

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

ISRAEL SILVA MAIA

Eficácia de quatro métodos de titulação da PEEP em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo no aumento da complacência estática do sistema respiratório nos três primeiros dias de ventilação mecânica: um estudo randomizado

**São Paulo
2024**

ISRAEL SILVA MAIA

Eficácia de quatro métodos de titulação da PEEP em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo no aumento da complacência estática do sistema respiratório nos três primeiros dias de ventilação mecânica: um estudo randomizado

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências ao Programa de Pós- Graduação em Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória

Área de concentração: Medicina Perioperatória

Orientador: Prof Dr Alexandre Biasi Cavalcanti

São Paulo

2024

Dedico minha tese à minha família, em especial minha esposa a qual foi minha apoiadora incondicional me dedicando tempo, serenidade e muito amor, e à meus filhos que compartilham esse amor e orgulho do pai com a mãe maravilhosa.

AGRADECIMENTO

Tenho várias pessoas para agradecer:

Cassio Zandonai, meu braço direito e esquerdo que me ajudou incondicionalmente durante todo o estudo.

Mariângela Pincelli, minha grande e doce amiga, que além de batalhar financiamento sempre deu apoio intelectual e acadêmico.

FAPESC e ao PPSUS que financiaram esse estudo.

À **equipe do LIM-09 Pneumologia FMUSP** principalmente a **Miyuki Nakamura, Caio Moraes, Christiano Lima e Marcelo Amato** por toda ajuda técnica de treinamento aos procedimentos do estudo como cateter esofágico e impedância elétrica bem como minha inclusão em projeto da FAPESP para ser o único centro fora de São Paulo que recebeu o aparelho de tomografia.

À **Timpel SA** pelo fornecimento frequente de material para para funcionamento da referida tomografia.

Ao **Sóstenes Hermano da UTICOR**, Salvador que muito se empenhou para ajudar com o fornecimento de cateter esofágico.

À **toda equipe médica, enfermeiros e técnicos de enfermagem da UTI** do Hospital Nereu Ramos em Florianópolis por todo apoio e excelência de cuidados com os pacientes do estudo com quem tenho muito orgulho de trabalhar.

Aos participantes do estudo e seus familiares, pois sem eles, nada disso poderia ser realidade.

Meu agradecimento especial ao meu amigo, tutor, conselheiro, **Dr Alexandre Biasi Cavalcanti**, meu orientador, por toda sua competência, parceria, serenidade, ética, academicismo, amizade com o qual me espelho sempre e tenho o maior orgulho de trabalhar e conviver.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Maia, Israel Silva

Eficácia de quatro métodos de titulação da PEEP em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo no aumento da complacência estática do sistema respiratório nos três primeiros dias de ventilação mecânica : um estudo randomizado / Israel Silva Maia ; orientador, Alexandre Biasi Cavalcanti. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória. Área de concentração: Medicina Perioperatória. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Insuficiência respiratória 2. Respiração artificial 3. Síndrome do desconforto respiratório 4. Respiração com pressão positiva 5. Complacência pulmonar. I. Cavalcanti, Alexandre Biasi. II. Título

USP/FM/DBD-021/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

RESUMO

Maia IS. *Eficácia de quatro métodos de titulação da PEEP em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo no aumento da complacência estática do sistema respiratório nos três primeiros dias de ventilação mecânica: um estudo randomizado.* “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”2024

Introdução: Identificar a PEEP titulada que diminui o colapso pulmonar e ao mesmo tempo não provoque hiperdistensão de áreas não colapsadas na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) tem sido um desafio. Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia de quatro métodos de titulação da PEEP em pacientes com SDRA no aumento da complacência estática do sistema respiratório nos três primeiros dias de ventilação mecânica. Método: Se trata de um estudo randomizado, controlado, unicêntrico, composto por quatro grupos de métodos de titulação da PEEP: tomografia de impedância elétrica (TIE), medida de pressão transpulmonar com cateter esofágico, de acordo com a melhor complacência e pela tabela PEEP/FiO₂ de PEEP baixa. A PEEP foi titulada diariamente e mantida por 24 horas para leitura da complacência. O desfecho primário foi a complacência média do sistema respiratório no D0 a D3. Resultados: Foram randomizados 12 participantes para o grupo TIE, 13 para a pressão transpulmonar, 12 para melhor complacência e 12 para o grupo controle da tabela PEEP/FiO₂. Todos pacientes foram considerados na análise. A maioria dos pacientes tinha SDRA moderada com mediana de PaO₂/FiO₂ de 172 mmHg [IQ 117 - 203], complacência de base de 25 ml/cmH₂O [IQ 22 - 32] sem diferenças significativas entre os grupos. A diferença de complacência média do sistema respiratório do D0 ao D3 em comparação com o grupo controle da tabela PEEP/FiO₂ foi de 0,03 ml/cmH₂O (IC 95% de -2,74 a 2,8; p=0,98) no grupo de titulação da PEEP pela TIE; 1,9 ml/cmH₂O (IC 95% -0,98 a 4,78; p=0,20) no grupo de titulação pela pressão transpulmonar e 1,42 ml/cmH₂O (IC 95% de -1,35 a 4,19; p= 0,77) no grupo da titulação pelo método da melhor complacência. A complacência de base teve forte associação com a complacência média dos três primeiros dias, com coeficiente beta de 1,05 ml/cmH₂O (IC95% de 0,93 a 1,16; p<0,01). A complacência basal foi o melhor preditor da complacência do sistema respiratório nos primeiros 3 dias nesses pacientes. A correlação entre os métodos com relação aos valores de PEEP titulada foi muito variável: forte entre TIE e Melhor complacência (r= 0.82), moderada entre TIE e tabela PEEP (r=0,59), entre Melhor complacência e tabela PEEP/FiO₂ (r=0,56) e fraca entre Pressão transpulmonar e TIE, Melhor complacência e tabela PEEP/FiO₂ (r= 0,3 e 0,31) e muito fraca entre a pressão transpulmonar e a tabela PEEP/FiO₂ (r=0,14). Porém correlação entre os valores de complacência geradas por essa PEEP titulada foram fortes entre todos os métodos (r≥0.9). Conclusão: Em conclusão, não houve diferença significativa entre os métodos de titulação da PEEP em relação a complacência média do sistema respiratório do D0 ao D3 em pacientes com SDRA. A correlação dos valores da PEEP entre os métodos é variável e a correlação da complacência do sistema respiratório gerados por estes valores titulados de PEEP é muito forte. A diferença média desses valores entre os métodos é pequena, porém com concordância baixa.

Palavras-chaves: insuficiência respiratória, respiração artificial, síndrome do desconforto respiratório , respiração com pressão positiva, complacência pulmonar

ABSTRACT

Maia I.S. Efficacy of four PEEP titration methods in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in increasing the static compliance of the respiratory system in the first three days of mechanical ventilation: a randomized study. “São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo”2024

Background: Identifying the titrated PEEP that reduces lung collapse and at the same time does not cause hyperdistension of non-collapsed areas in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) has been a challenge. Objectives: The main objective of this study was to compare the effectiveness of four PEEP titration methods in patients with ARDS in increasing static lung compliance in the first three days of mechanical ventilation. Methods: This is a randomized, controlled, single-center study, consisting of four groups of PEEP titration method: electrical impedance tomography (EIT), transpulmonary pressure measurement with an esophageal catheter, according to the best compliance, and according to low PEEP/FiO₂ table. PEEP was titrated daily and maintained for 24 hours for compliance reading during 3 days, unless participant has already been extubated. The primary outcome was mean respiratory system compliance on the first three days of mechanical ventilation. Results: 12 participants were randomized to the EIT group, 13 to the transpulmonary pressure group, 12 to best compliance and 12 to the PEEP/FiO₂ table control group. All patients were considered in the analysis. Most patients had moderate ARDS with median PaO₂/FiO₂ 172 mmHg [IQ 117 - 203], baseline compliance of 25 ml/cmH₂O [IQ 22 - 32] with no significant difference between groups. The difference in mean respiratory system compliance of the respiratory system on D0 to D3 compared to the control group of PEEP/FiO₂ table was 0.03 ml/cmH₂O (95% CI from -2.74 to 2.8; p-value 0.98) in the PEEP titration group by TIE; 1.90 ml/cmH₂O (95% CI -0.98 to 4.78; p-value 0.20) in the transpulmonary pressure titration group and 1.42 ml/cmH₂O (95% CI of -1.35 to 4.19; p-value 0.32) in the titration group using the best compliance method. Baseline compliance had a strong association with the mean respiratory system compliance of the first three days, with a beta coefficient of 1.05 ml/cmH₂O (95% CI of 0.93 to 1.16; p<0.01) No difference was observed between groups in any secondary clinical endpoints or serious adverse events. Baseline compliance was the best predictor of the mean compliance of the respiratory system on the first 3 days in ARDS patients. The correlation between the methods related to the PEEP titrated values was variable: strong between TIE and Best compliance (r= 0.82), moderate between TIE and PEEP table (r= 0.59), between Best compliance and PEEP table (r= 0.56) and low between transpulmonary pressure and TIE, best compliance and PEEP table (r=0.30 and 0.31) and very low between transpulmonary pressure and PEEP table (r=0.14). However, correlation between the compliance values generated by this titrated PEEP was strong among all the methods (r≥0.9).

Conclusion: In conclusion, there was no significant difference between the PEEP titration methods regarding mean respiratory system compliance from D0 to D3. Correlation of PEEP values between methods is variable and the correlation of respiratory system compliance generated by these titrated PEEP is very strong. The mean difference of these values between methods is small, although the agreement is low.

Keywords: Respiration, Artificial; Respiratory Distress Syndrome; Respiratory Insufficiency, Positive-Pressure Respiration, lung compliance

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linha no tempo das intervenções.....	38
Figura 2: Cateter esofágico utilizado na medida de pressão transpulmonar.....	41
Figura 3: Controlador de aquisição de dados AC1164 VC.....	42
Figura 4: Computador pessoal com software de leitura das pressões esofágicas.....	42
Figura 5: Calibrador da pressão esofágica por coluna de água.....	43
Figura 6: Balão esofágico com sua porção distal dentro do estômago e proximal no terço distal do esôfago.....	44
Figura 7: Sinal de artefato cardíaco na curva de pressão esofagiana.....	45
Figura 8: Compressões externas para assegurar o adequado posicionamento do cateter..	45
Figura 9: Relação da pressão de via aérea e pressão medida pelo cateter esofágico durante as manobras de compressão externa.....	46
Figura 10: Curva de pressão de via aérea, curva de pressão esofágica e pressão transpulmonar.....	46
Figura 11: Resumo dos procedimentos da realizados para medição da pressão Esofágica.....	47
Figura 12: Eletrodos integrados em cinta torácica posicionados a redor do tórax.....	48
Figura 13: Estimulações de corrente elétrica através do grupo de eletrodos da cinta torácica.....	49
Figura 14: Colocação da cinta de eletrodos ao redor do tórax.....	49
Figura 15: Imagem do monitor da variação de ar durante a ventilação variando das áreas menos ventiladas a esquerda para áreas mais ventiladas a direita.....	50
Figura 16: Variação da impedância local correspondendo ao volume corrente com o aumento da PEEP.....	51
Figura 17: Mudança da complacência de cada pixel a partir da mudança da PEEP.....	52

Figura 18: Diminuição da complacência do pixel em relação ao seu valor de pico com mudança da PEEP.....	53
Figura 19: Exemplo de titulação da PEEP realizada com a TIE com o ponto de intersecção entre as curvas de colapso e hiperdistensão.....	54
Figura 20: Fluxo dos participantes no estudo.....	67
Figura 21: Evolução da média de complacência ao longo do tempo por grupo.....	72
Figura 22: Evolução da complacência do D0 ao D3 a partir da complacência de base.....	73
Figura 23: Evolução da complacência individual ao longo do tempo por grupo.....	74
Figura 24: Evolução dos valores de PEEP média por grupo do baseline ao D3.....	75
Figura 25: Evolução dos valores de PaO2/FiO2 média do baseline ao D3.....	76
Figura 26: Correlação da DP medida na via aérea e a DP transpulmonar.....	78
Figura 27: Correlação entre os métodos de titulação para valores de PEEP titulada.....	79
Figura 28: Concordância entre os métodos para valores de PEEP titulada.....	80
Figura 29: Correlação entre os métodos de titulação para valores de melhor complacência.....	81
Figura 30: Concordância entre os métodos para valores da melhor complacência.....	83
Figura 31: Limites de concordância entre DP via aérea e DP transpulmonar.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela ARDSNet de combinações de FiO ₂ e PEEP.....	34
Tabela 2: Resumo das intervenções de acordo com o grupo de randomização....	55
Tabela 3: Definição dos desfechos coletados.....	59
Tabela 4: Linha do tempo das avaliações do estudo e as variáveis coletadas.....	62
Tabela 5: Características demográficas da população do estudo.....	68
Tabela 6: Características gasimétricas e de mecânica pulmonar de base e em 3 dias.....	69
Tabela 7: Desfecho primário: resultado da regressão linear múltipla indicando diferenças na complacência estática média do sistema respiratório do D0 ao D3 entre os diferentes grupos em comparação ao grupo controle da tabela PEEP/FiO ₂ com ajuste para complacência de base.....	72
Tabela 8: Análise de sensibilidade do desfecho primário: regressão linear de efeito misto ajustado complacência de base com interação entre o grupo de randomização e o dia (D0 ao D3).....	74
Tabela 9: Mediana de PEEP titulada no D0.....	77
Tabela 10: Desfechos exploratórios.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
CPAP	Continuous positive airway pressure
CNAF	Catéter nasal de alto fluxo
cmH ₂ O	Centímetros de água
CO ₂	Dióxido de carbono
Crs	Complacência estática do sistema respiratório
DAD	Dano alveolar difuso
DAMPS	Damage-associated molecular patterns
DC	Débito cardíaco
DP _{aw}	Driving pressure medido na via aérea
DP _L	Driving pressure transpulmonar
EUA	Estados Unidos da América
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
FiO ₂	Fração inspirada de Oxigênio
HR	Hazard ratio
mmHg	Milímetros de mercúrio
NIH	National Institute of Health
PEEP	Positive end expiratory pressure
P _{aw}	Pressão de via aérea
Pplat	Pressão de plateau de via aérea
P _L	Pressão transpulmonar
PL _{insp}	Pressão transpulmonar inspiratória
PL _{exp}	Pressão transpulmonar expiratória
Pes	Pressão esofágica
pH	Potencial hidrogeniônico
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico arterial;
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
Ppl	Pressão pleural

RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SAPS	Simplified acute physiologic score 3
SpO ₂	Saturação periférica de Oxigênio
SaO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TC	Tomografia de tórax
TIE	Tomografia de impedância elétrica
UTI	Unidade de terapia intensiva
VNI	Ventilação não invasiva
VM	Ventilação mecânica
VM	Ventilação mecânica
VILI	Ventilation induced lung injury
VC	Volume corrente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 Objetivos.....	19
2.1 Objetivo geral.....	19
2.2 Objetivos específicos.....	19
2.2.1 Objetivo primário.....	19
2.2.2 Objetivo Secundário.....	19
3 revisão da literatura.....	21
3.1 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.....	21
3.2 Titulação da PEEP.....	25
3.2.1 Oxigenação.....	26
3.2.2 Melhor complacência.....	27
3.2.3 Pressão transpulmonar.....	28
3.2.4 Imagem.....	30
4 MÉTODOS.....	33
4.1 Delineamento.....	33
4.2 Elegibilidade.....	33
4.2.1 Critérios de inclusão.....	33
4.2.2 Critérios de exclusão.....	34
4.2.3 Ventilação em pacientes potencialmente elegíveis.....	34
4.2.4 Procedimentos para coleta de gasometria arterial que define a elegibilidade:.....	35
4.3 Randomização e Sigilo de Alocação.....	35
4.4 Intervenções.....	35
4.4.1 Preparação para todos os pacientes.....	36
4.4.2 Titulação da PEEP logo após a randomização (D0).....	36
4.4.2.1 Estratégia ARDSnet de titulação da PEEP (grupo controle):.....	39
4.4.2.2 Estratégia de titulação da PEEP pela melhor complacência estática do sistema respiratório.....	39
4.4.2.3 Estratégia de titulação da PEEP pela pressão transpulmonar.....	41
4.4.2.3.1 O procedimento para colocação do cateter:.....	43
4.4.2.4 Estratégia de titulação da PEEP pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE)	47
4.4.3 Titulação da PEEP do dia 1 ao dia 3 (D1 a D3).....	54
4.5 Desmame.....	56
4.6 Terapia de Resgate.....	57
4.7 Cegamento.....	58

4.8 Desfechos.....	58
4.8.1 Desfecho Primário.....	58
4.8.2 Desfecho Secundário.....	58
Correlação dos valores de complacência do sistema respiratória entre os 4 métodos 4.8.3	
Desfechos exploratórios.....	58
4.8.4 Desfecho de Segurança.....	59
4.8.5 Variáveis e visitas do estudo coletadas.....	62
4.9 Considerações Estatísticas.....	64
4.10 Aspectos Éticos e de Boas Práticas Clínicas.....	65
4.10.1 Aprovação do Estudo.....	65
4.10.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	65
4.10.3 Critérios para Retirada de Pacientes do Estudo.....	66
4.10.4 Confidencialidade dos Dados.....	66
5 RESULTADOS.....	67
5.1 Desfecho primário.....	72
5.2 Desfechos Secundários.....	78
5.2.1 Correlação entre os métodos de titulação da PEEP no que se refere aos valores de PEEP titulada	78
5.2.2 Correlação e concordância entre os métodos de titulação da PEEP no que se refere aos valores de melhor complacência	80
5.3 Desfechos Exploratórios.....	82
6 DISCUSSÃO.....	85
7 CONCLUSÕES.....	90
REFERÊNCIAS.....	91
APÊNDICE.....	99

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é caracterizada por insuficiência respiratória hipoxêmica grave e alterações na mecânica pulmonar. As principais anormalidades fisiológicas que caracterizam a SDRA são: hipoxemia secundária à áreas de shunt por colapso pulmonar, capacidade reduzida de eliminar o CO_2 , redução de volumes e complacência pulmonar⁽¹⁾. Apesar de todo avanço em tratamento com melhora dos desfechos de pacientes críticos em geral, a SDRA ainda tem uma mortalidade muito alta chegando a 35 a 46% conforme estudo multinacional recente⁽²⁾. A SDRA representa 10,4% do total de admissões na UTI e 23,4% daqueles pacientes com necessidade de ventilação mecânica, com mortalidade de até 45% na categoria grave⁽²⁾. No Brasil, a mortalidade é bastante alta considerando apenas os casos com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, chegando a 55,3% segundo maior estudo em SDRA realizado em nosso país⁽³⁾.

A ventilação mecânica é um dos principais pilares de tratamento da SDRA. Apesar da ventilação mecânica ser considerada salvadora de vidas nessa síndrome, ela também pode agravar a injúria pulmonar já existente por vários mecanismos definidos com o termo injúria pulmonar induzida pela ventilação mecânica ou *Ventilator Induced Lung Injury (VILI)*⁽⁴⁻⁶⁾. Um dos mecanismos de VILI é a ocorrência de abertura e fechamento repetido dos alvéolos e das pequenas vias aéreas durante o ciclo respiratório provocada por aumento súbito da pressão transpulmonar (P_L) no final da inspiração. Esse mecanismo é chamado de atelectrauma⁽⁷⁾. A PEEP (pressão positiva no final da expiração) adequada pode mitigar o atelectrauma mantendo alguns alvéolos abertos que de outra forma se tornaram colapsados na expiração⁽⁷⁻⁹⁾. Isso aumenta o número de alvéolos aerados que participam da ventilação corrente, o que se reflete no aumento do volume aerado e conseqüentemente na melhora da complacência pulmonar^(10, 11). O aumento da área aerada funcional do pulmão pode reduzir a pressão necessária para acomodar o volume corrente ou a chamada *driving pressure*⁽¹²⁾. Estudos observacionais sugerem que a *driving pressure* é o principal determinante de VILI e é fortemente associada à mortalidade⁽¹³⁾.

A *driving pressure* é a razão do volume corrente pela complacência do sistema respiratório (C_{rs}). Portanto, existem duas formas de reduzir a *driving pressure*: diminuindo o volume corrente ou aumentando a complacência. No entanto, estratégias de diminuição

substancial do volume corrente abaixo de 6 ml/kg são acompanhadas, em geral, de acidose respiratória. A associação de volume correntes ultra baixos com remoção extracorpórea de CO₂ (ECCO₂R) no intuito de melhorar a driving pressure não resultou em benefício na mortalidade (14). Dado as limitações para reduzir volume corrente em pacientes já ventilados com 6 ml/kg peso predito, o ajuste da PEEP passa a ser estratégia promissora para aumentar a complacência e consequentemente reduzir a driving pressure. De fato, a análise de estudo recente mostrou melhores resultados, como dias sem ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e no hospital, apenas naqueles pacientes que melhoraram a complacência basal nas primeiras 48 horas após a titulação da PEEP⁽¹⁵⁾. Porém, PEEP excessiva também pode provocar efeitos deletérios provocando sobredistensão alveolar e aumento do estresse sobre o parênquima, bem como aumento da pressão pleural levando a aumento da pressão atrial direita e consequente diminuição do retorno venoso, contribuindo para piora da injúria pulmonar⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

A PEEP ideal deve estabilizar o recrutamento alveolar, proteger contra lesões provocadas pela abertura e fechamento, e evitar a distensão excessiva do parênquima pulmonar, evitando lesão mecânica e resposta inflamatória sistêmica^(11, 12, 19-22), bem como aumentar a C_{rs} e diminuir a driving pressure. Estudos comparando níveis elevados da PEEP versus níveis mais baixos foram publicados desde o ano 2000, sem encontrar diferenças em desfechos centrados no pacientes como mortalidade por exemplo⁽²³⁻²⁵⁾. Titular a PEEP na SDRA tem sido um desafio com diferentes métodos. Tabelas PEEP/FIO₂, oferecem o benefício de fácil integração na prática clínica padrão, tornando esse método frequentemente utilizado a beira leito⁽²⁶⁾ e como grupo de controle em muitos estudos clínicos^(3, 15, 23, 25, 27). Otimização da complacência do sistema respiratório, pode levar à melhora da mecânica pulmonar e da oxigenação^(27, 28). Alvos de pressão transpulmonar expiratória final positiva com cateter esofágico, pode evitar o colapso alveolar repetido durante a ventilação corrente⁽²⁹⁾. Tomografia de impedância elétrica (TIE), pode fornecer imagens pulmonares em tempo real, aplicação à beira do leito e monitoramento dinâmico dos pulmões^(30, 31). No entanto, existem evidências limitadas sobre como estes métodos se comparam em relação a sua capacidade de melhorar o *driving pressure* (ou, mantido o volume corrente constante, melhorar a complacência dos sistema respiratório) e consequentemente melhores resultados clínicos^(3, 23, 32, 33). Alguns desses métodos foram testados em estudos randomizados e controlados, porém sem encontrar diferenças de desfechos clínicos entre eles^(3, 19, 27, 33). Várias podem ser as explicações para a variabilidade dos efeitos da PEEP como

diferenças na gravidade e padrão de injúria pulmonar, mecânica do pulmão bem como da caixa torácica, volume corrente utilizado, posição do paciente, esforço respiratório espontâneo, função cardíaca e condição hemodinâmica⁽³⁴⁾. Sendo assim, existe uma lacuna na literatura referente ao melhor método de titulação da PEEP que poderia nos fornecer um balanço entre os efeitos benéficos de recrutamento e estabilidade alveolar e os efeitos deletérios de sobredistensão do parênquima e piora hemodinâmica. Portanto, esse estudo se propôs a comparar a eficácia de quatro métodos de titulação da PEEP em pacientes com SDRA no aumento da complacência estática do sistema respiratório nos três primeiros dias de ventilação mecânica. Em última instância, o objetivo é servir de base para um novo estudo fase III que possa empregar os resultados aqui observados na busca de melhores desfechos clínicos em pacientes com SDRA.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo é realizar uma comparação entre quatro diferentes métodos de titulação da PEEP em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) sendo eles o método guiado pela oxigenação de acordo com a tabela de PEEP baixa do estudo ARMA (ARDSnet, o grupo controle)⁽³⁵⁾, método guiado pela melhor complacência estática do sistema respiratório avaliada com manobra de de PEEPs descendentes⁽³⁾, pela otimização da pressão transpulmonar através do uso do cateter esofágico⁽³³⁾ e por imagem com utilização da tomografia de impedância elétrica⁽³⁰⁾; com intuito de avaliar qual desses métodos nos fornece a melhor complacência estática do sistema respiratório nos 3 primeiros dias de ventilação mecânica.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Objetivo primário

O objetivo primário é a comparação da complacência estática média do sistema respiratório medida após a titulação da PEEP por quatro diferentes métodos nos três primeiros dias de ventilação mecânica em pacientes com SDRA.

