW não leva em conta a gravidade da lesão pulmonar, fazendo com que mesmo um volume, a princípio seguro, possa ser excessivo em pulmões intensamente acometidos pela SDRA.⁷⁶ Já com a PD, como ela representa o V_T corrigido pela complacência, sua manutenção em um nível seguro implica que, em situações de maior gravidade, com complacência mais baixa, o volume deve ser reduzido ainda mais.

Após o estudo de Amato et al., vários outros autores investigaram a correlação entre PD e a evolução de pacientes com SDRA, com base em

resultados de estudos conduzidos anteriormente. Entre eles, Guérin et al., analisando dados de 787 pacientes com SDRA, demonstraram que indivíduos ventilados com PD menor ou igual a 13 cmH₂O no primeiro dia de VM apresentaram maior sobrevida do que aqueles ventilados com níveis maiores. Concluíram ainda que cada 1 cmH₂O de aumento na PD esteve associado a um aumento de 5% do risco de óbito.⁷⁷

Em um outro estudo, publicado em 2017, Villar et al. também analisaram se a PD seria superior a outras variáveis como preditora de mortalidade em pacientes com SDRA.⁷⁸ Foram analisados dados individuais de 778 pacientes com SDRA inscritos em três estudos prospectivos, multicêntricos e observacionais. Foram acessados os parâmetros ventilatórios dos pacientes após 24 horas de diagnóstico. Todos receberam VM protetora e se enquadraram com diagnóstico de SDRA moderada ou severa segundo a definição de Berlim. O risco de óbito foi baseado nos quantis de V_T , PEEP, $P_{platô}$ e PD. Eles observaram que tanto a PD, quanto a $P_{platô}$ foram importantes preditores de mortalidade. Pacientes com PD acima de 19 cmH₂O apresentaram maior mortalidade (66,2% vs 31,5%, $p < 0,0000001$), o mesmo ocorrendo com aqueles com $P_{platô}$ acima de 30 cmH₂O (69% vs 27%, $p < 0,0000001$).

Como todos estes estudos basearam-se em dados de pacientes coletados previamente, em ensaios clínicos desenhados com outros objetivos, eles apenas sugerem a importância da PD como estratégia protetora na SDRA. Por mais que seja uma abordagem que faça sentido do ponto de vista fisiológico, e haja dados que sugiram sua importância, para sua recomendação definitiva, maiores evidências são necessárias.

2.6 VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTETORA EM PACIENTES SEM SDRA

Apesar das principais evidências sobre VM protetora serem relativas a pacientes com SDRA, alguns estudos têm avaliado os benefícios dessa estratégia em pacientes sem a síndrome. Os primeiros destes estudos foram conduzidos em pacientes submetidos a anestesia geral para procedimentos cirúrgicos, pela hipótese de que parte das complicações pulmonares no pós-operatório poderiam ter participação da VM durante a anestesia nas suas gêneses.⁷⁹⁻⁸¹ Neste sentido, acreditava-se que, melhorando a qualidade de ventilação desses pacientes, seriam obtidos melhores desfechos, com reduções de morbidade, mortalidade e tempo de permanência hospitalar.⁸²

Ao longo dos anos, sempre se recomendou o uso de altos V_T (10 a 15 ml/kg do PBW) durante a VM no intraoperatório, com a finalidade de prevenir atelectasias.⁸³ Com os conhecimentos sobre LPIV acumulados por meio de estudos experimentais e observacionais^{21,84,85}, estratégias inicialmente empregadas em pacientes com SDRA passaram a ser aplicadas também durante a anestesia, como a limitação do V_T e o uso de PEEPs mais altas.^{14,86,87}

A VM protetora também passou a ser estudada em pacientes clínicos sem SDRA. Por exemplo, Gajic et al. avaliaram uma coorte retrospectiva envolvendo 447 pacientes de quatro UTIs com a hipótese de que a lesão pulmonar está associada a conhecidos fatores de risco para LPIV, incluindo o uso de altos V_T . Eles encontraram que, dos 332 pacientes sem lesão pulmonar no primeiro dia de VM, 80 (24%) desenvolveram esta complicação. A proporção de lesão pulmonar aumentou na medida em que foram utilizados maiores V_T , em uma relação dose dependente. Após a realização de uma

análise multivariada, o V_T , em ml/kg do PBW revelou-se ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da lesão pulmonar (*odds ratio* (OR) de 1,29; IC-95% de 1,12 a 1,51).⁸⁸

