



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

JEANA CARLA DA SILVA BORGES

**O USO DO APRV EM PROTOCOLO TCAV COMO ESTRATÉGIA
VENTILATÓRIA DE RESGATE NA SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO GRAVE**

RIO DE JANEIRO

2023

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

Ficha catalográfica

elaborada pelo Sistema de Bibliotecas do Centro Universitário Augusto Motta

616.2 Borges, Jeana Carla da Silva.
B732u O uso do APRV em protocolo TCAV como estratégia ventilatória de resgate na síndrome do desconforto respiratório agudo grave / Jeana Carla da Silva Borges. – Rio de Janeiro, 2023.
77 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro Universitário Augusto Motta, 2023.

1. SDRA. 2. APRV. 3. Respiração artificial. 4. Oxigenação. 5. Síndrome respiratória aguda grave. I. Título.

CDD 22.ed.

JEANA CARLA DA SILVA BORGES

**O USO DO APRV EM PROTOCOLO TCAV COMO ESTRATÉGIA
VENTILATÓRIA DE RESGATE NA SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO GRAVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Abordagem Terapêutica em Reabilitação

Orientador: Luis Felipe da Fonseca Reis

RIO DE JANEIRO

2023

JEANA CARLA DA SILVA BORGES

O USO DO APRV EM PROTOCOLO TCAV COMO ESTRATÉGIA VENTILATÓRIA DE RESGATE NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO GRAVE

Examinada em: 24/11/2023

Documento assinado digitalmente
 **LUIS FELIPE DA FONSECA REIS**
Data: 13/12/2023 17:47:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Luis Felipe da Fonseca Reis
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Documento assinado digitalmente
 **IGOR RAMATHUR TELLES DE JESUS**
Data: 14/12/2023 11:36:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Igor Ramathur Telles de Jesus
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Documento assinado digitalmente
 **ANGELICA LODOVICO**
Data: 13/12/2023 16:54:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Angélica Lodovico
Faculdade Inspirar

Documento assinado digitalmente
 **BRUNO CURTY BERGAMINI**
Data: 13/12/2023 17:41:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Bruno Curty Bergamini
Universidade Federal de Juiz de Fora – HU - UFJF

RIO DE JANEIRO

2023

PARA MINHAS FILHAS JULIA E
ALICE FRUTOS DE UM GRANDE
AMOR

Resumo

Introdução: Os esforços para minimizar a VILI e reduzir a alta mortalidade por SDRA grave visam principalmente as estratégias de proteger e descansar o pulmão ou abrir e mantê-lo aberto, porém desde a publicação do estudo ARMA de 2000 que a mortalidade mundial de pacientes com SDRA grave segue inalterada em torno de 40%. Dados oficiais do Ministério da Saúde apontam que durante a pandemia de Covid-19 cerca de 80% dos adultos que foram intubados e ventilados mecanicamente no Brasil foram a óbito. Neste cenário onde um “tsunami” de pacientes com SDRA grave aportou às UTIs mundiais, entender melhor como o método APRV em protocolo TCAV podem ter utilidade clínica no cenário de resgate da hipoxemia causada pela SDRA grave contribuindo para reduzir a lesão micro anatômica pulmonar ou até mesmo evitar a VILI, melhorando o recrutamento, a estabilidade alveolar e a oxigenação buscando assim obter um impacto decisivo na redução desta mortalidade.

Métodos: Este estudo analisou os efeitos do APRV em protocolo TCAV em 52 pacientes com SDRA grave como estratégia de resgate da hipoxemia refratária grave em pacientes classificados como “não recrutáveis” pela avaliação da recrutabilidade (R/I ratio $<0,5$).

Resultados: Nesta série de casos o uso do APRV em protocolo TCAV promoveu melhora na oxigenação, na mecânica ventilatória e na hemodinâmica, aumentou a relação PaO_2/FiO_2 , reduziu a $D(A-a)O_2$, a FiO_2 , o lactato e aumentou a $PaCO_2$, sem repercussões clínicas. *Driving pressure* e pressão de platô também reduziram. Nenhum evento adverso grave ocorreu durante o uso do APRV em protocolo TCAV. **Discussão:** Os resultados desta série de casos corroboram evidências convincentes de que o uso do APRV em protocolo TCAV promove melhorias significativas em diversos modelos experimentais de SDRA e também em pacientes com SDRA grave. **Conclusão:** O APRV em protocolo TCAV se mostrou uma alternativa viável clinicamente e eficaz como intervenção de resgate em casos de hipoxemia refratária grave e indisponibilidade de ECMO ou outras estratégias de resgate para suporte avançado à vida.

Palavras-chave: Covid-19, Ventilação mecânica, Lesão pulmonar aguda, Síndrome do desconforto respiratório agudo, Ventilação com Liberação de Pressão das Vias Aéreas. (<http://decs.bvs.br/>).

Abstract

Introduction: Efforts to minimize VILI and reduce high mortality from severe ARDS are mainly aimed at strategies to protect and rest the lung or to open and keep it open, but since the publication of the 2000 ARMA's study, the worldwide mortality of patients with severe ARDS has remained unchanged at around 40%. Official data from the Brazilian Ministry of Health indicate that during the Covid-19 pandemic, about 80% of adults who were intubated and mechanically ventilated in Brazil died. In this scenario, where a "tsunami" of patients with severe ARDS has arrived in ICUs worldwide, it is important to better understand how the APRV-TCAV protocol can be clinically useful in the scenario of rescue from hypoxemia caused by severe ARDS, contributing to reduce the microanatomical pulmonary lesion or even avoiding VILI, improving recruitment, alveolar stability and oxygenation, thus seeking to obtain a decisive impact on the reduction of this mortality. **Methods:** This study analyzed the effects of TCAV method of setting APRV mode in 52 patients with severe ARDS as a strategy to rescue severe refractory hypoxemia in patients classified as "not-recrutable" by the assessment of recruitability (R/I ratio <0.5). **Results:** In this case series, the use of APRV in a TCAV protocol improved oxygenation, ventilatory mechanics and hemodynamics, increased the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, reduced D(A-a)O_2 , FiO_2 , lactate and increased PaCO_2 , without clinical repercussions. Driving pressure and plateau pressure reduced too. No serious adverse events occurred during the use of APRV in the TCAV protocol. **Discussion:** The results of this case series corroborate convincing evidence that the use of APRV in a TCAV protocol promotes significant improvements in several experimental models of ARDS and also in patients with severe ARDS. **Conclusion:** APRV in a TCAV protocol proved to be a clinically viable and effective alternative as a rescue intervention in cases of severe refractory hypoxemia and ECMO's unavailability or other rescue strategies for advanced life support. **Keywords:** Covid-19, mechanical ventilation, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, airway pressure release ventilation. (<http://decs.bvs.br/>).

Lista de Figuras

Figura 1	Gráficos representativos do APRV em protocolo TCAV.....	28
Figura 2 A	Exemplo do ajuste do T_{Low}	29
Figura 2 B	Medida da PEEP adaptativa e da pressão de distensão.....	29
Figura 3	APRV em protocolo TCAV.....	37
Figura 4	APRV em protocolo TCAV no HCPM-RJ e coleta de dados.....	38
Figura 5	Poder baseado em tamanho de efeito hipotético.....	46
Figura 6	Curva de poder baseado em tamanho de efeito real.....	47
Figura 7	Curva de poder pelo tamanho da amostra.....	47
Figura 8	Demonstração do poder estatístico.....	48

Lista de Quadros e Tabelas

Quadro 1	Definição de SDRA em adultos.....	19
Tabela 1	Características clínicas, demográficas e mecânicas da amostra.....	42
Tabela 2	Avaliação pareada da Oxigenação antes e após 24 horas de APRV em protocolo TCAV.....	43
Tabela 3	Avaliação pareada da mecânica ventilatória antes e após 24 horas de APRV em protocolo TCAV.....	44
Tabela 4	Avaliação pareada da hemodinâmica antes e após 24 horas de APRV em protocolo TCAV.....	45
Tabela 5	Amostra.....	44
Tabela 6	Tamanho do efeito.....	45

Lista de abreviaturas e siglas

APRV	<i>Airway Pressure Release Ventilation</i>
APRV-TCAV	APRV em protocolo TCAV
BNM	Bloqueador neuromuscular
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
Csr	Complacência do sistema respiratório
CaO₂	Conteúdo arterial de oxigênio
D(A-a)O₂	Diferença alvéolo-arterial de oxigênio
DP	<i>Driving Pressure</i> (Pressão de distensão)
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
EELV	<i>End-Expiratory Lung Volume</i>
FiO₂	Fração inspirada de oxigênio
MRA	Manobra de recrutamento alveolar
OLA	<i>Open Lung Approach</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PaO₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
PaCO₂	Pressão parcial de gás carbônico arterial
PEEP	<i>Positive End Expiratory Pressure</i>
P-SILI	<i>Patient Self Inflicted Lung Injury</i>
R/I ratio	<i>Recruitment to Inflation ratio</i>
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TCAV	<i>Timed Control Adaptive Ventilation</i>
T_{High}	Tempo de PEEP alta em APRV
T_{Low}	Tempo de despressurização ou da PEEP baixa em APRV
VILI	<i>Ventilator-Induced Lung Injury</i>
Vt	<i>Tidal volume</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Sumário

RESUMO	VI
ABSTRACT	VII
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE QUADROS E TABELAS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	X
CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA	13
1.1 INTRODUÇÃO	13
1.2 COVID-19	15
1.3 SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)	16
1.3.1 SDRA POR COVID-19	19
1.3.2 ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS PROTETORAS PARA SDRA	20
1.3.3 ESTRATÉGIAS DE RESGATE	21
1.3.3.1 OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA VENO-VENOSA (ECMO)	22
1.3.3.2 REMOÇÃO EXTRACORPÓREA DE CO₂	22
1.3.3.3 MODOS DE VENTILAÇÃO ALTERNATIVOS (VOAF E APRV)	23
1.3.3.4 VASODILATADORES PULMONARES INALADOS	23
1.3.3.5 GLICOCORTICOIDES	24
1.3.3.6 OUTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS OU ADJUVANTES	24
1.4 APRV	24
1.4.1 HISTÓRIA DO APRV	25
1.4.2 INDICAÇÕES HISTÓRICAS E EVOLUÇÃO DO USO	25
1.4.3 O PROTOCOLO TCAV	26
1.4.4 AS PROPRIEDADES VISCOELÁSTICAS DO SR EM PULMÕES NORMAIS E NA SDRA	29
1.4.5 EVIDÊNCIAS DO USO DO APRV EM PROTOCOLO TCAV EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE SDRA	30
1.4.6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO APRV EM PROTOCOLO TCAV NA SDRA	31
1.5 JUSTIFICATIVAS	31
1.5.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	31
1.5.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	32
1.5.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	32
1.6 OBJETIVOS	32
1.6.1 OBJETIVO GERAL	32
1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
1.7 HIPÓTESES	33
1.7.1 HIPÓTESE NULA	33
1.7.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA	33
CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS	34
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	34
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	34
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	34
2.3 AMOSTRA	34
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	34
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
2.4 METODOLOGIA	35
2.4.1 AVALIAÇÃO DE RECRUTABILIDADE PRÉVIA	36

2.4.2 APRV EM PROTOCOLO TCAV	36
2.5 DESFECHOS	38
2.5.1 DESFECHO PRIMÁRIO	39
2.5.2 DESFECHO SECUNDÁRIO	39
2.6 ANÁLISE DOS DADOS	39
2.6.1 ANÁLISES	39
2.6.2 TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	40
2.7 ORÇAMENTO E APOIO FINANCEIRO	40
CAPÍTULO 3 RESULTADOS	41
3.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA	41
3.2 ANÁLISE PAREADA DOS INDICADORES DE OXIGENAÇÃO	43
3.3 ANÁLISE PAREADA DOS INDICADORES DE MECÂNICA VENTILATÓRIA	43
3.4 ANÁLISE PAREADA DOS INDICADORES DE HEMODINÂMICA	44
3.5 ANÁLISE DOS RESULTADOS PAREADOS	45
CAPÍTULO 4 DISCUSSÃO	49
CAPÍTULO 5 CONCLUSÃO	53
CAPÍTULO 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
APÊNDICE 1 – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	69
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	70
PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL	74

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Introdução

Durante o auge da Pandemia de Covid-19, entre os anos de 2020 e 2021, a mortalidade geral nas UTIs adultas brasileiras de pacientes internados por evolução da Covid-19 foi de 59% (RANZANI *et al.*, 2021). Já entre aqueles que desenvolveram a forma grave da Covid-19, cursando com insuficiência respiratória aguda e que precisaram ser intubados e ventilados mecanicamente, a mortalidade média foi de 80% (RANZANI *et al.*, 2021). Conhecer em detalhes a fisiopatologia dos mecanismos que levam à hipoxemia refratária grave objetivando determinar as melhores estratégias de tratamento no ambiente de terapia intensiva e com isso contribuir para a redução da mortalidade associada tem sido uma busca incessante das equipes de saúde e pesquisadores. Instados a reduzir este quadro alarmante de alta mortalidade, pesquisadores vem desde então reunindo esforços buscando um melhor entendimento das lesões pulmonares causadas principalmente pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave associada a Covid-19.

Identificada por Ashbaugh (ASHBAUGH *et al.*, 1967), a SDRA caracteriza-se por um quadro de lesão pulmonar aguda grave, hipoxemia refratária e piora da mecânica ventilatória, sendo uma síndrome clínica comum em pacientes críticos que pode levar à síndrome de disfunção multiorgânica e morte (RANIERI *et al.*, 2012). Os aspectos clínico-patológicos incluem lesão inflamatória grave, alteração da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, depleção de surfactante e perda de tecido pulmonar aerável, levando imediatamente à hipoxemia grave, diminuição da complacência pulmonar, aumento do shunt intrapulmonar e do espaço morto. O edema pulmonar e a desativação do surfactante alteram a mecânica de inflação e desinflação dos alvéolos e ductos alveolares (CEREDA & XIN, 2013; CRESSONI *et al.*, 2015; BATES & SMITH, 2018). Utilizar a ventilação mecânica invasiva como suporte a estes pacientes graves é parte essencial do tratamento, porém não adotar estratégias ventilatórias que visem proteger essa delicada e heterogeneamente danificada trama pulmonar pode propagar lesões e causar danos não intencionais aos tecidos pulmonares, aumentando o risco de desenvolver *VILI* (*Ventilator Induced Lung*

Injury), um tipo de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (DREYFUSS & SAUMON, 1998; SLUTZKY, 1999). Buscando um melhor entendimento dos efeitos deletérios da *VILI* e da SDRA, diversos ensaios clínicos vêm sendo conduzidos em busca da modalidade ventilatória ideal e os ajustes e parâmetros a serem adotados e combinados (AMATO et al., 1998; CARVALHO et al., 1997; DREYFUSS & SAUMON, 1993) já que uma vez instalada e potencializada pela *VILI*, a SDRA pode ainda evoluir de leve para moderada e desta para grave, aumentando consequentemente a já elevada mortalidade.

Surge então a necessidade de desenvolver novas estratégias ventilatórias para reduzir a *VILI* e proteger os pulmões, mantendo a capacidade residual funcional, aumentando a homogeneidade pulmonar, melhorando a oxigenação e reduzindo assim a mortalidade.

No final do século XX os principais ensaios clínicos randomizados e controlados que buscaram reduzir a *VILI* através da redução do volume corrente (V_t) falharam em reduzir a mortalidade (BROWER et al., 1999; STEWART et al., 1998). Na sequência, dois estudos trouxeram novas evidências à respeito de como ventilar um paciente com SDRA, Amato e colaboradores em 1998 (AMATO et al., 1998) e o grupo ARDSnet, através do estudo ARMA (*ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK*, 2000) demonstraram pela primeira vez redução da mortalidade ao comparar a ventilação tradicional (mortalidade ~40%) com a ventilação com estratégia protetora (~31%) combinando a estratégia de baixos volumes correntes (V_t 6-8 ml/kg de peso corporal predito) com a titulação de baixa-moderada PEEP necessária para manter a pressão de platô abaixo de 30 cm/H₂O, visando proteger o tecido pulmonar normal em zonas não dependentes de sobredistensão (*baby lung*), reduzindo o efeito de cisalhamento causado pelas altas pressões e pelo cíclico abrir e fechar dos alvéolos danificados e melhorando com isto a oxigenação.

Nas duas décadas que se seguiram ao estudo ARMA, uma grande série de estudos e meta-análises decepcionaram ao não conseguir demonstrar redução na mortalidade abaixo do padrão estabelecido pelo estudo ARMA de 2000 (BELLANI et al., 2016; FAN et al., 2017, 2018; MACA et al., 2017; MCNICHOLAS et al., 2018; PETRUCCI & DE FEO, 2013; PHUA et al., 2009; RAYMONDOS et al., 2017; REZOAGLI et al., 2017; VILLAR et al., 2006) e mais recentemente (MCNICHOLAS et al., 2018; SHEN et al., 2019). Mesmo após mais de duas décadas, a estratégia

proposta pelo método ARDSnet ainda é tida como “padrão-ouro”, sendo a estratégia de ventilação protetora recomendada e mundialmente aceita para pacientes com SDRA (FAN *et al.*, 2017; 2018; PAPAZIAN *et al.*, 2019) ao combinar o efeito de proteger e deixar as áreas pulmonares danificadas descansarem com a estratégia de abrir e manter o pulmão aberto, conhecida como *Open Lung Approach (OLA)*.