2.2.2 Objetivo Secundário

1. Avaliar a correlação e a concordância entre os quatro métodos de titulação da PEEP no DO de ventilação mecânica em relação ao valor de PEEP titulada e valores de complacência do sistema respiratório.

2.2.3 Objetivos exploratórios

1. Avaliar o efeito do tratamento, de acordo com o método empregado para otimização da complacência, sobre desfechos clínicos (troca gasosa, sobrevivida em 28 dias, dias livres de ventilação mecânica em 28 dias, barotrauma, acidose grave [$\text{pH} < 7,15$])
2. Avaliar a correlação entre a driving pressure de via aérea (DP_{RS}) medida no ventilador e a driving pressure transpulmonar (DP_{L}) medida pelo cateter esofágico

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

A história da síndrome é contada pelo Professor Bernard Levine em recente publicação comemorando os seus 50 anos⁽³⁶⁾. Essa história se inicia em 1964 com Dr Tom Petty e David Ashbaugh, que recém tinham criado o time de doenças respiratórias do Colorado General Hospital nos Estados Unidos da América (EUA). Um dos primeiros projetos da dupla foi caracterizar a população de pacientes que internaram naquele serviço. Avaliaram retrospectivamente 272 pacientes que necessitaram de suporte ventilatório. Um dos principais achados foi que um número pequeno de pacientes apresentavam infiltrados radiológicos difusos e hipoxemia importante. Esses pacientes não conseguiam ser ventilados com os respiradores ciclados a pressão, disponíveis na época. A mortalidade era muito alta e a autópsia mostrava pulmões com colapso alveolar importante e membranas hialinas. Sendo assim, Dr Ashbaugh tomou emprestado um ventilador ciclado a volume do serviço de anestesia local. Foi visto, então, que havia melhora do volume corrente e da ventilação pulmonar, mas quase nenhuma melhora nas pressões de gases sanguíneos e no curso da doença. Durante visita a um paciente desses, o fellow Michael Finnegan notou que havia um botão no aparelho em uso chamado de “retardo expiratório” até então nunca usado pela equipe. O fellow atingiu o botão de retardo expiratório e logo depois, a oxigenação melhorou consideravelmente e a pressão inspiratória máxima diminuiu. Esse foi, então, o descobrimento da pressão expiratória no final da expiração (PEEP – *positive end expiratory pressure*). Baseado nesse achado, todos os pacientes subsequentes foram tratados com o uso da PEEP. Em 1967, 12 desses casos foram sumarizados para publicação, a qual foi realizada no periódico *The Lancet* no mesmo ano, após recusa de dois grandes periódicos americanos alegando que a PEEP era contraindicada, uma vez que, diminuiria o débito cardíaco devido à diminuição do retorno venoso. A nova doença foi nomeada de Desconforto Respiratório Agudo em Adultos (*acute respiratory distress in adults*)⁽³⁷⁾.

A SDRA se caracteriza por uma hipoxemia de início agudo associado à edema pulmonar bilateral devido à permeabilidade alvéolo capilar excessiva secundário a um processo inflamatório pulmonar ou extrapulmonar, aumento de áreas não areadas de parênquima pulmonar levando à diminuição da complacência do sistema respiratório e aumento da mistura venosa e do

espaço morto⁽³⁸⁾. Os achados anátomo-patológicos mostram: atelectasia, edema intersticial e alveolar, bem como membrana hialina semelhante à síndrome da angústia respiratória infantil. A característica histopatológica típica é o chamado dano alveolar difuso (DAD)^(39, 40). Várias definições de diagnóstico da síndrome foram propostas ao longo dos anos baseadas em uma combinação de aspectos fisiológicos, parâmetros clínicos e radiográficos⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Esses critérios amplos permitem a inclusão de um grupo heterogêneo de pacientes, muitos dos quais provavelmente não têm todas as características acima descritas. Uma das principais definições é a definição de Berlim a qual determina que o diagnóstico depende de um início agudo dentro de 7 dias de sintomas, de uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 300, infiltrado alveolar bilateral não totalmente explicado por falência cardíaca em paciente intubado com uma PEEP maior ou igual a 5 cmH_2O e presença de fatores de risco⁽⁴³⁾. Os principais fatores precipitantes são: pneumonia, sepse de foco não pulmonar, aspiração de conteúdo gástrico, choque não cardiogênico, pancreatite, trauma, overdose de drogas ilícitas e injúria de isquemia/reperfusão^(44, 45). A definição de Berlim foi revista recentemente, uma vez que não contempla casos de SDRA em pacientes não intubados sem o uso da PEEP e considera radiografia de tórax ou tomografia de tórax como método de diagnóstico suplementar. A definição mais atual acrescenta os seguintes parâmetros ao diagnóstico⁽⁴⁶⁾:

1. Critérios de Imagem: diagnóstico das opacidades bilaterais na radiografia ou tomografia de tórax bem como o ultra som a beira leito mostrando linhas B ou consolidações
2. Critérios de oxigenação:
 - 2a. Não intubados
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor ou igual a 300
 - $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ menor ou igual a 315 se SpO_2 for menor ou igual a 97% com paciente em uso de Catéter Nasal de Alto Fluxo (CNAF) com fluxo maior ou igual a 30 litros/min ou em uso de Ventilação Não Invasiva (VNI) ou *Pressão Contínua Positiva de Via Aérea* (CPAP) com pelo menos 5 cmH_2O de pressão expiratória final
 - 2b. Intubados
 - Mantiveram-se as 3 categorias do critério de Berlim (leve, moderada e grave), mas com a possibilidade de utilização da $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ se SpO_2 for menor ou igual a 97%. As categorias utilizando esse parâmetro ficaram:
 - I. Leve: $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ menor ou igual a 315 e maior a 235

II. Moderada: $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ menor ou igual a 235 e maior a 148

III. Grave: $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ menor ou igual a 148

Existe uma variação geográfica da incidência da síndrome entre os continentes com 0,31 casos/leito de UTI por 4 semanas na América do Sul se diferenciando de outros continentes como a Europa com incidência de 0,48 casos/leito de UTI por 4 semanas⁽²⁾. Essa incidência ainda pode ser maior, pois esse número atual não considera aqueles casos não intubados como vimos na pandemia de Covid 19 em que muitos pacientes não foram tratados com ventilação mecânica invasiva. A SDRA é subdiagnosticada nas UTIs ao redor do mundo, com uma taxa de reconhecimento da síndrome no momento que o paciente preenche critérios para o diagnóstico de apenas 40%⁽²⁾. A mortalidade hospitalar aumenta com o aumento da gravidade da SDRA sendo observado 34,9% na SDRA leve, 40% na moderada e 46,1% na grave⁽²⁾.

A SDRA pode ser iniciada por várias causas tanto infecciosas como não infecciosas, cuja origem pode ser pulmonar ou extrapulmonar, resultando em uma inflamação local direta ou a distância, indiretamente, como resultado de ação de mediadores inflamatórios sistêmicos⁽⁴⁷⁾. A causa mais comum de SDRA é infecciosa, particularmente sepse de origem pulmonar⁽²⁾. Dentre as causas não infecciosas estão pancreatite, broncoaspiração de conteúdo gástrico, trauma e múltiplas transfusões sanguíneas. Existem alguns fatores que podem contribuir para maior probabilidade de desenvolver SDRA como etilismo, tabagismo e poluição ambiental, sem serem eles as causas específicas da síndrome⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Outras causas descritas mais recentemente e que demandam atenção são: uso dos chamados cigarros eletrônicos, drogas ilícitas, quimioterapia, imunoterapias para vários tipos de neoplasia e vírus respiratório como SARS-CoV2 e influenza⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

Os principais mecanismos contribuidores para a patogênese da SDRA são explicados por Meyer et al em publicação recente⁽⁵⁵⁾:

1. Injúria endotelial: o endotélio capilar forma a barreira entre as células sanguíneas circulantes, plasma, interstício pulmonar e alvéolo. O líquido filtrado da microvasculatura pulmonar para o interstício sadio é reabsorvido para os vasos sanguíneos devido a baixa permeabilidade epitelial, presença de um gradiente osmótico proteico entre o vaso e o interstício, um gradiente de pressão hidrostática dos vasos periféricos para aqueles centrais e fluxo linfático. Contudo quando essa barreira vascular torna-se altamente permeável a proteínas e solutos, o gradiente protéico osmótico se perde e existe extravasamento de líquido para o interstício. O endotélio pulmonar sadio inibe a inflamação e coagulação. Porém estímulos como hipóxia, citocinas, quimoquinas, trombina, leucócitos,

lipopolisacarídeos e DAMPS (damage-associated molecular patterns) podem desregular esse endotélio atraindo células inflamatórias. Injúria grave do epitélio pulmonar pode também induzir a injúria do endotélio. O endotélio é coberto por um glicocálix que uma vez sofrendo injúria expõe moléculas de adesão e favorece a formação de edema, lançando moléculas anticoagulantes na superfície do endotélio, como trombomodulina, e provocando um aumento das moléculas procoagulantes favorecendo a formação de trombo microvascular⁽⁴⁷⁾. O aumento da permeabilidade a líquido e proteínas do endotélio pulmonar leva ao edema no interstício pulmonar. Em seguida esse líquido transloca para o alvéolo, facilitado pela injúria do epitélio alveolar, o que compromete a ventilação alveolar e troca gasosa provocando hipoxemia.

2. Injúria *epithelial*: o epitélio alveolar intacto é uma barreira robusta de defesa contra a inundação alveolar por líquido inflamatório. Além da impermeabilidade, o transporte de sódio e cloreto ativo ajudam a direcionar para a resolução do edema. Na SDRA, tanto a função de barreira como o clearance de líquidos estão comprometidos por vários mecanismos de injúria. A injúria epitelial pode ser provocada diretamente por patógenos microbianos, aspiração de conteúdo ácido do estômago, hiperóxia e distensão alveolar por excesso de volume, por exemplo. Alguns desses insultos provocam apoptose epitelial ou necrose, enquanto que outros quebram as junções intercelulares o que aumenta a permeabilidade epitelial. Moléculas circulantes, como DAMPs, hemoglobina livre e produtos microbianos, toxinas, células imunes e mediadores inflamatórios podem provocar ainda mais dano ao epitélio. A gravidade da injúria epitelial é um importante determinante de sobrevida na SDRA⁽⁵⁶⁾. Injúria a células tipo II podem prejudicar a produção de líquido surfactante bem como disseminação de moléculas anticoagulantes e liberação do fator tecidual do epitélio para dentro do espaço alveolar. Essas alterações favorecem a formação de fibrina intra alveolar e consequente membrana hialina.
3. Inflamação pulmonar: Leucócitos não estão presentes no espaço alveolar sadio. Neutrófilos podem migrar dos vasos sanguíneos para o espaço aéreo na SDRA liberando vários mediadores de injúria como espécies de oxigênio reativo, proteases e mediadores pró inflamatórios como prostaglandinas e leucotrienos. O acúmulo de neutrófilos aumenta a inflamação ativando a inflamassoma NLRP3 que inicia a liberação local de interleucina 1- β e a interleucina-18⁽⁴⁷⁾. O recrutamento de neutrófilos é na maioria das vezes realizado por macrófagos recrutados. Os receptores de reconhecimento de macrófagos se ligam com moléculas associadas a patógenos o que ativa os macrófagos levando a liberação de citocinas pró inflamatórias e proteínas quimioatraentes de neutrófilos como a interleucina 8. Além de macrófagos, uma gama de células imunes incluindo subconjunto de linfócitos e células dendríticas juntamente com as citoquinas regulam a inflamação intra-alveolar na SDRA. Além da inflamação pulmonar, a inflamação sistêmica é comum nesta síndrome, contribuindo para falência de outros órgãos.
4. Evolução temporal da SDRA
Edema intersticial e alveolar são características chave do dano alveolar difuso (DAD) na fase aguda “exsudativa” que corresponde aos primeiros 7 dias de doença. Deposições eosinofílicas denominadas membranas hialinas também definem características do DAD, a marca histopatológica clássica da

SDRA. Os outros achados incluem hemorragia, acúmulo de neutrófilos, deposição de fibrina e algumas áreas de atelectasia alveolar (colapso). Depois dessa fase exsudativa inicial, segue-se hiperplasia de células tipo alveolar II (ATII) numa fase “proliferativa” que pode durar >3 semanas nos sobreviventes; fibrose intersticial também pode ocorrer nesta fase⁽⁵⁷⁾.

5. Injúria causada pela ventilação mecânica: a ventilação mecânica usada para tratamento da SDRA pode contribuir para a piora da injúria pulmonar e inflamação. Estudos experimentais já mostravam isso^(8, 58) A chamada *VILI* pode ocorrer por vários mecanismos secundários a volumes pulmonares elevados ou a volumes pulmonares baixos^(5;59). Lesão por volumes pulmonares elevados ocorrem por sobredistensão alveolar regional (chamado de volutrauma) associado a elevada pressão transpulmonar no final da inspiração⁽¹⁾. A pressão transpulmonar é a diferença da pressão de via aérea com a pressão pleural, a qual é determinada de forma substituta pela pressão esofágica medida pelo cateter esofágico⁽²⁹⁾. *VILI* causada por baixos volumes pulmonares ocorre por elevado estresse tecidual (stress) e lesão por cisalhamento do parênquima (strain) induzido em uma área pulmonar viável diminuída de tamanho devida ao colapso e edema pulmonar, o chamado *baby lung*^(60, 61). A ocorrência de abertura e fechamento repetido dos alvéolos e das pequenas vias aéreas durante o ciclo respiratório provocada por aumento súbito da pressão transpulmonar (P_L) no final da inspiração leva ao chamado atelectrauma⁽⁷⁾. Para mitigar a sobredistensão alveolar e *VILI* secundário à volume alto, a limitação do volume corrente (VC) e das pressões de via aérea devem ser aplicadas durante a ventilação mecânica^(35, 62). Estudos experimentais demonstram que a PEEP pode mitigar a *VILI* secundária a baixos volumes mantendo alguns alvéolos abertos que de outra forma se tornaram colapsados^(7, 8). Isso evita possíveis lesões resultantes da abertura e fechamento cíclicos dos pulmões⁽⁹⁾, bem como aumenta o número de alvéolos aerados que participam da ventilação corrente, reduzindo o estresse (pressão transpulmonar) e a tensão pulmonar corrente (strain = a relação entre o volume corrente e a capacidade residual funcional)⁽⁶³⁾, o que se reflete na melhora da complacência pulmonar^(10, 11). A aplicação combinada de baixos volumes e pressão de pausa ou pressão de *plateau* (Pplat) controlada a menos que 30 cmH₂O é chamada de ventilação protetora a qual tem o objetivo de minimizar as lesões que podem ser causadas pela ventilação mecânica⁽⁵⁾. Vários métodos de titulação PEEP são descritos na literatura e têm o objetivo de definir a melhor PEEP capaz de mitigar esses mecanismos de *VILI* descritos acima.

3.2 Titulação da PEEP

A adequada titulação da PEEP é muito importante não apenas para a melhor troca gasosa, mas também como contribuinte para a ventilação protetora pulmonar. Isso é uma forma de equalizar a distribuição da ventilação durante todo o ciclo respiratório. Estudos mostram que a PEEP menor que 5 cmH₂O pode ser deletéria na fase aguda da SDRA⁽⁶⁴⁾. Existem várias técnicas

para determinar a melhor PEEP: pela oxigenação, melhor complacência, curva pressão volume, índice de stress, otimização da pressão transpulmonar e técnicas de imagem.

Abaixo são descritos os métodos de oxigenação, melhor complacência, otimização da pressão transpulmonar e técnica de imagem que foram utilizados no presente estudo.

3.2.1 Oxigenação

A oxigenação é um alvo bastante utilizado para titular a PEEP. O uso da PEEP para otimização da oxigenação foi recomendado desde a primeira descrição de SDRA⁽³⁷⁾. As orientações mais utilizadas são combinações entre pressão expiratória final e fração inspirada de Oxigênio (FiO_2) na forma de tabelas. Em 1995, os pesquisadores do grupo NIH-ARDSNet desenvolveram uma tabela de combinações de PEEP e FiO_2 para utilização no estudo ARMA⁽³⁵⁾, que comparou estratégia ventilatória com volumes correntes (VC) baixos (6 ml/kg) e VC tradicionais na época (12 ml/kg). Quatro anos mais tarde elas foram adaptadas a pressões expiratórias maiores no estudo ALVEOLI⁽²³⁾ que comparou grupos de pacientes que utilizavam pressões expiratórias maiores com aqueles que utilizavam pressões expiratórias menores. O conceito básico da utilização das tabelas é aumentar a PEEP de acordo com a necessidade de FiO_2 cujo alvo é a saturação de O_2 (SpO_2) por oximetria de pulso entre 88 a 95% ou a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) entre 55 a 80 mmHg. Essas tabelas são criticadas pois são baseadas em opiniões de especialistas e não levam em consideração a mecânica pulmonar individual na titulação da PEEP. Além disso, apesar de estudos mostrarem que a melhora na oxigenação arterial com o aumento da PEEP geralmente reflete o grau de recrutamento alveolar⁽⁶⁵⁾, outros estudos mostram que a oxigenação arterial é influenciada por outros fatores também alterados pela PEEP como o débito cardíaco (DC) por exemplo⁽⁵⁹⁾. Isso torna a correlação entre PEEP e oxigenação imperfeita.

As tabelas são muito fáceis de serem utilizadas à beira leito e estão implementadas na prática clínica com a segurança de terem sido utilizadas em dois grandes estudos que determinaram a prática clínica na ventilação mecânica de pacientes com SDRA^(23, 35).

3.2.2 Melhor complacência

A titulação da PEEP pode ocorrer de acordo com o valor de PEEP que reflete a melhor complacência que é alcançada em variações de forma incremental ou decremental das pressões aplicadas às vias aéreas. O nível de PEEP escolhido será aquele relacionado com a melhor complacência do sistema respiratório (Crs). Essa técnica foi descrita por Suter et al⁽⁶⁶⁾, em 1975, o qual conduziu uma titulação da PEEP de forma incremental que variava de zero até o valor que marcadamente diminuísse o débito cardíaco (DC). Os autores acharam que a PEEP correspondente à maior oferta de oxigênio também correspondia à melhor complacência. Estudo recente de titulação da PEEP guiada pela Crs mostrou maior número de dias livres de disfunção orgânica e dias livres de falência hemodinâmica em 28 dias no grupo titulado de acordo com a complacência comparado ao grupo com PEEP titulada de acordo com a tabela PEEP/FiO₂ ⁽²⁷⁾. Porém não houve diferença na mortalidade. Em estudo brasileiro, realizado em pacientes com SDRA moderada e grave, que comparou a estratégia experimental com manobras de recrutamento alveolar e titulação da PEEP 2 cmH₂O acima daquele definido pela melhor Crs com o grupo controle o qual foi ventilado de acordo com a tabela ARDSnet, houve aumento da mortalidade⁽³⁾. Houve um aumento significativo da mortalidade em 28 dias no grupo experimental (HR, 1.20 [95% CI, 1.01 to 1.42]), na mortalidade em 6 meses, aumento do risco de barotrauma (4.0% [95% CI, 1.5%-6.5%]) e diminuição dos dias livres de ventilação mecânica (VM).

Sabe-se que a Crs é igual a $\frac{VC}{P_{plat}-PEEP}$. O denominador da equação é a “Driving Pressure”. A Crs é o inverso da DP normalizada pelo VC. Metanálise de dados individuais com 3562 participantes com SDRA de nove ensaios clínicos mostrou que a driving pressure está associada à mortalidade⁽¹³⁾. No entanto, a abordagem desta análise foi observacional porque as intervenções alocadas aleatoriamente nos ensaios clínicos não envolviam reduções deliberadas de driving pressure. Estudo de coorte multicêntrico mundial com mais de 3 mil participantes com SDRA também mostrou maior mortalidade em pacientes com driving pressure >14 cmH₂O⁽²⁾. A titulação da PEEP está diretamente relacionada às alterações da DP. Se o aumento da PEEP provoca diminuição da DP, a Crs conseqüentemente aumenta desde que o VC seja constante. Isso sugere predomínio de recrutamento de unidades alveolares aumentando a área ventilada do que

sobredistensão. Ao contrário, se o aumento da PEEP provoca aumento da DP, a Crs diminui sugerindo predomínio de presença de hiperdistensão do pulmão aerado do que recrutamento. Portanto, a titulação da PEEP visando a diminuição da DP e consequente aumento da Crs tem potencial para redução de VILI e possivelmente para melhora de desfechos clínicos, mas esta hipótese ainda não foi confirmada em estudos clínicos randomizados. Adicionalmente, se o objetivo imediato da titulação for aumentar a complacência, intuitivamente se espera que titular a PEEP de acordo com a melhor complacência seja o método mais eficaz. Entretanto, não há estudos randomizados disponíveis que demonstrem que a melhor complacência ao longo dos dias será obtida usando o método de PEEP titulado pela complacência. Embora a melhor complacência imediata deva ser obtida usando a PEEP titulada conforme complacência, caso outros métodos de titulação da PEEP tenham efeitos superiores em VILI por mecanismos independentes de driving pressure, poderiam resultar em melhor complacência após horas ou dias.

3.2.3 Pressão transpulmonar

Estratégias protetoras monitoram as pressões de vias aéreas, por exemplo mantendo a pressão de *plateau* abaixo de 30 cmH₂O com intuito de evitar aumento do stress sobre o parênquima pulmonar e de diminuir o risco de VILI. Porém, as pressões de vias aéreas podem ser elevadas (p.ex. pressão de *plateau* > 30 cmH₂O) às custas de redução da complacência da caixa torácica, sem implicar em alto stress sobre o parênquima pulmonar⁽²⁹⁾. Situações assim ocorrem quando há aumento das pressões intra-abdominais e obesidade, por exemplo. Ou seja, as pressões em vias aéreas refletem um componente que distende os pulmões e outro que distende a caixa torácica. A pressão transpulmonar (P_L) que é igual a diferença entre a pressão de via aérea e a pressão pleural, efetivamente reflete o stress sobre os pulmões⁽⁶⁷⁾.

Quando ocorre elevação da pressão pleural acima da pressão de via aérea durante a expiração, a pressão transpulmonar fica negativa predispondo a colapso de regiões pulmonares principalmente em regiões dependentes de gravidade. É possível titular a PEEP para se manter a P_L levemente positiva durante a expiração, diminuindo o risco de colapso alveolar cíclico e consequentemente de VILI. Adicionalmente, em alguns casos em que o componente torácico tem

baixa complacência, percebe-se que as pressões transpulmonares continuam em valores baixos apesar de pressões de via aérea elevada⁽²⁹⁾.

A manometria esofágica é o método por meio do qual se consegue separar o componente de distensão da caixa torácica (pressão pleural) daquele de distensão do parênquima pulmonar (P_L) que se equivale à pressão de via aérea menos a pressão pleural (P_{pl})⁽²⁹⁾. Porém existem alguns questionamentos relacionados ao método dentre os quais se destacam:

- a. Foram descritas duas formas de estimar a P_{pl} e conseqüentemente a P_L . A primeira é o método direto utilizando o valor absoluto da pressão esofágica medida pelo catéter⁽³³⁾ com ou sem o fator de correção para o peso exercido pelo mediastino e conteúdo abdominal sobre o cateter esofágico, posicionado no terço distal do esôfago, no paciente em posição supina⁽⁶⁸⁾. A segunda é baseada na relação da elastância da parede torácica com o sistema respiratório⁽⁶⁹⁾. Porém, as pressões da PEEP derivada dos dois métodos podem se diferenciar bastante⁽⁷⁰⁾.
- b. A P_{pl} aumenta das regiões não dependentes do ápice para as regiões dependentes da base em posição supina, principalmente na SDRA onde existe maior colapso nas bases pulmonares^(71, 72). Isso traz a incerteza se a pressão esofágica (P_{es}) medida no terço distal do esôfago na altura do lobo pulmonar inferior pode ser usada para representar a média de pressão para todas as outras partes do pulmão^(29, 73).

Para tentar responder essas perguntas, a medida da P_{pl} direta foi realizada através de sensores posicionados dentro do espaço pleural de animais em regiões dependentes e não dependentes e comparado com a P_{es} medida pelo cateter posicionado no terço distal do esôfago em diferentes níveis de PEEP⁽⁷⁴⁾. A medida da P_L foi realizada tanto pelo método direto como pela taxa de elastância da parede com o sistema respiratório. Observou-se que a pressão medida no balão esofágico refletia de forma acurada as P_{pl} nas regiões pulmonares adjacentes ao balão (terço médio e base) na inspiração e expiração. A P_L calculada pelo método direto refletiu de forma acurada a P_L nas áreas adjacentes ao balão (dependentes e terço médio), enquanto que a medida de P_L derivada da elastância refletiu de forma acurada a P_L das regiões não dependentes corroborando para a validação da manometria esofágica como forma de otimização da estratégia ventilatória.