Em um estudo publicado em 2010, Determann et al. randomizaram 150 pacientes sem SDRA de duas UTIs de hospitais da Holanda para um grupo de baixos V_T (6 ml/kg do PBW) ou outro de altos V_T (10 ml/kg do PBW). O estudo foi interrompido após uma segunda análise interina pelo fato de mais pacientes do grupo de altos V_T terem desenvolvido lesão pulmonar, quando comparados aos do grupo que utilizou baixos V_T (13,5% vs 2,6%, respectivamente; $p = 0,01$). Uma análise multivariada revelou que a ventilação com altos V_T foi um preditor independente de desenvolvimento de lesão pulmonar.¹⁸

Esses e outros estudos foram avaliados por Serpa-Neto et al. em uma revisão sistemática com o objetivo de determinar se o uso de baixos V_T estaria associado a melhores desfechos em pacientes sem o diagnóstico de SDRA. A metanálise desta revisão mostrou que a mortalidade foi menor nos pacientes que receberam VM protetora (RR, 0,64, IC-95% de 0,46 a 0,89), da mesma forma que foi menor o percentual de pacientes que desenvolveu lesão pulmonar (4,2% vs 12,7%, respectivamente, com RR de 0,33; IC-95% de 0,23 a 0,47). A VM protetora também se associou a menor incidência de infecção pulmonar (RR, 0,45, IC-95% de 0,22 a 0,92) e atelectasia (RR, 0,62, IC-95% de 0,41 a 0,95).²¹

Mais recentemente, um ensaio clínico randomizado comparou a VM com baixos V_T (4 a 6 ml/kg do PBW) com a VM com V_T intermediários (10 ml/kg do PBW), em pacientes sem SDRA.¹⁹ Nos dois grupos os modos ventilatórios poderiam ser VCV ou pressão de suporte (PSV). De forma diferente dos estudos anteriores, os autores não encontraram diferenças estatisticamente

significantes entre os dois grupos em relação aos dias fora da VM em 28 dias (15,2 vs 15,5 dias, respectivamente; $p = 0,71$), dias de internação na UTI (9,6 vs 9,2 dias respectivamente; $p = 0,58$), dias de internação hospitalar (20,4 vs 21,0 dias respectivamente; $p = 0,68$), mortalidade hospitalar (31,7% vs 28,9%, respectivamente; $p = 0,35$), mortalidade em 28 dias (34,9 % vs 32,1%, respectivamente; $p = 0,30$) e mortalidade em 90 dias (39,1% vs 37,8%, respectivamente; $p = 0,54\%$). Uma possível explicação para estes resultados negativos é que os pacientes frequentemente foram ventilados em PSV, sem controle rigoroso do V_T , fazendo com que a diferença entre os grupos em relação a este parâmetro não fosse tão diferente.

Apesar das evidências, a adesão às estratégias ventilatórias protetoras nem sempre tem sido aplicada. Em 2016, foi publicado um estudo no qual um dos objetivos era analisar como era realizado o manejo ventilatório de pacientes em risco para SDRA. O estudo PRoVENT foi realizado em 16 países e contou com 119 UTIs participantes. Este estudo mostrou um percentual importante dos pacientes em risco para SDRA ainda sendo ventilados de forma não protetora tendo como base uma $PD > 15$ cmH₂O (19,3%) e também um $V_T > 8$ ml/Kg do PBW (36,5%).²³

Esse mesmo grupo, em uma publicação recente, realizou uma análise secundária dos dados coletados com o objetivo de identificar variáveis respiratórias modificáveis que poderiam alterar os desfechos em pacientes críticos sob VM e sem SDRA. A análise envolveu um universo de 935 pacientes. Nesse estudo a taxa de mortalidade hospitalar foi de 21%. A pressão máxima em vias aéreas (P_{max}) (assumida como $P_{platô}$ nesse estudo), foi a única variável respiratória associada de forma independente a maior mortalidade na UTI (OR de 1,07; IC-95% de 1,01 a 1,12) e também a uma

maior mortalidade hospitalar (OR de 1,05; IC-95% de 1,01 a 1,10). A análise da PD só foi possível de ser realizada em 343 pacientes, nos quais o cálculo da variável pôde ser realizado de forma confiável. Talvez por esse número reduzido de pacientes, a variável somente associou-se a uma menor mortalidade na UTI (OR de 1,09; IC-95% de 1,02 a 1,19).⁸⁹

Pelo potencial dos ajustes ventilatórios não protetores em lesar os pulmões, é importante a identificação dos fatores associados à implementação dos mesmos na condução da VM nestes pacientes.