Neste cenário de busca por estratégias capazes de conter a progressão da SDRA, evitar ou reduzir os efeitos da *VILI* e por consequência reduzir a mortalidade dos pacientes com SDRA surge o protocolo de ventilação adaptativa controlada à tempo (TCAV) durante a ventilação com liberação de pressão nas vias aéreas (APRV). Descrita inicialmente em 2005 por Habashi, a utilização da modalidade APRV em pacientes com SDRA e posteriormente (ROY *et al.*, 2013) através do protocolo TCAV, que combina uma fase de manutenção de um tempo prolongado na pressão de platô através de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e uma fase de breve liberação do CPAP, vem desde então apresentando resultados promissores em modelos experimentais e estudos clínicos para o manuseio de pacientes com hipoxemia refratária grave e prevenção de *VILI*. Esta forma de uso do APRV tem como racional fisiológico o modelo viscoelástico do sistema respiratório, onde o processo de abertura e manutenção das unidades alveolares abertas são intimamente dependentes de tempo e tem sido indicada como uma estratégia terapêutica de resgate em casos de hipoxemia refratária grave para abertura e manutenção dos pulmões abertos.

Sendo assim, entender melhor como o método APRV e sua utilização através do protocolo TCAV podem ter utilidade clínica no cenário de resgate da hipoxemia causada pela SDRA contribuindo para reduzir a lesão micro anatômica pulmonar ou até mesmo evitar a lesão pulmonar associada à ventilação mecânica, melhorando o recrutamento, a estabilidade alveolar e a oxigenação buscando assim obter um impacto decisivo na redução desta mortalidade.

1.2 COVID-19

Em 31 de dezembro de 2019, a Comissão Municipal de Saúde da cidade de Wuhan, Província de Hubei, China, emitiu um alerta à *World Health Organization (WHO)* - Organização Mundial de Saúde (OMS) acerca da ocorrência de uma série

de casos de um tipo de pneumonia viral atípica, grave, acometendo mais de uma dezena de indivíduos (WHO, 2020).

A princípio restrita às UTIs locais, rapidamente casos semelhantes começaram a ser relatados pelo continente asiático, sendo o primeiro caso fora da China registrado em 13 de janeiro de 2020 na Tailândia. Uma semana após, em 30 de janeiro de 2020, com 7.818 casos registrados, a maioria ainda restritos à China, porém com quase uma centena de casos espalhados por 18 países da Ásia e Europa, a OMS declara o novo surto de coronavírus 2019-nCoV uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (WHO, 2020).

Com a identificação do vírus causador do surto em 11 de fevereiro de 2020, a OMS o nomeia oficialmente como SARS-CoV2, acrônimo de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, e a doença sendo denominada Covid-19, uma alusão ao novo tipo de Coronavírus causador da doença e o ano de sua aparição (WHO, 2020).

Ainda em fevereiro de 2020 a Covid-19 atingiu com forte intensidade o continente europeu, em especial na região italiana da Lombardia.

Com um crescimento exponencial e desenfreado, levou o sistema de saúde italiano ao colapso sendo então responsável por milhares de mortes naquele país. Nesta mesma época, o Ministério da Saúde do Brasil começa a delinear as primeiras ações visando barrar a entrada do vírus no país, através da identificação de casos suspeitos, pessoas advindas de outros países, em especial China e Itália. Em 26 de fevereiro, um empresário paulista recém-chegado da Itália foi identificado como sendo o primeiro caso de Covid-19 do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Com a crescente onda de casos se espalhando ao redor do mundo, em 11 de março de 2020 a OMS declara a Pandemia de Covid-19 como ameaça mundial (WHO, 2020).

1.3 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

Descrita pela primeira vez por Ashbaugh e colaboradores em 1967 (ASHBAUGH *et al.*, 1967), um tipo de insuficiência respiratória aguda do tipo hipoxêmica associada a edema pulmonar de origem não-cardiogênico cursando com

dispneia grave, cianose, baixa complacência pulmonar e infiltrados difusos no exame radiológico de pulmão denominada Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA); revisada em 1971 para Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SDRA) para se diferenciar da síndrome da membrana hialina dos recém nascidos prematuros, causada pela deficiência de surfactante. Revisada novamente em 1988, passou a ser denominada Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) visto que acomete também crianças e adolescentes.

Tendo como principal característica uma grave lesão pulmonar aguda difusa e heterogênea resultado de extenso dano inflamatório difuso da rede de capilares e alvéolos (ASHBAUGH *et al.*, 1967), com alteração da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, extravasamento de plasma para o interior dos alvéolos e formação de edema pulmonar não-cardiogênico, resultando em um quadro de hipoxemia severa refratária à elevação da concentração de oxigênio em até 100%, insuficiência respiratória e necessidade de tratamento invasivo, com intubação orotraqueal e uso de ventilação mecânica invasiva, em geral com boa resposta ao uso de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) como resposta a diminuição da complacência estática do sistema respiratório e extenso shunt pulmonar.

Evidências iniciais baseadas em imagens de tomografia computadorizada (TC) caracterizaram a SDRA por dois compartimentos pulmonares anatômicos e funcionais distintos: (1) um compartimento dependente de tecido não aerado resultante de edema, disfunção surfactante e atelectasia; e (2) um compartimento aerado não dependente com volume menor em comparação com um adulto normal pulmão (ou seja, o “baby lung” ou “pulmão do bebê” (GATTINONI & PRESENTI, 2005). Tal entendimento levou ao “sistema de proteção pulmonar” denominado ARDSnet *approach* (ARDSnet, 2000) usando volumes correntes baixos e pressão de platô (P_{Platô}) menores que 30 cmH₂O para proteger os pulmões da hiperdistensão (isto é, do volutrauma). Marini e Gattinoni descreveram recentemente o papel da ventilação mecânica na patogênese da *VILI* como um mecanismo de feedback positivo, pelo qual a distensão excessiva do “*baby lung*” leva a lesão localizada e subsequente perda de aeração, resultando em um pulmão bebê encolhido com maior suscetibilidade a mais sobredistensão (MARINI & GATTINONI, 2020). A perda progressiva de tecido aerado devido ao colapso pulmonar está associada com um risco aumentado de *VILI*, que empurra o pulmão para um vórtice gerador de *VILI*. Tentativas foram feitas para evitar que o pulmão entre neste vórtice de *VILI* usando estratégias ventilatórias

denominadas de *open lung approach* (OLA) através da aplicação de PEEP mais altas, com ou sem manobras de recrutamento. Apesar da proteção pulmonar, as estratégias preconizadas pelo ARDSnet e OLA não foram capazes de reduzir a mortalidade na SDRA, que permaneceu essencialmente alta e inalterada durante as duas últimas décadas.

No entanto, a patogênese da SDRA não está totalmente compreendida, resultando em um tratamento relativamente limitado, que em última análise, uma condição potencialmente fatal, mantendo uma alta taxa de mortalidade de 40% a 50% (THOMPSON *et al.*, 2017; PAPAIZIAN *et al.*, 2019). Apesar dos avanços nos cuidados intensivos, o manejo da SDRA grave continua desafiador, especialmente em casos de SDRA grave, no subgrupo de pacientes considerados como pouco responsíveis a PEEP e assim classificados como não-recrutáveis após 24 horas de ventilação convencional (GOLIGHER *et al.*, 2017).

No curso clínico da doença SDRA, a hipoxemia refratária é a principal característica fisiológica. Entretanto, conforme descrito, estes pacientes não respondem linearmente ao uso de oxigênio (PIPELING *et al.*, 2010) e assim necessitam de suporte avançado à vida que incluem a ventilação mecânica invasiva. Ao longo do tempo as estratégias ventilatórias preconizadas no manuseio da SDRA mudaram de volumes correntes mais altos (10-12 ml/Kg) e PEEP baixa (~5 cmH₂O) para estratégias de volumes correntes mais baixos (em geral ≤ 6 ml/Kg) (BROWER *et al.*, 2002), pressões de distensão menores que 15 cmH₂O (AMATO *et al.*, 2013) e pressões de platô < 30 cmH₂O (ARDSnet, 2000) com a PEEP individualizada seja por uma tabela baseada na oxigenação (ARDSNet, 2000) ou individualizada de forma decremental baseada em premissas mecânicas do sistema respiratório (AMATO *et al.*, 1998). Sabe-se que hoje pacientes com SDRA grave ventilados com PEEP em níveis sub-ótimos, podem promover lesão pulmonar induzida pelo ventilador, o que é associada a maior mortalidade, permanência prolongada na UTI e alta (ZHOU *et al.*, 2017).

Quadro 1 Definição de SDRA em adultos

Definição de Berlim 2012 (ARDS Definition Task Force, 2012)

- **Momento:** insuficiência respiratória dentro de 1 semana após um insulto conhecido ou novos e / ou agravamento dos sintomas respiratórios
- **Origem:** insuficiência respiratória não totalmente explicada pela função cardíaca ou sobrecarga de volume (critérios objetivos necessários, como ecocardiografia, para excluir edema hidrostático se nenhum fator de risco estiver presente)
- **Imagem:** opacidades bilaterais na radiografia de tórax ou TC não totalmente explicadas por derrame, colapso ou nódulos
- **Oxigenação:** início agudo de hipoxemia definida como $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ em pelo menos PEEP 5 cmH_2O^a
 - $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ de 201–300 mmHg - SDRA leve
 - $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ de 101–200 mmHg - SDRA moderada
 - $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ - SDRA grave

^aPEEP pode ser aplicada de forma não invasiva se os critérios estiverem na categoria leve SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo; FiO_2 , fração inspirada de oxigênio; PaO_2 , pressão parcial de oxigênio arterial; PEEP, pressão expiratória final positiva; SpO_2 , saturação periférica de oxigênio capilar.

1.3.1 SDRA por COVID-19

Sabe-se que as formas leves de COVID-19 correspondem a cerca de 80% dos casos e não necessitam de tratamento clínico. Enquanto isso, 15% desenvolvem formas moderadas e precisarão de algum tipo de suporte e cerca de 5% desenvolvem a forma mais grave, necessitando de hospitalização (RANZANI *et al.*, 2021). Destes pacientes hospitalizados até 40% deles poderão desenvolver a SDRA, importante preditor de mortalidade nessa população.

Evidências sugerem que estes pacientes com COVID-19 grave desenvolvem uma reação hiper inflamatória conhecida como tempestade de citocinas cujo perfil de citocinas se equivale ao observado na linfo-histiocitose hemofagocítica secundária (VILLAR *et al.*, 2006) com níveis elevados de interleucina (IL) 2, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa cursando com SDRA e necessidade de ventilação mecânica (VM) prolongada por graves alterações na relação ventilação perfusão predominantemente

em regiões dependentes da gravidade causada pela sobreposição de peso deste extenso edema pulmonar inflamatório.

1.3.2 Estratégias ventilatórias protetoras para SDRA

Em um contexto de uma grande pandemia da SARS-Cov 2, com milhões de indivíduos infectados, cerca de 5% acabam evoluindo com formas graves, em especial quadros que guardam semelhança com a SDRA. Apesar de uma ausência de tratamento específico para o novo coronavírus bem como para a nova forma de SDRA, as Sociedades Chinesas e Europeias de Pneumologia e Medicina Intensiva passam a recomendar que os pacientes portadores da pneumonia viral resultante do contágio de SARS-Cov 2 sejam tratados seguindo os mesmos protocolos mundialmente reconhecidos para a SDRA (AMATO *et al.*, 1998b; GATTINONI *et al.*, 2006) em especial o uso da ventilação mecânica por pressão positiva invasiva, uso de baixos volumes correntes (6 ml/kg), pressão de platô abaixo de 30 cm/H₂O, uso de PEEP idealmente titulado por método específico e a menor FiO₂ possível para manter a saturação de oxigênio acima de 92% associados à utilização em larga escala nos casos graves da adoção da posição prona.

Como parte do arsenal terapêutico do tratamento da SDRA, a VM invasiva tem papel protagonista, pois permite que os pulmões se recuperem, porém, como toda intervenção invasiva, não é isenta de complicações, sendo a mais conhecida e frequente delas a *VILI* (PROTTI *et al.*, 2013; RETAMAL *et al.*, 2014) onde acontece a evolução de um pulmão normal com ventilação homogênea para um pulmão completamente heterogêneo com alvéolos edemaciados e heterogeneamente colapsados, resultado do uso frequente de pressões excessivas (barotrauma), sobredistensão alveolar (volutrauma) e ao atelectrauma, extensa e heterogênea forma de colapso alveolar causado pelos repetidos movimentos forçados de abertura e fechamento das unidades alveolares inflamadas (biotrauma), aumentando a morbimortalidade destes indivíduos (CAIRONI *et al.*, 2010).

O que não está claro ainda em nenhum consenso é se a *VILI* é perpetuada por altos volumes correntes (mais comumente alcançados em modalidades controladas a pressão como a PCV) ou pressões mais altas (alcançados em modalidades controladas a volume como a VCV, na tentativa de fornecer o volume corrente-alvo),

portanto, não há consenso na literatura sobre uma possível vantagem das modalidades controladas a pressão sobre as controladas a volume no tratamento da SDRA (ARDS Definition Task Force, 2012), em especial nestas relacionadas a Covid-19.

Neste cenário de incertezas a APRV se apresenta como mais uma opção de oferecer aos pacientes com SDRA grave causadas pela Covid-19 outra abordagem em ventilação a pressão.

Comparativamente, a ventilação controlada à pressão (PCV) ventila o paciente limitando a pressão alvo, desta forma fornecendo o volume corrente de acordo com a variação a cada ciclo respiratório da complacência pulmonar e da resistência das vias aéreas. Como consequência, altos volumes correntes podem ser atingidos quando há melhora da complacência ou mesmo redução da resistência das vias aéreas. Já a ventilação controlada à volume (VCV) objetiva o fornecimento de um volume corrente-alvo, pré-definido, podendo desta forma atingir altas pressões de distensão alveolar, de pico e platô, o que exige atenção da equipe, em especial ao ajuste e monitorização dos alarmes, pois caso haja excesso de pressão além do que os alarmes permitem, este volume corrente-alvo não será totalmente entregue, resultando em queda da ventilação e consequente hipoxemia (FAN *et al.*, 2017). Já a APRV utiliza uma estratégia de ventilação a pressão com relação invertida, combinando uma pressão positiva alta em vias aéreas (melhorando oxigenação e promovendo recrutamento alveolar) com liberação de alta pressão intermitente (promovendo maior exalação).

Como adjuvante às técnicas de ventilação protetora com baixos volumes correntes, PEEP otimizada e pressões limitadas, recomenda-se o posicionamento do paciente com SDRA moderada a grave em prona (FAN *et al.*, 2017) por ciclos de 16 horas, iniciado nas primeiras 48 horas, diminuindo a heterogeneidade regional da ventilação alveolar através da modificação da distribuição regional da pressão transpulmonar, melhorando as trocas gasosas, diminuindo o risco de *VILI* (GATTINONI, 2013), melhorando a sobrevida e reduzindo o tempo de ventilação mecânica conforme recomendado pelo ensaio multicêntrico PROSEVA (GUÉRIN *et al.*, 2013).

1.3.3 Estratégias de Resgate

Considera-se indicado utilizar as chamadas terapias de resgate naqueles pacientes que, mesmo tendo todas as medidas clínicas e de suporte padrão instituídas - como suporte farmacológico, reposição otimizada de fluidos, ventilação mecânica com estratégias protetoras e prona - não evoluem satisfatoriamente e apresentam piora clínica contínua.

As terapias de resgate para SDRA devem ser instituídas no início do curso da doença para potencializar sua eficácia. Embora essas intervenções ainda careçam de evidências robustas, são consideradas válidas as principais descritas na sequência (FIELDING-SINGH *et al.*, 2018).

1.3.3.1 Oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa (ECMO)

Indicada como adjuvante de resgate em pacientes na primeira semana de ventilação mecânica por SDRA muito grave (Quadro [1](#)) e sem falência múltipla de órgãos (COMBES *et al.*, 2014; PAOLONE, 2017) a oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa (ECMO), é uma técnica de suporte de vida extracorpóreo na qual o sangue venoso é desviado para fora do corpo por um complexo circuito fechado de cânulas vasculares, tubos, bombas, oxigenador, uma membrana permeável a gases, aquecedor e sistema de monitorização, usado para propiciar suporte respiratório e após isso retornar ao corpo;

Por se tratar de uma técnica de alta complexidade, alto custo e risco, a ECMO deve ser realizada apenas em centros habilitados e especializados no uso de suporte extracorpóreo e no tratamento de SDRA grave (COMBES *et al.*, 2018).

1.3.3.2 Remoção extracorpórea de CO₂

Outro método extracorpóreo de alta complexidade, cujos benefícios em pacientes com SDRA grave ainda carecem de maiores evidências e seguem aguardando resultados de grandes estudos em andamento, a remoção extracorpórea de CO₂, como o próprio nome diz, remove parcialmente o CO₂ do sangue venoso usando um fluxo sanguíneo extracorpóreo moderado.

Utilizada em uma estratégia chamada ultra protetora, associada à VM com volumes correntes muito baixos (entre 3 a 4 ml/kg) sem causar acidose respiratória grave (FANELLI *et al.*, 2016) demonstrou em alguns estudos piloto realizados em

humanos (BEIN *et al.*, 2013; TERRAGNI *et al.*, 2009) possuir a capacidade de reduzir alguns biomarcadores da inflamação pulmonar no lavado bronco alveolar e no sangue.