Poucos estudos avaliaram a manometria esofágica como guia da estratégia ventilatória. Em 2008, um estudo piloto randomizado e controlado incluiu 61 pacientes com SDRA e comparou uma estratégia de titulação da PEEP de acordo com a P_L medida pelo método direto para mantê-la entre zero e 10 cmH₂O (no fim da expiração) versus titulação pela tabela de PEEP baixa do NIH-ARDSNet⁽³³⁾. O principal resultado foi uma maior taxa de oxigenação e melhor complacência no grupo que utilizou o cateter esofágico. Ainda, houve uma tendência não significativa de redução de mortalidade no grupo experimental. Esse achado não se reproduziu em estudo maior do mesmo grupo, onde foi realizado o mesmo método direto da medida da P_L porém limitada a 0 a 6 cmH₂O: não houve efeito sobre a mortalidade e dias livres de ventilação mecânica⁽¹⁹⁾. Em outro estudo, Grasso et al mostraram que a titulação da PEEP através da otimização da P_L por medida de manometria esofágica em pacientes com SDRA grave por influenza H1N1 que tinham indicação de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) por hipoxemia refratária conseguiu melhorar a troca gasosa evitando a necessidade de canulação de grandes veias e instalação do procedimento⁽⁷⁵⁾.

3.2.4 Imagem

A Tomografia computadorizada de tórax (TC de tórax) permite a avaliação acurada do volume de gás e quantidade de tecido pulmonar presente nos pulmões dos pacientes com SDRA⁽⁷⁶⁾. A TC de tórax permitiu o melhor entendimento dessa síndrome mostrando que o pulmão é afetado por um processo de doença não homogêneo com maiores densidades observadas principalmente nas regiões dependentes do pulmão⁽⁷⁷⁾. Esse método é considerado por muitos o padrão ouro de imagem na SDRA, mas não pode ser rotineiramente realizado a beira leito ou repetido facilmente. Ele necessita que o paciente seja transportado para fora da UTI, o que nem sempre o paciente tem condições clínicas para isso, e o expõe a níveis elevados de radiação o que faz seu uso limitado.

A aeração pulmonar para titulação da PEEP também pode ser acessada pelo ultra som (US) a beira leito em pacientes com SDRA⁽⁷⁸⁾. A aeração normal é caracterizada pela visualização de linhas horizontais denominadas linhas A abaixo da linha pleural. O pulmão

lesionado produz imagens de artefatos resultantes de uma interface anormal gás/tecido. A perda moderada de aeração é caracterizada pela presença de linhas verticais regulares chamadas de linha B (padrão B1). Perda importante de aeração é visualizada com a presença de múltiplas linhas B coalescentes (padrão B2). Já na consolidação pulmonar ocorre perda maciça da aeração permitindo a visualização de estruturas teciduais hipoeecóicas pouco definidas e com formato em cunha⁽⁷⁹⁾.

A vantagem do método de US é a sua portabilidade e facilidade para realizar exames à beira leito, curva de aprendizado rápida por parte do operador, facilidade de repetição sem aumentar risco para o paciente e permissão de uma análise regional da aeração pulmonar em áreas dependentes e não dependentes. A desvantagem é a impossibilidade de quantificar a hiperdistensão pulmonar⁽⁷⁹⁾.

Outro método de imagem que podemos utilizar para titulação da PEEP é a tomografia de impedância elétrica (TIE), que faz parte dos métodos que aqui foram empregados. A TIE calcula imagens tomográficas transversais usando medidas elétricas não invasivas através de eletrodos dispostos ao redor do tórax. O resultado é a imagem que se correlaciona com a quantificação das alterações regionais da ventilação alveolar. A imagem dinâmica do monitor mostra em tempo real a variação de ar local durante a ventilação. Onde houver variação de ar dentro dos alvéolos ocorrerá uma variação de cores na imagem gerada de acordo com uma escala que vai do azul escuro (menor aeração) até o azul claro (maior aeração)⁽⁸⁰⁾. Victorino et al mostraram boa correlação das alterações de impedância regional das imagens geradas pela TIE com as alterações de conteúdo gasoso medidas pelas densidades da TC de tórax⁽⁸¹⁾.

As imagens da TIE são capturadas à beira leito permitindo a visualização das mudanças de ventilação em áreas previamente fechadas e que se abrem à medida que se titula a PEEP em regiões pulmonares dependentes da gravidade. Bikker et al. observaram que a TIE conseguiu mostrar tanto a melhora como a perda de ventilação em áreas dependentes e não dependentes durante a titulação da PEEP de forma decremental⁽⁸²⁾. Outra observação realizada com o método foi a capacidade de detectar e quantificar o recrutamento cíclico (“tidal recruitment”) causado por diferentes níveis de PEEP durante a sua titulação quando comparado à TC de tórax em modelos animais⁽⁸³⁾. A hiperinsuflação durante a titulação da PEEP também foi avaliada recentemente por Costa et al. os quais mostraram que ela foi identificada pela TIE nas mesmas regiões identificadas pela TC de tórax⁽³¹⁾.

Várias imagens podem ser visualizadas através da ferramenta de titulação decremental da PEEP presente no aparelho de TIE. As imagens de colapso e sobredistensão são fornecidas em cada etapa da titulação formando uma sequência de pontos interligados por uma linha. Com a diminuição da PEEP, às áreas de hiperinsuflação diminuem (cor cinza) e as de colapso aumentam (cor azul). O valor da pressão no ponto de cruzamento das curvas de hiperinsuflação e colapso ou o seu valor imediatamente precedente a este ponto pode ser considerado a melhor PEEP⁽⁸⁰⁾.

Neste contexto, avalia-se a eficácia desses quatro diferentes métodos de titulação da PEEP (tabela PEEP/FiO₂ de PEEP baixa, melhor complacência, medida de pressão transpulmonary e TIE) em pacientes com SDRA, com o intuito de identificar qual abordagem proporciona a melhor complacência pulmonar nos três primeiros dias de ventilação mecânica. Através dessa comparação, almejamos determinar a estratégia com maior potencial de minimizar o risco de lesão associada à ventilação mecânica e, conseqüentemente, ser utilizada em ensaios clínicos com poder o suficiente para avaliar desfechos centrados no paciente.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento

Ensaio clínico randomizado piloto, unicêntrico, explanatório, com alocação sigilosa e com análise por intenção de tratar, comparando 4 métodos de titulação da PEEP em pacientes com SDRA: método guiado por imagem com utilização da tomografia de impedância elétrica, método guiado pela otimização da pressão transpulmonar; através do uso do cateter esofágico; método guiado pela melhor complacência do sistema respiratório e método guiado pela oxigenação de acordo com a tabela de PEEP baixa do estudo ARMA (ARDSnet)⁽³⁵⁾, o qual foi o grupo controle;

4.2 Elegibilidade

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram considerados para participação no estudo pacientes com os critérios de SDRA, segundo a definição de Berlin(2), avaliados após um período de 1 hora de ventilação mecânica padronizada (detalhes descritos abaixo em 4.2.3 e 4.2.4) ⁽³⁵⁾:

- Temporalidade: Dentro de uma semana após lesão clínica conhecida ou sintomas respiratórios novos ou piorando
- Imagem do tórax: Opacidades bilaterais que não podem ser completamente explicadas por derrame pleural, atelectasias lobar/pulmonar ou nódulos
- Origem do edema pulmonar: Insuficiência respiratória devido a fator de risco conhecido e não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica.
- Oxigenação: pacientes intubados relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ com $\text{PEEP} \geq 5 \text{cmH}_2\text{O}$

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com quaisquer um dos critérios abaixo:

- Pacientes que atendem aos critérios de inclusão por mais de 36 horas;
- Hipertensão intracraniana ou doença neurológica aguda (Acidente Vascular Cerebral, hemorragia subaracnóidea);
- Recusa do representante legal;
- Pacientes menores de 18 anos;
- Paciente com fístula aérea ou barotrauma;

4.2.3 Ventilação em pacientes potencialmente elegíveis

Pacientes potencialmente elegíveis foram ventilados da seguinte forma para certificação dos critérios de elegibilidade: Modo: volume controlado; Pressão de *plateau* $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$. Para atingir esta meta o volume corrente deve ser ajustado entre 4 a 6mL/kg de peso corporal predito; PEEP e FiO_2 ajustadas pela tabela ARDSNet(35) para manter a $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ (tabela 1); Manter relação I:E = 1:1 a 1:2. Frequência respiratória para manter PaCO_2 entre 35mmHg e 60mmHg. Esses pacientes eram ventilados por 60 minutos com esses parâmetros para coleta de gasometria arterial com objetivo de avaliar critérios de inclusão.

Tabela 1. Tabela ARDSNet de combinações de FiO_2 e PEEP:

Tabela ARDSNet de combinações de FiO_2 e PEEP a fim de manter a SpO_2 90-96% (35):

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

4.2.4 Procedimentos para coleta de gasometria arterial que define a elegibilidade:

A gasometria arterial foi coletada 60 minutos após ajuste de FiO_2 e PEEP de acordo com a tabela. Se a relação PaO_2/FiO_2 se manteve ≤ 300 mmHg o paciente foi considerado elegível. Assim sendo, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido era obtida e prosseguia-se para randomização, caso houvesse consentimento pelo representante legal. O peso predito era calculado para todos os pacientes conforme a seguinte fórmula: homens: $50 + 2,3(\text{altura (cm)} \times 0,394 - 60)$ e mulheres: $45,5 + 2,3(\text{altura (cm)} \times 0,394 - 60)^{(84)}$.

4.3 Randomização e Sigilo de Alocação

A lista de randomização foi gerada eletronicamente utilizando software apropriado no endereço eletrônico: <https://www.sealedenvelope.com>. A randomização foi estratificada de acordo com a complacência (≤ 30 ou >30). O sigilo da lista de randomização foi mantido por meio do sistema de randomização automatizado, central, via internet, disponível 24 horas por dia. O grupo no qual o paciente foi alocado somente foi divulgado após cadastro das informações no sistema eletrônico, o que impedia que o investigador e a equipe assistente previssem em qual dos grupos de tratamento o paciente era alocado. Para incluir o paciente no estudo, bastava que o investigador acessasse <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/trials/changes-of-pulmonary-compliance-between-4-different-methods-of-peep-titration-in-arlds-patients> protegido por uma senha pessoal e intransferível, e preenchesse uma ficha clínica simples com o sistema identificando posteriormente para qual intervenção do estudo o paciente tinha sido alocado.

4.4 Intervenções

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) as informações do paciente foram cadastradas em um sistema eletrônico onde foi gerado um número de identificação individual. Em seguida, foi realizada a randomização eletrônica que determinou

para equipe assistente qual estratégia de titulação da PEEP deveria ser utilizada durante os três primeiros dias pós randomização.

1. Estratégia TIE: titulação da PEEP conforme a melhor relação entre áreas hiperinsuflação e colapsadas visualizadas pela TIE.
2. Estratégia Pressão Transpulmonar: titulação da PEEP de acordo com a P_{Lexp}
3. Estratégia Titulação da PEEP pela melhor complacência do sistema respiratório
4. Estratégia ARDSNet de acordo com a tabela PEEP/ FiO_2 de PEEP baixa (grupo controle)

4.4.1 Preparação para todos os pacientes

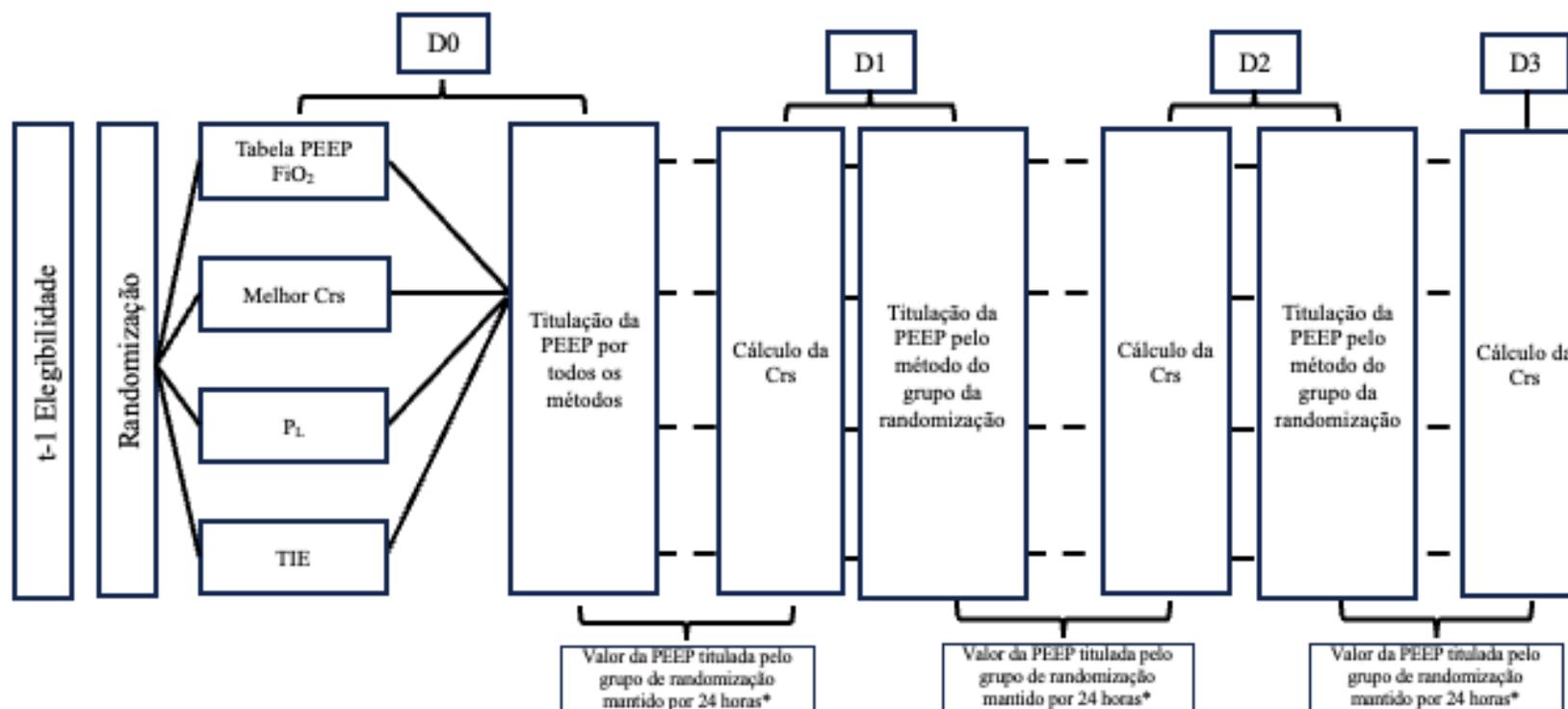
Os pacientes foram totalmente sedados, em posição supina com a cabeceira da cama elevada a 30 graus e com a possibilidade de utilizar bloqueadores neuromusculares, em bolus ou em infusão continuamente, a critério do investigador. Todos os pacientes receberam cateter balão esofágico da marca Nutrivent™; Seda S.p.A, Milan, Itália e cinta de TIE da marca Timpel SA, São Paulo, neste momento para monitorização contínua da P_L e imagem pulmonar à beira leito. A ventilação mecânica foi ajustada em modo volume controlado, FiO_2 100%, frequência respiratória 20 bpm, fluxo 30 a 60 L/min, volume corrente alvo era 6 ml/kg de peso corporal previsto ou inferior (4-5 ml/kg) para manter o platô pressão inferior a 30 cmH₂O

4.4.2 Titulação da PEEP logo após a randomização (D0)

No D0 a PEEP foi titulada com os quatro métodos (Figura 1). Inicialmente, a PEEP foi titulada de acordo com a tabela PEEP/ FiO_2 baixa (Tabela 1)(35) com a combinação PEEP/ FiO_2 para manter a SpO_2 entre 90-96%. Após conhecimento da PEEP titulada para este primeiro método, a PEEP foi aumentada em passos de 2 cmH₂O a cada 30 segundos até

atingir no máximo 23 cmH₂O. Se algum dos seguintes critérios fosse alcançado durante a fase incremental: pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, pressão arterial diastólica inferior a 65 mmHg, arritmias cardíacas e SpO₂ inferior a 88% o procedimento era interrompido e só tentado novamente após estabilização do quadro clínico do paciente. Após atingir a PEEP máxima de 23 cmH₂O, se iniciava uma manobra decremental de PEEP em passos de 2 cmH₂O a cada minuto até atingir o mínimo de 7 cmH₂O. Durante esta manobra decremental, a PEEP foi titulada, simultaneamente, de acordo com os três métodos a seguir:

Figura 1: Linha no tempo das intervenções



*Os parâmetros medidos na titulação da PEEP permaneciam por 24 horas até o dia seguinte, onde era inicialmente medida a Crs para anotação daquele dia e logo titulado nova PEEP, exceto no D3 onde apenas media-se a Crs sem nova titulação. #English.

4.4.2.1 Estratégia ARDSnet de titulação da PEEP (grupo controle):

Parâmetros ventilatórios após randomização:

1. Modo: volume controlado;
2. Volume corrente de 6mL/kg de peso predito. Caso Pplat > 30cmH₂O, o volume corrente era reduzido até 4 ml/kg de peso predito para manter Pplat ≤30.
3. Frequência respiratória: ajuste da frequência para manter o mesmo volume minuto de antes da entrada no estudo, se possível.
4. Fluxo de 30-60 L/min;
5. Formato de onda de fluxo descendente ou quadrada;
6. Pausa Inspiratória: Máximo de 0,5 segundo;
7. Relação I:E entre 1:1 a 1:2;
8. PEEP e FiO₂ ajustadas pela tabela ARDSNet de PEEP baixa para manter a SpO₂ entre 90% e 96% (tabela 1).
9. Gasometria arterial após 60 minutos
10. Reajuste da tabela era realizado em qualquer momento durante as 24 horas seguinte à primeira titulação caso o paciente piorasse com queda da SpO₂ abaixo 90%

4.4.2.2 Estratégia de titulação da PEEP pela melhor complacência estática do sistema respiratório

Parâmetros ventilatórios iniciais:

1. FiO₂ 100%

2. Manobra de titulação da PEEP:

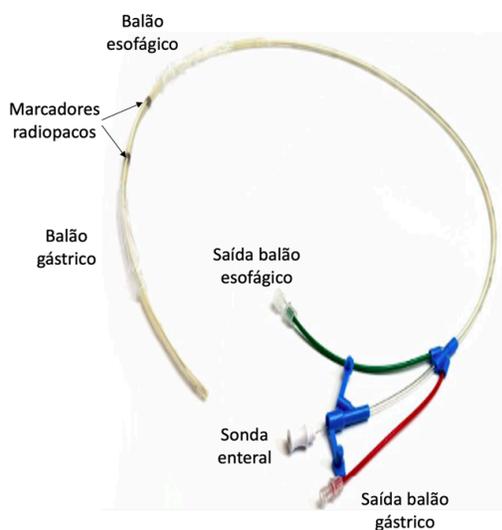
- Paciente em RASS -5 com bloqueio neuromuscular (se já não bloqueado).
- Reduzido frequência respiratória para um máximo de 20 incursões por minuto
- Fluxo do modo volume controlado entre 30 a 60 L/min.
- Após atingir a PEEP máxima de 23 cmH₂O, iniciava-se a titulação na fase decremental da seguinte maneira:
 - a) Diminuíam-se a PEEP em passos de 2 cm H₂O a cada 1 minuto. No final de cada passo fazia-se uma pausa inspiratória de 2 segundos, anotando o valor da complacência em todos os passos até a PEEP de 7 cmH₂O.
 - b) O valor de complacência foi calculado dividindo o Volume Corrente (em mL) dividida pela driving pressure (diferença entre pressão de *plateau* e PEEP total).
 - c) Se houvesse queda da complacência ao reduzir a PEEP e a queda se mantivesse na próxima redução, não era necessário prosseguir com reduções adicionais e o valor da PEEP titulada seria aquele imediatamente antes da queda. Os valores de complacência com diferença <1 ml/cmH₂O foram considerados similares.
 - d) Caso ocorresse empate entre vários valores de PEEP, o valor mais alto era considerado a PEEP titulada.
 - e) Ajustes adicionais eram realizados:
 - Caso a pressão de plateau estivesse acima de 30 cmH₂O, reduzia-se o VC até 4 ml/kg
 - Coletava-se gasometria 60 min após a titulação
 - Caso ocorresse retenção severa de CO₂ (acima de 70 mmHg com pH abaixo de 7.20), incrementava-se a frequência respiratória até 35 incursões por minuto
- Ajustava-se a fração inspirada de oxigênio para manter a saturação periférica entre 90 e 96% .

- Em caso de piora clínica com queda da SpO_2 abaixo de 90% com estabilidade hemodinâmica, nova manobra era realizada para retitular a PEEP.

4.4.2.3 Estratégia de titulação da PEEP pela pressão transpulmonar

A pressão transpulmonar é medida pela diferença da pressão de via aérea (P_{aw}) menos a pressão esofágica (P_{es}), considerada substituta da pressão pleural (P_{pl}). P_{es} foi medida utilizando um catéter com um balão de látex de parede fina vedada na sua porção distal que é preenchido por até 10 ml de ar (Figura 2) da marca Nutrivent® registro ANVISA número 80296400001. O sinal da P_{es} era medido na sua extremidade proximal por um transdutor de pressão o qual era transmitido para um controlador de aquisição de dados AC1164 VC com sensor de pressão com sensibilidade para variações de pressão de + 75 a – 75 cmH_2O e + 100 a – 100 cmH_2O (Figura 3) para realizar a amplificação e digitalização dos sinais, enviando esta informação ao computador pessoal (Figura 4) para leitura pelo software Labview, Lynx Tecnologia Eletrônica LTDA após calibração adequada em manômetro de coluna de água em U (Figura 5).