3. JUSTIFICATIVA

Já está bem estabelecido na literatura o potencial lesivo da VM, a qual pode agravar uma lesão já existente, ou mesmo gerá-la em pulmões previamente normais. Ensaio clínico randomizado já demonstraram que estratégias ventilatórias protetoras reduzem a mortalidade em pacientes com SDRA e, embora as evidências não sejam definitivas, parecem ter benefícios também em pacientes sem SDRA.

Apesar dessas evidências, a adesão à VM protetora em pacientes sem SDRA tem sido limitada, como mostram alguns trabalhos recentemente publicados. Nesse sentido, acreditamos que a identificação dos fatores que se associam aos ajustes de parâmetros ventilatórios potencialmente lesivos pode contribuir para aumentar as taxas de adesão à VM protetora.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Identificar, entre os pacientes em VM e sob risco para SDRA, a proporção daqueles ventilados de forma não protetora, com base na PD e no V_T .

Identificar os fatores associados, de forma independente, ao emprego da VM não protetora entre esses pacientes

4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar se a VM não protetora, com base na DP e no V_T , associa-se de forma independente com a mortalidade hospitalar.

5. MÉTODOS

5.1 TIPO E LOCAL DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte, prospectivo, conduzido na UTI do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UTI-HU-UFJF), entre maio de 2016 e março de 2018. O HU-UFJF é um hospital de ensino, com 150 leitos, sendo a UTI uma unidade com nove leitos clínicos e cirúrgicos. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HU-UFJF (protocolo 2.494.061) e o consentimento informado para participação no estudo era obtido com o familiar mais próximo do paciente

5.2 COORTE DE ESTUDO

Foram incluídos os pacientes com 18 anos ou mais, submetidos à VM e que apresentassem pelo menos um dos seguintes fatores de risco para SDRA: pneumonia, sepse, choque, aspiração de conteúdo gástrico, pancreatite, transfusão de hemoderivados, trauma, contusão pulmonar, lesão pulmonar por inalação e quase afogamento. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de SDRA segundo a definição de Berlim dentro das primeiras 48 horas após intubação traqueal, VM por menos de 48 horas, decisão por cuidados paliativos dentro dos primeiros sete dias de VM.

Os pacientes eram ventilados segundo decisão da equipe da UTI, a qual era orientada a utilizar os modos pressão-controlada ou pressão de suporte, com ajuste dos parâmetros ventilatórios conforme as recomendações vigentes.

5.3 PROCEDIMENTOS

Definiu-se como dia 0 aquele em que o paciente era intubado e se iniciava a VM. Contou-se como dia de VM qualquer um que o paciente recebesse suporte ventilatório invasivo, por cânula orotraqueal ou traqueostomia, independente da duração deste suporte no respectivo dia.

No dia 0 foram coletados dados demográficos (idade e gênero), natureza da internação na UTI (clínica, cirurgia eletiva ou de urgência), motivo da intubação traqueal, *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), fatores de risco para SDRA, comorbidades, peso predito, índice de massa corpórea, uso de vasopressores, corticoide e bloqueador neuromuscular. Também foram registrados os ajustes ventilatórios, a gasometria arterial e a complacência do sistema respiratório.

Posteriormente, diariamente, durante sete dias ou até a extubação ou óbito, o que ocorresse primeiro, os seguintes parâmetros ventilatórios foram registrados, duas vezes ao dia (às 7 e às 19 horas): $F_{I}O_2$, frequência respiratória, V_T exalado, pressão de vias aéreas ao final da inspiração e PEEP, sendo a diferença entre essas duas pressões considerada a PD. Durante este período, registraram-se também as seguintes variáveis: $PaO_2/F_{I}O_2$, $PaCO_2$, pH, HCO_3 , complacência do sistema respiratório, uso de vasopressor, corticoide ou bloqueador neuromuscular, recebimento de hemotransfusão. Os dados dos pacientes foram transportados para um banco de dados de forma anônima e, antes de serem analisados, foram conferidos na busca de erros de digitação ou de valores inconsistentes.