1.3.3.3 Modos de ventilação alternativos (VOAF e APRV)

Comumente usada em crianças com SDRA (BATEMAN *et al.*, 2016) a ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) é um modo de suporte ventilatório que utiliza volumes correntes muito baixos, menores que o volume do espaço morto anatômico (1-3 ml/Kg) e frequências respiratórias supra fisiológicas (5-10 Hertz, entre 300 a 600 ciclos/minuto) buscando maximizar o recrutamento alveolar e evitar o colapso alveolar cíclico.

Apesar do forte suporte do uso da VOAF em modelos experimentais de SDRA (FROESE, 1989; MCCULLOCH *et al.*, 1988) e robusta evidência clínica que justifique seu uso em situações específicas (COURTNEY *et al.*, 2002) seu uso em adultos ainda deve ser feito com extrema cautela pois em uma revisão recente de Miller e colaboradores (MILLER *et al.*, 2022) a VOAF não foi capaz de conferir nenhum benefício quando comparada com a ventilação convencional.

O uso de modos de ventilação que combinam respirações controladas e respirações espontâneas não assistidas – APRV em protocolo TCAV (HABASHI, 2005), visam melhorar a oxigenação e a hemodinâmica enquanto diminuem a necessidade de sedação (PUTENSEN *et al.*, 1999, 2001) pois permitem a ventilação espontânea associada. Entretanto, a dificuldade técnica em sua execução associada ao risco extra de desenvolvimento de *VILI* mantém seu uso limitado até que estudos adicionais suportem seu uso rotineiro em SDRA grave (LALGUDI GANESAN *et al.*, 2018).

1.3.3.4 Vasodilatadores pulmonares inalados

Indicada em casos de SDRA grave no intuito de melhorar a oxigenação através da vasodilatação seletiva da circulação pulmonar e melhora da relação ventilação perfusão obtida através da inalação por óxido nítrico inalado ou de prostaglandina (GRIFFITHS & EVANS, 2005) parece beneficiar particularmente aqueles pacientes com SDRA grave nos quais a insuficiência ventricular direita esteja associada

contribuindo para a insuficiência circulatória (REPESSÉ *et al.*, 2015) porém ainda carece demonstrar benefício direto em desfechos como mortalidade ou tempo de ventilação mecânica (TAYLOR, 2004).

1.3.3.5 Glicocorticoides

Cerca de um quinto dos pacientes com SDRA recebem esteroides endovenosos, em destaque a metilprednisolona (LUCE *et al.*, 1988; WEIGELT, 1985), entretanto sua ação anti-inflamatória e participação ativa na atenuação da lesão pulmonar permanecem incertas e carecem de resultados definitivos que suportem seu uso, a menos que a causa específica da SDRA seja a pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* (EWALD *et al.*, 2015).

Por aumentarem o risco de fraqueza neuromuscular como efeito colateral, os pacientes que iniciaram o uso de esteroides tardiamente, após 14 dias do início da SDRA, apresentaram aumento da mortalidade associada, desta forma, mesmo sua indicação precoce ainda apresenta uma relação incerta de risco-benefício.

1.3.3.6 Outras terapias farmacológicas ou adjuvantes

É extensa a lista de terapias farmacológicas malsucedidas em estudos de fase II e III sem eficácia em desfechos clínicos na SDRA grave, incluindo reposição de surfactante, agonistas β_2 -adrenérgicos em aerossol e intravenoso, prostaglandina E₁, proteína C ativada, antioxidantes, suplementação de ômega-3, cetoconazol, lisofilina, fator recombinante humano rhFVIII, IFN β 1 α , fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos e estatinas (MATTHAY *et al.*, 2017).

1.4 APRV

Modalidade de ventilação mecânica invasiva que utiliza uma estratégia de relação invertida combinando uma pressão positiva alta em vias aéreas (melhorando oxigenação e promovendo recrutamento alveolar) com liberação de alta pressão intermitente (promovendo maior exalação).

As configurações utilizadas na APRV através do protocolo proposto por Habashi (HABASHI, 2005) de Ventilação Adaptativa Controlada por Tempo (TCAV) serão diferentes quando aplicadas como um modo padrão de ventilação em pulmões normais ou como uma estratégia de resgate em casos de SDRA grave.

Versátil, por se tratar de uma forma diferente de CPAP facilitando a respiração espontânea, a APRV em protocolo TCAV também pode ser usada em pacientes ainda sedados e sem respirações espontâneas pois é uma forma de ventilação controlada a pressão, com um tempo inspiratório bastante longo e um tempo expiratório curto, permitindo respirações espontâneas em qualquer parte do ciclo respiratório porém com menor repercussão hemodinâmica devido a menor necessidade de drogas vasoativas (manutenção de maior débito cardíaco, reduz trabalho ventricular e melhora perfusão dos órgãos) e menor número de assincronias paciente-ventilador (reduz trabalho respiratório e reduz a necessidade de sedação). (KOLLISCH-SINGULE *et al.*, 2016).

1.4.1 História do APRV

A APRV foi descrita pela primeira vez por Stock e colaboradores em 1987 (STOCK *et al.*, 1987) como uma nova maneira de administrar simultaneamente um nível de suporte de CPAP e ajudar a eliminação de CO₂, sendo um modo ventilatório indicado para tratar lesão pulmonar aguda enquanto evita altas pressões nas vias aéreas

Baum e colaboradores descreveram outro modo semelhante, a ventilação com pressão positiva bifásica como um modo de ventilação espontânea que pode ser desencadeada tanto na fase inspiratória quanto expiratória (BAUM *et al.*, 1989), portanto, em qualquer ponto do ciclo respiratório e cujo objetivo principal seja estimular a ventilação espontânea, reduzindo a utilização de sedativos e bloqueadores neuromusculares consequentemente reduzindo o tempo de ventilação mecânica. Conceitualmente estes modos são iguais, com tempo de liberação de pressão diferentes (< 1,5 segundos APRV).

1.4.2 Indicações históricas e evolução do uso

Nos mais de 30 anos de evolução do uso do modo APRV houve alterações em torno da modificação da duração do CPAP e a capacidade de personalizar o tempo de liberação (tempo na expiração - T_{Low}), sendo esta sua evolução mais significativa e também sua maior vantagem, atendendo assim com precisão às constantes alterações e necessidades da fisiologia pulmonar do paciente, já que esta definição expiratória é capaz de manter, abrir e estabilizar os pulmões, tanto saudáveis quando em uso normal quanto em pulmões gravemente lesionados como nos casos de SDRA grave. Desta forma, a estratégia de ventilação APRV que restaura ou mantém a homogeneidade alveolar seria capaz de minimizar a *VILI* e tratar a SDRA em progressão (BUDINGER *et al.*, 2011; HÖGNER *et al.*, 2013; SCHLINGMANN *et al.*, 2016).

Assim como a APRV, VOA, Bilevel e outros modos não convencionais são constantemente estudados por ensaios retrospectivos ou cruzados em função da escassez de dados testando e comparando isoladamente APRV ou ainda por falta de consistência nas configurações de APRV conforme revisão de Rose & Hawkins em 2008 (ROSE & HAWKINS, 2008). Na última década, em 2015 Facchin & Fan (FACCHIN & FAN, 2015) também revisaram a literatura atual para APRV e também ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) no cenário da SDRA e concluíram como ainda inconsistentes as evidências sobre a eficácia da APRV ou da OAFV indicando a necessidade de mais estudos de qualidade para tirar conclusões definitivas sobre o tema.

A evolução e modernização do modo APRV é apontada a partir dos estudos examinados nestas revisões, desde seu início em 1987 como um modo ventilatório com uma fase de CPAP prolongada associada a uma breve fase de liberação (STOCK *et al.*, 1987) evoluindo para um método dinâmico, complexo e altamente sofisticado de ventilação mecânica que utiliza configurações precisas e adaptativas às mudanças na mecânica pulmonar (MATTHAY *et al.*, 2017) aumentando assim sua capacidade de proteger o pulmão submetido à ventilação mecânica.

1.4.3 O Protocolo TCAV

Como parte desta evolução do modo APRV iniciada em 1987 com Downs e Stock (STOCK *et al.*, 1987) surge em 2005 o protocolo TCAV proposto por Habashi

(HABASHI, 2005), na qual a APRV é aplicada dentro de uma estratégia de ventilação adaptativa e personalizada, direcionada ao fluxo e dependente da duração das fases inspiratória e expiratória, que adapta o ambiente a cada paciente, independentemente de sua fisiopatologia pulmonar com o objetivo de aumentar a eficácia do tratamento e prevenção da SDRA.

O Protocolo TCAV produz uma ventilação quase estática, evitando o colapso alveolar e sua reabertura cíclica (HABASHI, 2005; KOLLISCH-SINGULE *et al.*, 2014), frequentemente associados à *VILI*, através de uma fase de CPAP prolongada, de 90% do tempo, que recruta os alvéolos resultando em uma insuflação pulmonar homogênea associada a uma breve fase de liberação, caracterizada pela personalização do T_{Low} para a mecânica respiratória do paciente permitindo respirações espontâneas em todas as fases do ciclo.

Neste protocolo ajusta-se:

- ✓ P_{High} - ajustada inicialmente 2 cmH₂O abaixo da pressão de platô aferida em VCV podendo chegar ao valor de pressão de platô prévio + 2 cmH₂O;
- ✓ T_{High} - ajustado para manter a FR prévia do paciente, com o objetivo de ao longo das 24 horas aumentar a FR para manter a relação I:E > 9:1, idealmente 12:1;
- ✓ $P_{Low} = 0$ cmH₂O
- ✓ T_{Low} - ajustado no tempo necessário que haja apenas 25% do pico de fluxo expiratório.

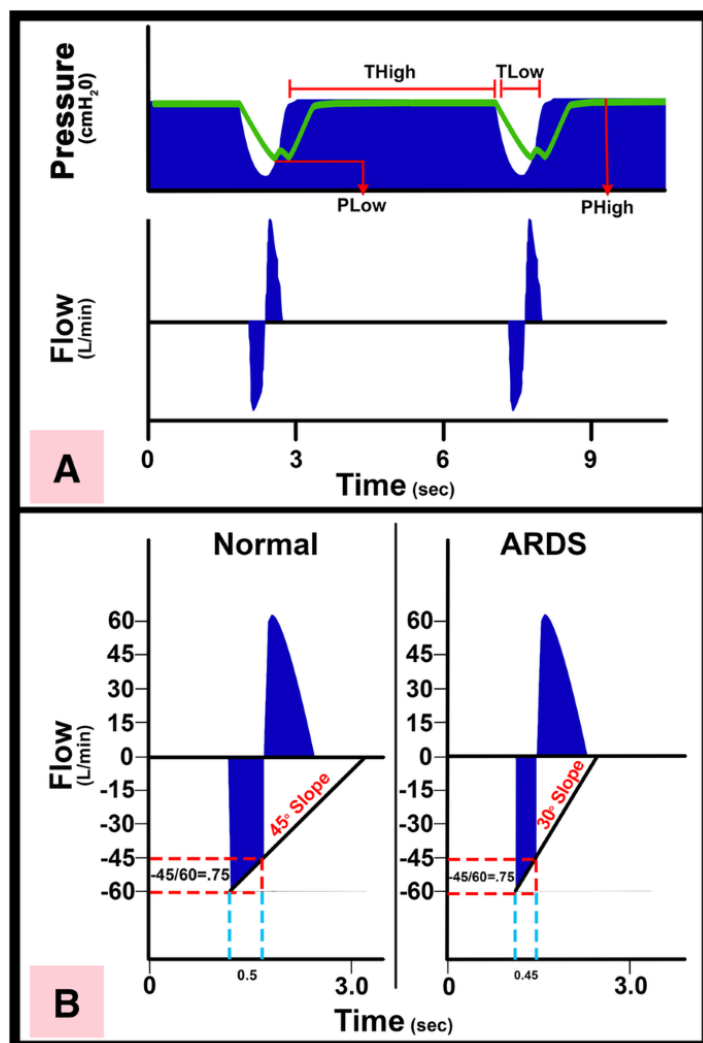


Figura 1: Gráficos representativos do APRV em protocolo TCAV (MAHAJAN et al, 2019)

O ajuste do T_{Low} representa o maior desafio da estratégia, uma vez que os pacientes só podem exalar 25% do pico de fluxo expiratório. Este ajuste promoverá uma liberação muito rápida de pressão que em diálogo com as características mecânicas do sistema respiratório dos pacientes determinarão a PEEP adaptativa (Figura 2A e 2 B).

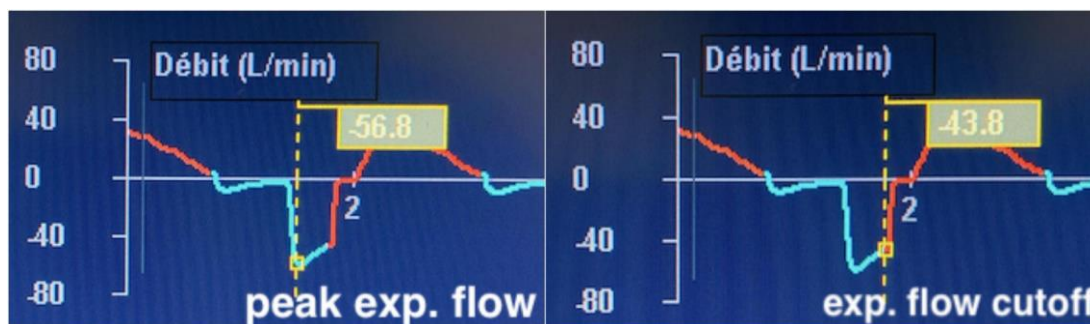


Figura 2 A: Exemplo do ajuste do T_{Low} . O tempo de exalação deve permitir uma exalação até 25% do pico de fluxo expiratório (~57L/min).



Figura 2 B: Medida da PEEP adaptativa e da pressão de distensão. Observe que com estes parâmetros a P_{High} ~pressão de platô = 24 cmH₂O e a PEEP adaptativa: ~16 cmH₂O, ou seja uma pressão de distensão de 8 cmH₂O. (ROLA & DAXON, 2022)

1.4.4 As propriedades viscoelásticas do SR em Pulmões Normais e na SDRA

As estratégias convencionais de ventilação pulmonar protetora têm o intuito de evitar o colapso das áreas lesadas do parênquima pulmonar e hiperdistensão dos tecidos normais (NIEMAN *et al.*, 2020). Os pulmões submetidos a técnicas de recrutamento, na tentativa de estabilizar (PEEP) e reduzir a hiperdistensão dos tecidos adjacentes normais podem não manter o recrutamento e estabilidade além de não diminuir o atelectrauma alveolar ou ter impacto na diminuição da mortalidade. Nessa estratégia de estabilizar os pulmões abertos e homogêneos esses acabam sofrendo

com o cíclico recrutamento e de-recrutamento com o decorrer do tempo, gerando áreas novamente colapsadas (NIEMAN *et al.*, 2023; AL-KHALISY *et al.*, 2020; NIEMAN *et al.*, 2020a).

O colapso alveolar é causado pelo edema e a deficiência de surfactante (BELLANI *et al.*, 2016), levando mais tempo para o recrutamento, ou seja, aumenta a constante de tempo para recrutar novamente. De maneira oposta ocorre com os alvéolos recém recrutados que apresentam uma constante de tempo breve levando ao colapso. Isso pode ser explicado através das propriedades viscoelásticas dos alvéolos e ductos alveolares (KOLLISCH-SINGULE *et al.*, 2019). Durante a inspiração esse comportamento viscoelástico mantém o recrutamento contínuo, já na expiração esse colapso é rápido. Assim, quanto maior o tempo da inspiração e mais curto o tempo da expiração maior o número de alvéolos recrutados (NIEMAN; GATTO; *et al.*, 2020a).

O comportamento viscoelástico dos alvéolos permite recrutar mais unidades alveolares a cada respiração, uma vez alcançadas as pressões críticas de abertura e colapso, quanto maior a inspiração maior o recrutamento alveolar (KNUDSEN *et al.*, 2021).

1.4.5 Evidências do uso do APRV em protocolo TCAV em modelos experimentais de SDRA

Diversos experimentos prospectivos experimentais conduzidos com animais em modelos de SDRA usando APRV em protocolo TCAV quando comparados com estratégias convencionais de ventilação resultaram na redução de marcadores inflamatórios (ALBERT *et al.*, 2011; ROY *et al.*, 2012), no aumento da oxigenação e diminuição das lesões histopatológicas (DAVIES *et al.*, 2015; EMR *et al.*, 2013; ROY *et al.*, 2013), aumento na concentração de surfactantes (ALBERT *et al.*, 2011; EMR *et al.*, 2013; ROY *et al.*, 2012) e, quando usado de forma preventiva, o APRV em protocolo TCAV foi capaz de reduzir a incidência de SDRA em um modelo de SDRA porcino clinicamente aplicável (ALBERT *et al.*, 2011; ROY *et al.*, 2012).

Estudos micro anatômicos conduzidos por Kollisch-Singule e colaboradores (KOLLISCH-SINGULE *et al.*, 2014) demonstraram micro distensão alveolar e ductal

das vias aéreas, bem como aumento da homogeneidade alveolar usando APRV em protocolo TCAV.

Desta forma, os estudos experimentais estão em concordância com os estudos humanos que suportam os dados clínicos (ANDREWS *et al.*, 2013) de que o APRV em Protocolo TCAV pode ser usado para reduzir a incidência da SDRA de forma mais eficaz do que a ventilação convencional quando aplicada no início ou após o início da SDRA.