Figura 2: Cateter esofágico utilizado na medida de pressão transpulmonar



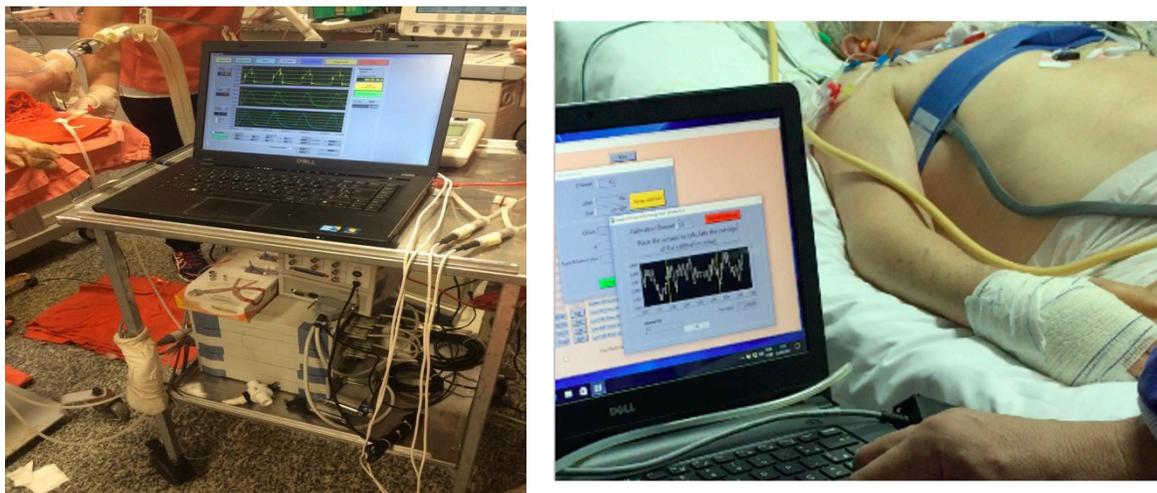
Fonte: acervo do próprio autor

Figura 3: Controlador de aquisição de dados AC1164 VC



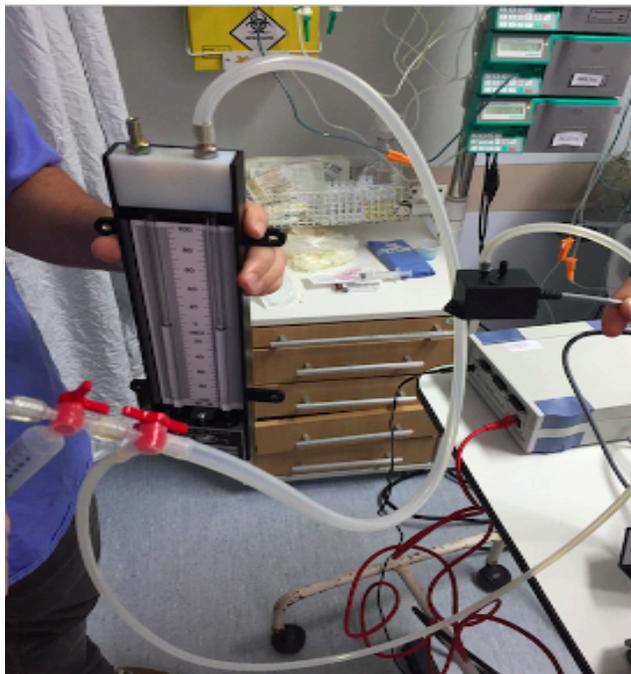
Fonte: acervo do próprio autor

Figura 4: Computador pessoal com software de leitura das pressões esofágicas



Fonte: acervo do próprio autor

Figura 5: Calibrador da pressão esofágica por coluna de água



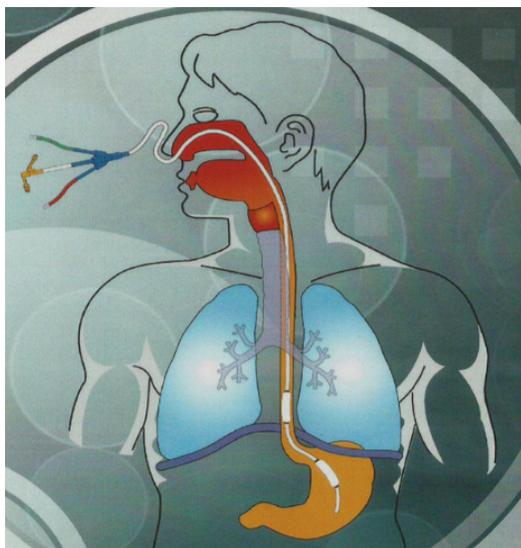
Fonte: acervo do próprio autor

4.4.2.3.1 O procedimento para colocação do cateter:

O procedimento foi realizado segundo a literatura⁽²⁹⁾. Com o paciente numa posição supina e com cabeceira elevada, anestesiava-se o nariz e a orofaringe com *xylocaina* gel, inserindo-se, logo após, o cateter através da narina. O cateter com balão vazio era avançado 60 cm a partir dos incisivos anteriores até o interior do estômago, momento em que o balão era inflado com 0,5 ml de ar (Figura 6). A partir daí, o balão esofágico era retraído até 40 – 45 cm dos dentes incisivos anteriores para medir a pressão esofágica. A confirmação da localização esofágica do catéter no terço distal do esôfago se dava pela presença do sinal de artefacto cardíaco e/ou visualização no radiograma de tórax dos marcadores radiopacos presentes no catéter (Figura 7). Após a confirmação foi realizada a desinsuflação completa do balão com uma pressão negativa de -20 cmH₂O por uma seringa de 10 ml. Esse nível de pressão negativa era confirmada no transdutor de pressão do canal do cateter esofágico visualizado no software. Logo em seguida o balão é insuflado com 10 ml de ar e 6,5 ml eram retirados, permanecendo 3,5 ml no interior do cateter. Esse é o valor médio de volume de ar do balão mostrado na literatura que

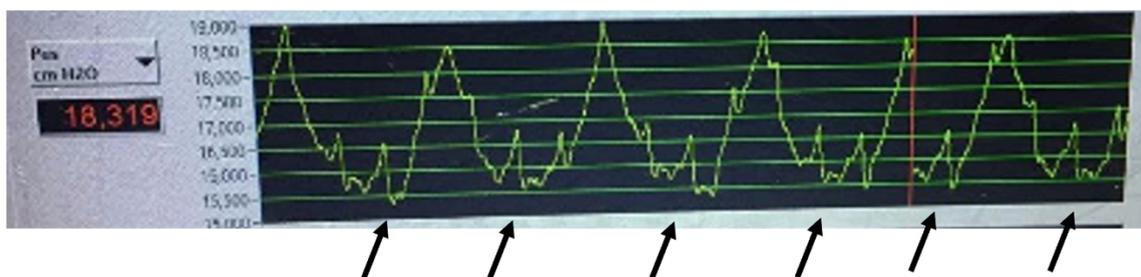
melhor se associa à razão entre as alterações da pressão esofágica e as alterações da pressão de via aérea (P_{aw}) ($\Delta P_{es}/\Delta P_{aw}$) entre 0,8 e 1,2 e fornece a maior diferença entre a Pressão esofágica no final da inspiração ($P_{es\ insp}$) e a pressão esofágica no final da expiração ($P_{es\ exp}$)⁽⁸⁵⁾. A validação da posição do cateter para medida de pressão esofágica era realizada através da manobra de compressões torácicas com 3 a 5 compressões manuais com o paciente sedado, curarizado em pausa expiratória (Figura 7)⁽⁸⁶⁾. A razão entre as alterações da pressão esofágica e as alterações da pressão de via aérea (P_{aw}) ($\Delta P_{es}/\Delta P_{aw}$) que ocorrem pelas compressões torácicas era medida pelo software Labview e devia estar entre 0,8 a 1,2 indicando que o balão fornecia uma medida válida de P_{es} (87), uma vez que estava bem posicionado (Figura 9). Essa validação da medida da pressão esofágica foi realizada todos os dias antes da sua medição para garantir o bom posicionamento do cateter. Logo após a validação, começamos a capturar o sinal da P_{aw} e da P_{es} em 2 canais diferentes e a diferença entre elas na inspiração e expiração [Pressão transpulmonar inspiratória (P_{Lins}) e transpulmonar expiratória (P_{Lexp})] era mostrada em um terceiro canal do software (Figura 10). O resumo dos procedimentos realizados para medição da pressão esofágica está mostrado na figura 11.

Figura 6: Balão esofágico com sua porção distal dentro do estômago e proximal no terço distal do esôfago



Fonte: Nutrivent

Figura 7: Sinal de artefato cardíaco na curva de pressão esofágiana



Artefato cardíaco

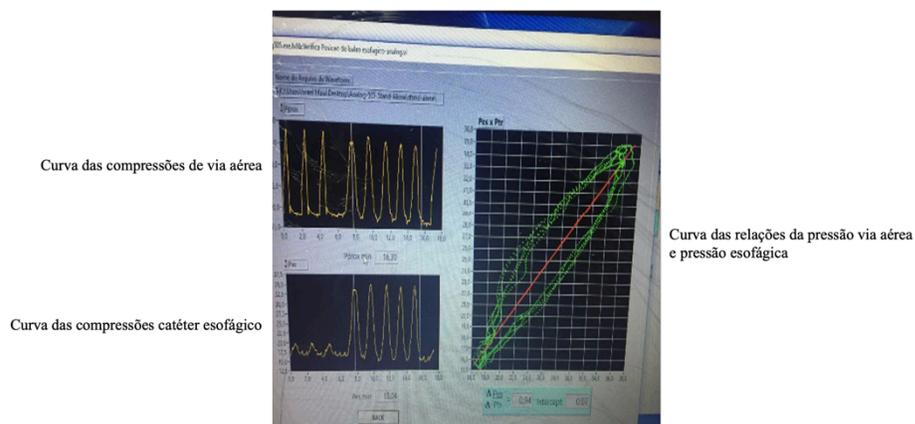
Fonte: acervo do próprio autor

Figura 8: Compressões externas para assegurar o adequado posicionamento do catéter



Fonte: acervo do próprio autor

Figura 9: Relação da pressão de via aérea e pressão medida pelo cateter esofágico durante as manobras de compressão externa



Fonte: acervo do próprio autor

Figura 10: Curva de pressão de via aérea, curva de pressão esofágica e pressão transpulmonar

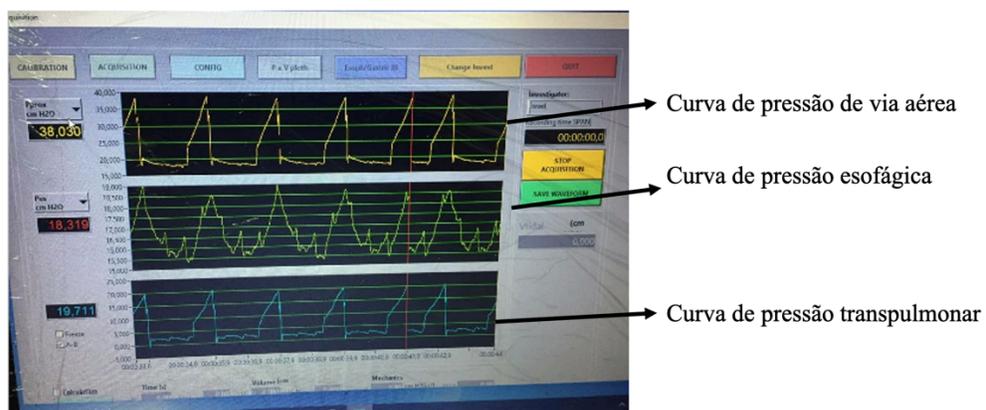
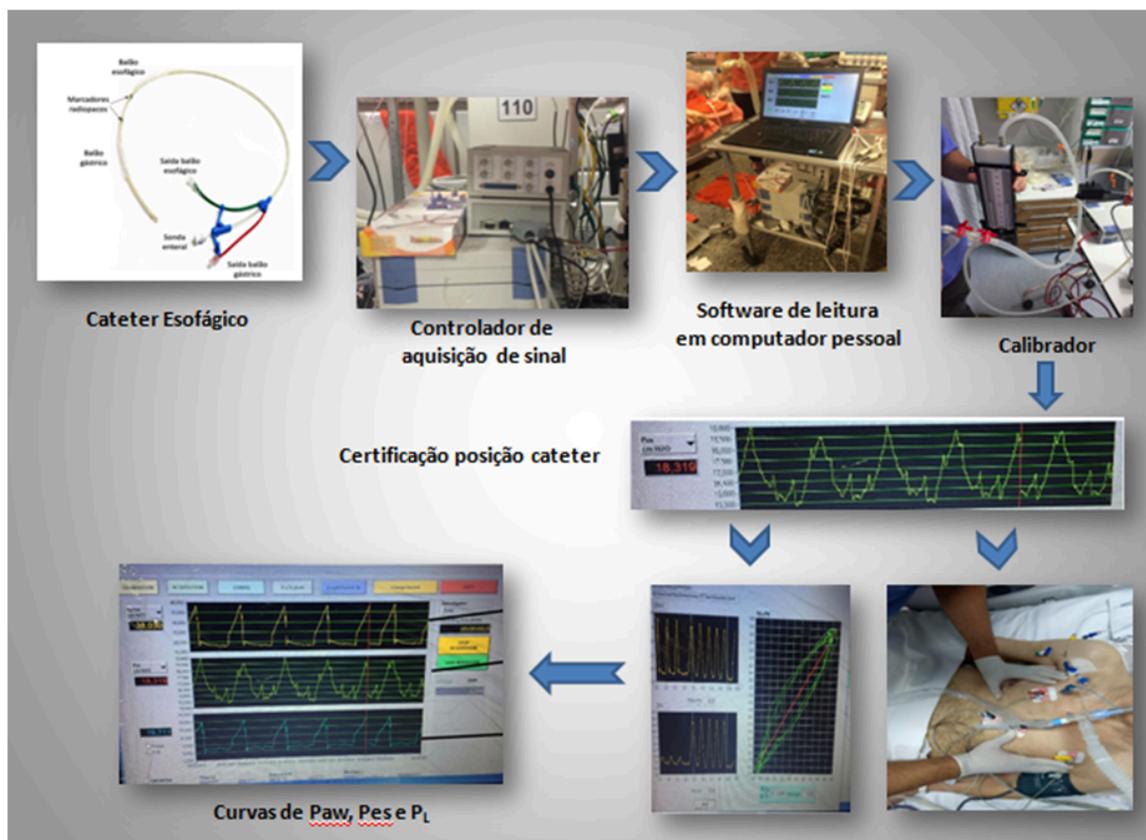


Figura 11: Resumo dos procedimentos da realizados para medição da pressão esofágica



Fonte: acervo do próprio autor

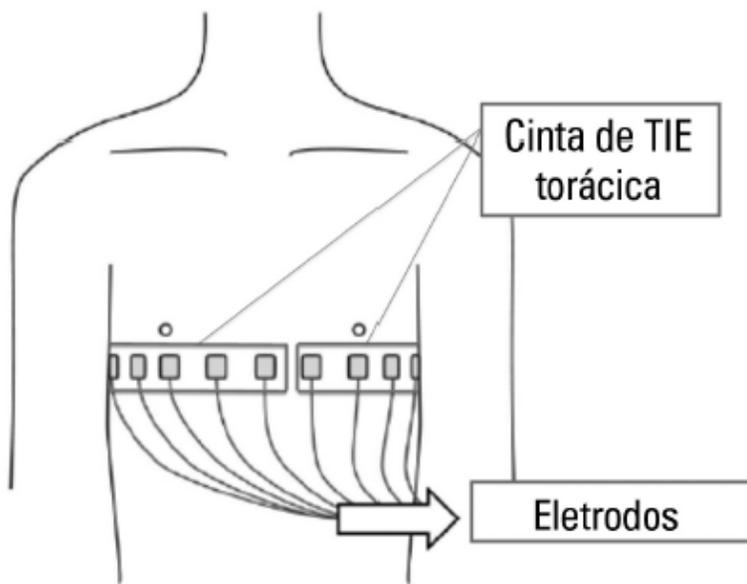
Após passagem do cateter esofágico e confirmada sua boa localização a titulação da PEEP era realizada. A PEEP titulada escolhida correspondia aquela que mantinha $P_{Lexp} \geq 0$ e ≤ 2 cmH₂O. O método utilizado para cálculo da P_L foi o método de medida direta descrito anteriormente por Talmor et al.⁽³³⁾. A P_{Linsp} não deveria ultrapassar 25 cmH₂O. Caso isso ocorresse diminuía-se o volume corrente até 4 ml/kg para garantir esses níveis.

4.4.2.4 Estratégia de titulação da PEEP pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE)

Para determinação da PEEP pela tomografia de impedância elétrica foi utilizado o aparelho Enlight® 1800 Timpel SA. Eletrodos integrados em uma cinta eram colocados ao redor

do tórax em seu plano transverso na altura do 5° a 6° espaço intercostal em um total de 32, conforme figura 12.

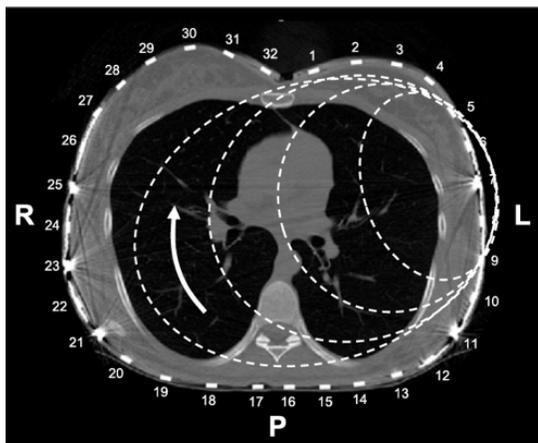
Figura 12: Eletrodos integrados em cinta torácica posicionados a redor do tórax



Fonte: Rosa et al Rev Bras Ter Intensiva 2015

A TIE calcula imagens tomográficas transversais do tórax usando a diferença de estruturas torácicas à passagem de corrente elétrica de baixa voltagem, aplicada por meio desses eletrodos ao redor da caixa torácica. Para adquirir os dados o tomógrafo realiza uma sequência de estimulação de corrente elétrica através de um grupo de eletrodos, enquanto a voltagem resultante é medida em outros eletrodos (Figura 13). As correntes elétricas são imperceptíveis e abaixo das normas de segurança para choque elétrico na superfície corporal

Figura 13: Estimulações de corrente elétrica através do grupo de eletrodos da cinta torácica



Fonte: Bachman et al Crit Care 2018

Para colocação dos eletrodos eram necessárias 2 pessoas. O paciente era colocado em decúbito lateral parcialmente exposto ao dorso, sendo colocado a primeira metade da cinta a partir da coluna dorsal. Movia-se o paciente para o lado oposto para colocação da outra metade a partir do mesmo ponto na coluna dorsal envolvendo todo o perímetro torácico até o encontro das cintas anteriormente no esterno segundo figura 14:

Figura 14: Colocação da cinta de eletrodos ao redor do tórax

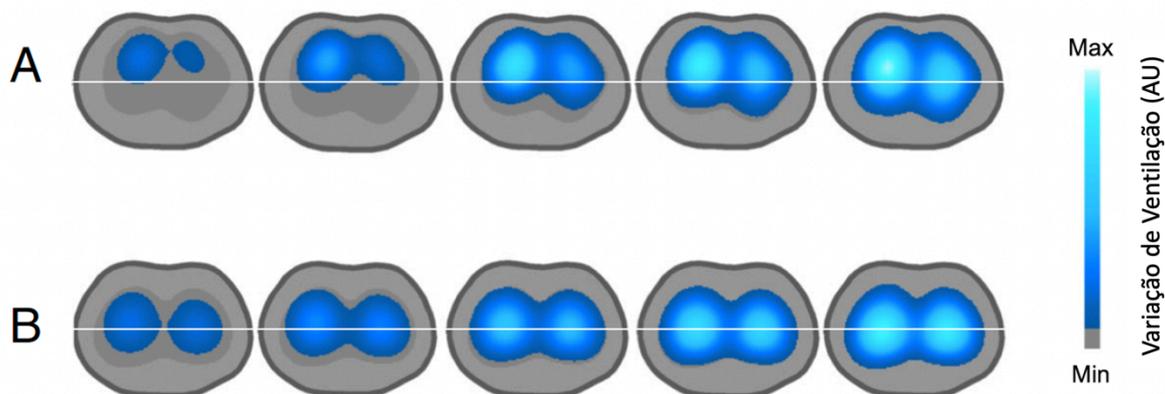


Fonte: acervo do próprio autor

Para melhorar o contato dos eletrodos com a pele era usado gel condutor. A qualidade do sinal dos eletrodos era monitorada individualmente pelo aparelho para garantir imagens de qualidade.

A imagem dinâmica do monitor (figura 15) mostra, em tempo real, a variação de ar local durante a ventilação. Onde houver variação de ar dentro dos alvéolos ocorrerá uma variação de cores na imagem gerada de acordo com uma escala que vai do azul escuro (menor aeração) até o azul claro (maior aeração). Imagens cinzas representam regiões nas quais não houve variação de aeração⁽⁸⁰⁾.

Figura 15: Imagem do monitor da variação de ar durante a ventilação variando das áreas menos ventiladas a esquerda para áreas mais ventiladas a direita

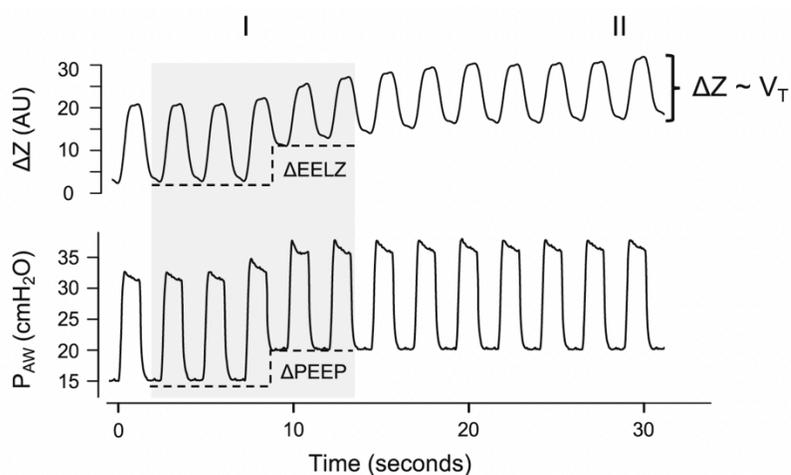


Fonte: Bachman Crit Care 2018

A análise da variação da impedância local (ΔZ) destas imagens pela TIE, de pixel a pixel, se correlaciona muito bem com a medida de volume corrente local (Figura 16)⁽⁸⁸⁾. Para cálculo da complacência dividimos esse volume corrente pela sua driving pressure correspondente que é a pressão inspiratória menos a pressão expiratória, em fluxo zero. O cálculo da complacência do pixel é igual ao $\Delta Z/P_{plat} - PEEP^{(31)}$. Durante a titulação da PEEP pode ocorrer melhora da hiperdistensão, e conseqüente aumento da complacência pulmonar em

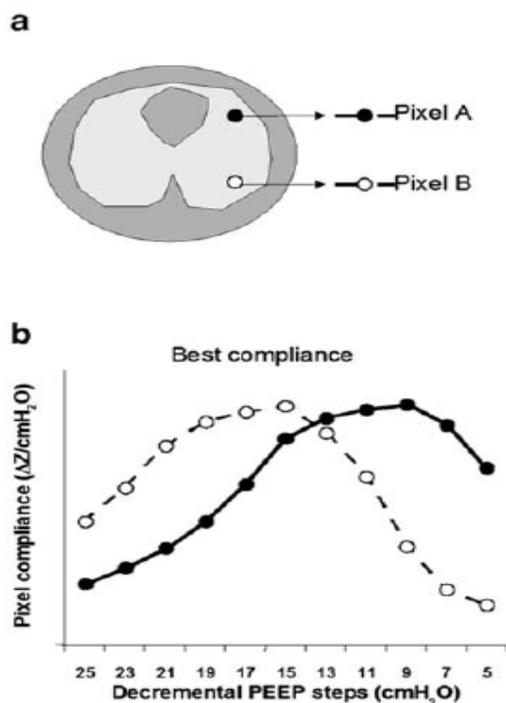
algumas regiões, e colapso progressivo em outras, com conseqüente diminuição da complacência pulmonar. A monitorização da complacência pulmonar geral, através dos diferentes níveis de PEEP, mede o resultado final dessas duas condições, que reflete a somatória desses fenômenos que ocorrem na totalidade do parênquima pulmonar. Ela é calculada a partir das mudanças de complacência de cada pixel em cada nível de PEEP (figura 17)⁽³¹⁾, resultando em medidas sequenciais da complacência regional do sistema respiratório (C_{rs})⁽⁸⁹⁾.

Figura 16: Variação da impedância local correspondendo ao volume corrente com o aumento da PEEP



Fonte: Bachman Crit Care 2018. $\Delta Z \sim TV$ =variação da impedância local que equivale ao volume corrente, $\Delta PEEP$ variação da PEEP, P_{aw} =pressão de via aérea

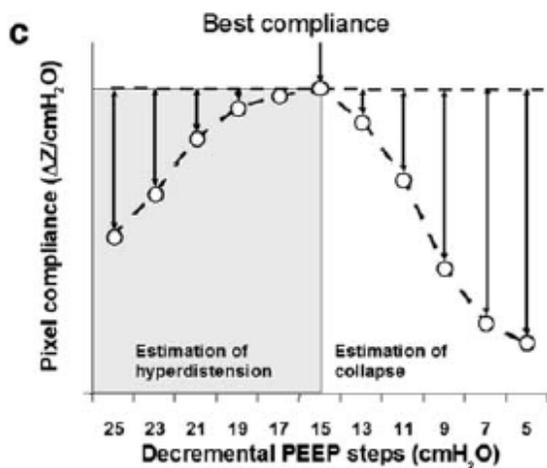
Figura 17: Mudança da complacência de cada pixel a partir da mudança da PEEP



Fonte: Costa et al ICM 2009

A partir da diminuição na complacência do pixel em relação à sua melhor complacência devida à redução do valor da PEEP, pode-se fazer inferências da quantidade de colapso alveolar. Durante a manobra de PEEP decremental, os altos níveis iniciais da PEEP levam à hiperdistensão pulmonar, a qual pode ser acessada pela porcentagem de diminuição da complacência do pixel em relação ao seu valor de pico medido em níveis menores da PEEP como mostrado na figura 18.

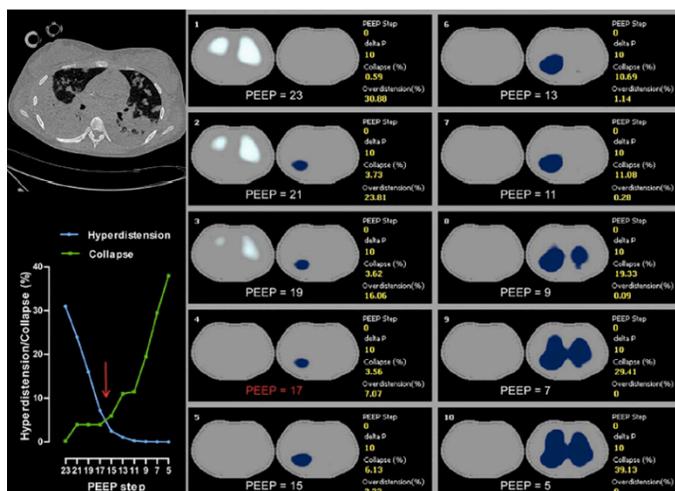
Figura 18: Diminuição da complacência do pixel em relação ao seu valor de pico com mudança da PEEP



Fonte: Costa et al ICM 2009

Dois parâmetros baseados na TIE foram calculados para determinar a PEEP titulada: porcentagem de colapso e hiperdistensão. A complacência regional foi calculada, em todos os pixels, nas regiões pulmonares em cada nível de PEEP. Sendo assim, as porcentagens acumuladas de colapso e hiperdistensão foram estimadas com base na diminuição da curva de complacência regional durante a titulação decremental da PEEP. O valor da PEEP titulada selecionado para os pacientes do grupo TIE foi o ponto de intersecção das curvas de colapso acumulado e porcentagens de hiperdistensão, proporcionando a melhor relação entre pulmão colapsado e hiperdistendido, de acordo com as recomendações já publicadas⁽⁸⁰⁾. Se o ponto de intersecção ocorresse entre dois passos de PEEP, a PEEP selecionada correspondia ao valor com menor colapso (Figura 19).