5.4 DESFECHOS

Os desfechos primários foram a proporção de pacientes ventilados de forma protetora e não protetora, com base na PD e no V_T , e os fatores de risco associados ao ajuste da mesma. A ventilação foi considerada protetora com base na PD quando ela manteve-se menor ou igual a 15 cmH₂O em pelo menos 80% das medidas realizadas. Com base no V_T , considerou-se a ventilação como protetora quando este manteve-se menor ou igual a 8 ml/kg do PBW em pelo menos 80% das medidas realizadas. Os desfechos secundários foram os fatores de risco associados, de forma independente, à mortalidade hospitalar.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil e foram comparadas pelo teste T de *Student* ou o teste de *Mann-Whitney*, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens e foram analisadas usando o teste qui-quadrado. Para analisar os fatores independentes associados à VM não protetora ou à mortalidade, foi realizada uma regressão logística multivariada, na qual incluímos as variáveis em que o p foi menor que 0,2 na análise univariada. Coeficientes foram computados pelo método da máxima verossimilhança. Todos os testes foram bicaudais e o valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. A análise estatística foi realizada pelo programa Stata 15.1 (StataCorp®).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados sob a forma do artigo intitulado “Prevalence, risk factors and outcomes associated with non-protective mechanical ventilation in patients at risk for acute respiratory distress syndrome: a cohort study”, que foi submetido à revista Chest (APÊNDICE A).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das evidências sobre a possibilidade da VM gerar uma lesão pulmonar de natureza inflamatória, a adoção de estratégias ventilatórias potencialmente menos lesivas nem sempre é feita, mesmo em pacientes com SDRA, entre os quais ensaios clínicos randomizados já comprovaram que a instituição da VM protetora reduz a mortalidade.

Em nossa coorte de pacientes com fatores de risco para SDRA, comprovamos que a não adesão às estratégias protetoras é realmente frequente. Acreditamos que a identificação dos fatores de risco associados a essa prática potencialmente lesiva, basicamente pacientes mais graves, com pneumonia, com piores condições de complacência e oxigenação, acidose e com menor PBW, contribuirá para maior atenção nos ajustes da VM nessas condições, o que poderá aumentar a adesão à VM protetora.

Adicionalmente, observamos que a definição da VM não protetora com base na PD permitiu melhor correlação com a mortalidade do que quando feita com base no V_T . Dessa forma, da mesma forma que foi demonstrado em pacientes com SDRA, também entre os que não apresentam a síndrome, a limitação da PD parece ser clinicamente mais relevante do que apenas ajustar o V_T pelo PBW.

Por fim, sendo um estudo observacional e unicêntrico, nossos resultados devem ser interpretados com cautela. Estudos multicêntricos são necessários para comprovar a importância desses fatores de risco no ajuste inadequado da VM, ou mesmo para a identificação de outros para os quais deveremos ficar atentos. Em relação ao real papel da PD sobre a evolução de pacientes sem SDRA, ensaios clínicos randomizados serão necessários para sua definição.

8. CONCLUSÕES

Com base nos nossos resultados, concluímos que a frequência com que pacientes sem SDRA são ventilados de forma não protetora ainda é elevada. Ao ajustar a VM nesses pacientes, devemos estar atentos a alguns fatores de risco para o ajuste de parâmetros não protetores, tais como pneumonia como causa da insuficiência respiratória, maior gravidade avaliada pelo SAPS 3, baixa complacência, baixa oxigenação, acidose e baixo PBW. Ainda identificamos que a PD associa-se melhor com a mortalidade do que o V_T . Entretanto, esses resultados merecem ser confirmados por outras coortes, provenientes de outros centros.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esteban A, Anzueto A, Frutos-Vivar F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345–55.
2. Esteban A, Ferguson ND, Meade M, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):170–7.
3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):220–30.
4. Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet*. 1953;1(6749):37–41.
5. Russell J, Slutsky AS. International consensus conferences in intensive care medicine: ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):2118–24.
6. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126–36.
7. Parker J, Hernandez L, Peevy K. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 1993;21(1):131–43.
8. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, et al. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1973;1(4):181–6.
9. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):294–323.