1.4.6 Evidências Clínicas do APRV em protocolo TCAV na SDRA

A evolução do modo APRV tem sido drástica desde Stock (STOCK *et al.*, 1987) até o Protocolo TCAV (NIEMAN; GATTO; *et al.*, 2020b) com muitos estudos mostrando benefícios significativos na mecânica pulmonar, trocas gasosas, variáveis cardiopulmonares e sobrevida. Além disso, nenhuma revisão mostrou uma superioridade dos modos convencionais sobre a APRV em Protocolo TCAV.

Por se tratar de uma estratégia de ventilação adaptativa e personalizada da estabilidade alveolar respiração a respiração, direcionada ao fluxo e dependente da duração, pode ser mais eficaz no tratamento e prevenção da SDRA do que as estratégias convencionais de tratamento da SDRA.

Mais estudos estão sendo conduzidos usando configurações consistentes, uniformizadas e bem definidas pelo protocolo TCAV para identificar a aplicação APRV ideal necessária para maximizar a proteção pulmonar na SDRA.

1.5 Justificativas

1.5.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

O fisioterapeuta respiratório adquiriu ainda mais protagonismo nas UTIs somando sua expertise às ações de enfrentamento à pandemia de Covid-19 (ASSOBRAFIR, 2020) visto que é o profissional responsável, dentre outras funções, pela análise à beira leito das condições relacionadas às alterações da mecânica do sistema respiratório, em especial a análise das pressões exercidas pela pressão

positiva da ventilação mecânica e sua correlação com a evolução das fases da Covid-19.

1.5.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde¹

Este projeto possui aderência aos tópicos da atual Agenda de Prioridade de Pesquisa do Ministério da Saúde contemplando os eixos temáticos que versam sobre Doenças Transmissíveis (eixo 6), Economia e Gestão em Saúde (eixo 7) que otimizam justamente os cuidados da saúde em promoção à maior precisão e qualidade nas tomadas de decisões aplicadas aos pacientes críticos. Da busca pela redução das complicações da Covid-19 em pacientes ventilados mecanicamente nas UTIs do Brasil, em especial o desfecho da mortalidade. (Ministério da Saúde, 2018)

1.5.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável²

O escopo deste trabalho contempla o 3º Objetivo do Desenvolvimento Sustentável, da “Saúde e Bem-Estar” que otimiza justamente os cuidados da saúde em promoção à maior precisão e qualidade nas tomadas de decisões aplicadas aos pacientes críticos (Ministério da Saúde, Agenda 2030).

Diante de uma situação extrema e na ausência de alternativas melhores (ECMO por exemplo), estratégias seguras de resgate de pacientes com SDRA grave poderiam contribuir para melhor assistência em saúde, reduzindo o consumo de recursos e assim dos custos dos cuidados com a saúde, contribuindo no conceito de saúde única e plena para melhoria do desenvolvimento sustentável

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo geral

¹ https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf

² <https://odsbrasil.gov.br/objetivo/objetivo?n=3>

Avaliar o desfecho clínico de pacientes com SDRA grave após o emprego do APRV em protocolo TCAV como estratégia de resgate.

1.6.2 Objetivos específicos

- Analisar e descrever os efeitos do APRV em protocolo TCAV na oxigenação, mecânica ventilatória e hemodinâmica de pacientes com SDRA grave;
- Descrever a incidência de eventos adversos durante o uso desta estratégia ventilatória de resgate de pacientes com SDRA grave.

1.7 Hipóteses

1.7.1 Hipótese nula

A estratégia ventilatória do APRV em protocolo TCAV não oferece resultados clínicos favoráveis como estratégia de resgate da hipoxemia refratária para pessoas com SDRA grave.

1.7.2 Hipótese alternativa

O uso do APRV em protocolo TCAV melhora a oxigenação, mecânica ventilatória e hemodinâmica, sendo uma estratégia ventilatória segura e viável de resgate da hipoxemia refratária para pessoas com SDRA grave não recrutáveis em hospitais que não disponham de serviço de ECMO.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Esse estudo é uma série de casos analisadas como dados secundários de uma coorte retrospectiva de pacientes graves com SDRA por COVID-19 que foi submetido e aprovado no Comitê de Ética da UNISUAM, vinculado e credenciado junto ao CONEP sob número CAAE 53152221.3.0000.5235, em consonância com a resolução 466/2012, e os dados foram coletados após aprovação do mesmo. O parecer consubstanciado do CEP está nos anexos deste estudo.

2.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva multicêntrica.

2.2.1 Local de realização do estudo

Este estudo foi realizado no CTI adulto do Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro (HCPM-RJ).

2.3 Amostra

Pacientes de ambos os sexos, com idade maior que 18 anos, com SDRA grave, com $R/I < 0,5$ e que tenham sido ventilados mecanicamente em APRV em protocolo TCAV.

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Os participantes do estudo foram recrutados em um Centro de Terapia Intensiva adulto no Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro (HCPM-RJ).

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Pacientes maiores que 18 anos, de ambos os sexos;
2. Com SDRA grave segundo os critérios de Berlim ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$, sustentada por no mínimo 120 min, sem sinais de aumento de pressão no átrio esquerdo e sem sinais de hipervolemia);
3. Que estivessem em uso de bloqueio neuromuscular e sedoanalgesia em RASS-5;
4. Com diagnóstico formal de SDRA $\leq 48\text{h}$;
5. Com razão de recrutabilidade $\text{R/I} < 0,5$;
6. Que tenham sido ventilados em APRV em protocolo TCAV.

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Pacientes que após início do APRV em protocolo TCAV tenham apresentado sinais de sedoanalgesia inadequada e bloqueio neuromuscular parcial;
2. Que estivessem apresentando sinais de sedoanalgesia inadequada e bloqueio neuromuscular parcial.

2.4 Metodologia

2.4.1 Avaliação clínica

Nesta análise foram extraídos dados de uma coorte multicêntrica, utilizando apenas àqueles coletados no CTI do Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro (HCPM-RJ) entre julho de 2020 e dezembro de 2021 com SDRA grave que utilizaram o APRV em protocolo TCAV como parte de rotina estabelecida neste serviço (Figura 3).

Os dados foram coletados a partir do prontuário eletrônico de cada participante por dois examinadores distintos, antes e após 24 horas de uso do APRV em protocolo TCAV em pacientes com SDRA grave por evolução durante a pandemia da COVID-19 ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$ de forma sustentada por mais de 2 horas em uso de pressão positiva), de ambos os sexos, com avaliação da recrutabilidade negativa ($\text{R/I} < 0,5$) e alimentaram uma planilha automática.

Assim, foram extraídos dados da planilha citada acima e analisadas variáveis de mecânica ventilatória como: pressão de platô, pressão de distensão e complacência estática; medidas derivativas de oxigenação como: relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, Diferença alvéolo-arterial de oxigênio $[(\text{D}(\text{A-a})\text{O}_2]$, Conteúdo arterial de oxigênio $[\text{CaO}_2]$ e Fração inspirada de oxigênio (FiO_2); dados de hemodinâmica como: PaCO_2 , lactato, pressão arterial média e uso de drogas vasoativas; a avaliação dos níveis de agitação e sedação pela escala de agitação e sedação de Richmond (RASS); uso de bloqueadores neuromusculares; assim como os escores de gravidade clínica avaliados pela Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

2.4.2 Avaliação de recrutabilidade prévia

Todos os pacientes com SDRA grave, nas primeiras 48 horas, são ventilados em prona (salvo em contraindicação absoluta) por pelo menos 16 horas, com a PEEP individualizada, assim como tem sua avaliação da recrutabilidade aferida pela razão recrutamento-insuflação. Este método foi descrito por Lu Chen e colaboradores em 2019 e advoga que pacientes com $\text{R/I} < 0,5$ teriam baixo potencial de recrutamento e neste caso, as manobras de recrutamento alveolar seriam contraindicadas (LU CHEN *et al.*, 2019; LU CHEN *et al.*, 2020). O cálculo da razão recrutamento-insuflação é realizado de rotina no CTI do HCPM-RJ.

2.4.3 APRV em protocolo TCAV

Todos os pacientes desta série de casos, foram ventilados como estratégia de resgate em pacientes com SDRA grave, que sustentavam hipoxemia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$) a despeito de prono e bloqueio neuromuscular e ausência de

ECMO. O protocolo clínico de uso do APRV em protocolo TCAV segue descrito abaixo e representado pelo esquema da figura 3:

P_{High} ajustada a 2 cmH₂O abaixo da pressão de platô aferida em VCV;

T_{High} ajustado para manter a FR prévia do paciente, com o objetivo de ao longo das 24 horas aumentar a FR para manter a relação I:E > 9:1;

$P_{\text{Low}} = 0$ cmH₂O

T_{Low} ajustado no tempo necessário que haja apenas 25% do pico de fluxo expiratório.

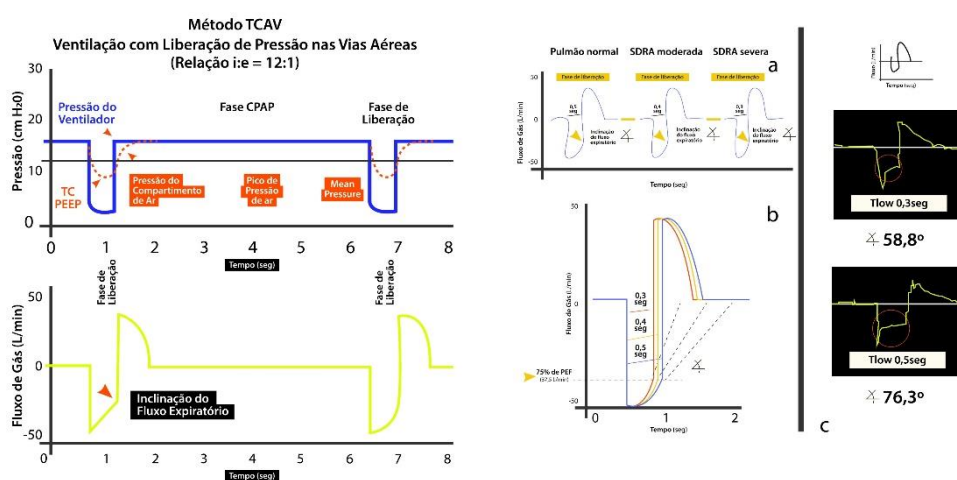


Figura 3: APRV em protocolo TCAV. Curvas de Pressão/Tempo e Fluxo/Tempo gerado com o método TCAV para definir e ajustar o modo APRV.

Os principais recursos incluem a relação inspiratório/expiratório de ~12:1, gerando um tempo inspiratório longo e expiratório curto. A fase de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é de aproximadamente 90% de cada respiração. Um volume corrente (V_t), que é medido como o volume de gás liberado (V_R) durante a fase de liberação (seta marrom), não está definido, mas é influenciado por alterações (i) na complacência do sistema respiratório (CRS), (ii) na pressão da fase CPAP, e (iii) a duração da Fase de Liberação. A Fase de Liberação é determinada pela Inclinação da curva de fluxo expiratório (seta vermelha), que é uma medida respiração a respiração da SRC.

Quanto menor for a C_{sr} , mais rápido será o recuo do pulmão, mais acentuado será o PFe e quanto mais curta for a Fase de Liberação, menor será o V_t . Assim, o V_t será sempre baixo num pulmão lesado não complacente e aumentará em tamanho

apenas quando o pulmão progressivamente abre e a área pulmonar disponível para ventilação aumenta. Neste modo (APRV-TCAV) a PEEP é adaptativa e controlada por tempo (TC-PEEP). Assim o método TCAV é personalizado e adaptativo à medida que o pulmão do paciente melhora ou piora: Vt menor e maior TC-PEEP no pulmão lesado e Vt maior e menor TC-PEEP no pulmão normal, sempre mantendo a pressão de condução ($\Delta P = Vt/Csr$ ou DP) na faixa segura.

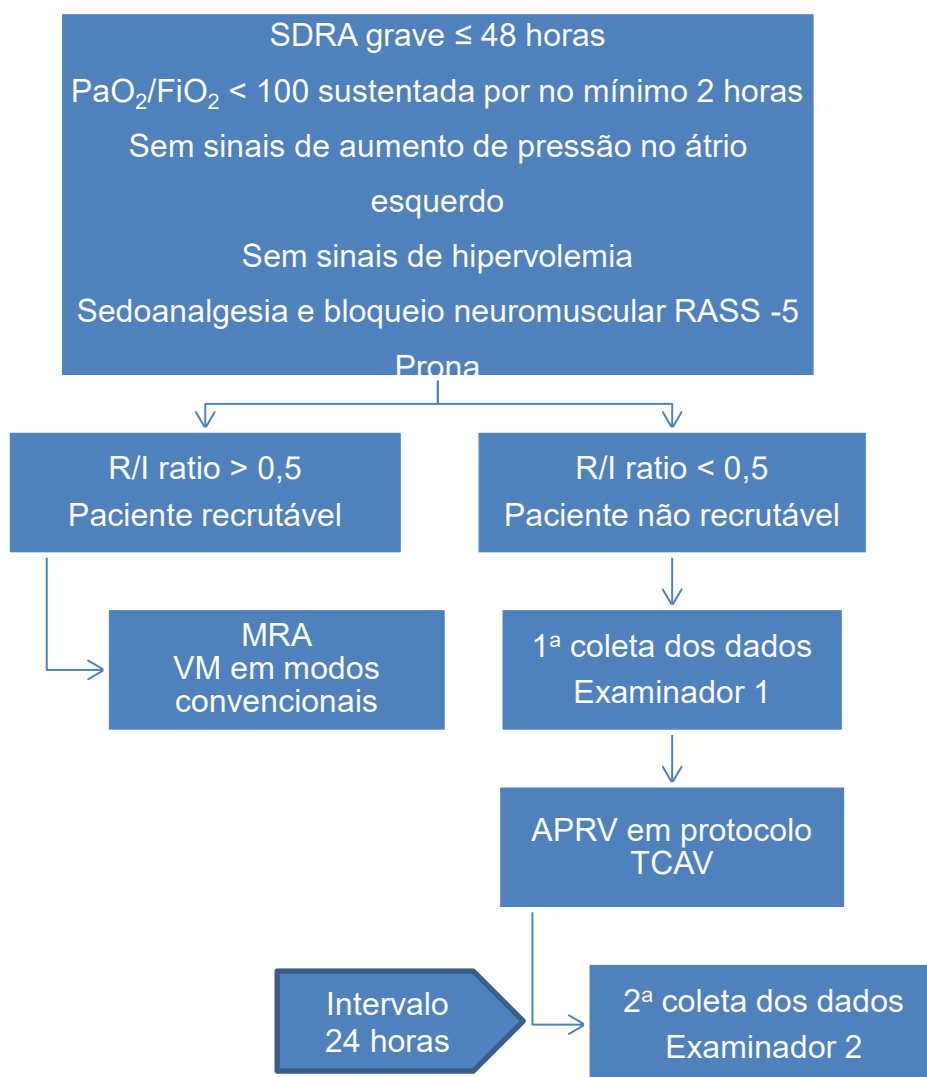


Figura 4: APRV em protocolo TCAV no HCPM-RJ e coleta de dados

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

Os desfechos primários desta série de casos foram as variáveis de oxigenação (intercâmbio e transporte gasoso), mecânica ventilatória (complacência do sistema respiratório, pressão de platô, pressão de distensão) e hemodinâmica (pressão arterial média invasiva, lactato e dose de drogas vasoativas), foram aferidas previamente em modo VCV com fluxo constante e pausa inspiratória de 0,2 a 0,4" e após 24 horas de implementação do APRV em protocolo TCAV.

2.5.2 Desfecho secundário

Os desfechos secundários desta série de casos foram mapeados como dados de segurança da estratégia a incidência de barotrauma, instabilidade hemodinâmica grave (PAM < 55 mmHg e necessidade de incremento progressivo de drogas vasoativas) e níveis de PaCO₂ após início da implementação do APRV em protocolo TCAV.

2.6 Análise dos dados

Todas as variáveis respiratórias, hemodinâmicas e da mecânica ventilatória eram coletadas por um pesquisador (fisioterapeuta plantonista do CTI) antes do emprego do APRV em protocolo TCAV e após as 24h por um pesquisador distinto (fisioterapeuta plantonista do CTI), sendo um que iniciava a modalidade no dia anterior e o outro distinto que coletava os dados 24 horas depois.

2.6.1 Análises

Todas as variáveis foram descritas em médias e desvio-padrão e comparadas entre si pelo teste T pareado, antes e depois da implementação do APRV em protocolo TCAV, sendo considerados significativos os desfechos com diferenças contidas dentro do intervalo de confiança de 95% (IC95%, $p < 0,05$). Toda a análise estatística foi conduzida por estatístico independente.

2.6.2 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

Como se tratou de um *case series*, o tamanho da amostra não foi calculado. Neste caso propomos o caminho inverso: com o número destes participantes desta série de casos quanto de poder estes resultados seriam capazes de demonstrar. Todo este detalhamento está incluído no capítulo destinado aos resultados.

2.7 Orçamento e apoio financeiro

Este estudo foi financiado pela Fundação Carlos Chagas Filho de Apoio à Pesquisa do estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, nº E-26/211.104/2021) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.; Nº 88881.708719/2022-01 e Nº 88887.708718/2022-00.

Capítulo 3 Resultados

3.1 Análise Descritiva da amostra

Este estudo analisou os efeitos do APRV em protocolo TCAV em 52 pacientes com SDRA grave como estratégia de resgate da hipoxemia refratária grave em pacientes classificados como “não recrutáveis” pela razão recrutamento–insuflação ($R/I < 0.5$) durante o auge da pandemia de Covid-19.