Figura 19: Exemplo de titulação da PEEP realizada com a TIE com o ponto de intersecção entre as curvas de colapso e hiperdistensão



Fonte:Frerichs et al Thorax 2017

Em caso de piora clínica com queda da SpO₂ abaixo de 90% com estabilidade hemodinâmica, nova manobra era realizada para retitular a PEEP.

A PEEP titulada do grupo o qual o paciente foi randomizado permanecia até o dia seguinte quando então era realizada novamente a titulação da PEEP, porém apenas pelo método ao qual o participante foi alocado e assim sucessivamente até o D3.(Figura 1) 2. Titulação da PEEP do dia 1 ao 3 (D1 a D3)

4.4.3 Titulação da PEEP do dia 1 ao dia 3 (D1 a D3)

Do dia 1 ao dia 3 após a randomização, a PEEP foi titulada diariamente apenas com o método designado aleatoriamente, conforme descrito acima, e mantida por 24 horas, exceto se houvesse piora respiratória com SpO₂ menor que 90%. Neste caso, a PEEP foi retitulada com o método atribuído na aleatorização.

Após a titulação da PEEP, em cada grupo, o paciente foi ventilado em volume controlado com 4 a 6 ml/kg de peso ideal, Pplat menor que 30 cmH₂O, FR adequada para manter pH maior que 7,30 podendo variar até 35 irpm, FiO₂ suficiente para manter SaO₂ periférica maior ou igual

a 90% por 24 horas quando nova titulação era realizada. A posição prona era realizada em todos pacientes com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 150 mmHg após titulação da PEEP, exceto naqueles com instabilidade hemodinâmica, suspeita de hipertensão intracraniana, hemoptise maciça, cirurgia traqueal ou facial recente⁽⁹⁰⁾. Todos os parâmetros da mecânica pulmonar, incluindo a complacência, foram medidos após 24 horas em posição supina, antes de ser feita nova titulação (Figura 1). A análise de gases sanguíneos foi coletada 1 hora após cada titulação.

A tabela 2 abaixo mostra um resumo das intervenções realizadas de acordo com o grupo:

Tabela 2: Resumo das intervenções de acordo com o grupo de randomização

Procedimento	TIE	Pressão Transpulmonar	Melhor complacência	Tabela PEEP/ FiO_2 baixa
Modo ventilatório	Volume Controlado	Volume Controlado	Volume controlado	Volume controlado
Meta de pressão de Pplat	$\text{Pplat} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$	$\text{Pplat} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$	$\text{Pplat} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$	$\text{Pplat} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$
Meta de volume corrente	4 – 6 ml/kg de peso corporal predito	4 – 6 ml/kg de peso corporal predito	4-6mL/kg de peso corporal predito	4-6mL/kg de peso corporal predito
Frequência respiratória e meta de pH	20-35/min, ajustada para obter $\text{pH} \geq 7,30$ se possível	20-35/min, ajustada para obter $\text{pH} \geq 7,30$ se possível	20-35/min, ajustada para obter $\text{pH} \geq 7,30$ se possível	20-35/min, ajustada para obter $\text{pH} \geq 7,30$ se possível
Relação I:E; Fluxo e Pausa Inspiratória	Entre 1:1 a 1:2; Fluxo 60 L/min; Pausa Inspiratória 0,5s	Entre 1:1 a 1:2; Fluxo 60 L/min; Pausa Inspiratória 0,5s	Entre 1:1 a 1:2; Fluxo 60 L/min; Pausa Inspiratória 0,5s	Entre 1:1 a 1:2; Fluxo 60 L/min; Pausa Inspiratória 0,5s
Metas de oxigenação				
PaO_2	60-80 mmHg	60-80 mmHg	60 – 80mmHg	60 – 80 mmHg
SpO_2	90 - 96%	90 - 96%	90 – 96%	90 – 96%
Ajuste da PEEP e FiO_2	PEEP titulada de acordo com a curva colapso/hiperinflação. FiO_2 titulada conforme metas de oxigenação	P_{Lexp} para manter entre 0 e 2 cmH_2O e FiO_2 titulada conforme metas de oxigenação	PEEP titulada de acordo com a melhor complacência em manobra de PEEP decrescentes. FiO_2 titulada conforme metas de oxigenação	Conforme tabela de combinações de PEEP e FiO_2 de PEEP baixa

Tabela 2: Continuação

Procedimento	TIE	Pressão Transpulmonar	Melhor complacência	Tabela PEEP/FiO ₂ baixa
Desmame	Após 24 horas com relação PaO ₂ /FiO ₂ igual ou maior que a do dia anterior, iniciado desmame da PEEP 2cmH ₂ O a cada 8 horas. Considerado ventilação em pressão de suporte após PEEP≤8cmH ₂ O. Teste de respiração espontânea em PSV com PS=6cmH ₂ O e PEEP=5cmH ₂ O. Encorajado uso de VNI profilática, imediatamente após extubação.	Após 24 horas com relação PaO ₂ /FiO ₂ igual ou maior que a do dia anterior, iniciado desmame da PEEP 2cmH ₂ O a cada 8 horas Desmame da PEEP de acordo com tabela de combinações P _{Lexp} e FiO ₂ . Considerada ventilação em pressão de suporte após PEEP≤8cmH ₂ O. Teste de respiração espontânea em PSV com PS=6cmH ₂ O e PEEP=5cmH ₂ O. Encorajado uso de VNI profilática, imediatamente após extubação	Após 24 horas com relação PaO ₂ /FiO ₂ igual ou maior que a do dia anterior, iniciado desmame da PEEP 2cmH ₂ O a cada 8 horas Desmame da PEEP de acordo com tabela de combinações PEEP e FiO ₂ . Considerada ventilação em pressão de suporte após PEEP≤8cmH ₂ O. Teste de respiração espontânea em PSV com PS=6cmH ₂ O e PEEP=5cmH ₂ O. Encorajado uso de VNI profilática, imediatamente após extubação.	Após 24 horas com relação PaO ₂ /FiO ₂ igual ou maior que a do dia anterior, iniciado desmame da PEEP 2cmH ₂ O a cada 8 horas. Considerado ventilação em pressão de suporte após PEEP≤8cmH ₂ O. Teste de respiração espontânea em PSV com PS=6cmH ₂ O e PEEP=5cmH ₂ O. Encorajado uso de VNI profilática, imediatamente após extubação.

PEEP: pressão expiratória no final da expiração; TIE: tomografia de impedância elétrica; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; VNI: ventilação não invasiva; PS: pressão de suporte; P_{Lexp}: pressão transpulmonar respiratória; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; cmH₂O: centímetros de água; L/min: litros/minutos; mmHg: milímetros de mercúrio; ml/kg: mililitros / kilo; Pplat= pressão de plateau; pH: potencial hidrogenado; I:E: relação inspiração e expiração; PaO₂: pressão parcial arterial de oxigênio. TIE-tomografia de impedância elétrica

4.5 Desmame

Caso ocorresse melhora clínica e da troca gasosa após 24 horas, o desmame da PEEP era realizado com diminuição de 2 cmH₂O, em intervalos de pelo menos 8 horas, até atingir 8 cmH₂O ou menos, quando então se reduzia a sedação e se tentava respiração espontânea com pressão de suporte. O paciente era considerado desmamado caso tivesse

sucesso no teste de respiração espontânea (TRE) de 30 minutos em Pressão de Suporte de 6 cmH₂O, FiO₂ 40% e PEEP 5 cmH₂O. Caso durante os 30 minutos houvesse queda da SpO₂ menor que 90%, hipotensão pressão arterial média menor que 65 mmHg, taquicardia com frequência cardíaca maior que 120 batimentos por minutos e frequência respiratória maior que 35 incursões respiratórias por minuto; havia interrupção do teste de respiração espontânea considerando-se que houve falha no teste. A extubação ocorria se o paciente tolerasse os 30 minutos de TRE sem apresentar nenhum critério de falha mencionado acima. Ventilação Não Invasiva era administrada como profilático para falha de extubação em todos pacientes.

4.6 Terapia de Resgate

A terapia de resgate para hipoxemia refratária foi a utilização de posição prona, a qual foi considerada a critério da equipe médica assistente em todos os pacientes cuja relação PaO₂/FiO₂ estivesse abaixo de 150, conforme descrito na literatura(90). A definição de hipoxemia refratária foi PaO₂ menor que 55mmHg ou SaO₂ menor que 88% com FiO₂ 100%.

Meta: pH arterial entre 7,30 a 7,45

- Se pH maior que 7,45: reduzir a FR
- Se pH entre 7,15 e 7,30:

PaCO₂ menor ou igual 40 mmHg: considerar administrar bicarbonato de sódio e abordar a causa da acidose metabólica (por exemplo: insuficiência renal com necessidade de diálise)

PaCO₂ maior que 40 mmHg: controle temperatura corpórea (menor ou igual a 37 graus), aumentar FR progressivamente até o máximo de 35.

- Se pH menor que 7,15

PaCO₂ menor ou igual 40 mmHg: considerar administrar bicarbonato de sódio e abordar causa de acidose metabólica.

PaCO₂ maior que 40 mmHg = controle de temperatura corpórea, aumentar a FR até 35.

Se continuar com pH menor que 7,15: aumentar V_T para 7 ml/kg de peso predito.

Se continuar com pH menor que 7,15: aumentar V_T para 8 ml/kg.

4.7 Cegamento

Por se tratar de uma intervenção não farmacológica, o fechamento da equipe de saúde assistente foi impraticável. O cegamento em relação à identidade dos tratamentos também não ocorreu para os avaliadores de desfecho.

4.8 Desfechos

4.8.1 Desfecho Primário

- Média da complacência estática do sistema respiratório no D0 ao D3 após randomização

4.8.2 Desfecho Secundário

- Correlação dos valores de PEEP titulada entre os 4 métodos

Correlação dos valores de complacência do sistema respiratória entre os 4 métodos 4.8.3

Desfechos exploratórios

- Dias livres de Ventilação mecânica em 28 dias.

- Tempo de utilização de sedativos endovenosos.
- Tempo de uso de bloqueadores neuromusculares.
- Tempo de uso de vasopressor.
- Tempo de uso de corticosteróides.
- Tempo de internação hospitalar e na UTI.
- Uso de posição prona.
- Mortalidade em 28 dias
- Correlação dos valores de driving pressure de via aérea ($DP_{\text{via aérea}}$) e *driving pressure transpulmonar* (DP_L)

4.8.4 Desfecho de Segurança

- Barotrauma (qualquer pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo após randomização) em 7 dias

A definição individualizada de cada desfecho está na tabela 3.

Tabela 3: Definição dos desfechos coletados

Desfechos		
	Descrição do desfecho	Medida da variável
Primário	Média da complacência estática do sistema respiratório no D0 ao D3 pós randomização	Variável contínua medida diariamente desde o dia da randomização (D0) até o terceiro dia de ventilação mecânica (D3). Essa medida era na tela do ventilador mecânico após pausa de 2 segundos calculada pela divisão do volume corrente pela diferença da Pplat menos a PEEP
Secundário	1. Correlação dos valores de PEEP titulada	PEEP coletada como variável contínua para cálculo da correlação entre todos os 4 métodos

Tabela 3: continuação

Desfechos		
Exploratórios	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dias livres de ventilação mecânica 2. Tempo de sedativos endovenosos 3. Tempo de uso de bloqueadores neuromusculares 4. Tempo de uso de vasopressor 5. Tempo de uso de corticosteróides 6. Tempo de internação hospital 7. Tempo de internação na UTI 8. Mortalidade na UTI em 28 dias 9. Correlação entre DP via aérea e DP transpulmonar 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contínua: Dias livres de ventilação dentro de 28 dias a partir da randomização ou até a alta hospitalar, medidos da seguinte forma: D = zero (se o paciente falecer dentro de 28 dias no hospital ou permanecer em suporte respiratório com ventilação mecânica \geq 28 dias) D = 28 - x (se o paciente tiver alta hospitalar em < 28 dias, onde x representa o número de dias com ventilação mecânica durante a internação) O número de dias em ventilação mecânica será contado como todos os dias em que o paciente passou pelo menos 12 horas em ventilação mecânica. Caso haja interrupção da ventilação mecânica seguida de reinício em até 48h (falha de extubação), todo o período será computado como um único período. Para pacientes traqueostomizados o mesmo critério é válido. Um dia de ventilação é computado sempre que o paciente persiste mais de 12h ventilado 2. Contínua: Número de dias em que o paciente estava em uso de sedo analgesia endovenosa

		<p>na primeira visita pela manhã ou que estava sem essas medicações, mas foram reiniciadas no decorrer de 24 horas</p> <p>3. Contínua: Número de dias em que o paciente estava em uso contínuo de bloqueadores neuromusculares por via endovenosa na primeira visita pela manhã ou que estava sem essa medicação, mas foi reiniciado no decorrer de 24 horas</p> <p>4. Contínua: Número de dias em que o paciente estava em uso de qualquer vasopressor na primeira visita pela manhã ou que estava sem essa medicação, mas foi reiniciado no decorrer de 24 horas</p> <p>5. Contínua: Número de dias em que o paciente estava em uso de corticosteróide na primeira visita pela manhã ou que estava sem essa medicação, mas foi reiniciado no decorrer de 24 horas</p> <p>6. Contínua: número de dias desde a entrada no hospital até sua alta. Não inclui número de dias da reinternação hospitalar que tenha ocorrido com mais de 24 horas.</p> <p>7. Contínua: número de dias desde a entrada na UTI até</p>
--	--	--

		<p>sua alta. Não inclui o número de dias da reinternação na UTI que tenha ocorrido com mais de 24 horas.</p> <p>8. Binário medido no D28 após randomização ou na data de alta/óbito da UTI que ocorra antes de 28 dias.</p> <p>9. $DP_{\text{via aérea}}$ e DP_L medida como variáveis contínuas para cálculo da correlação entre elas</p>
Desfechos de segurança	1. Barotrauma	1. Binário: presença ou não de pneumotórax, pneumomediastino e enfisema subcutâneo em 7 dias.

UTI: unidade de terapia intensiva; PEEP: pressão expiratória no final da expiração

4.8.5 Variáveis e visitas do estudo coletadas

A tabela 4 resume as variáveis coletas e visitas do estudo realizadas de acordo com o tempo desde o baseline até 28 dias após a randomização (D28).

Tabela 4: Linha do tempo das avaliações do estudo e as variáveis coletadas

Variáveis	Avaliações no tempo							
	D ₋₁	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	Alta UTI	Alta Hospitalar	28 dias
Critérios de definição SDR	X							
TCLE		X						
Data Nascimento		X						
Sexo		X						
Peso Predito		X						
Altura		X						
SAPS 3		X						
Causa da SDR		X						

Tabela 4: continuação

Variáveis	Avaliações no tempo							
	D ₋₁	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	Alta UTI	Alta Hospitalar	28 dias
Tempo entre intubação e randomização		X						
Modo Ventilatório	X	X	X	X	X			
Volume corrente	X	X	X	X	X			
Pressão de plateau		X	X	X	X			
Frequência Respiratória	X	X	X	X	X			
<i>Driving Pressure</i>		X	X	X	X			
<i>Driving Pressure transpulmonar</i>		X	X	X	X			
PEEP	X	X	X	X	X			
FiO ₂	X	X	X	X	X			
C _{sr}		X	X	X	X			
P _{Linsp}		X	X	X	X			
P _{Lexp}		X	X	X	X			
% colapso		X	X	X	X			
% hiperinsuflação		X	X	X	X			
pH	X	X	X	X	X			
PaO ₂	X	X	X	X	X			
PaCO ₂	X	X	X	X	X			
PaO ₂ /FiO ₂	X	X	X	X	X			
Tempo de uso bloqueador neuromuscular (dias)								X
Tempo de uso de vasopressores								X
Tempo de sedativos								X
Tempo VM								X
Tempo de uso corticóide								X
Prona		X	X	X	X			
Tempo de internação UTI						X		
Tempo internação hospitalar							X	
Barotrauma		X	X	X	X			
Morte								X

SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; SAPS 3: simplified acute physiologic score 3; PEEP: positive end expiratory pressure; FiO₂: fração inspirada de Oxigênio; C_{rs}: complacência do sistema respiratório; P_{Linsp}: pressão transpulmonar inspiratória; P_{Lexp}: pressão transpulmonar expiratória; pH: potencial hidrogenado; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico arterial; PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva

4.9 Considerações Estatísticas

O tamanho amostral calculado foi de 15 pacientes em cada grupo totalizando 60 pacientes na amostra final com erro alfa de 5%, poder de 80% para detectar diferença de complacência de 5 ml/cmH₂O entre os grupos, considerando desvio padrão de 8 ml/cmH₂O e correlação 0,8 de Pearson entre a complacência de base e a complacência média dos dias zero a três.

O resultado do valor da PEEP titulada no D₀ (logo após a randomização), bem como a complacência do sistema respiratório referente a esse valor de PEEP titulada no D0 foi comparado por pares entre os quatro métodos de titulação, usando o coeficiente r de Pearson e a concordância entre eles foi avaliada usando método de Bland-Altman traçando a média das duas medidas contra sua diferença e limites de concordância de 95%. Também foi realizada a correlação e a concordância dos valores de driving pressure medida na via aérea e *driving pressure* transpulmonar no D0.

Variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão e comparadas entre os grupos usando Teste de Kruskal-Wallis ou Mann Whitney Wilcoxon. As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas e comparadas em cada ponto de tempo usando o teste exato de Fisher.

Foram avaliados os efeitos do método de titulação da PEEP no desfecho primário (C_{sr} do D₀ ao D₃) usando um modelo de regressão linear misto com a complacência no D0 a D3 como variável resposta, paciente como efeito randômico, grupo de tratamento como efeito fixo ajustado pela complacência de base. Para uma análise de sensibilidade post hoc, foi realizado o mesmo modelo misto anterior, porém com interação entre o grupo e o dia como termos fixos para avaliar se o grupo e o dia juntos poderiam ter influência na complacência no D0 ao D3. Resultados para os modelos foram apresentados como diferenças absolutas, 95% de intervalo de confiança (IC) e valores de p. Não houve ajuste de valores de p para comparações múltiplas. O nível de significância foi de 0,05. Não ocorreram análises interinas. Todas as análises foram executadas usando o software R.

4.10 Aspectos Éticos e de Boas Práticas Clínicas

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

- Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996 e complementares do CNS/MS
- Declaração de Helsinque e todas as suas revisões e alterações,
- Documento de Las Américas.

4.10.1 Aprovação do Estudo

Antes de iniciar o estudo, o investigador encaminhou uma cópia do protocolo, do termo de consentimento livre e esclarecido e demais declarações solicitadas, ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria do Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC) com número 2.453.485 e CAAE 73057317.8.1001.0115. Registro no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) RBR-9b7jbxm.

4.10.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Foi solicitado consentimento por escrito ao representante legal dos pacientes elegíveis devido às suas condições clínicas que não permitiram a obtenção direta do mesmo (ventilação mecânica e sedação). A solicitação do consentimento e as informações pertinentes ao estudo fornecidas ao representante legal foram conduzidas pelo investigador principal ou pelo assistente de pesquisa do estudo. O representante legal e o profissional de pesquisa designado para a obtenção do consentimento assinalaram a data de obtenção e assinaram as duas vias do TCLE, sendo que uma via foi entregue ao representante legal e a outra via foi arquivada com os demais documentos do estudo. Foi claramente exposto aos representantes legais que a participação dos

mesmos seria voluntária, podendo retirar-se do estudo a qualquer momento, sem nenhuma implicação na qualidade e conduta do tratamento médico subsequente.

4.10.3 Critérios para Retirada de Pacientes do Estudo

A retirada de paciente do estudo ocorreria apenas nos casos de retirada do consentimento por parte do paciente, do representante legal ou do médico do paciente. O tratamento deveria ser interrompido no caso de o paciente apresentar instabilidade hemodinâmica ou dessaturação importante $<88\%$ que contra-indicasse a continuação do uso de altos níveis de PEEP. As medidas necessárias para tratamento de instabilidade hemodinâmica e eventos adversos provocados pelo possível uso de altos níveis de PEEP foram implementadas conforme considerado adequado pela equipe médica assistente. No entanto, o seguimento do paciente no estudo prosseguiria normalmente, ou seja, o paciente não seria excluído do seguimento ou das análises.

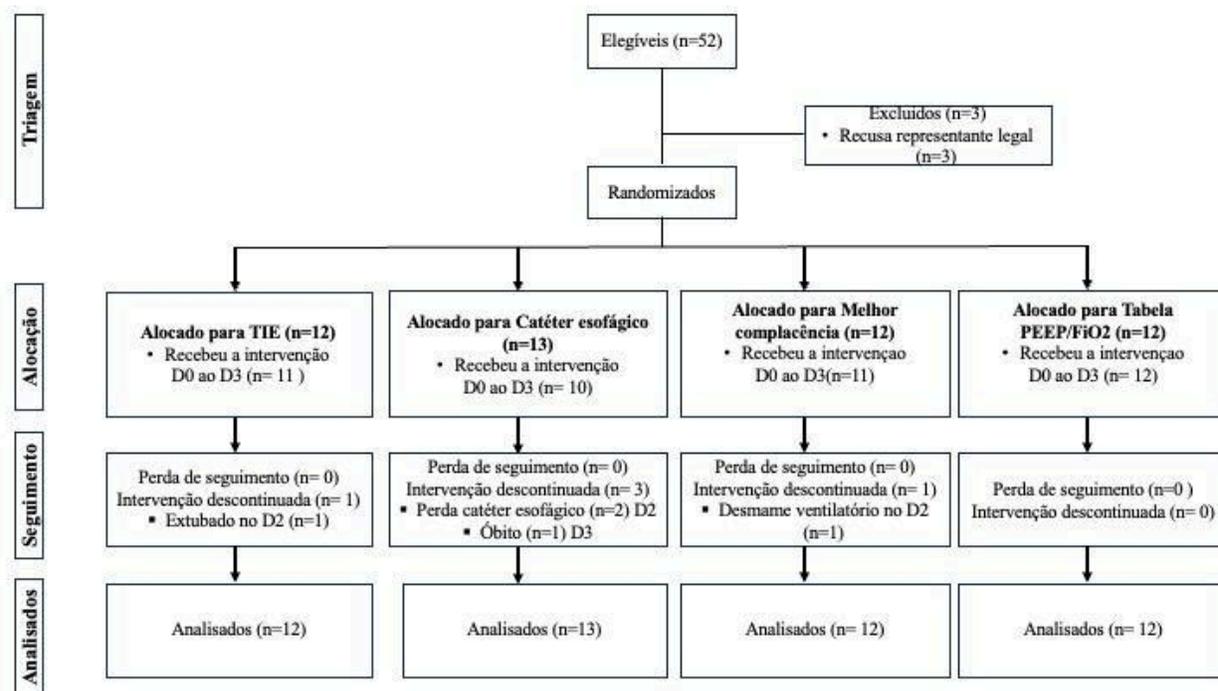
4.10.4 Confidencialidade dos Dados

Os dados de identificação do paciente foram obliterados. A coleta de dados foi realizada em formulário específico de papel identificando o paciente por um número correspondente. Os dados obtidos do prontuário médico foram mantidos em caráter confidencial no centro investigador, em armários com acesso restrito e a garantia de anonimato de todos os dados.

5 RESULTADOS

Durante o período de abril de 2018 a maio de 2021, 52 pacientes com diagnóstico de SDRA foram triados na UTI do Hospital Nereu Ramos em Florianópolis. Para 3 desses pacientes houve recusa do representante legal em participar do estudo. Sendo assim, 49 pacientes foram randomizados para os quatro grupos de tratamento: 12 para o grupo de titulação da PEEP por TIE, 13 para o grupo da pressão transpulmonar, 12 para o grupo de titulação da PEEP por melhor complacência e 12 foram randomizados para o grupo da tabela de PEEP/FiO₂. Todos os pacientes randomizados foram seguidos por 28 dias e incluídos na análise final (Figura 20). O estudo parou antes de atingir o tamanho de amostra previsto por baixo recrutamento e limitação do financiamento.

Figura 20: Fluxo dos participantes no estudo



Fonte: acervo do próprio autor

As características demográficas entre os grupos são mostradas na tabela 5 e estão adequadamente balanceadas. A mediana de idade foi de 47 anos [IQ 38-55], com mediana do

Simplified Acute Physiologic Score 3 (SAPS-3) de 48 pontos [IQ 43-54], 59% foram homens. A principal comorbidade foi ser portador de vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 35%, seguido de 22% de obesos e 20% de hipertensos. Todos os 49 pacientes tinham SDRA de origem pulmonar, por pneumonia comunitária grave, sendo 16% confirmados como casos de COVID-19.