10. Plötz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med.* 2004;30(10):1865–72.
11. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998;110(6):482–8.
12. Dos Santos CC, Slutsky AS. Mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol.* 2000;89(4):1645–55.
13. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347–54.
14. ARDSNetwork. 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):1301–8.
15. Amato MB, Meade M, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747–55.
16. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865–73.
17. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–68.
18. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, 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.

19. Simonis FD, Serpa Neto A, Binnekade JM, 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):1872–80.
20. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369(5):428–37.
21. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2012;308(16):1651–9.
22. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788–800.
23. Serpa Neto A, Barbas CSV, Simonis FD, 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):882–93.
24. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;290(7511):319–23.
25. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest*. 1971;60(3):233–9.

26. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(3):720–3.
27. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the american-european consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):225–32.
28. Acute respiratory distress syndrome - The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–33.
29. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2018;319(7):698–710.
30. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(6):562–72.
31. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3):814–6.
32. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1685–93.
33. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37(12):1932–41.
34. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(1):37–45.

35. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AM, Barbas CS. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in brazilian ICUs: prospective evaluation of 7,133 Patients. *Crit Care Med.* 2014;42(3):574–82.
36. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):440–5.
37. Pinheiro BV, Lisboa LFM, Holanda MA. Fatores de risco na síndrome do desconforto respiratório agudo - Risk factors for acute respiratory distress syndrome. *Pulmão RJ.* 2011;20(1):13–8.
38. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):761–7.
39. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *AJP Lung Cell Mol Physiol.* 2014;306(8):709–25.
40. Williams AE, José RJ, Mercer PF, et al. Evidence for chemokine synergy during neutrophil migration in ARDS. *Thorax.* 2017;72(1):66–73.
41. Lorente JA, Cardinal-Fernández P, Muñoz D, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med.* 2015;41(11):1921-30
42. Huppert LA, Matthay MA. Alveolar fluid clearance in pathologically relevant conditions: in vitro and in vivo models of acute respiratory distress syndrome. *Front Immunol.* 2017;8:371.

43. Vaughan AE, Brumwell AN, Xi Y, et al. Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury. *Nature*. 2014;517(7536):621–5.
44. Millar FR, Summers C, Griffiths MJ, Toshner MR, Proudfoot AG. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax*. 2016;71(5):462–73.
45. Entzian P, Hückstädt A, Kreipe H, Barth J. Determination of serum concentrations of type III procollagen peptide in mechanically ventilated patients. Pronounced augmented concentrations in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(5):1079–82.
46. Martin C, Papazian L, Payan MJ, Saux P, Gouin F. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome: a study in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1995;107(1):196–200.
47. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2007;35(3):755–62.
48. Cabrera-Benitez NE, Laffey JG, Parotto M, et al. Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome. *Anesthesiology*. 2014;121(1):189–98.
49. Terragni P, Ranieri VM, Brazzi L. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(1):20-5.
50. Hayes DF, Lucas CE. Bilateral tube thoracostomy to preclude fatal tension pneumothorax in patients with acute respiratory insufficiency. *Am Surg*. 1976;42(5):330–1.

51. 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):556–65.
52. 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):1159–64.
53. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med.* 2010;38(10 Suppl):S539-48.
54. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The “baby lung” became an adult. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):663–73.
55. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99(5):944–52.
56. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):346–55.
57. Plataki M, Hubmayr RD. The physical basis of ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(3):373–85.
58. Rich PB, Reickert CA, Sawada S, et al. Effect of rate and inspiratory flow on ventilator-induced lung injury. *J Trauma.* 2000;49(5):903–11.
59. Maeda Y, Fujino Y, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Nishimura M. Effects of peak inspiratory flow on development of ventilator-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology.* 2004;101(3):722–8.

60. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2016;124(5):1100–8.
61. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567–75.
62. Marini JJ., Jaber S. Dynamic predictors of VILI risk: beyond the driving pressure. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1597–600.
63. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6):1721–5.
64. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(1 Suppl):9S–15S.
65. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253–63.
66. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327–36.
67. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646–55.