Todos os pacientes recrutados e sequenciados para uso do APRV tinham diagnóstico de SDRA grave, segundo os critérios de Berlim, com início < 7 dias a partir do fator de risco, infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax, relação $PaO_2/FiO_2 < 100$ ($79,4 \pm 13,94$), redução da complacência do sistema respiratório ($Csr = 24,2 \pm 5,84$ ml/cmH₂O) sem disfunção cardíaca no ecocardiograma ou hipervolemia capazes de justificar o edema pulmonar agudo e a hipoxemia refratária grave.

Os pacientes apresentavam uma média de idade de $61,6 \pm 12,2$ anos, IMC de $30,8 \pm 14,6$ kg/m², sendo 57,7% do sexo masculino. A avaliação sequencial de falência orgânica (SOFA) era de $7,3 \pm 1,9$.

Imediatamente antes do início do APRV em protocolo TCAV os pacientes apresentavam um V_t de $4,9 \pm 0,8$ ml/Kg de peso predito, FiO_2 de $0,88 \pm 0,1$, PEEP de $12,7 \pm 1,7$ cmH₂O, platô de $28,8 \pm 2,8$ cmH₂O, pressões de distensão de $16,1 \pm 2,49$, pH $7,31 \pm 0,1$, $PaCO_2$ de $51,9 \pm 15$, diferença alvéolo-arterial de oxigênio ($[D/A-a]O_2$) de $501,2 \pm 98,7$ mmHg, uma relação PaO_2/FiO_2 de $79,4 \pm 13,94$, confirmando hipoxemia refratária grave.

Os pacientes apresentavam antes da estratégia de intervenção proposta uma pressão arterial média de $68,4 \pm 6,8$ mmHg, Lactato de $2,8 \pm 1,56$ mmol/L.

As características demográficas, clínicas e mecânicas da amostra estão expressas na tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas, demográficas e mecânicas da amostra.

	N	%	MÉDIA	DP	Shapiro-Wilk
Idade, anos	52		61,59	12,23	0,137
IMC(kg/m ²)	52		30,82	14,59	
Gênero, masculino(%)	30	57,7			
Causas (n / %)	52				
Pneumonia por COVID-19	37	71,1			
Sepse abdominal	8	15,4			
PAVM	5	9,6			
Politransusão	1	1,9			
Pancreatite	1	1,9			
Bloqueador neuromuscular	52	100%			
Dias de BNM			3,1	1,1	0,156
Noradrenalina, mcg/kg/min	52		0,42	0,24	0,011
SOFA	52		7,3	1,92	0,091
Vt(ml/kg)	52		4,9	0,81	0,102
Razão recrutamento insuflação (R/I ratio)	52		0,12	0,14	0,112
Baseline FiO ₂	52		0,88	0,12	0,098
Baseline PEEP, cmH ₂ O	52		12,7	1,72	0,091
Baseline Pressão de Platô, cmH ₂ O	52		28,8	2,87	0,134
Baseline Pressão de distensão, cmH ₂ O	52		16,1	2,49	0,164
Baseline Complacência, _{SR} , ml/cmH ₂ O	52		24,2	5,84	0,136
Baseline pH	52		7,31	0,12	0,124
Baseline PaCO ₂ , mmHg	52		51,9	15,02	0,092
Baseline Lactato, mmol/L	52		2,8	1,56	0,113
Baseline PAM, mmHg	52		68,4	6,84	0,088
Baseline PaO ₂ /FiO ₂	52		79,4	13,94	0,118
Baseline D(A-a)O ₂ , mmHg	52		501,2	98,74	0,126
Baseline CaO ₂ , ml de O ₂ / 100 ml sangue	52		8,45	1,05	0,057
Dias Internados	52		21,3	12,91	0,112
Ventilação mecânica em Prono	49	94,2%			
Tempo de ventilação mecânica, dias	52		15,2	8,32	0,003
Mortalidade no período	14	26,9%			

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio, Pressão de Platô: pressão medida com fluxo = 0 em pausa inspiratória; Pressão de distensão: pressão de platô-PEEP; PAM: pressão arterial média medida de forma invasiva e continuamente com cateter arterial; PaO₂/FiO₂: relação entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio; D(A-a)O₂: diferença alvéolo-arterial de oxigênio; CaO₂: Conteúdo arterial de oxigênio.

3.2 Análise pareada dos indicadores de oxigenação

Nossos resultados demonstraram um aumento significativo da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ após 24 horas de APRV em protocolo TCAV ($\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: $-60,37 \pm 8,97$, IC95% $[-78,67 - -42,07]$; $p < 0,001$), redução da diferença alvéolo-arterial de oxigênio ($\Delta \text{D(A-a)O}_2$: $95,86 \pm 7,908 \text{ mmHg}$, IC95% $[79,73 - 111,98]$, $p < 0,001$), aumento do conteúdo arterial de oxigênio (ΔCaO_2 : $-2,54 \pm 0,115 \text{ mL O}_2/100 \text{ ml de sangue}$, IC95% $[-2,78 - -2,31]$; $p < 0,001$) com menores frações inspiradas de oxigênio (ΔFiO_2 : $18,62 \pm 3,08\%$, IC95% $[12,34 - 24,90]$, $p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação pareada da Oxigenação antes e após 24 horas de APRV em protocolo TCAV.

							IC 95% para diferença média		
	t	dF	p valor	Diferença Média	DP da diferença média		INF	SUP	Cohen's d
ΔFiO_2	6,05	52	$<0,001(*)$	18,62	3,08		12,34	24,90	1,07
$\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	-6,73	52	$<0,001(*)$	-60,37	8,97		-78,67	-42,07	-1,19
$\Delta \text{D(A-a)O}_2$, mmHg	12,12	52	$<0,001(*)$	95,86	7,91		79,73	111,98	2,14
ΔCaO_2 , mL O ₂ / 100 sangue	-22,11	52	$<0,001(*)$	-2,54	0,12		-2,78	-2,31	-3,91

Δ : baseline – APRV-TCAV após 24 horas. Valores positivos de diferença média indicam redução do respectivo parâmetro após 24 horas e valores negativos, refletem aumento dos valores medidos após 24h de APRV em protocolo TCAV.

3.3 Análise pareada dos indicadores de mecânica ventilatória

Do ponto de vista mecânico do sistema respiratório, o APRV em protocolo TCAV melhorou significativamente a mecânica ventilatória de pacientes com SDRA grave. Ficou demonstrado que após 24 horas de uso do APRV em protocolo TCAV como estratégia ventilatória, a pressão de platô e a pressão de distensão (*driving*

pressure) reduziram significativamente (Δ Pressão de Platô: $2,37 \pm 0,67$ cmH₂O, IC95% [1,01 – 3,74]; $p < 0,001$; Δ Pressão de distensão: $2,21 \pm 0,55$ cmH₂O, IC95% [1,19 – 3,42]; $p < 0,001$, enquanto complacência “quase” estática do sistema respiratório aumentou significativamente (Δ Csr: $-3,36 \pm 1,35$ ml/cmH₂O, IC95% [-6,12 – -0,62]; $p < 0,02$ (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação pareada da mecânica ventilatória antes e após 24 horas de APRV em protocolo TCAV.

Pré-Pós APRV/TCAV				IC 95% para diferença média				
	t	dF	p valor	Diferença Média	DP da diferença média	INF	SUP	Cohen's d
Δ Pressão de Platô, cmH ₂ O	3,54	52	<0,001(*)	2,37	0,67	1,01	3,74	0,62
Δ Pressão de distensão, cmH ₂ O	4,44	52	<0,001(*)	2,21	0,55	1,19	3,42	0,74
Δ Csr, ml/cmH ₂ O	-2,49	52	<0,02(*)	-3,36	1,35	-6,12	-0,62	-0,44

Δ : baseline – APRV-TCAV após 24 horas. Valores positivos de diferença média indicam redução do respectivo parâmetro após 24 horas e valores negativos, refletem aumento dos valores medidos após 24h de APRV em protocolo TCAV.

3.4 Análise pareada dos indicadores de hemodinâmica

Nossos resultados demonstram que o APRV em protocolo de TCAV promoveu melhora significativa da hemodinâmica, com redução do lactato, da PaCO₂ e manutenção da PAM, mesmo com redução do uso de drogas vasoativas (Δ Lactato: $1,01 \pm 0,24$ cmH₂O, IC95% [0,19 – 1,98]; $p = 0,001$; Δ PaCO₂: $6,65 \pm 2,38$ cmH₂O, IC95% [0,64 – 8,85]; $p < 0,04$) enquanto a pressão arterial média se manteve (Δ PAM: $-4,52 \pm 1,28$ mmHg, IC95% [-6,12 – -1,62]; $p = 0,09$) mesmo com redução significativa de drogas vasoativas (Δ noradrenalina: $0,54 \pm 0,31$ mcg/min, IC95% [0,22 – 1,02 (Tabela 4).

Tabela 4: Avaliação pareada da hemodinâmica antes e após 24 horas de APRV em protocolo TCAV.

Pré-Pós APRV/TCAV				IC 95% para diferença média				
	t	dF	p valor	Diferença Média	DP da diferença média	INF	SUP	Cohen's d
Δ PaCO ₂ , mmHg	5,03	52	<0,04(*)	6,65	2,38	0,64	8,85	0,72
Δ Lactato, mmol/L	0,98	52	0,001(*)	1,01	0,24	0,19	1,98	0,74
Δ PAM, mmHg	-5,60	52	0,09	-4,52	1,28	-6,12	1,62	-0,24
Δ Noradrenalina, mcg/min	0,51	52	<0,035(*)	0,54	0,31	0,22	1,02	0,68

Δ : baseline – APRV-TCAV após 24 horas. Valores positivos de diferença média indicam redução do respectivo parâmetro após 24 horas e valores negativos, refletem aumento dos valores medidos após 24h de APRV em protocolo TCAV.

3.5 Análise dos resultados pareados

Como se tratou de um *case series*, o tamanho da amostra não foi calculado. Neste caso calculamos o contrário. Com este quantitativo de pacientes, quanto de poder estes resultados podem demonstrar? (Tabela 5)

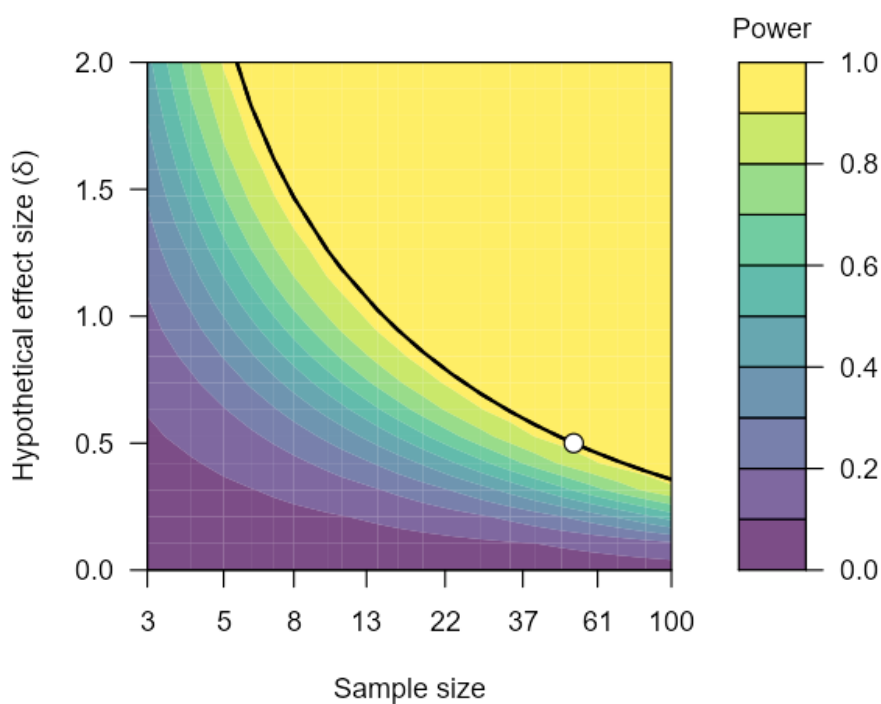
Tabela 5 – Amostra

Análise de Poder <i>a priori</i>			
Poder	N	Tamanho de Efeito(δ)	α
0,94	52	0,50	0,05

Um desenho com um tamanho amostral de 52 participantes pode detectar tamanhos de efeito de $\delta \geq 0,5$ com uma probabilidade de pelo menos 0,941, assumindo um critério de duas partes para detecção que permite uma taxa máxima de erro tipo I de $\alpha = 0,05$ (Tabela 5). Assim, para avaliar o modelo especificado na tabela, podemos considerar o quão sensível ele é a partir dos verdadeiros tamanhos de efeito; ou seja, é provável que concluamos corretamente que $|\delta| > 0$ quando o tamanho do efeito é grande o suficiente para minimizar a preocupação com erro. (Tabela 6)

Tabela 6 - Tamanho do efeito

Poder baseado em tamanho de efeito		
Tamanho de efeito real	Poder para detectar	Descrição
$0 < d = 0,277$	$\leq 50\%$	Provável erro
$0.277 < d = 0,396$	50% – 80%	Grande chance de erro
$0.396 < d = 0,510$	80% – 95%	Provavelmente detectará
$d = 0,510$	$\geq 95\%$	Quase certeza de detecção

**Figura 5:** Poder baseado em tamanho de efeito hipotético

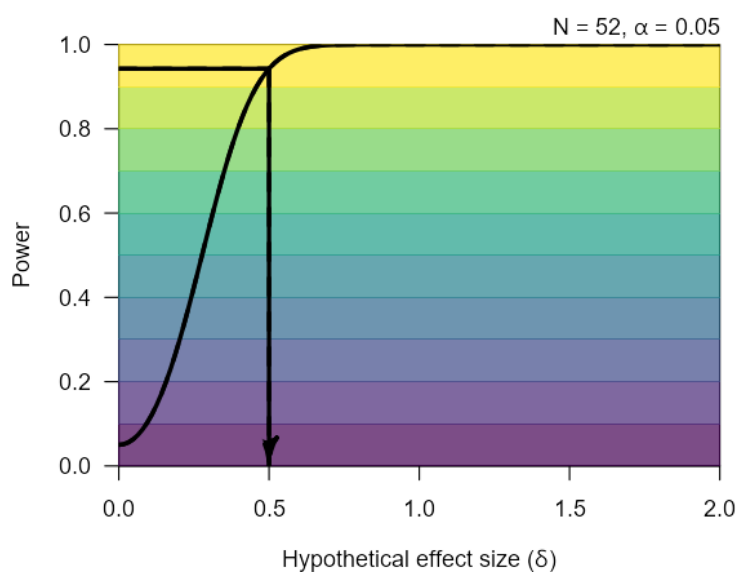


Figura 6: Curva de poder baseado em tamanho de efeito real

A curva de poder acima mostra como a sensibilidade do teste e do desenho é maior para tamanhos de efeito maiores. Assim, uma amostra de 52 participantes teria o poder de pelo menos 0,941 para efetuar tamanhos de $|\delta| > 0,5$.

Seria mais do que provável que falássemos (poder inferior a 50%) tamanhos de efeito inferiores $\delta = 0,277$.

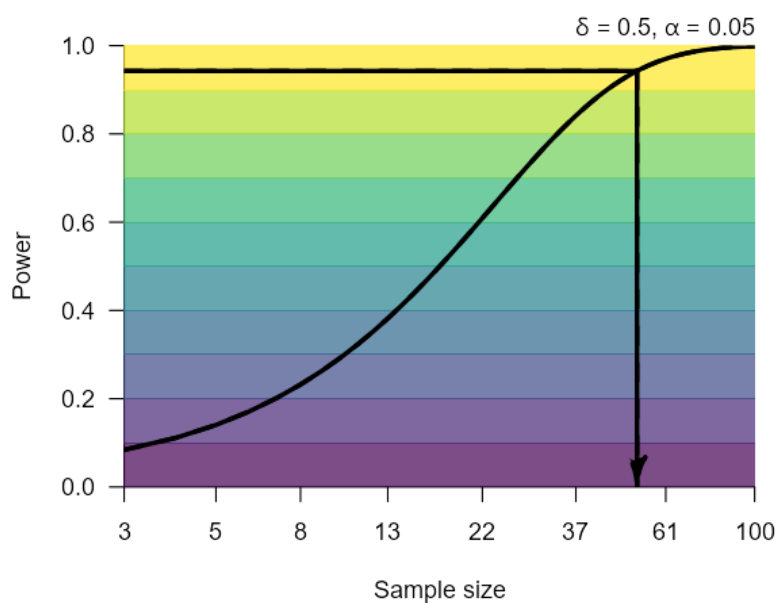


Figura 7: Curva de poder pelo tamanho da amostra

A curva de poder acima mostra como a sensibilidade do teste e do desenho é maior para tamanhos de efeito maiores. Para que nosso teste e desenho tenham sensibilidade suficiente (potência $> 0,941$) para detectar que $|\delta|>0$, quando o tamanho do efeito é 0,5 ou maior, precisaríamos de tamanhos amostrais de pelo menos 52 participantes.