As características gasimétricas e de mecânica respiratória também estão adequadamente distribuídas entre os grupos, conforme tabela 5 e 6. Dos 49 participantes, 15 tinham critérios de SDRA leve, 25 moderada e 9 grave. A mediana da relação PaO_2/FiO_2 foi de 172 mmHg [IQ 117 - 203], PEEP de 10 cmH₂O [IQ 10 - 14], Csr de 25 ml/cmH₂O [IQ 22 - 32], P_{Lins} de 13.2 cmH₂O [IQ 10.2 - 15.9] e P_{Lexp} de 0.8 cmH₂O [IQ -1.2 - 2.6] nos dados de base. A mediana desses valores individualizados por grupo no baseline e durante os 3 dias de intervenção são especificadas na tabela 6.

Tabela 5: Características demográficas da população do estudo

Variáveis	TIE (n=12)	Pressão Transpulmonar (n=13)	Melhor Complacência (n=12)	Tabela PEEP/ FiO_2 (n=12)	Total (n=49)
Sexo; n/N (%)					
Feminino	5/12 (42)	7/13 (54)	3/12 (25)	5/12 (42)	20/49 (41)
Masculino	7/12 (58)	6/13 (46)	9/12 (75)	7/12 (58)	29/49 (59)
Idade; mediana [IQ]	50 [45-64]	47 [42-55]	44 [32-49]	42 [32-56]	47 [38-55]
Comorbidades; n/N (%)					
HIV	3/12 (25)	2/13 (15)	7/12 (58)	5/12 (42)	17/49 (35)
Obesidade	4/12 (33)	3/13 (23)	2/12 (17)	2/12 (17)	11/49 (22)
HAS	5/12 (42)	1/13 (8)	1/12 (8)	3/12 (25)	10/49 (20)
Diabetes	3/12 (25)	1/13 (8)	2/12 (17)	2/12 (17)	8/49 (16)
IRC	0/12 (0)	1/13 (8)	0/12 (0)	0/12 (0)	1/49 (2)
DPOC	1/12 (8)	0/13 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	1/49 (2)
Outros	4/12 (33)	6/13 (46)	2/12 (17)	5/12 (42)	17/49 (35)

SDRA Pulmonar; n/N (%)	12/12 (100)	13/13 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	49/49 (100)
Pneumonia Comunitária	8/12 (67)	7/13 (54)	8/12 (67)	6/12 (50)	29/49 (59)
Covid 19	3/12 (25)	2/13 (15)	2/12 (17)	1/12 (8)	8/49 (16)
H1N1	0/12 (0)	2/13 (15)	0/12 (0)	2/12 (17)	4/49 (8)
Influenza A	0/12 (0)	0/13 (0)	1/12 (8)	1/12 (8)	2/49 (4)
Broncoaspiração	0/12 (0)	1/13 (8)	0/12 (0)	1/12 (8)	2/49 (4)

PEEP = positive end expiratory pressure, Csr=complacência sistema respiratório, VC = volume corrente, PF=PaO₂/FiO₂, SAPS 3 = Simplified Acute Physiology Score, FiO₂=Fração inspirada de Oxigênio, DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica, HIV=Human Immunodeficiency Virus, HAS=Hipertensão arterial sistêmica, IRC=Insuficiência renal crônica, SDR=Síndrome do desconforto respiratório agudo. n/N=número do grupo/número total; PLinsp=pressão transpulmonar inspiratória; PLexp=pressão transpulmonar expiratória, TIE: tomografia de impedância elétrica

Tabela 6: Características gasimétricas e de mecânica pulmonar de base e em 3 dias

Variáveis	Período	TIE (n=12)	Pressão Transpulmonar (n=13)	Melhor Complacência (n=12)	Tabela PEEP/FiO ₂ (n=12)	Total (n=49)
PEEP ; mediana [IQ] (n)	Baseline	12 [10-14] (n=12)	10 [10-14] (n=13)	11 [10-15] (n=12)	10 [10-11] (n=12)	10 [10-14] (n=49)
	D0 a D3	10 [9 - 14] (n=12)	11 [10-13] (n=13)	10 [9-12] (n=12)	10 [9-11] (n=12)	11 [9- 13] (n=49)
C_{rs}; mediana [IQ] (n)	Baseline	26 [25-33] (n=12)	22 [17-25] (n=13)	25 [21-29] (n=12)	26 [23-33] (n=12)	25 [22-32] (n=49)
	D0 a D3	29 [24-33] (n=12)	25 [19-33] (n=13)	27 [24-34] (n=12)	27 [25- 38] (n=12)	27 [23-35] (n=49)
Pplat; mediana [IQ] (n)	Baseline	25 [23-29] (n=12)	27 [26-30] (n=13)	29 [26-30] (n=12)	24 [23-27] (n=12)	26 [23-30] (n=49)
	D0 a D3	24 [22-28] (n=12)	26 [24-29] (n=13)	26 [24-28] (n=12)	23 [21-26] (n=12)	25 [22- 27] (n=49)
DP ; mediana [IQ] (n)	Baseline	13 [11-14] (n=12)	16 [15-18] (n=13)	15 [12-19] (n=12)	13 [12-16] (n=12)	14 [12-16] (n=49)
	D0 a D3	13 [13-14] (n=12)	13 [12-17] (n=13)	13 [12-16] (n=12)	13 [12-16] (n=12)	13 [12-16] (n=49)

P_{Linsp}; mediana [IQ] (n)	Baseline	13 [9.1-15] (n=10)	15.1 [13.6-16.1] (n=11)	11.9 [10.4-16] (n=9)	10.4 [8.1-14.2] (n=12)	13.2 [10.2-15.9] (n=42)
	D0 a D3	12 [8.8-13.8] (n=12)	12.3 [11.9-14] (n=13)	10.5 [8.4-14.4] (n=12)	10 [8.7-12.6] (n=12)	11.9 [9-14] (n=49)
P_{Lexp}; mediana [IQ] (n)	Baseline	0.4 [-1.9-1.9] (n=10)	1 [0.3-2.6] (n=11)	1.8 [-0.5-3.9] (n=9)	-0.2 [-3.3-1.0] (n=12)	0.8 [-1.2-2.6] (n=42)
	D0 a D3	0.4 [-1.4-2.6] (n=12)	1.2 [0.6- 2.9] (n=13)	-0.5 [-2.6-1.7] (n=12)	-1.1 [-1.9-0.3] (n=12)	0.3 [-1.4-2.3] (n=49)
pH; mediana [IQ] (n)	Baseline	7.24 [7.16-7.27] (n=12)	7.3 [7.26-7.31] (n=12)	7.38 [7.25-7.41] (n=12)	7.29 [7.23-7.33] (n=12)	7.28 [7.22-7.35] (n=48)
	D0 a D3	7.29 [7.21-7.33] (n=12)	7.31 [7.30-7.39] (n=13)	7.39 [7.33-7.41] (n=12)	7.36 [7.23-7.41] (n=12)	7.33 [7.28-7.4] (n=49)
PaO₂; mediana [IQ] (n)	Baseline	86 [71-148] (n=11)	106 [89-119] (n=12)	112 [101-156] (n=12)	117 [108-139] (n=12)	113 [90-144] (n=47)
	D0 a D3	105 [94-116] (n=12)	115 [88-121] (n=13)	126 [108-140] (n=12)	109 [107- 129] (n=12)	111 [93- 131] (n=49)

Tabela 6: continuação

Variáveis	Período	TIE (n=12)	Pressão Transpulmonar (n=13)	Melhor Complacência (n=12)	Tabela PEEP/FiO ₂ (n=12)	Total (n=49)
PaCO ₂ ; mediana [IQ] (n)	Baseline	52 [48-57] (n=11)	58 [50-62] (n=12)	50 [45-59] (n=12)	46.5 [42.5-51] (n=12)	51 [45-60] (n=47)
	D0 a D3	58 [53-64] (n=12)	60 [57-69] (n=13)	53.33 [46-60] (n=12)	51 [48-54] (n=12)	56 [51-63] (n=49)
PaO ₂ /FiO ₂ ; mediana [IQ] (n)	Baseline	129 [77-183] (n=12)	165 [105-196] (n=13)	190 [152-211] (n=12)	192 [169-219] (n=12)	172 [117-203] (n=49)
	D0 a D3	211 [151-242] (n=12)	189 [163-236] (n=13)	259 [239-267] (n=12)	232 [183-244] (n=12)	226 [176-252] (n=49)

IQ = intervalo interquartil, PEEP = positive end expiratory pressure, Csr=complacência sistema respiratório, PF=PaO₂/FiO₂, FiO₂=Fração inspirada de Oxigênio, n/N=número do grupo/número total; PLinsp=pressão transpulmonar inspiratória; PLExp=pressão transpulmonar expiratória; PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico arterial; pH: potencial hidrogeniônico; DP: driving pressure; Pplat: pressão de plateau; TIE: tomografia de impedância elétrica

5.1 Desfecho primário

A complacência média do sistema respiratório no D0 foi de 29,5 (8,9) ml/cmH₂O no grupo TIE, 24,9 (7,3) ml/cmH₂O no grupo pressão transpulmonar, 30,0 (12,6) ml/cmH₂O no grupo melhor complacência e 29,9 (7,6) ml/cmH₂O no Grupo tabela PEEP/FIO₂. Todos os métodos levaram ao aumento da Crs média em relação ao valor basal (Figura 21).

A diferença de complacência média do sistema respiratório do D0 ao D3 em comparação com o grupo controle da tabela PEEP/FiO₂ foi de 0,03 ml/cmH₂O (IC 95% de -2,74 a 2,8; p=0,98) no grupo de titulação da PEEP pela TIE; 1,9 ml/cmH₂O (IC 95% -0,98 a 4,78; p=0,20) no grupo de titulação pela pressão transpulmonar e 1,42 ml/cmH₂O (IC 95% de -1,35 a 4,19; p=0,32) no grupo da titulação pelo método da melhor complacência. Não houve diferença significativa entre os métodos de titulação da PEEP em relação a complacência média do sistema respiratório do D0 ao D3 (tabela 7). O grupo tratado com otimização da pressão transpulmonar comparado ao grupo da tabela foi o que ganhou maior complacência do D0 ao D3, entre os grupos de tratamento, porém, ao ajustar o modelo para a complacência de base, isso não foi significativo (Figura 21). A **complacência de base** teve uma forte associação com a complacência média nos três primeiros dias, com um coeficiente β estimado de 1,05 ml/cmH₂O

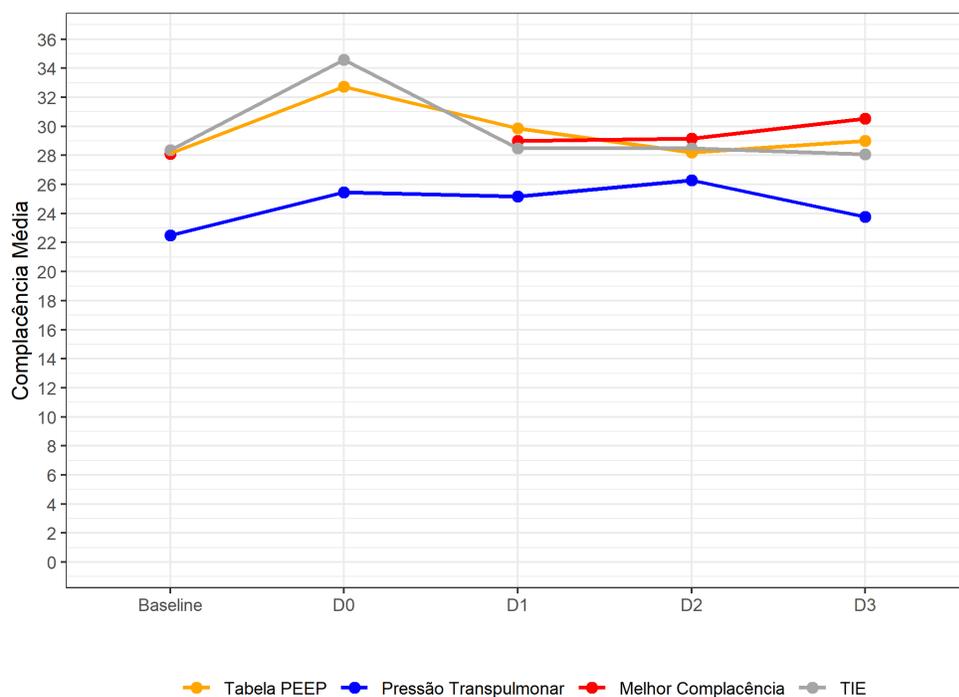
(IC 95% de 0,93 a 1,16; $p < 0,01$ (Figura 22). Especificamente, para cada aumento de 1 ml/cmH₂O na complacência de base, espera-se um aumento de 1,05 ml/cmH₂O na complacência média do D0 ao D3 de ventilação mecânica.

Tabela 7: Desfecho primário: resultado da regressão linear múltipla indicando diferenças na complacência estática média do sistema respiratório do D0 ao D3 entre os diferentes grupos em comparação ao grupo controle da tabela PEEP/FiO₂ com ajuste para complacência de base

	Estimativa	Limite inferior IC 95%	Limite superior IC 95%	p-valor
(Intercepto)	0,53	-3,29	4,35	0,22
grupo (TIE)	0,03	-2,74	2,8	0,98
grupo(Pressão transpulmonar)	1,90	-0,98	4,78	0,20
grupo (Melhor complacência)	1,42	-1,35	4,19	0,31
Complacência base	1,05	0,93	1,16	< 0,01

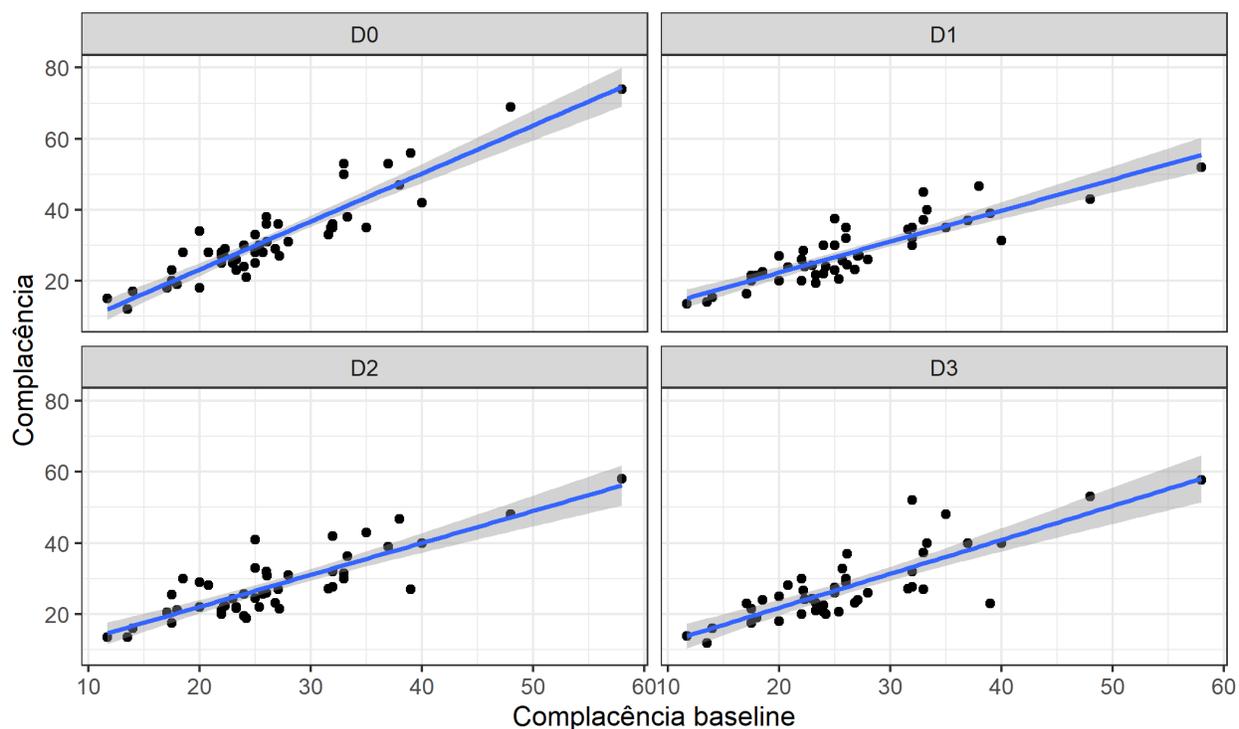
Abreviações: TIE=tomografia de impedância elétrica, IC 95%= intervalo de confiança 95%

Figura 21: Evolução da média de complacência ao longo do tempo por grupo



Unidade de Complacência em ml/cmH₂O

Figura 22: Evolução da complacência do D0 ao D3 a partir da complacência de base



Fonte: acervo do próprio autor

Fazendo **análise de sensibilidade** para o desfecho primário com os resultados da regressão linear com efeito misto considerando o paciente como efeito aleatório e interação entre grupo de randomização e o dia (tratamento e tempo) como efeito fixo, vemos que não houve diferença significativa entre os 3 métodos de titulação da PEEP (TIE, Pressão transpulmonar e Melhor complacência) no ganho de complacência pulmonar nos 3 dias comparado ao método controle (tabela PEEP/FiO₂) como é mostrado na tabela 8. Contudo, observamos a mesma associação significativa da complacência de base sobre a complacência média do D0 ao D3 de titulação da PEEP com coeficiente estimado de 1,04 ml/cmH₂O (IC 95% 0,92 a 1,16 com $p < 0,01$).

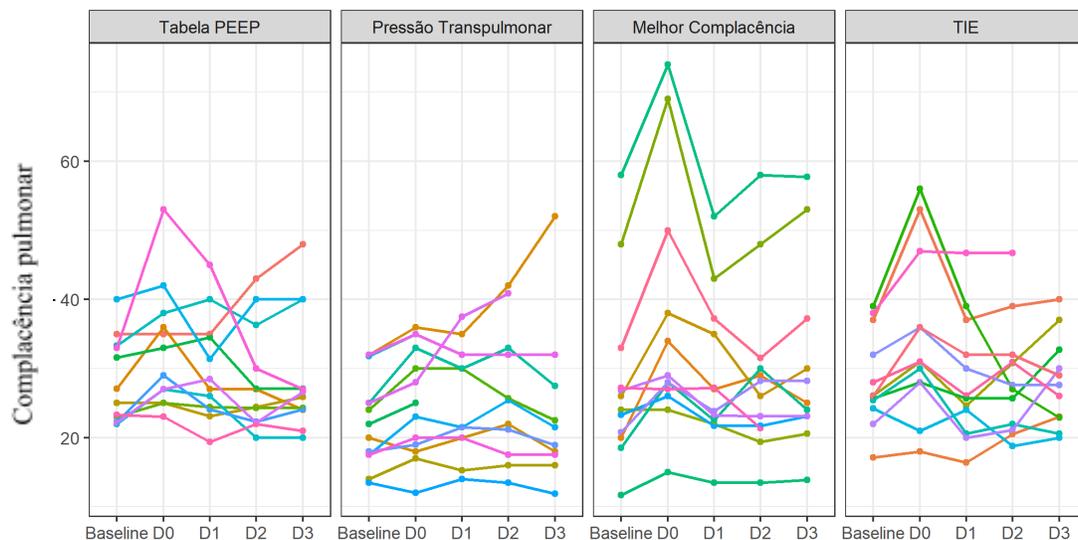
Tabela 8: Análise de sensibilidade do desfecho primário: regressão linear de efeito misto ajustado complacência de base com interação entre o grupo de randomização e o dia (D0 ao D3)

	Estimativa	Limite inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p-valor
(Intercepto)	2,5	-1,73	6,73	0,26
grupo TIE	0,52	-3,28	4,31	0,79
grupo Pressão transpulmonar	-0,16	-3,98	3,66	0,93
grupo Melhor complacência	2,45	-1,35	6,24	0,21
Dia (numérico)	-1,29	-2,49	-0,09	0,04
Complacência base	1,04	0,92	1,16	< 0,01
grupo TIE (dia numérico)	-0,36	-2,07	1,36	0,69
grupo Pressão transpulmonar(dia numérico)	1,38	-0,35	3,11	0,13
grupo Melhor complacência (dia numérico)	-0,74	-2,45	0,98	0,41

TIE=tomografia de impedância elétrica, IC=intervalo de confiança 95%

A complacência individual em cada grupo de tratamento foi muito variável do D0 ao D3 como mostra a Figura 23.

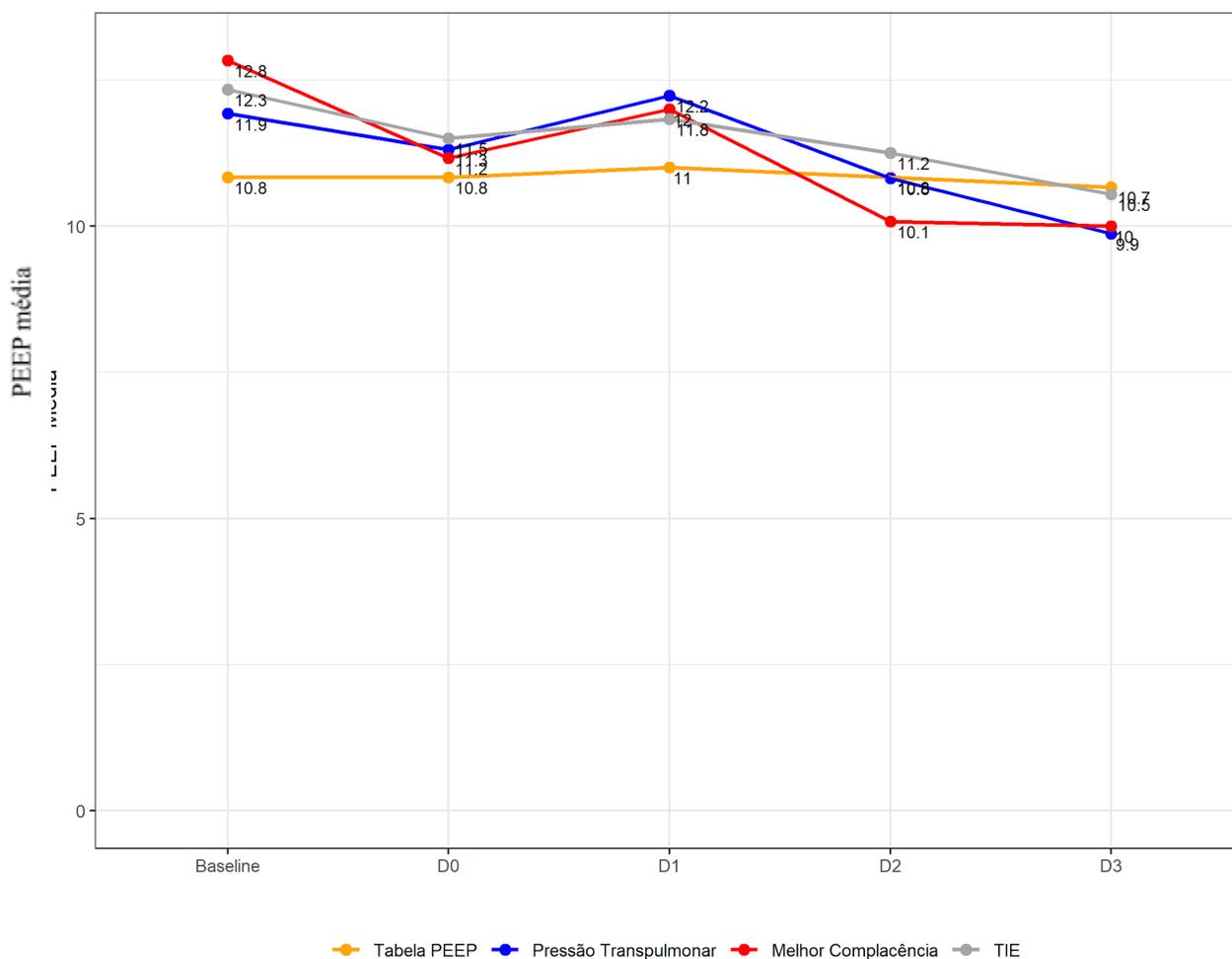
Figura 23: Evolução da complacência individual ao longo do tempo por grupo



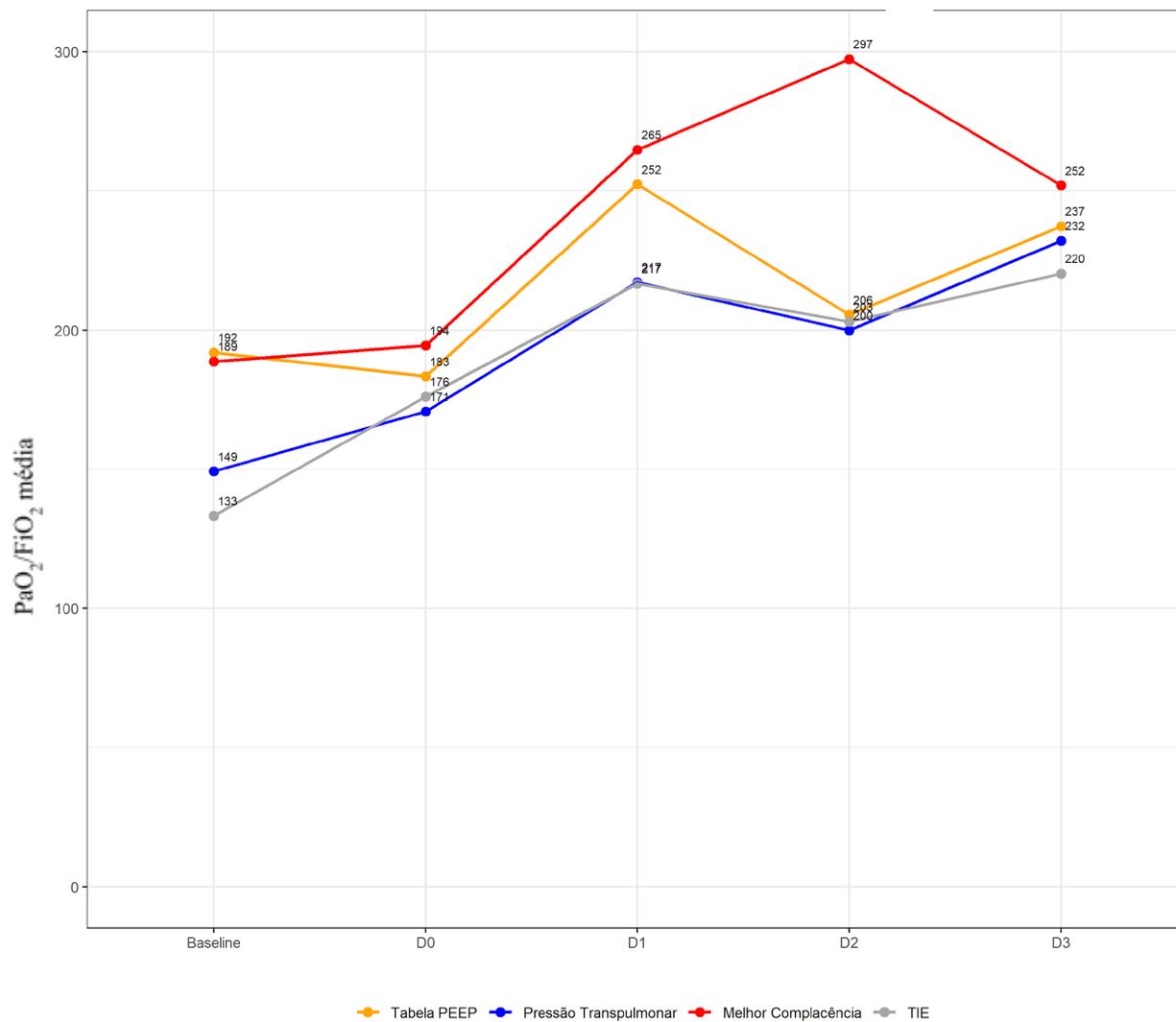
Unidade de Complacência em ml/cmH₂O

A variação da média da PEEP e da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ao longo do tempo também não mostrou diferença significativa entre os grupos em cada dia de titulação, desde o baseline até o D3, exceto no D2 onde a média da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foi maior no grupo melhor complacência que nos demais como mostra a figura 24 e 25 respectivamente. A média da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no D2 no grupo TIE foi de 203,0 (DP 115,5), 199,9 (DP 75,7) no grupo pressão transpulmonar, 297,4 (DP 97,7) no grupo melhor complacência e 205,6 (DP 83,9) no grupo tabela (figura 25).