68. Meade M, Cook DJ, Arabi YM, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637–45.
69. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):184–93.
70. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1286–93.
71. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(4 Suppl):S280–8.
72. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, et al. Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(4 Suppl):S304-11.
73. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335–45.
74. Rival G, Patry C, Floret N, Navellou JC, Belle E, Capellier G. Prone position and recruitment manoeuvre: the combined effect improves oxygenation. *Crit Care*. 2011;15(3):R125.

75. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2450–6.
76. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):160–6.
77. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20(1):384.
78. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, et al. A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med*. 2017;45(5):843–50.
79. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2006;105(5):911–9.
80. Lin WQ, Lu XY, Cao LH, Wen LL, Bai XH, Zhong ZJ. Effects of the lung protective ventilatory strategy on proinflammatory cytokine release during one-lung ventilation. *Ai Zheng*. 2008;27(8):870–3.
81. Licker M, Diaper J, Villiger Y, et al. Impact of intraoperative lung-protective interventions in patients undergoing lung cancer surgery. *Crit Care*. 2009;13(2):R41.

82. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(12):1007–15.
83. Bendixen HH, Whyte H, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. *N Engl J Med*. 1963;269(19):991–6.
84. Imai Y, Parodo J, Kajkawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003;289(16):2104–12.
85. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussi eres J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1072–82.
86. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Anesthesiology*. 2015;123(1):66–78.
87. Verbeek GL, Myles PS, Westall GP, et al. Intra-operative protective mechanical ventilation in lung transplantation: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia*. 2017;72(8):993–1004.
88. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Critical Care Medicine*. 2004;32(9):1817–24.

89. Simonis FD, Barbas CSV, Artigas-Raventos A, 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.

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

	<p style="text-align: center;">HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</p> <p style="text-align: center;">Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p>	
---	---	---

UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS HU-CAS-UFJF

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

Endereço: Rua Benjamin Constant, 1044/1001

CEP: 36015-400 Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 99977-6584 E-mail: bvallepinheiro@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) (ou o seu parente de primeiro grau) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“ASSOCIAÇÃO ENTRE A APLICAÇÃO DE ALTOS VOLUMES CORRENTES E O DESENVOLVIMENTO DE SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO”**. Neste estudo pretendemos avaliar se o uso de altos volumes correntes durante a ventilação mecânica (“respiração por aparelhos”) constitui-se em fator de risco para a ocorrência da síndrome do desconforto respiratório agudo. O motivo que nos leva a realizar esse estudo é avaliar a associação entre a ventilação mecânica com altos volumes e a ocorrência dessa síndrome. Avaliaremos também a ocorrência de hipoxemia (“baixa oxigenação”), desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica, o tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência em UTI e a mortalidade.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: os pacientes incluídos serão acompanhados durante 28 dias ou até a saída da UTI. Os seguintes dados serão registrados: informações dos prontuários, dados da ventilação mecânica e exames

laboratoriais, medicações sedativas usadas pelo paciente, nível de sedação, ocorrência de complicações, data da alta da UTI, data da alta hospitalar.

Os pacientes internados na UTI do HU–UFJF que forem entubados serão avaliados inicialmente após a entubação, quando serão coletados os dados citados acima. Estes dados serão coletados diariamente por 28 dias ou enquanto o paciente estiver na UTI. Não haverá interferência na evolução ou conduta dos casos dos pacientes do estudo, uma vez que trata-se de estudo observacional, ou seja, somente estaremos acompanhando a evolução de tais pacientes.

Alguns dados do estudo serão retirados dos prontuários dos pacientes e, por isso, solicitamos autorização para olharmos seu prontuário (ou de seu parente de primeiro grau). Os dados retirados do prontuário serão: nome, idade, número do prontuário, sexo, data de admissão na UTI, diagnóstico inicial, data da entubação, período de internação, período de ventilação mecânica, dose de sedação ou outras medicações usadas, realização de transfusão, resultado de gasometria arterial e outros exames laboratoriais, se ocorreu pneumonia ou não, se ocorreu síndrome do desconforto respiratório agudo ou não. O manuseio dos prontuários será feito dentro da UTI, para reduzir os riscos de extravio dos mesmos. Nenhum dado que permita a identificação do paciente será colhido, garantindo a sua privacidade.