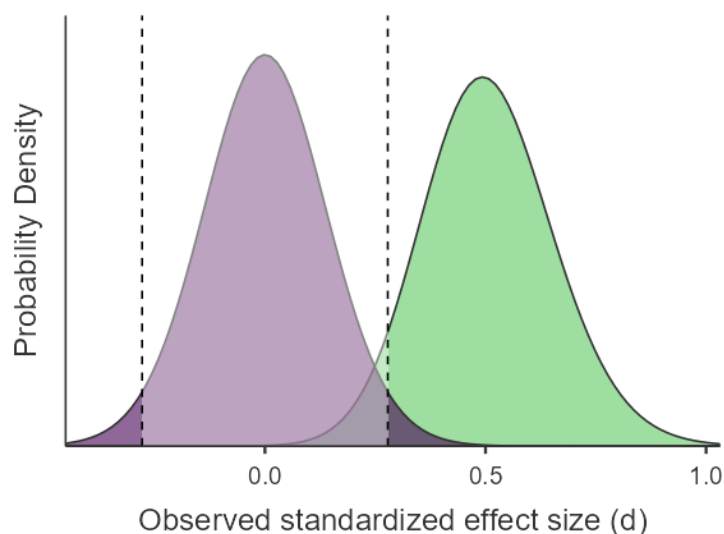


Figura 8: Demonstração do Poder Estatístico

A figura acima mostra duas distribuições amostrais: a distribuição amostral do tamanho estimado do efeito quando $\delta=0$ (esquerda) e quando $\delta=0,5$ (direita). Ambos assumem um tamanho amostral de 52.

As linhas tracejadas verticais mostram os critérios que definiríamos para um teste de dois lados com $\alpha=0,05$. Quando o tamanho do efeito observado está longe o suficiente de 0 para ser mais extremo do que os critérios, dizemos que "rejeitamos" a hipótese nula. Se a hipótese nula fosse verdadeira e $\delta=0$, a evidência nos levaria a rejeitar erroneamente a hipótese nula no máximo 5% das vezes.

Por outro lado, se $\delta \geq 0,5$, as evidências ultrapassariam o critério — e, portanto, alegaríamos corretamente que $\delta \geq 0$ — pelo menos 94,1% das vezes. O poder do número de participantes utilizados nesta série de casos, para detectar efeitos clínicos de interesse com um $|\delta| \geq 0,5$ é, portanto, 0,941.

Capítulo 4 Discussão

Nossos resultados dialogam com as premissas fisiopatológicas de pulmões pobremente aerados com sobreposição do componente viscoelástico (MALLORY & CHEIFETZ, 2020) o que nos permitiu demonstrar nesta série de casos que o uso do APRV em protocolo TCAV promoveu melhora na oxigenação, na mecânica ventilatória e na hemodinâmica de pacientes com SDRA grave considerados a priori como não recrutáveis pela razão recrutamento–insuflação.

Em primeiro lugar, observou-se uma melhora substancial na oxigenação dos pacientes tratados com APRV em protocolo TCAV: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ após 24 horas de APRV-TCAV ($\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: $-60,37 \pm 8,97$, IC95% $[-78,67 - -42,07]$; $p < 0,001$), redução da diferença alvéolo-arterial de oxigênio ($\Delta \text{D(A-a)O}_2$: $95,86 \pm 7,908$ mmHg, IC95% $[79,73 - 111,98]$, $p < 0,001$) e aumento do conteúdo arterial de oxigênio (ΔCaO_2 : $-2,54 \pm 0,115$ mlO₂/100 ml de sangue, IC95% $[-2,78 - -2,31]$; $p < 0,001$) com menores frações inspiradas de oxigênio (ΔFiO_2 : $18,62 \pm 3,08\%$, IC95% $[12,34 - 24,90]$, $p < 0,001$) (Tabela 2). A oxigenação adequada é um objetivo crítico no tratamento da SDRA, pois a hipoxemia é uma característica fundamental dessa condição. A melhora na oxigenação, como demonstrada neste estudo, é uma indicação promissora de que o APRV em protocolo TCAV pode ser uma abordagem eficaz para o manuseio da hipoxemia refratária recorrente em pacientes com SDRA grave. Estes efeitos já foram amplamente descritos, sendo talvez um dos benefícios mais advogados do APRV em protocolo TCAV (NIEMAN *et al.*, 2018; CARSERTTI *et al.*, 2019; LIM *et al.*, 2019; NIEMAN *et al.*, 2020; ROSHDY *et al.*, 2023)

Além disso, houve melhora significativa da mecânica ventilatória: a pressão de platô e a pressão de distensão (*driving pressure*) reduziram significativamente (Δ Pressão de Platô: $2,37 \pm 0,67$ cmH₂O, IC95% $[1,01 - 3,74]$; $p < 0,001$; Δ Pressão de distensão: $2,21 \pm 0,55$ cmH₂O, IC95% $[1,19 - 3,42]$; $p < 0,001$, enquanto complacência “quase” estática do sistema respiratório aumentou significativamente (ΔCsr : $-3,36 \pm 1,35$ ml/cmH₂O, IC95% $[-6,12 - -0,62]$; $p < 0,02$ (Tabela 3). A SDRA é frequentemente acompanhada de aumento da resistência das vias aéreas e diminuição da complacência pulmonar, tornando o manejo da ventilação desafiador. Os resultados

deste estudo sugerem que o uso do APRV em protocolo TCAV pode melhorar progressivamente a mecânica ventilatória de pacientes com SDRA, reduzindo as pressões de distensão (KOLLISCH-SINGULE *et al.*, 2018) ajudar a otimizar a mecânica ventilatória (OTHMAN *et al.*, 2021), reduzindo o trabalho respiratório e melhorando a sincronia entre o paciente e o ventilador (NIEMAN *et al.*, 2023).

Outro ponto extremamente relevante destes resultados é a melhora na hemodinâmica observada nos pacientes submetidos ao tratamento com APRV em protocolo TCAV, com redução do lactato, da PaCO₂ e manutenção da PAM, mesmo com redução do uso de drogas vasoativas (Δ Lactato: $1,01 \pm 0,24$ cmH₂O, IC95% [0,19 – 1,98]; p=0,001; Δ PaCO₂: $6,65 \pm 2,38$ cmH₂O, IC95% [0,64 – 8,85]; p<0,04) enquanto a pressão arterial média se manteve (Δ PAM: $-4,52 \pm 1,28$ mmHg, IC95% [-6,12 – -1,62]; p=0,09) mesmo com redução significativa de drogas vasoativas (Δ noradrenalina: $0,54 \pm 0,31$ mcg/min, IC95% [0,22 – 1,02] (Tabela 4). A SDRA pode levar a desequilíbrios hemodinâmicos graves, sobrecarga aguda sobre o ventrículo direito, o que pode ser exacerbado pelo uso de estratégias ventilatórias convencionais e potencializadoras do vórtice da *VILI*. Os achados deste estudo sugerem que o APRV em protocolo TCAV ao manter alvéolos abertos e estabilizados, e melhorar a hipoxemia aguda, reduzem a vasoconstrição hipóxica e a pressão no capilar pulmonar, reduzindo a pós-carga do VD, o que pode ajudar a reduzir o impacto adverso da ventilação mecânica na hemodinâmica dos pacientes, potencialmente contribuindo para uma menor necessidade de suporte inotrópico e vasopressor (ROY *et al.*, 2012; ROY *et al.*, 2013; NIEMAN *et al.*, 2017; SILVA, 2018; KOLLISCH-SINGULE *et al.*, 2019).

Desta forma, postulamos que a estratégia de ventilação necessária para quebrar as restrições de ventilação de um pulmão lesionado heterogeneamente deve (i) primeiro estabilizar o pulmão interrompendo o vórtice da *VILI*, uma vez que o atelectrauma é um mecanismo primário de *VILI*, e então (ii) reabrir o pulmão gradualmente para que este possa trilhar o curso natural da doença em um estado mais natural e inflado (mesmo que esteja sendo apoiado por um ventilador mecânico não natural) (NIEMAN *et al.*, 2018). Se a instabilidade e o colapso são os motores que impulsionam o vórtice da *VILI*, entendemos que o objetivo de qualquer estratégia de ventilação protetora deve ser eliminar a instabilidade alveolar, assim que possível. Quando o atelectrauma é minimizado, o tecido pulmonar colapsado (mas potencialmente recrutável) pode ser re-inflado lentamente e com segurança durante

horas ou até dias, base da estratégia do APRV em protocolo TCAV (NIEMAN *et al.*, 2023).

A APRV é um modo de ventilação que oferece benefícios potenciais no manejo da SDRA, proporcionando abertura pulmonar progressiva e lenta, com benefícios tempo-dependentes, reduzindo as zonas amplificadoras de estresse e assim reduzindo o risco de *VILI* que estes pacientes apresentam (NIEMAN *et al.*, 2023; MALLORY & CHEIFETZ, 2020). Além disso, o APRV em protocolo TCAV mantém estabilidade alveolar, aumenta a liberação de surfactante por estiramento do pneumócito tipo II, reduzindo a tensão superficial e assim o risco de abertura e fechamento cíclico de alvéolos (atelectrauma) e otimizando a oxigenação (ROY *et al.*, 2019) e a proteção pulmonar. O APRV oferece respiração espontânea durante todo o ciclo respiratório, o que pode melhorar o conforto do paciente e potencialmente reduzir a necessidade de sedação (JAIN *et al.*, 2016; KOLLISCH-SINGULE *et al.*, 2017).

O protocolo TCAV é uma abordagem relativamente nova que combina os benefícios do APRV com respirações cicladas em tempo controlado (KOLLISCH-SINGULE *et al.*, 2019). O TCAV permite estratégias de ventilação individualizadas e adaptativas, incorporando respirações obrigatórias cicladas no tempo na estrutura APRV. Esta abordagem visa equilibrar os benefícios da respiração espontânea com as vantagens da ventilação controlada.

O principal componente do TCAV adequadamente ajustado é a configuração correta da duração da fase da liberação, também conhecida como T_{Low} (KOLLISCH-SINGULE *et al.*, 2019; NIEMAN *et al.*, 2020). A duração da Fase de Liberação é direcionada por mudanças em fisiologia pulmonar, medida como C_{sr} . A inclinação da curva fluxo-tempo expiratório (*Slope* $F \times T$) é um reflexo da C_{sr} respiração à respiração. À medida que o EELV e a C_{sr} diminuem com a lesão pulmonar progressiva, o recolhimento pulmonar aumentará produzindo um pico de fluxo de gás expirado mais rápido. Durante a estratégia TCAV, a duração da fase de liberação é definida em 75% do pico de fluxo expiratório (PFE), em vez de um tempo arbitrário. Por exemplo, se PFE é 60 L/min, então o término do fluxo expiratório (TEF) ocorrerá em 45 L/min [$(PFE (60 \text{ L/min}) \times 0,75 = TEF (45 \text{ L/min})$]. Pacientes com SDRA apresentam alta elastância, em especial nos pacientes com SDRA grave, e assim produzem um fluxo expiratório rápido que reduz a duração da liberação da fase de despressurização (da P_{High} para P_{Low}). Quanto menor a Fase de Liberação, menor será o V_t e maior será o TC-PEEP (Figura 6B). Por isso, o método TCAV combina V_t

e TC-PEEP com a fisiopatologia pulmonar, e controla efetivamente o Vt entregue de acordo com as alterações no Csr (NIEMAN *et al.*, 2023).

Os resultados deste estudo corroboram evidências convincentes de que o uso do APRV em protocolo TCAV promove melhorias significativas em diversos modelos experimentais de SDRA (SCHILLER *et al.*, 2001; SEAH *et al.*, 2011; JAIN *et al.*, 2017) e também em pacientes com SDRA grave (NIEMAN *et al.*, 2022). Nossos resultados fornecem contribuição adicional uma vez que utilizamos esta estratégia ventilatória em pacientes que em hipótese não eram “recrutáveis” pela razão recrutamento-insuflação após 24 horas de uso do APRV.

É importante destacar que, apesar dos resultados promissores observados nesta pesquisa, reconhecer as limitações deste estudo, como o tamanho relativamente pequeno da amostra, a falta de um grupo de controle e ausência de randomização prévia. Assim, os resultados devem ser interpretados com cautela. Além disso, a SDRA é uma condição complexa e heterogênea, e o tratamento ideal pode variar de paciente para paciente. Portanto, estudos adicionais com amostras maiores e seguimento a longo prazo são necessários para confirmar e ampliar os achados deste estudo.

Em resumo, os resultados deste estudo sugerem que o uso do APRV em protocolo TCAV pode ser uma estratégia eficaz para o resgate de pacientes com SDRA grave, especialmente daqueles inicialmente considerados não recrutáveis e principalmente em hospitais que não disponham de serviço de ECMO. Esta abordagem demonstrou melhorias na oxigenação, na mecânica ventilatória e na hemodinâmica dos pacientes, destacando seu potencial como uma ferramenta importante no arsenal terapêutico da SDRA. Assim, os resultados positivos observados nesta série de casos indicam que o APRV em protocolo TCAV tem potencial para servir como estratégia de resgate para pacientes com SDRA grave.

Capítulo 5 Conclusão

Nesta série de casos, o APRV em protocolo TCAV, instituído ainda na fase aguda da SDRA grave, se mostrou seguro e eficaz no manuseio da hipoxemia grave, em situações limítrofes. Além disso, esta estratégia proposta, melhorou a mecânica ventilatória e a hemodinâmica de pacientes com SDRA grave. Nenhum evento adverso grave, nesta série de casos, ocorreu durante o uso do APRV em protocolo TCAV.

Assim, o APRV em protocolo TCAV parece ser uma alternativa viável clinicamente e eficaz como intervenção de resgate em casos de hipoxemia refratária grave e indisponibilidade de ECMO ou outras estratégias de resgate para suporte avançado à vida.

Capítulo 6 Referências bibliográficas

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 342(18), 1301–1308, 2000.

ALBERT, S; KUBIAK B. D.; VIEAU C. J.; ROY S. K.; DIROCCO J.; GATTO L. A. *et al.* Comparison of "open lung" modes with low tidal volumes in a porcine lung injury model. *Journal of Surgical Research*, 166(1): e71-81, 2011.

AMATO, M. B. P.; BARBAS, C. S. V.; MEDEIROS, D. M.; MAGALDI, R. B.; SCHETTINO, G. P.; LORENZI-FILHO, G.; KAIRALLA, R. A.; DEHEINZELIN, D.; MUNHOZ, C.; OLIVEIRA, R.; TAKAGAKI, T. Y.; & CARVALHO, C. R. R. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338(6), 347–354, 1998.

ANDREWS, P. L.; SHIBER, J. R.; JARUGA-KILLEEN, E.; ROY, S. K.; SADOWITZ, B.; O'TOOLE, R. V.; et al. (2013). Early application of airway pressure release ventilation may reduce mortality in high-risk trauma patients: a systematic review of observational trauma ARDS literature. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75(4):635-41, 2013.

ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*, 307(23), 2012.

ASHBAUGH, D. G.; BOYD BIGELOW, D.; PETTY, T et al. Acute Respiratory Distress in Adults. *The Lancet*, 290(7511), 319–323, 1967.

BATEMAN, S. T.; BORASINO, S.; ASARO, L. A.; CHEIFETZ, I. M.; DIANE, S.; WYPJJ, D.; & CURLEY, M. A. Q. Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute

respiratory failure. A propensity score analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(5), 495–503, 2016.

BATES, J.H.T.; & SMITH, B.J. Ventilator-induced lung injury and lung mechanics. *Annals of Translational Medicine*, 6(19), 378, 2018.

BAUM, M.; BENZER, H.; PUTERSEN, C.; KOLLER, W.; & PUTZ, G. Biphase positive airway pressure (BIPAP) - a new form of augmented ventilation. *Der Anaesthesist*, 38(9), 452–458, 1989.

BEIN, T.; WEBER-CARSTENS, S.; GOLDMANN, A.; MULLER, T.; STAUDINGER, T.; BREDERLAU, J.; MUELLENBACH, R.; DEMBINSKI, R.; GRAF, B. M.; WEWALKA, M.; PHILIPP, A.; WERNECKE, K.-D.; LUBNOW, M.; & SLUTSKY, A.S. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. *Intensive Care Medicine*, 39(5), 847–856, 2013.

BELLANI, G.; LAFFEY, J. G.; PHAM, T.; FAN, E.; BROCHARD, L.; ESTEBAN, A.; GATTINONI, L.; VAN HAREN, F.; LARSSON, A.; MCAULEY, D. F.; RANIERI, M.; RUBENFELD, G.; THOMPSON, B. T.; WRIGGE, H.; SLUTSKY, A. S.; & PESENTI, A. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 Countries. *JAMA*, 315(8), 788, 2016.

BROWER, R. G., SHANHOLTZ, C. B., FESSLER, H. E.; SHADE, D. M.; WHITE, P.; WIENER, C. M.; TEETER, J. G.; DODD-O, J. M.; ALMOG, Y.; & PIANTADOSI, S. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Critical Care Medicine*, 27(8), 1492–1498, 1999.

BUDINGER, G. R. S.; MUTLU, G. M.; URICH, D.; SOBERANES, S.; BUCCELLATO, L. J.; HAWKINS, K.; CHIARELLA, S. E.; RADIGAN, K. A.; EISENBART, J.; AGRAWAL, H.; BERKELHAMER, S.; HEKIMI, S.; ZHANG, J.; PERLMAN, H.; SCHUMACKER, P. T.; JAIN, M.; & CHANDEL, N. S. Epithelial cell death is an

important contributor to oxidant-mediated acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(8), 1043–1054, 2011.

CAIRONI, P.; CRESSONI, M.; CHIUMELLO, D.; RANIERI, M.; QUINTEL, M.; RUSSO, S. G.; CORNEJO, R.; BUGEDO, G.; CARLESSO, E.; RUSSO, R.; CASPANI, L.; & GATTINONI, L. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(6), 578–586, 2010.