Figura 24: Evolução dos valores de PEEP média por grupo do baseline ao D3



Fonte: acervo do próprio autor

Figura 25: Evolução dos valores de PaO₂/FiO₂ média do baseline ao D3

Fonte: acervo do próprio autor

5.2 Desfechos Secundários

5.2.1 Correlação entre os métodos de titulação da PEEP no que se refere aos valores de PEEP titulada .

A correlação entre os quatro métodos e a sua concordância foram avaliadas no D0 apenas, ou seja, na primeira titulação de cada paciente nas primeiras 24 horas de SDRA. A mediana da PEEP titulada em D0 no grupo TIE foi de 11 [IQ 7-13], 11 [IQ 9-13] no grupo cateter, 11 [IQ 9-13] no grupo de melhor complacência e 10 [IQ 10-14] no grupo da tabela PEEP/FiO₂ (tabela 9).

Tabela 9: Mediana de PEEP titulada no D0

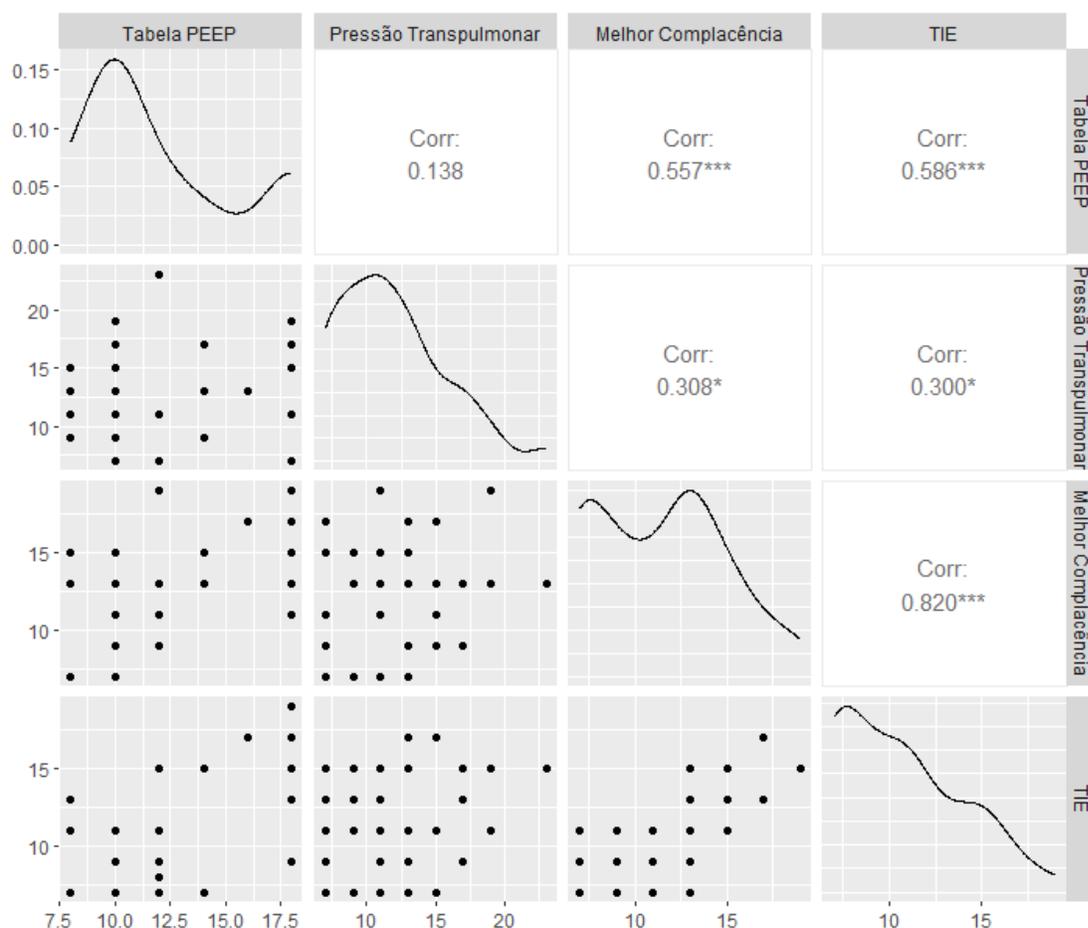
Variável	TIE (n=49)	Pressão Transpulmonar (n=49)	Melhor Complacência (n=49)	Tabela PEEP/FiO ₂ (n=49)
PEEP; mediana	11 [7 - 13]			10 [10 - 14]
[quartis]	(n=48)	11 [9 - 13] (n=46)	11 [9 - 13] (n=46)	(n=49)

TIE-tomografia de impedância elétrica. PEEP-positive end expiratory pressure FiO₂-fração inspirada de Oxigênio

A correlação entre a PEEP titulada pelos quatro métodos variou consideravelmente. Foi observada uma correlação forte entre o método de titulação da PEEP pela melhor complacência com o método da TIE para os valores de PEEP titulada (Figura 26). A correlação dos valores da PEEP medidos entre esses dois métodos foi de $r=0,82$ ($p<0,001$). A análise de Bland Altman para concordância mostra que a PEEP titulada pela melhor complacência foi 1 cmH₂O maior que aquela titulada pela TIE com limites de concordância de 5,1 a -3 cmH₂O (Figura 27). Foi observada uma correlação moderada entre o método de titulação da PEEP da tabela PEEP/FiO₂ com o método da TIE e o método da melhor complacência para a PEEP titulada. A correlação dos valores da PEEP medidos pela tabela PEEP/FiO₂ foi de $r=0,59$ com a TIE ($p=<0,001$) e de 0,56 com o método da melhor complacência ($p=<0,001$). A análise de Bland Altman para concordância mostra que a PEEP titulada pela tabela PEEP/FiO₂ foi 1,3 cmH₂O maior que aquela titulada pela TIE com limites de concordância de 7,4 a -4.7 cmH₂O e 0,1 cmH₂O maior

que aquela titulada pela melhor complacência com limites de concordância de 6,5 a -6,2 cmH₂O. Foi observada uma correlação fraca entre o método de titulação pela pressão transpulmonar e todos os outros métodos para os valores de PEEP titulada. A correlação dos valores da PEEP medidos no grupo pressão transpulmonar foi de $r=0,30$ com a TIE ($p<0,05$), $0,31$ com o método da melhor complacência ($p<0,05$) e $0,14$ para a tabela de PEEP/FiO₂. A análise de Bland Altman para concordância mostra que a PEEP titulada pela pressão transpulmonar foi $1,3$ cmH₂O maior que aquela titulada pela TIE com limites de concordância de $9,5$ a $-6,8$ cmH₂O, $0,3$ cmH₂O maior que aquela titulada pela melhor complacência com limites de concordância de $8,8$ a $-8,2$ cmH₂O e com valor $-0,1$ cmH₂O em relação à tabela PEEP/FiO₂, porém com uma concordância variando de $9,0$ a $-9,3$ mH₂O.

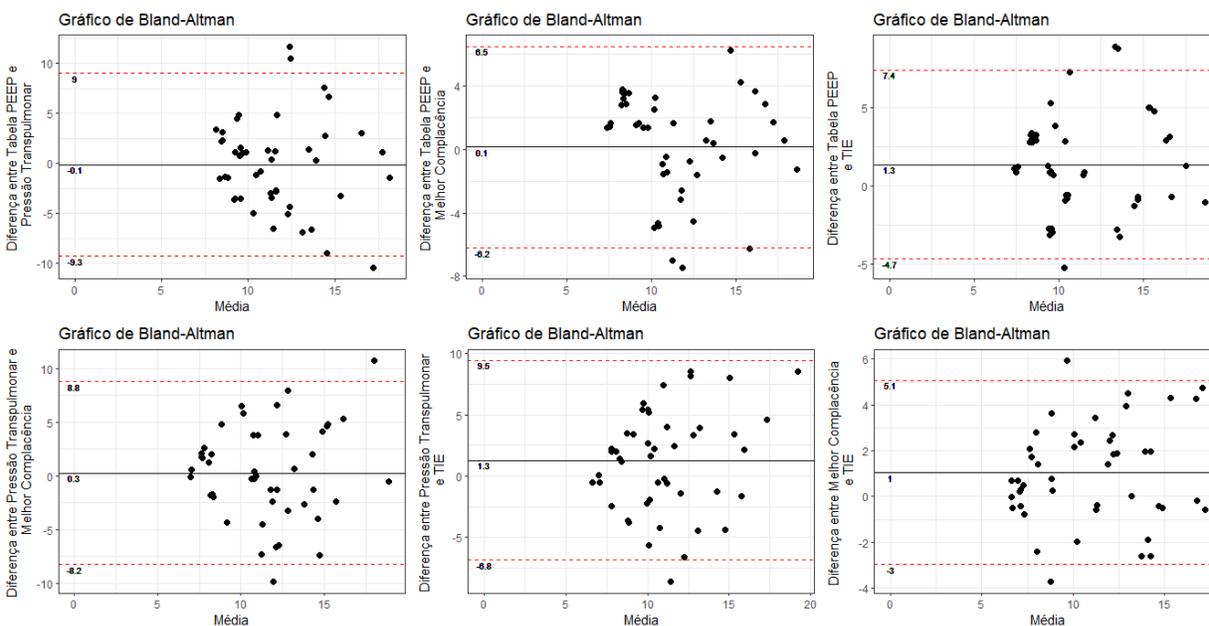
Figura 26: Correlação entre os métodos de titulação para valores de PEEP titulada



TIE=tomografia de impedância elétrica, Crs=complacência respiratória, Coeficiente de correlação de Pearson. *** $p<0,001$ * $p<0,05$

Fonte: acervo do próprio autor

Figura 27: Concordância entre os métodos para valores de PEEP titulada



TIE=tomografia de impedância elétrica

Fonte: acervo do próprio autor

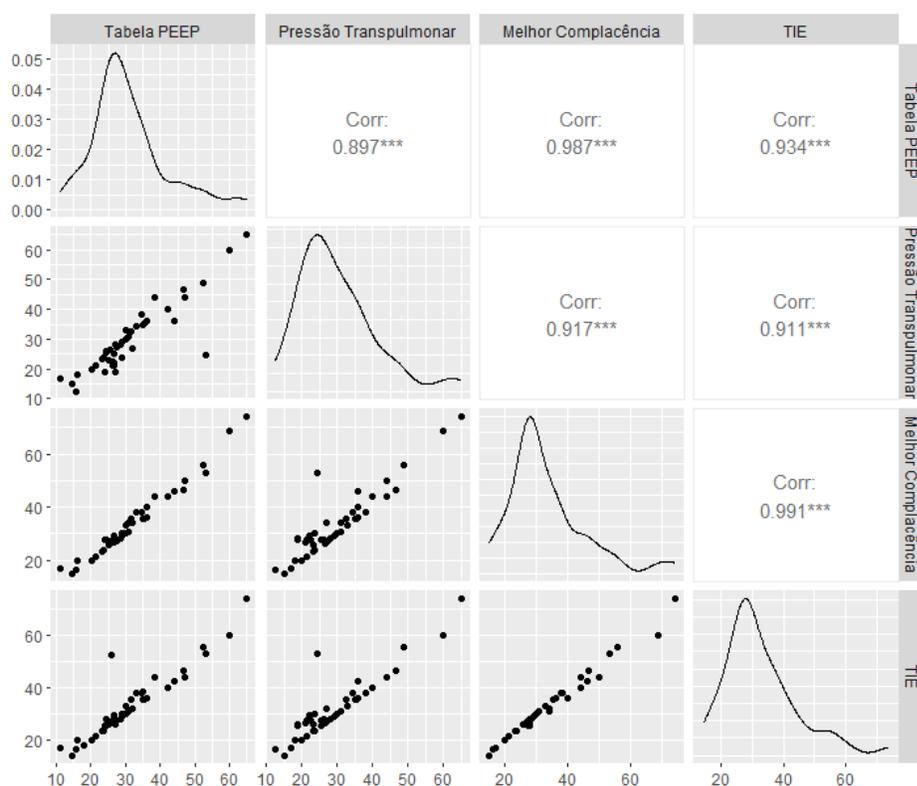
5.2.2 Correlação e concordância entre os métodos de titulação da PEEP no que se refere aos valores de melhor complacência .

Foi observado uma correlação muito forte entre os métodos de titulação da PEEP para os valores de complacência calculados a partir da medida da PEEP titulada como mostra a figura 28. Essa correlação entre o método da tabela PEEP/ FiO_2 e a TIE, pressão transpulmonar e método da melhor complacência foi de 0,93, 0,99 e 0,90 respectivamente, todos com $p < 0,001$. A correlação entre o método de TIE com pressão transpulmonar foi de 0,91 ($p < 0,001$) e com o método da melhor complacência foi de 0,99 ($p < 0,001$). A correlação entre o método do pressão transpulmonar com o método da melhor complacência foi de 0,92 ($p < 0,001$). (figura 29)

A análise de Bland Altman para concordância mostra que a melhor complacência calculada a partir da PEEP titulada pelo método da tabela PEEP/ FiO_2 foi, em média, 1,7 ml/cmH₂O menor que aquela titulada pelo método da TIE com limites de concordância de 6,6 a -10 ml/cmH₂O; 1,5 ml/cmH₂O maior que aquela titulada pela pressão transpulmonar com limites de concordância de 11,4 a -8,5 ml/cmH₂O e -2,0 ml/cmH₂O menor que aquela titulada pelo

método da melhor complacência com limites de concordância de 2,5 a -6,4 ml/cmH₂O. Quando avaliamos a concordância entre o método da pressão transpulmonar e a TIE vemos um valor, em média, -2,6 ml/cmH₂O menor de complacência no método da pressão transpulmonar com limites de concordância variando de 6,9 a -12,1 ml/cmH₂O e -3,4 ml/cmH₂O menor que o método da melhor complacência com limites de concordância de 6,3 a -13,2 ml/cmH₂O. Por fim, a melhor complacência titulada pelo método da melhor complacência foi 0,8 ml/cmH₂O maior que aquela calculada pelo método da TIE com limites de concordância de 4,4 a -2.7 ml/cmH₂O. (figura 29)

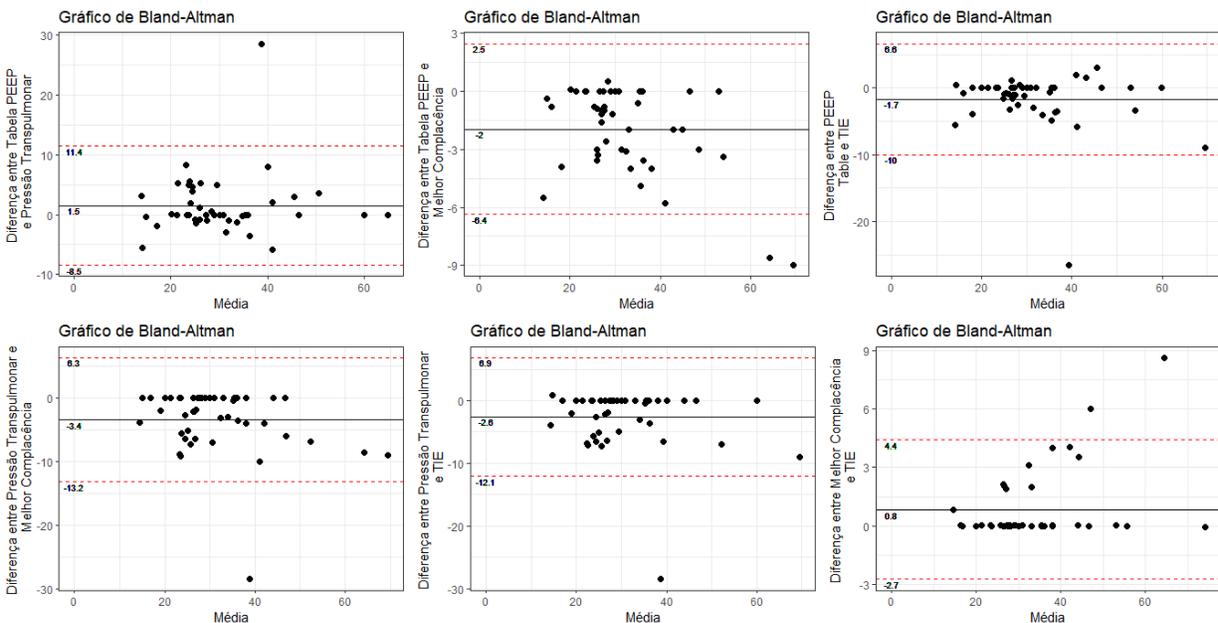
Figura 28: Correlação entre os métodos de titulação para valores de melhor complacência



TIE=tomografia de impedância elétrica, Crs=complacência respiratória, Coeficiente de correlação de Pearson. *** $p < 0,001$

Fonte: acervo do próprio autor

Figura 29: Concordância entre os métodos para valores da melhor complacência



TIE=tomografia de impedância elétrica

Fonte: acervo do próprio autor

5.3 Desfechos Exploratórios

5.3.1 Desfechos clínicos

A mortalidade em 28 dias foi de 39% e a posição prona foi utilizada em 49% dos participantes. A mediana dias livres de ventilação mecânica foi de 20 dias [IQ13-23]; com tempo de sedação endovenosa de 9 [IQ 5 – 11]; tempo de uso de bloqueadores neuromusculares de 4 dias [IQ 3-6]; tempo de uso de droga vasoativa de 2 dias [IQ 1-5]); tempo de uso de corticoide de 5 dias [IQ 0-12]; tempo de hospitalização 18 dias [11-23] e tempo de UTI 12 dias [8-18]. Nenhum dos pacientes apresentou barotrauma como evento adverso grave. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos desfechos clínicos exploratórios (tabela 10).

Tabela 10: Desfechos exploratórios

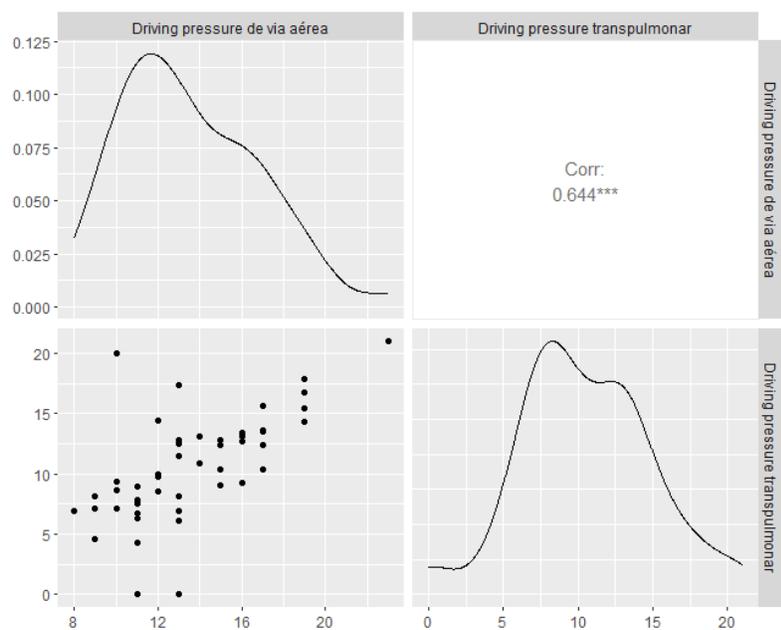
Variáveis	TIE (n=12)	Pressão Transpulmonar (n=13)	Melhor Complacência (n=12)	Tabela PEEP/FiO ₂ (n=12)	Total (n=49)	p-valor *
Dias livres de VM, mediana [IQ]	19 [14 - 23] (n=12)	17 [13 - 21] (n=13)	20 [11 - 23] (n=12)	21 [18 - 22] (n=12)	20 [13 - 23] (n=49)	0,7
Tempo sedação; mediana [IQ]	8 [5 - 12] (n=12)	10 [8 - 11] (n=13)	9 [5 - 13] (n=12)	7 [5 - 9] (n=12)	9 [5 - 11] (n=49)	0,70
Tempo BNM; mediana [IQ]	5 [3 - 6] (n=12)	4 [3 - 5] (n=13)	3 [3 - 5] (n=12)	4 [3 - 6] (n=12)	4 [3 - 6] (n=49)	0,89
Tempo droga vasoativa; mediana [IQ]	3 [2 - 5] (n=12)	2 [0 - 3] (n=13)	2 [0 - 3.5] (n=12)	3 [2 - 6] (n=12)	2 [1 - 5] (n=49)	0,42
Tempo de uso de corticóide; mediana [IQ]	5 [1 - 16] (n=12)	4 [0 - 11] (n=13)	4 [1 - 8] (n=12)	7.5 [0 - 13] (n=12)	5 [0 - 12] (n=49)	0,93
Tempo hospitalização; mediana [IQ]	20 [7 - 24] (n=12)	15 [14 - 21] (n=13)	21 [13 - 22] (n=12)	16.5 [9 - 22] (n=12)	18 [11 - 23] (n=49)	0,81
Tempo UTI; mediana [IQ]	13 [6 - 23] (n=12)	13 [10 - 16] (n=13)	13 [9 - 20] (n=12)	8.5 [8 - 15] (n=12)	12 [8 - 18] (n=49)	0,73
Óbito em 28 dias; n/N (%)	7/12 (58)	4/13 (31)	2/12 (17)	6/12 (50)	19/49 (39)	0,15
Barotrauma; n/N (%)	0/12 (0)	0/13 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/49 (0)	1
Prona; n/N (%)	6/12 (50)	9/13 (69)	5/12 (42)	4/12 (33)	24/49 (49)	0,36

*dp=desvio padrão, VM= ventilação mecânica, UTI=unidade de terapia ntensive, BNM=bloqueadores neuromusculares, TIE-tomografia de impedância elétrica *Kruskal-Wallis test; Fisher Exact test*

5.3.2 Correlação DP via aérea e DP transpulmonar

Foi observado uma correlação forte da driving pressure medida na via aérea (DP_{aw}) e a driving pressure transpulmonar (DP_L) no D0 com coeficiente de 0,64 ($p<0,001$) (Figura 30). A análise de Bland Altman para concordância mostra que a driving pressure da via aérea foi, em média, 3.0 cmH₂O maior que a driving pressure transpulmonar com limites de concordância de 10 a -3.7 cmH₂O (Figura 31).