Não será feito nenhum exame a mais em relação aos que já são feitos como parte dos cuidados na UTI. Não haverá nenhuma mudança no tratamento e nos cuidados que o paciente já recebe na UTI. Não há previsão de danos com a pesquisa, mas se houver algum dano decorrente do estudo, ele será ressarcido pelo pesquisador principal.

Como benefícios, o estudo trará conhecimentos sobre quais os melhores cuidados associados à ventilação mecânica podem ser utilizados para prevenir a ocorrência de síndrome do desconforto respiratório agudo.

Para participar deste estudo você (ou seu parente de primeiro grau) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar (ou aceitar ou recusar a participação de seu parente de primeiro grau). Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação (ou de seu parente de primeiro grau) a qualquer momento. A sua participação (ou de seu parente de primeiro grau) é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) (ou seu parente de primeiro grau) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N°

466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição (ou a de seu parente de primeiro grau) quando finalizada. Seu nome (ou de seu parente de primeiro grau) ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão (ou a de seu parente de primeiro grau). O(A) Sr(a) (ou seu parente de primeiro grau) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Unidade de Terapia Intensiva do HU-CAS da UFJF e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “ **ASSOCIAÇÃO ENTRE A APLICAÇÃO DE ALTOS VOLUMES CORRENTES E O DESENVOLVIMENTO DE SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO**” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar (ou de permitir a participação de meu parente de primeiro grau), se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo (ou que meu parente de primeiro grau participe). Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20__.

Nome e assinatura do(a) participante	Data
Nome e assinatura do(a) pesquisador(a)	Data
Nome e assinatura da testemunha	Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina

CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

ANEXO A

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF



Público
Pesquisador
Alterar Meus Dados

Cadastros

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Altos volumes correntes e o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo
Pesquisador Responsável: Bruno do Valle Pinheiro
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 81776017.1.0000.5133
Submetido em: 05/01/2018
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1019261

- DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações										
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1; border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-right: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▼ Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 1 <ul style="list-style-type: none"> ▼ Pendência Documental (PO) - Versão 1 <ul style="list-style-type: none"> ▼ Currículo dos Assistentes ▼ Documentos do Projeto <ul style="list-style-type: none"> ▼ Comprovante de Recepção - Submissã ▼ Declaração de Instituição e Infraestrutu ▼ Folha de Rosto - Submissão 2 ▼ Informações Básicas do Projeto - Subm ▼ Orçamento - Submissão 2 ▼ Outros - Submissão 2 ▼ Projeto Detalhado / Brochura Investigaç ▼ TCLE / Termos de Assentimento / Justifi ▼ Apreciação 2 - UFJF - Hospital Universitári ▼ Projeto Completo </div> <div style="flex: 2; border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <th style="width: 60%;">Tipo de Documento</th> <th style="width: 10%;">Situação</th> <th style="width: 10%;">Arquivo</th> <th style="width: 10%;">Postagem</th> <th style="width: 10%;">Ações</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="height: 100px;"> </td> </tr> </tbody> </table> </div> </div>					Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações					
Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações										

ANEXO B

Comprovação da submissão do artigo à revista *CHEST*

CHEST



If there is Online Only content that cannot be converted to a Word processing format, you may have to click the Supplemental Files icon on the menu bar in your Reviewer Center to access.

Prevalence, risk factors and outcomes associated with non-protective mechanical ventilation in patients at risk for acute respiratory distress syndrome: a cohort study

Journal:	<i>CHEST</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Original Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Vieira, Rodrigo; Universidade Federal de Juiz de Fora, Pulmonary and Critical Care Division Reboredo, Maycon; Universidade Federal de Juiz de Fora, Pulmonary and Critical Care Division Netto, Cristiane; Universidade Federal de Juiz de Fora, Pulmonary and Critical Care Division Fonseca, Lídia; Universidade Federal de Juiz de Fora, Pulmonary and Critical Care Division Penuelas, Oscar; Hospital Universitario de Getafe, CIBERES; CIBER de Enfermedades Respiratorias, Lorente, José; Getafe University Hospital Valle Pinheiro, Bruno; Universidade Federal de Juiz de Fora
Keywords:	MECHANICAL VENTILATION, driving pressure, tidal volume, acute respiratory distress syndrome

SCHOLARONE™
Manuscripts