CARSETTI, A.; DAMIANI, E.; DOMIZI, R.; SCORCELLA, C.; PANTANETTI, S.; FALCETTA, S.; DONATI, A.; ADRARIO, E. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Intensive Care*. 9, 2019.

CARVALHO, C. R. R.; BARBAS, C. S. V.; MEDEIROS, D. M.; MAGALDI, R. B.; FILHO, G. L.; KAIRALLA, R. A.; DEHEINZELIN, D.; MUNHOZ, C.; KAUFMANN, M.; FERREIRA, M.; TAKAGAKI, T. Y.; & AMATO, M. B. P. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(5), 1458–1466, 1997.

CEREDA, M.; EMAMI, K.; XIN, Y.; KADLECEK, S.; KUZMA, N. N.; MONGKOLWISSETWARA, P.; PROFKA, H.; PICKUP, S.; ISHII, M.; KAVANAGH, B. P.; DEUTSCHMAN, C. S.; & RIZI, R. R. Imaging the interaction of atelectasis and overdistension in surfactant-depleted lungs. *Critical Care Medicine*, 41(2), 527–535, 2013.

CHEN, L.; DEL SORBO, L.; GRIECO, D. L.; *et al.* & BROCHARD, L. (2020). Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome. A clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(2), 178–187.

COMBES, A.; BRODIE, D.; BARLETT, R.; BROCHARD, L.; BROWER, R.; CONRAD, S.; DE BACKER, D.; FAN, E.; FERGUSON, N.; FORTENBERRY, J.; FRASER, J.; GATTINONI, L.; LYNCH, W.; MACLAREN, G.; MERCAT, A.; MUELLER, T.; OGINO,

M.; PEEK, G.; PELLEGRINO, V.; & VUYLSTEKE, A. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(5), 488–496, 2014.

COMBES, A.; HAJAGE, D.; CAPELLIER, G.; DEMOULE, A.; LAVOUÉ S.; GUERVILLY, C.; DA SILVA, D.; ZAFRANI, L.; TIROT, P.; VEBER, B.; MAURY, E.; LEVY, B.; COHEN, Y.; RICHARD, C.; KALFON, P.; BOUADMA, L.; MEHDAOUI, H.; BEDUNEAU, G.; LEBRETON, G.; & MERCAT, A. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 378(21), 1965–1975, 2018.

COURTNEY, S. E., DURAND, D. J., ASSELIN, J. M., HUDAK, M. L., ASCHNER, J. L.; & SHOEMAKER, C. T. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*, 347(9), 643–652, 2002.

CRESSONI, M.; CHIURAZZI, C.; GOTTI, M.; AMINI, M.; BRIONI, M.; ALGIERI, I.; CAMMAROTO, A.; ROVATI, C.; MASSARI, D.; DI CASTIGLIONE, C. B.; NIKOLLA, K.; MONTARULI, C.; LAZZERINI, M.; DONDOSSOLA, D.; COLOMBO, A.; GATTI, S.; VALERIO, V.; GAGLIANO, N.; CARLESSO, E.; & GATTINONI, L. Lung inhomogeneities and time course of ventilator-induced mechanical injuries. *Anesthesiology*, 123(3), 618–627, 2015.

DAVIES, S. W.; LEONARD K. L.; FALLS R. K.; MAGEAU R. P.; EFIRD J. T.; HOLLOWELL J. P.; et al. Lung protective ventilation (ARDSNet) versus airway pressure release ventilation: ventilatory management in a combined model of acute lung and brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 78(2):240-9; discussion 9-51, 2015.

DREYFUSS, D.; & SAUMON, G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *American Review of Respiratory Disease*, 148(5), 1194–1203, 1993.

DREYFUSS, D.; & SAUMON, G. Ventilator-induced Lung Injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(1), 294–323, 1998.

EMR, B.; GATTO, L. A.; ROY, S. K.; SATALIN, J; GHOSH, A.; SNYDER, K.; et al. Airway pressure release ventilation prevents ventilator-induced lung injury in normal lungs. *JAMA Surgical*, 148(11):1005-12, 2013.

EWALD, H.; RAATZ, H.; BOSCACCI, R.; FURRER, H.; BUCHER, H. C.; & BRIEL, M. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015.

FACCHIN, F.; & FAN, E. Airway pressure release ventilation and high-frequency oscillatory ventilation: potential strategies to treat severe hypoxemia and prevent ventilator-induced lung injury. *Respiratory Care*, 60(10), 1509–1521, 2015.

FAN, E.; BRODIE, D.; & SLUTSKY, A. S. Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*, 319(7), 698, 2018.

FAN, E.; DEL SORBO, L.; GOLIGHER, E. C.; HODGSON, C. L.; MUNSHI, L.; WALKEY, A. J.; ADHIKARI, N. K. J.; AMATO, M. B. P.; BRANSON, R.; BROWER, R. G.; FERGUSON, N. D.; GAJIC, O.; GATTINONI, L.; HESS, D.; MANCEBO, J.; MEADE, M. O.; MCAULEY, D. F.; PESENTI, A.; RANIERI, V. M.; & BROCHARD, L. J. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(9), 1253–1263, 2017.

FANELLI, V.; RANIERI, M. V.; MANCEBO, J.; MOERER, O.; QUINTEL, M.; MORLEY, S.; MORAN, I.; PARRILLA, F.; COSTAMAGNA, A.; GAUDIOSI, M.; & COMBES, A. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*, 20(1), 36, 2016.

FERGUSON, N. D.; COOK, D. J.; GUYATT, G. H.; MEHTA, S.; HAND, L.; AUSTIN, P.; ZHOU, Q.; MATTE, A.; WALTER, S. D.; LAMONTAGNE, F.; GRANTON, J. T.; ARABI, Y. M.; ARROLIGA, A. C.; STEWART, T. E.; SLUTSKY, A. S.; & MEADE, M. O. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 368(9), 795–805, 2013.

FIELDING-SINGH, V.; MATTHAY, M. A.; & CALFEE, C. S. Beyond low tidal volume ventilation. *Critical Care Medicine*, 46(11), 1820–1831, 2018.

FROESE, A. B. Role of lung volume in lung injury: HFO in the atelectasis-prone lung. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 33, 126–130, 1989.

GATTINONI, L.; CAIRONI, P.; CRESSONI, M.; CHIUMELLO, D.; RANIERI, V. M.; QUINTEL, M.; RUSSO, S.; PATRONITI, N.; CORNEJO, R.; & BUGEDO, G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 354(17), 1775–1786, 2006.

GATTINONI, L.; PESENTI, A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Medicine*, 31, 776-784, 2005.

GATTINONI, L.; TACCONE, P.; CARLESSO, E.; & MARINI, J. J. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(11), 1286–1293, 2013.

GOLIGHER, E. C.; AMATO, M. B. P.; & SLUTSKY, A. S. Applying precision medicine to trial design using physiology. Extracorporeal CO₂ removal for acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(5), 558–568, 2017.

GRIFFITHS, M. J. D.; & EVANS, T. W. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *New England Journal of Medicine*, 353(25), 2683–2695, 2005.

GUÉRIN, C.; REIGNIER, J.; RICHARD, J.-C.; BEURET, P.; GACOUIN, A.; BOULAIN, T.; MERCIER, E.; BADET, M.; MERCAT, A.; BAUDIN, O.; CLAVEL, M.; CHATELLIER,

D.; JABER, S.; ROSSELLI, S.; MANCEBO, J.; SIRODOT, M.; HILBERT, G.; BENGLER, C.; RICHECOUER, J.; & AYZAC, L. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 368(23), 2159–2168, 2013.

HABASHI, N. M. Other approaches to open-lung ventilation: Airway pressure release ventilation. *Critical Care Medicine*, 33(Supplement), S228–S240, 2005.

HÖGNER, K.; WOLFF, T.; PLESCHKA, S.; PLOG, S.; GRUBER, A. D.; KALINKE, U.; WALMRATH, H.-D.; BODNER, J.; GATTENLÖHNER, S.; LEWE-SCHLOSSER, P.; MATROSOVICH, M.; SEEGER, W.; LOHMEYER, J.; & HEROLD, S. Macrophage-expressed IFN- β contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia. *PLoS Pathogens*, 9(2), e1003188, 2013.

JAIN, S. V.; KOLLISCH-SINGULE, M.; SADOWITZ, B.; DOMBERT, L.; SATALIN, J.; ANDREWS, P.; et al. The 30-year evolution of airway pressure release ventilation (APRV). *Intensive Care Medicine*. Exp.4,11, 2016.

KNUDSEN, L.; OCHS, M.; SMITH, B. J. Understanding lung acinar micromechanics in health and disease: linking quantitative imaging and organ scale mechanics by computational modeling. *Frontiers in Physiology*, vol 11, 2021.

KOLLISCH-SINGULE, M.; ANDREWS, P.; SATALIN, J.; GATTO, L. A.; NIEMAN, G. F.; & HABASHI, N. M. The time-controlled adaptive ventilation protocol: mechanistic approach to reducing ventilator-induced lung injury. *European Respiratory Review*, 28(152), 180126, 2019.

KOLLISCH-SINGULE, M.; EMR, B.; SMITH, B.; ROY, S.; JAIN, S.; SATALIN, J.; SNYDER, K.; ANDREWS, P.; HABASHI, N.; BATES, J.; MARX, W.; NIEMAN, G.; & GATTO, L. A. Mechanical breath profile of airway pressure release ventilation. *JAMA Surgery*, 149(11), 1138, 2014.

KOLLISCH-SINGULE, M.; JAIN, S.; ANDREWS, P.; SMITH, B. J.; HAMLINGTON-SMITH, K. L.; ROY, S.; DISTEFANO, D.; NUSS, E.; SATALIN, J.; MENG, Q.; MARX,

W.; BATES, J. H. T.; GATTO, L. A.; NIEMAN, G. F.; & HABASHI, N. M. Effect of airway pressure release ventilation on dynamic alveolar heterogeneity. *JAMA Surgery*, 151(1), 64, 2017.

LALGUDI GANESAN, S.; JAYASHREE, M.; CHANDRA, S.; & BANSAL, A. Airway pressure release ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(9), 1199–1207, 2018.

LIM, J. & LITTON, E. Airway pressure release ventilation in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 47 (12):1794-1799, 2019.

LUCE, J. M.; MONTGOMERY, A. B.; MARKS, J. D.; TURNER, J.; METZ, C. A.; & MURRAY, J. F. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *American Review of Respiratory Disease*, 138(1), 62–68, 1988.

MACA, J.; JOR, O.; HOLUB, M.; SKLIENKA, P.; BUR, F.; BURDA, M.; JANOUT, V.; & EV IK, P. Past and present ARDS mortality rates: A systematic review. *Respiratory Care*, 62(1), 113–122, 2017.

MALLORY, P.; CHEIFETZ, I. A comprehensive review of the use and understanding of airway pressure release ventilation. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14(3), 307-315, 2020.

MARINI, J. J. & GATTINONI, L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*, 323, 2329-2330, 2020.

MATTHAY, M. A.; MCAULEY, D. F.; & WARE, L. B. Clinical trials in acute respiratory distress syndrome: challenges and opportunities. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(6), 524–534, 2017.

MCCULLOCH, P. R., FORKERT, P. G.; & FROESE, A. B. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *American Review of Respiratory Disease*, 137(5), 1185–1192, 1988.

MCNICHOLAS, B. A.; ROONEY, G. M.; & LAFHEY, J. G. Lessons to learn from epidemiologic studies in ARDS. *Current Opinion in Critical Care*, 24(1), 41–48, 2018.

MILLER, A. G.; TAN, H. L.; SMITH, B. J.; ROTTA, A. T.; & LEE, J. H. The physiological basis of high-frequency oscillatory ventilation and current evidence in adults and children: a narrative review. *Frontiers in physiology*, 13, 813478. 2022.

MINISTERIO DA SAÚDE. Brasil conforma primeiro caso do novo coronavírus. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/02/brasil-confirma-primeiro-caso-do-novo-coronavirus>>. Acesso em 04 set. 2021.

NIEMAN G. F.; KACZKA, D. W.; ANDREWS, P. L.; GHOSH, A.; AL-KHALISY, H.; CAMPAROTA, L.; SATALIN, J.; HERMANN, J.; HABASHI, N. M. First stabilize and then gradually recruit: a paradigm shift in protective mechanical ventilation for acute lung injury. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14):4633, 2023.

NIEMAN, G. F.; GATTO, L. A.; ANDREWS, P.; SATALIN, J.; CAMPAROTA, L.; DAXON, B.; BLAIR, S. J.; AL-KHALISY, H.; MADDEN, M.; KOLLISCH-SINGULE, M.; AIASH, H.; & HABASHI, N. M. Prevention and treatment of acute lung injury with time-controlled adaptive ventilation: physiologically informed modification of airway pressure release ventilation. *Annals of Intensive Care*, 10(1), 3, 2020.

NIEMAN, G.F.; AL-KHALISY, H.; KOLLISCH-SINGULE, M.; SATALIN, J.; BLAIR, S.; TRIKHA, G.; ANDREWS, P.; MADDEN, M.; GATTO, L. A.; & HABASHI, N.M. A physiologically informed strategy to effectively open, stabilize, and protect the acutely injured lung. *Frontiers in Physiology*, 11, 2020.

OTHMAN, F.; ALSAGAMI, N.; ALHARBI, R.; ALMUAMMER, Y.; ALSHAHRANI, S.; & ISMAEIL, T. The efficacy of airway pressure release ventilation in acute respiratory

distress syndrome adult patients: A meta-analysis of clinical trials. *Annals of Thoracic Medicine*, 16(3), 245–252, 2021.

PAOLONE, S. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for lung injury in severe acute respiratory distress syndrome (ARDS): Review of the literature. *Clinical Nursing Research*, 26(6), 747–762, 2017.

PAPAZIAN, L.; AUBRON, C.; BROCHARD, L.; CHICHE, J. D.; Combes, A.; DREYFUSS, D.; FOREL, J. M.; GUÉRIN, C.; JABER, S.; MEKONTSO-DESSAP, A.; MERCAT, A.; RICHARD, J. C.; ROUX, D.; VIEILLARD-BARON, A.; & FAURE, H. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*, 9(1), 69, 2019.

PETRUCCI, N.; & DE FEO, C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.

PHUA, J.; BADIA, J. R.; ADHIKARI, N. K. J.; FRIEDRICH, J. O.; FOWLER, R. A.; SINGH, J. M.; SCALES, D. C.; STATHER, D. R.; LI, A.; JONES, A.; GATTAS, D. J.; HALLETT, D.; TOMLINSON, G.; STEWART, T. E.; & FERGUSON, N. D. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(3), 220–227, 2009.

PIPELING, M. R.; FAN, E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*, 304(22):2521–2527, 2010.

PROTTI, A.; ANDREIS, D. T.; MONTI, M.; SANTINI, A.; SPARACINO, C. C.; LANGER, T.; VOTTA, E.; GATTI, S.; LOMBARDI, L.; LOPARDI, O.; MASSON, S.; CRESSONI, M.; & GATTINONI, L. Lung stress and strain during mechanical ventilation. *Critical Care Medicine*, 41(4), 1046–1055, 2013.

PUTENSEN, C.; MUTZ, N. J.; PUTENSEN-HIMMER, G.; & ZINSERLING, J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation–perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(4), 1241–1248, 1999.

PUTENSEN, C.; ZECH, S.; WRIGGE, H.; ZINSERLING, J.; STÜBER, F.; VON SPIEGEL, T.; & MUTZ, N. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(1), 43–49, 2001.

RANZANI, O. T.; BASTOS, L. S. L.; GELLI, J. G. M.; MARCHESI, J. F.; BAIÃO, F.; HAMACHER, S.; & BOZZA, F. A. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(4), 407–418, 2021.

RAYMONDOS, K.; DIRKS, T.; QUINTEL, M.; MOLITORIS, U.; AHRENS, J.; DIECK, T.; JOHANNING, K.; HENZLER, D.; ROSSAINT, R.; PUTENSEN, C.; WRIGGE, H.; WITTICH, R.; RAGALLER, M.; BEIN, T.; BEIDERLINDEN, M.; SANMANN, M.; RABE, C.; SCHLECHTWEG, J.; HOLLER, M.; & WEBER-CARSTENS, S. Outcome of acute respiratory distress syndrome in university and non-university hospitals in Germany. *Critical Care*, 21(1), 122, 2017.

REPESSÉ, X.; CHARRON, C.; & VIEILLARD-BARON, A. Acute cor pulmonale in ARDS. *Chest*, 147(1), 259–265, 2015.

RETAMAL, J.; BERGAMINI, B. C.; CARVALHO, A. R.; BOZZA, F. A.; BORZONE, G.; BORGES, J. B.; LARSSON, A.; HEDENSTIERNA, G.; BUGEDO, G.; & BRUHN, A. Non-lobar atelectasis generates inflammation and structural alveolar injury in the surrounding healthy tissue during mechanical ventilation. *Critical Care*, 18(5), 505, 2014.

REZOAGLI, E.; FUMAGALLI, R.; & BELLANI, G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Translational Medicine*, 5(14), 282–282, 2017.

RIVIELLO, E. D.; KIVIRI, W.; TWAGIRUMUGABE, T.; MUELLER, A.; BANNER-GOODSPEED, V. M.; OFFICER, L.; NOVACK, V.; MUTUMWINKA, M.; TALMOR, D. S.; & FOWLER, R. A. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress

syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(1), 52–59, 2016.