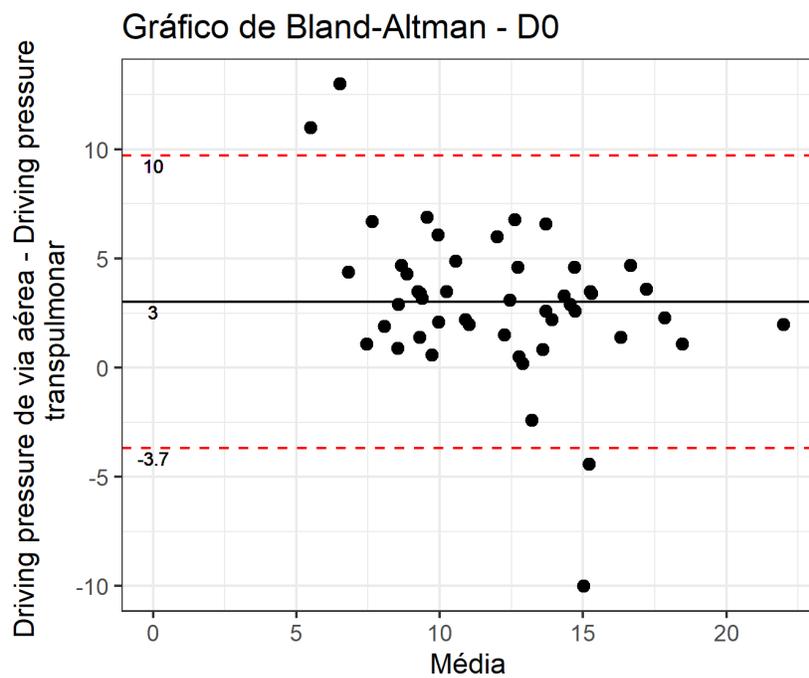
Figura 30: Correlação da DP medida na via aérea e a DP transpulmonar



DP_{av} : driving pressure medida em via aérea, DP_t : driving pressure transpulmonary, Coeficiente de correlação de Pearson. *** $p < 0,001$

Fonte: acervo do próprio autor

Figura 31: Limites de concordância entre DP via aérea e DP transpulmonar



Fonte: acervo do próprio autor

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, pacientes com SDRA foram randomizados para titulação da PEEP pela TIE, pressão transpulmonar, melhor complacência e tabela PEEP/FiO₂ de PEEP baixa. Houve um aumento da complacência estática do sistema respiratório nos três primeiros dias de SDRA em todos os métodos. Após ajuste para complacência basal, o ganho de complacência do sistema respiratório entre os métodos de titulação da PEEP nos primeiros três dias não foi significativamente diferente. A correlação entre os valores de PEEP titulada pelos diferentes métodos foi bastante variável com uma concordância alargada. Não obstante, a correlação dos valores de complacência gerados por esses valores de PEEP titulada foi forte.

Chiumello et al avaliaram quatro métodos de titulação da PEEP a beira leito para identificar qual método forneceria os melhores níveis de PEEP em proporção à recrutabilidade pulmonar e gravidade da SDRA(91). Os métodos foram a tabela de PEEP/FiO₂ do estudo LOVs que usa valores de PEEP mais alto; PEEP limitado pela Pplat (<30 cmH₂O) do estudo Express, índice de stress e PEEP de acordo com a pressão esofágica. O valor da melhor PEEP pelo método da tabela do estudo LOVs foi o único que conseguiu distinguir valores diferentes da PEEP entre a SDRA grave, com maior recrutabilidade, daquele da SDRA leve, com menor recrutabilidade. Porém, os valores de complacência pulmonar e de PEEP foram semelhantes entres os métodos, assim como nosso estudo. Os únicos métodos que se correlacionaram entre si foram aqueles gerados pelos métodos do estudo Express e o índice de stress cuja escolha da PEEP está baseada na mecânica pulmonar ($r^2=0,51$, $p<0,0001$). Isso também aconteceu em nosso estudo onde encontramos uma correlação forte entre o método de TIE e o método da melhor complacência, pois o alvo dos dois métodos é o mesmo, ou seja, encontrar a PEEP que minimize simultaneamente abertura/colapso cíclico e hiperdistensao⁽⁹²⁾. A ausência de correlação do método de titulação da PEEP pela pressão transpulmonar e a tabela PEEP/FiO₂, em nosso estudo, pode ser explicado pelo fato da oxigenação ser o alvo da titulação deste último, o que pode ocorrer com diferentes quantidades de áreas de pulmão não recrutadas. O mesmo nível de oxigenação pode ser alcançado com áreas de pulmão não aerado que variam de 20 a 40% de todo pulmão⁽⁹³⁾. Já o método de titulação pela pressão transpulmonar busca um pulmão mais aberto através de uma pressão transpulmonar expiratória diferente de zero, com o objetivo de prevenir

o colapso alveolar⁽⁹⁴⁾ o que é antagônico ao racional da tabela. A alta correlação entre os métodos para a medida de complacência pulmonar neste estudo pode ser explicada por três motivos: primeiro pela falta de precisão na medida da complacência, uma vez que ela foi feita manualmente à beira leito com os parâmetros do ventilador por todos os métodos. Segundo, diferentes níveis de PEEP na manobra de titulação na curva descendente mostravam valores iguais da melhor complacência. Terceiro, pela provável situação dos valores de complacência na porção linear da curva Pressão x Volume do sistema respiratório. Diferentes PEEPs podem determinar diferentes capacidade residual funcional ao longo desta mesma linearidade, que se modifica de forma mais significativa nas porções iniciais e finais da curva podendo mostrar valores mais semelhantes na área mais retilínea⁽⁹⁵⁾.

Quatro ensaios clínicos compararam diferentes métodos de titulação da PEEP com a tabela PEEP/FiO₂^(3, 19, 27, 33) em participantes com SDRA. Cavalcanti et al, em estudo multicêntrico com 1010 participantes incluídos, compararam a estratégia de titulação da PEEP usando dois cmH₂O acima daquele valor titulado pela melhor complacência respiratória após uma manobra de recrutamento alveolar, com a tabela PEEP/FiO₂ de PEEP baixa, mostrando diferença significativa da PEEP titulada entre os grupos nos três primeiros de dias de ventilação mecânica. Talmor et al, em estudo unicêntrico com 61 participantes incluídos, compararam a titulação da melhor PEEP pela pressão transpulmonar no final da expiração, a qual deveria estar entre 0 e 10 cmH₂O, com a tabela PEEP/FiO₂ de PEEP baixa também mostrando diferença significativa entre os grupos da PEEP titulada e a da complacência pulmonar nos três primeiros dias. Isso não foi observado no presente estudo em nenhum dos métodos empregados. Já a complacência do sistema respiratório no estudo de Cavalcanti et al foi significativamente diferente entre os grupos no primeiro dia, porém tornando-se não significativa no terceiro dia, como achado no presente estudo. Mas as magnitudes das diferenças na complacência (3 mL/cmH₂O) assim como na driving pressure (1,5 cmH₂O) neste estudo foram bem pequenas, com baixa probabilidade de traduzir-se em ganhos clínicos. Pintado et al, em estudo unicêntrico com 70 participantes incluídos, compararam a estratégia de titulação da PEEP segundo a melhor complacência e menor driving pressure com a tabela PEEP/FiO₂ de PEEP baixa e Beitler et al., em estudo multicêntrico com 200 participantes incluídos, compararam a titulação da melhor PEEP pela pressão transpulmonar no final da expiração, a qual deveria estar entre 0 e 6 cmH₂O, com a tabela PEEP/FiO₂ de PEEP alta. Não houve diferença significativa da PEEP titulada entre

os grupos nos três primeiros dias de ventilação mecânica assim como no presente estudo. Também não foi observado diferença significativa da complacência pulmonar entre os grupos na primeira semana de tratamento no estudo de Pintado et al coincidindo com o observado neste estudo, porém com diferença significativa da driving pressure, que é o inverso da complacência, no estudo de Talmor et al. He et al. , em estudo randomizado de centro único com 126 participantes SDRA incluídos, compararam a titulação da PEEP de acordo com a tomografia de impedância elétrica com a tabela PEEP/FiO₂ de PEEP baixa não mostrando diferença significativa entre os métodos do valor da PEEP titulada ou dos valores de complacência pulmonar nos 3 primeiros dias de ventilação mecânica(96). Em revisão sistemática recente comparando a titulação da PEEP pela TIE com outros métodos mostrou resultados conflitantes⁽⁹⁷⁾. Foram 7 estudos incluídos entre randomizados e observacionais. Dois desses estudos compararam a titulação pela TIE com a tabela de PEEP/FiO₂ baixa e outro comparou com a estratégia guiada pela pressão transpulmonar mostrando diferença significativa da complacência a favor da TIE, o que não foi encontrado em nosso estudo. Por fim, outro estudo incluído, que comparou a TIE com a estratégia guiada pela melhor complacência, não mostrou diferença significativa da complacência entre os métodos.

Um dos objetivos do presente estudo foi fornecer informações para ensaios clínicos maiores sobre o melhor método para titular a PEEP que pudesse ajudar a melhorar os desfechos centrados no paciente. Nossos achados sugerem a ausência de uma vantagem distinguível em favor de um método em relação a outro, uma vez que nenhuma diferença significativa foi encontrada no na complacência média do sistema respiratório entre os grupos de tratamento. Além disso, mesmo os estudos que mostraram diferenças na PEEP e na complacência não conseguiram mostrar uma diferença na mortalidade a favor do grupo de intervenção^(3, 19, 27, 33). Uma meta-análise recente utilizando estes quatro estudos randomizados mencionados acima também não mostrou diferença significativa na mortalidade⁽³⁴⁾. Os resultados do nosso estudo podem ser interpretados como evidência de que não há diferenças reais entre os quatro métodos testados de titulação da PEEP no impacto sobre a complacência média do sistema respiratório ao longo do tempo. A natureza randomizada e controlada do estudo proporciona um alto nível de rigor científico, o que facilita o estabelecimento de uma inferência causal clara entre a intervenção sob investigação e os desfechos resultantes. Contudo, outras explicações são possíveis como: ensaios clínicos randomizados fornecem estimativas do efeito médio do

tratamento que podem variar significativamente entre indivíduos^(98, 99); a grande variabilidade do potencial de recrutamento do pulmão na SDRA pode ser responsável pela heterogeneidade do efeito da PEEP(100) e a diferença de explicação fisiopatológica de cada método de titulação testado, variando desde o melhor alvo de oxigenação usado na tabela PEEP/FiO₂ associado a áreas maiores de colapso, até métodos que priorizam melhor mecânica pulmonar, como a TIE e método da melhor complacência, visando um pulmão com menos áreas de colapso. A complacência basal desempenha um papel importante na determinação da complacência pulmonar nos primeiros três dias de ventilação mecânica, mostrando que o ponto de partida, em termos de expansibilidade pulmonar, tem impacto na resposta subsequente à ventilação mecânica, sendo mais influente nas alterações da complacência pulmonar ao longo do tempo do que o método usado para titular a PEEP

Nosso estudo tem limitações. O tamanho da amostra pré-especificada não foi alcançado devido ao baixo recrutamento de pacientes associado ao fim dos recursos financeiros. No entanto, os limites superiores dos intervalos de confiança de 95% para comparações de todos os grupos com a tabela de PEEP/FiO₂ baixa excluem uma diferença na complacência estática do sistema respiratório maior que 5mL/cmH₂O, que era a premissa para o cálculo amostral. Embora randomizado, o estudo não foi cego, o que também pode contribuir para viés de performance. O pequeno tamanho da amostra não nos permitiu realizar análises de heterogeneidade de efeito de tratamento conforme variáveis de base. O estudo foi realizado em um único centro especializado em doenças infecciosas, contribuindo para o elevado número de casos de HIV e SDRA pulmonar em nossa amostra, o que pode reduzir a generalização dos achados. Por outro lado, até onde sabemos, nenhum outro estudo comparou esses 4 métodos ao mesmo tempo de forma randomizada, garantindo maior controle dos fatores de confusão e trazendo maior confiabilidade aos resultados.

Este estudo apresenta implicações relevantes tanto para a pesquisa quanto para a prática clínica. Partindo do pressuposto que o principal mediador de VILI é a driving pressure, a qual está intrinsecamente ligada à complacência, nossos achados demonstram ausência de diferenças significativas entre as técnicas de ajuste da PEEP, não existindo qualquer vantagem de um método sobre outro. Portanto, parece ser fútil conduzir futuras pesquisas para comparar os efeitos clínicos das distintas metodologias de titulação da PEEP. Para a prática clínica, nossos

resultados indicam a preferência pela técnica mais simples, econômica e menos invasiva, isto é, o uso da tabela PEEP/FiO₂.

7 CONCLUSÕES

Não foi observada diferença significativa entre os quatro métodos de titulação da PEEP quanto à média da complacência do sistema respiratório nos primeiros 3 dias de ventilação mecânica em pacientes com SDRA.

A correlação entre os valores de PEEP titulada no primeiro dia de ventilação mecânica foi variável entre os métodos. Uma forte correlação foi observada entre o método da melhor complacência e o método da tomografia por impedância elétrica, enquanto uma correlação moderada foi identificada entre os métodos da tabela PEEP/FiO₂ com TIE e com a melhor complacência. A correlação foi fraca entre o método da pressão transpulmonar e os outros três métodos. Em contraste, a correlação entre os valores de complacência do sistema respiratório gerados conforme diferentes métodos de titular a PEEP foi forte. No entanto, apesar da diferença média de valores de PEEP e C_{rs} entre os métodos seja pequena, a concordância geral entre eles mostrou-se baixa, sugerindo que, para cada indivíduo, variação no método usado para ajuste da PEEP pode resultar em valores substancialmente diferentes.

REFERÊNCIAS

1. Henderson WR, Chen L, Amato MBP, Brochard LJ. Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(7):822-33.
2. 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. *Jama.* 2016;315(8):788-800.
3. Cavalcanti AB, Suzumura É A, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimarães HP, 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.
4. 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.
5. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *The New England journal of medicine.* 2013;369(22):2126-36.
6. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive care medicine.* 2006;32(1):24-33.
7. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1327-34.
8. 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.
9. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(6):578-86.
10. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Critical care medicine.* 2013;41(4):1046-55.
11. Di Marco F, Devaquet J, Lyazidi A, Galia F, da Costa NP, Fumagalli R, et al. Positive end-expiratory pressure-induced functional recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine.* 2010;38(1):127-32.

12. Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Aiash H, Habashi NM, Gatto LA. Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp.* 2017;5(1):8.
13. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine.* 2015;372(8):747-55.
14. Dianti J, McNamee JJ, Slutsky AS, Fan E, Ferguson ND, McAuley DF, et al. Determinants of Effect of Extracorporeal CO₂ Removal in Hypoxemic Respiratory Failure. *NEJM Evidence.* 2023;2(5).
15. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, et al. Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(11):1363-72.
16. Jardin F, Delorme G, Hardy A, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology.* 1990;72(6):966-70.
17. Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Critical care medicine.* 2010;38(3):802-7.
18. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. *Adult Respiratory Distress Syndrome. Intensive care medicine.* 2000;26(9):1215-27.
19. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio₂ Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;321(9):846-57.
20. Hinz J, Moerer O, Neumann P, Dudykevych T, Frerichs I, Hellige G, et al. Regional pulmonary pressure volume curves in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure measured by electrical impedance tomography. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(3):331-9.
21. Scaramuzzo G, Spadaro S, Waldmann AD, Böhm SH, Ragazzi R, Marangoni E, et al. Heterogeneity of regional inflection points from pressure-volume curves assessed by electrical impedance tomography. *Critical care (London, England).* 2019;23(1):119.
22. Chikhani M, Das A, Haque M, Wang W, Bates DG, Hardman JG. High PEEP in acute respiratory distress syndrome: quantitative evaluation between improved arterial oxygenation and decreased oxygen delivery. *British journal of anaesthesia.* 2016;117(5):650-8.

23. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of medicine*. 2004;351(4):327-36.
24. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, 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.
25. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, 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.
26. Sahetya SK. Searching for the optimal positive end-expiratory pressure for lung protective ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(1):53-8.
27. Pintado MC, de Pablo R, Trascasa M, Milicua JM, Rogero S, Daguerre M, et al. Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. *Respiratory care*. 2013;58(9):1416-23.
28. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Critical care medicine*. 2016;44(1):32-42.
29. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):520-31.
30. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the Translational EIT development study group. *Thorax*. 2017;72(1):83-93.
31. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive care medicine*. 2009;35(6):1132-7.
32. Jimenez JV, Weirauch AJ, Culter CA, Choi PJ, Hyzy RC. Electrical Impedance Tomography in Acute Respiratory Distress Syndrome Management. *Critical care medicine*. 2022;50(8):1210-23.
33. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *The New England Journal of medicine*. 2008;359(20):2095-104.
34. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive care medicine*. 2023;49(7):727-59.

35. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2000;342(18):1301-8.
36. Levine BE. Fifty Years of Research in ARDS. ARDS: How It All Began. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1247-8.
37. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet (London, England)*. 1967;2(7511):319-23.
38. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive care medicine*. 2012;38(10):1573-82.
39. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, Saturday 12 August 1967. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2005;7(1):60-1.
40. Tomashefski JF, Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2000;21(3):435-66.
41. 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.
42. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive care medicine*. 1994;20(3):225-32.
43. 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):2526-33.
44. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of medicine*. 2000;342(18):1334-49.
45. Pham T, Rubenfeld GD. Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):860-70.
46. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023.
47. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10358):1145-56.
48. Simou E, Leonardi-Bee J, Britton J. The Effect of Alcohol Consumption on the Risk of ARDS: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2018;154(1):58-68.

49. Moazed F, Hendrickson C, Jauregui A, Gotts J, Conroy A, Delucchi K, et al. Cigarette Smoke Exposure and Acute Respiratory Distress Syndrome in Sepsis: Epidemiology, Clinical Features, and Biologic Markers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(8):927-35.
50. Reilly JP, Zhao Z, Shashaty MGS, Koyama T, Christie JD, Lanken PN, et al. Low to Moderate Air Pollutant Exposure and Acute Respiratory Distress Syndrome after Severe Trauma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(1):62-70.
51. Moritz ED, Zapata LB, Lekiachvili A, Glidden E, Annor FB, Werner AK, et al. Update: Characteristics of Patients in a National Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injuries - United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(43):985-9.
52. Reuss JE, Suresh K, Naidoo J. Checkpoint Inhibitor Pneumonitis: Mechanisms, Characteristics, Management Strategies, and Beyond. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(6):56.
53. Martin TR, Zemans RL, Ware LB, Schmidt EP, Riches DWH, Bastarache L, et al. New Insights into Clinical and Mechanistic Heterogeneity of the Acute Respiratory Distress Syndrome: Summary of the Aspen Lung Conference 2021. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022;67(3):284-308.
54. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *The New England journal of medicine.* 2009;361(7):674-9.
55. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet (London, England).* 2021;398(10300):622-37.
56. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1376-83.
57. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):18.
58. Corbridge TC, Wood LD, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(2):311-5.
59. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(11):1429-38.
60. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive care medicine.* 1986;12(3):137-42.
61. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive care medicine.* 2005;31(6):776-84.

62. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 1998;338(6):347-54.
63. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):42-7.
64. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Anzueto A, Alía I, Brower RG, et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2005;33(1):21-30.
65. Reske AW, Costa EL, Reske AP, Rau A, Borges JB, Beraldo MA, et al. Bedside estimation of nonaerated lung tissue using blood gas analysis. *Critical care medicine*. 2013;41(3):732-43.
66. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *The New England Journal of medicine*. 1975;292(6):284-9.
67. Loring SH, Topulos GP, Hubmayr RD. Transpulmonary Pressure: The Importance of Precise Definitions and Limiting Assumptions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(12):1452-7.
68. Washko GR, O'Donnell CR, Loring SH. Volume-related and volume-independent effects of posture on esophageal and transpulmonary pressures in healthy subjects. *J Appl Physiol (1985)*. 2006;100(3):753-8.
69. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Critical care (London, England)*. 2004;8(5):350-5.
70. Gulati G, Novero A, Loring SH, Talmor D. Pleural pressure and optimal positive end-expiratory pressure based on esophageal pressure versus chest wall elastance: incompatible results*. *Critical care medicine*. 2013;41(8):1951-7.
71. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(1):8-13.
72. Agostoni E. Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev*. 1972;52(1):57-128.
73. Sahetya SK, Brower RG. The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(1):7-13.
74. Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, Chen L, Lima CAS, Roldan R, et al. Esophageal Manometry and Regional Transpulmonary Pressure in Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1018-26.
75. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive care medicine*. 2012;38(3):395-403.

76. Gattinoni L, Caironi P, Valenza F, Carlesso E. The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2006;27(4):559-70; abstract vii.
77. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *Jama*. 1986;255(18):2463-5.
78. Arbelot C, Ferrari F, Bouhemad B, Rouby JJ. Lung ultrasound in acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(1):70-4.
79. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Critical care (London, England)*. 2007;11(1):205.
80. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the Translational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax*. 2017;72(1):83-93.
81. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramez MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791-800.
82. Bikker IG, Leonhardt S, Reis Miranda D, Bakker J, Gommers D. Bedside measurement of changes in lung impedance to monitor alveolar ventilation in dependent and non-dependent parts by electrical impedance tomography during a positive end-expiratory pressure trial in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Critical care (London, England)*. 2010;14(3):R100.
83. Muders T, Luepschen H, Zinserling J, Greschus S, Fimmers R, Guenther U, et al. Tidal recruitment assessed by electrical impedance tomography and computed tomography in a porcine model of lung injury*. *Critical care medicine*. 2012;40(3):903-11.
84. Peterson CM, Thomas DM, Blackburn GL, Heymsfield SB. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(5):1197-203.
85. Mojoli F, Iotti GA, Torriglia F, Pozzi M, Volta CA, Bianzina S, et al. In vivo calibration of esophageal pressure in the mechanically ventilated patient makes measurements reliable. *Critical care (London, England)*. 2016;20:98.
86. Lanteri CJ, Kano S, Sly PD. Validation of esophageal pressure occlusion test after paralysis. *Pediatric pulmonology*. 1994;17(1):56-62.
87. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(5):788-91.

88. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, et al. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(2):660-6.
89. Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Melo A, Maripuu E, et al. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(1):225-36.
90. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2013;368(23):2159-68.
91. Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Caspani ML, Marino A, Gallazzi E, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate, and severe acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2014;42(2):252-64.
92. Franchineau G, Jonkman AH, Piquilloud L, Yoshida T, Costa E, Rozé H, et al. Electrical Impedance Tomography to Monitor Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023.
93. Cressoni M, Caironi P, Polli F, Carlesso E, Chiumello D, Cadringer P, et al. Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2008;36(3):669-75.
94. Hedenstierna G. Esophageal pressure: benefit and limitations. *Minerva anesthesiologica*. 2012;78(8):959-66.
95. Brochard L. What is a pressure-volume curve? *Critical care (London, England)*. 2006;10(4):156.
96. He H, Chi Y, Yang Y, Yuan S, Long Y, Zhao P, et al. Early individualized positive end-expiratory pressure guided by electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Critical care (London, England)*. 2021;25(1):230.
97. Yu M, Deng Y, Cha J, Jiang L, Wang M, Qiao S, et al. PEEP titration by EIT strategies for patients with ARDS: A systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023;47(7):383-90.
98. Angus DC, Chang CH. Heterogeneity of Treatment Effect: Estimating How the Effects of Interventions Vary Across Individuals. *Jama*. 2021;326(22):2312-3.
99. Weil MH. Lessons learned from clinical trials on monoclonal anti-endotoxin antibody. *Arch Intern Med*. 1994;154(11):1183.
100. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2006;354(17):1775-86.

APÊNDICE

Registro do Ensaio Clínico: RBR-9b7jbxm

Financiamento: PPSUS - FAPESC – Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde –
Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina - processo número
FAPESC 380/2016 TO 2016TR2203

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - processo número
2015/22643-6

Timpel S.A. São Paulo - Brasil