ROSE, L.; & HAWKINS, M. Airway pressure release ventilation and biphasic positive airway pressure: a systematic review of definitional criteria. *Intensive Care Medicine*, 34(10), 1766–1773, 2008.

ROY S. K.; EMR, B.; SADOWITZ, B; GATTO, L. A.; GHOSH, A.; SATALIN, J. M.; et al. Preemptive application of airway pressure release ventilation prevents development of acute respiratory distress syndrome in a rat traumatic hemorrhagic shock model. *Shock*, 40(3):210-6, 2013.

ROY, S. K.; SADOWITZ B.; ANDREWS P.; GATTO L. A.; MARX W.; GE L.; et al. Early stabilizing alveolar ventilation prevents acute respiratory distress syndrome: a novel timing-based ventilatory intervention to avert lung injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(2):391-400, 2012.

ROY, S.; HABASHI, N.; SADOWITZ, B.; ANDREWS, P.; GE, L.; WANG, G.; ROY, P.; GHOSH, A.; KUHN, M.; SATALIN, J.; GATTO, L. A.; LIN, X.; DEAN, D. A.; VODOVOTZ, Y.; & NIEMAN, G. Early airway pressure release ventilation prevents ARDS – A novel preventive approach to lung injury. *Shock*, 39(1), 28–38, 2013.

SCHILLER, H. J; MCCANN, U. G.; CARNEY, D. E.; GATTO, L. A.; STEINBERG, J. M.; NIEMAN, G. F. Altered alveolar mechanics in the acutely injured lung. *Critical Care Medicine*, 29:1049–55, 2001.

SCHLINGMANN, B.; OVERGAARD, C. E.; MOLINA, S. A.; LYNN, K. S.; MITCHELL, L. A.; DORSAINVIL WHITE, S.; MATTHEYSES, A. L.; GUIDOT, D. M.; CAPALDO, C. T.; & KOVAL, M. Regulation of claudin/zonula occludens-1 complexes by hetero-claudin interactions. *Nature Communications*, 7(1), 12276, 2016.

SEAH, A. S.; GRANT, K. A.; ALIYEVA, M.; ALLEN, G. B.; BATES, J. H. T. Quantifying the roles of tidal volume and PEEP in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *Annals of Biomedical Engineering*, 39 1505–1516, 2011.

SHEN, Y.; CAI, G.; GONG, S.; DONG, L.; YAN, J.; & CAI, W. Interaction between low tidal volume ventilation strategy and severity of acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Critical Care*, 23(1), 254, 2019.

SILVA, P. L.; FERREIRA, F.; SMARY, C. D. S.; MORAES, L.; MAGALHAES, R. F. D.; VINICIUS, S.; et al. Biological response to time-controlled adaptive ventilation depends on acute respiratory distress syndrome etiology. *Critical Care Medicine*. 46, e609–e617, 2018.

SLUTZKY, A. S. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 116(1 Suppl):9s–15s, 1999.

STEWART, T. E.; MEADE, M. O.; COOK, D. J.; GRANTON, J. T.; HODDER, R. V.; LAPINSKY, S. E.; MAZER, C. D.; MCLEAN, R. F.; ROGOVEIN, T. S.; SSCHOUTEN, B. D.; TODD, T. R. J.; & SLUTSKY, A. S. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338(6), 355–361, 1998.

STOCK, M. C.; DOWNS, J. B.; & FROLICHER, D. A. Airway pressure release ventilation. *Critical Care Medicine*, 15(5), 462–466, 1987.

TAYLOR, R.W. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury. A randomized controlled trial. *JAMA*, 291(13), 1603, 2004.

TERRAGNI, P. P.; DEL SORBO, L.; MASCIA, L.; URBINO, R.; MARTIN, E. L.; BIROCCO, A.; FAGGIANO, C.; QUINTEL, M.; GATTINONI, L.; & RANIERI, V. M. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection. *Anesthesiology*, 111(4), 826–835, 2009.

THOMPSON, B. T.; CHAMBERS, R. C.; & LIU, K. D. Acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 377(6), 562–572, 2017.

VILLAR, J.; KACMAREK, R. M.; PÉREZ-MÉNDEZ, L.; & AGUIRRE-JAIME, A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Critical Care Medicine*, 34(5), 1311–1318, 2006.

WEIGELT, J. A. Early steroid therapy for respiratory failure. *Archives of Surgery*, 120(5), 536, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Outbreak news, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>. Acesso em: 10 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV), 2020. Disponível em: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Acesso em: 10 out. 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO Director general speeches, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Acesso em: 10 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO Director general speeches, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-2019---11-march-2020>. Acesso em: 10 out. 2021.

YOUNG, D.; LAMB, S. E.; SHAH, S.; MACKENZIE, I.; TUNNICLIFFE, W.; LALL, R.; ROWAN, K.; & CUTHBERTSON, B. H. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 368(9), 806–813, 2013.

ZHOU, Y.; JIN, X.; LV, Y.; WANG, P.; YANG, Y.; LIANG, G.; WANG, B.; & KANG, Y. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of

mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*, 43(11), 1648–1659, 2017.

Apêndice 1 – Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação – PPGCR
Mestrado em Ciências da Reabilitação

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de pesquisa intitulado “Desfechos clínicos associados a ventilação mecânica em pacientes com SARS por COVID-19”, com a seguinte justificativa:

1. Trata-se de pesquisa observacional, com uso de dados coletados a partir do prontuário eletrônico dos pacientes;
2. Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito;
3. Dificil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital.

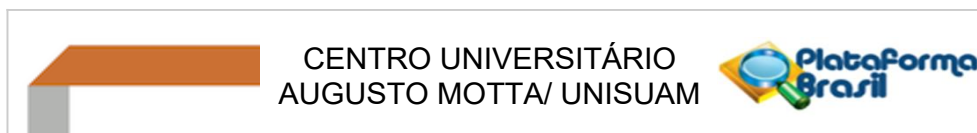
Atenciosamente,

João Paulo Arruda de Oliveira

Pesquisador responsável

Palmas, 28 de outubro de 2021.

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM SARS POR COVID-19

Pesquisador: JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53152221.3.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.098.272

Apresentação do Projeto:

De acordo com o arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf" de 28/10/2021, consta no resumo do estudo que "A Síndrome respiratória aguda grave por evolução da COVID-19, caracteriza-se por disfunção multiorgânica e principalmente insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. Foram descritos três fenótipos clínicos da doença: um fenótipo de baixa elastância ($C_{sr} > 45$ ml/cmH₂O), um fenótipo de alta elastância ($C_{sr} < 30$ ml/cmH₂O) e um terceiro fenótipo, intermediário, com doença assimétrica e elastância moderada ($30 < C_{sr} < 45$ ml/cmH₂O)". O projeto apresenta elementos fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa, incluindo o referencial teórico, justificativa, objetivos, métodos e observância aos aspectos éticos.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf" de 28/10/2021, o objetivo primário do estudo é "Avaliar os desfechos clínicos associados a ventilação mecânica invasiva, em pacientes com SARS por COVID-19.". De acordo com o mesmo documento, os objetivos secundários são "Estratificar os pacientes de acordo com os escores de gravidade por meio da escala (Sequential Organ Failure Assessment) - SOFA; Classificar os pacientes de acordo com os fenótipos clínicos da COVID-19; Analisar os desfechos de mortalidade e associá-los as diferentes estratégias ventilatórias utilizadas; Correlacionar o tempo de ventilação mecânica ao desfecho de mortalidade; Identificar o tempo médio de internação dos participantes e

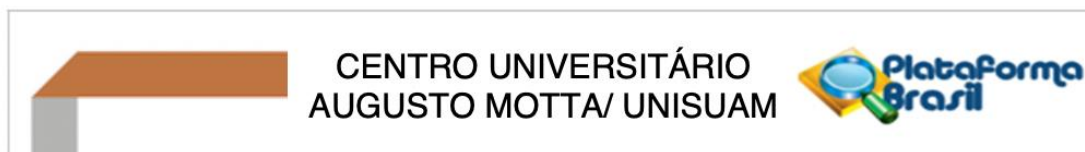
Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.032-060

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 5.098.272

os fatores relacionados a sobrevida na UTI.”.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o arquivo “PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf” de 28/10/2021, os potenciais riscos compreendem: “Os riscos envolvidos em um estudo observacional podem envolver a divulgação de dados confidenciais, invasão de privacidade, o acesso por terceiros as informações pessoais e consequentemente a possibilidade de estigmatização e prejuízos sociais e morais. Porém, todo o processamento dos dados será feito sem identificadores pessoais, e o mesmo ocorrerá com a distribuição das bases de dados. Os números de identificação nas bases distribuídas aos pesquisadores são diferentes daqueles utilizados na coleta de dados. Somente os pesquisadores terão acesso as informações obtidas em confiança. Não será permitido o acesso, em qualquer hipótese, pelos empregadores ou superiores hierárquicos, e as informações serão usadas exclusivamente para fins de pesquisa científica sem identificação nominal.”. Ainda de acordo com o mesmo arquivo, os potenciais benefícios compreendem: “Os benefícios do estudo incluem uma maior e melhor compreensão dos dados coletados, possibilitando uma análise criteriosa das condutas adotadas e os desfechos encontrados. Os achados poderão contribuir na tomada de decisões relacionadas ao manejo ventilatório, podendo impactar no melhor entendimento da patologia e consequentemente minimizar os riscos de morbidade e mortalidade decorrentes da COVID-19.”. A relação risco/benefício é adequada para a proposta da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o arquivo “PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf” de 28/10/2021, este é um estudo nacional; unicêntrico; observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva; de caráter acadêmico para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação; patrocinado pelo próprio pesquisador principal; com amostra prevista de 286 voluntários com COVID-19; com previsão de início e encerramento em 29/11/2021 e 20/03/2022, respectivamente.

Existe identificação do pesquisador responsável. O título do projeto é claro e objetivo. Há embasamento científico que justifique a pesquisa. Os objetivos estão bem definidos. Existe explicação clara dos exames e testes que serão realizados, bem como a devida justificativa. Há justificativa para o tamanho amostral. Há critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Há análise crítica de risco. Há orçamento financeiro detalhado e aplicação dos recursos. O local de realização das várias etapas está bem definido. Há compromisso de tornar público os resultados.

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso

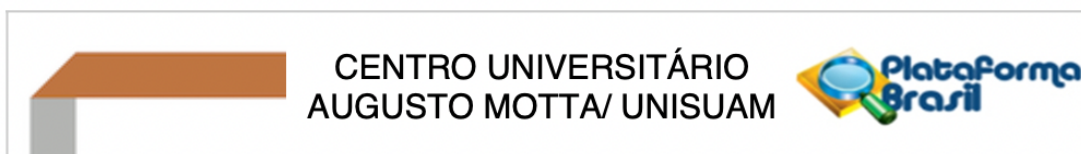
CEP: 21.032-060

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 5.098.272

Os esclarecimentos a cerca de valor de ressarcimento são claros. Há garantia de acesso aos dados do pesquisador/instituição e forma de garantir a privacidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com o arquivo "Dispensa_TCLE.pdf" de 28/10/2021, o pesquisador solicita dispensa do TCLE com a justificativa: "Solicito a dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "1. Trata-se de pesquisa observacional, com uso de dados coletados a partir do prontuário eletrônico dos pacientes; 2. Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito; 3. Dificil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital.". Apresenta-se também o arquivo "TERMO_DE_ANUENCIA.JPG" que autoriza o acesso ao banco de dados da instituição coparticipante.

Recomendações:

Nenhuma recomendação a fazer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf	28/10/2021 12:59:09		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	28/10/2021 12:58:03	JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO.pdf	27/10/2021 19:38:46	JOAO PAULO ARRUDA DE	Aceito

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.032-060

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 5.098.272

Investigador	PROJETO.pdf	27/10/2021 19:38:46	OLIVEIRA	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA.JPG	27/10/2021 19:16:59	JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	27/10/2021 19:13:39	JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 10 de Novembro de 2021

Assinado por:
Arthur de Sá Ferreira
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.032-060

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@souunisua.com.br

PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL

PÔSTER MODERADO

PM-040 - (1012)

Título: EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DO APRV EM PROTOCOLO TCAV COMO ESTRATÉGIA DE RESGATE DA HIPOXEMIA REFRATÁRIA GRAVE EM PACIENTES SDRA POR EVOLUÇÃO DA COVID-19

Autores: João Paulo Arruda de Oliveira¹; Jeana Carla da Silva Borges¹; Sergio Nogueira Nemer²; Clara Pinto Diniz³; Agnaldo José Lopes⁴; Luis Felipe da Fonseca Reis¹

1. Unisuam, Rio de Janeiro - RJ - Brasil; 2. Pmerj, Rio de Janeiro - RJ - Brasil; 3. Fiocruz, Rio de Janeiro - RJ - Brasil; 4. Uerj, Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Introdução: A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) Caracteriza-se por lesão pulmonar aguda grave, hipoxemia refratária, e piora da mecânica ventilatória. A ventilação com liberação de pressão nas vias aéreas (APRV) em protocolo de ventilação adaptativa controlada a tempo (TCAV) tem sido indicada como uma estratégia terapêutica de resgate em casos de hipoxemia refratária grave para abertura e manutenção dos pulmões abertos. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi descrever os resultados clínicos do emprego do APRV em protocolo TCAV como estratégia de resgate em casos de hipoxemia refratária grave por evolução da COVID-19. **Métodos:** Estudo piloto baseado em uma série de 32 casos de pacientes com SDRA grave por evolução da COVID-19, de ambos os sexos, com $PaO_2/FiO_2 < 100$, e com avaliação da recrutabilidade negativa (RI ratio $< 0,5$). Os valores de PHigh foram inicialmente ajustados 2 cmH₂O abaixo da pressão de platô aferida em VCV, o THigh ajustado para manter a FR prévia do paciente e com objetivo de ao longo das 24 horas aumentar para manter a relação I:E $> 9:1$, a PLow = 0 cmH₂O e a TLow ajustada no tempo necessário para reduzir 25% do pico de fluxo expiratório. Variáveis mecânicas, hemodinâmicas, ventilatórias e do intercâmbio e transporte gasoso foram aferidas antes em modo controlado a volume e após 24 horas de implementação do APRV em TCAV. Toda coleta de dados foi feita por pesquisadores distintos, sendo o que iniciava a modalidade no dia anterior e o outro distinto que coletava os dados 24 horas depois. Todas as variáveis foram descritas em médias e desvio-padrão e comparadas entre si pelo teste T pareado, antes e depois da implementação do APRV em TCAV, sendo considerados significativos os desfechos com diferenças contidas dentro do intervalo de confiança de 95% (IC95%, $p < 0,05$). Toda a análise estatística foi conduzida por estatístico independente. **Resultados:** Após 24 horas de uso do APRV em protocolo TCAV houve aumento significativo da PaO_2/FiO_2 de $70,56 \pm 8,07$ (IC95% [54,10-70,56]), redução significativa da D(A-a)O₂ de $-88,6 \pm 17,08$ (IC95% - 94,08 - -22,35) e da FiO₂ de $-18,6 \pm 3,08$ (IC95% -24,09 - -12,35), melhora hemodinâmica, expressa pela redução significativa da PAM e do lactato de $-9,65 \pm 1,60$ (IC95% -12,92 - -6,38) e $-1,02 \pm 0,27$ (IC95% -1,57 - -0,46), respectivamente. Do ponto de vista mecânico houve redução significativa da DP de $-2,97 \pm 0,39$ (IC95% 2,16 - -3,78) e da pressão de platô de $-2,34 \pm 0,76$ (IC95% -3,89 - -0,79). Os resultados também demonstraram aumento significativo da PaCO₂ de $4,39 \pm 1,44$ (IC95% 1,44 - 7,33). Nenhum evento adverso grave, nesta série de casos, foi observado durante o uso do APRV em protocolo TCAV. **Conclusão:** O APRV em protocolo TCAV se mostrou uma alternativa viável clinicamente, e eficaz como intervenção de resgate em casos de hipoxemia refratária grave e indisponibilidade de ECMO ou outras estratégias de suporte avançado à vida.

127



AO-005

O uso do APRV no protocolo TCAV como estratégia ventilatória na síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19

Jeana Carla da Silva Borges¹, Sérgio Nogueira Nemer², Clara Pinto Diniz³, Agnaldo José Lopes³, Luis Felipe da Fonseca Reis³

¹UNISUAM/Inspirar - Rio do Sul (SC), Brasil; ²Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; ³Hospital Universitário Pedro Ernesto - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Objetivo: Descrever os efeitos clínicos do emprego do APRV em protocolo TCAV como estratégia de resgate em casos de hipoxemia refratária grave por evolução da Covid-19.

Métodos: Estudo piloto em um case series de pacientes com SDRA grave por evolução da Covid-19, de ambos os sexos, com avaliação da recrutabilidade negativa (RI ratio <0,5) e de acordo com os requisitos do STROBE, com os pacientes incluídos sequencialmente e ventilados em APRV em protocolo TCAV.

Variáveis de troca gasosa, mecânica ventilatória e hemodinâmica aferidas previamente em modo VCV com fluxo constante e pausa inspiratória de 0,2 a 0,4" e após 24h de implementação do APRV em TCAV, coletadas por pesquisadores distintos. Todas as variáveis foram descritas em médias e desvio-padrão e comparadas entre si pelo teste T pareado, antes e depois da implementação do APRV em TCAV, sendo considerados significativos os desfechos com diferenças contidas dentro do intervalo de confiança de 95% (IC 95%, $p < 0,05$). Toda a análise estatística foi conduzida por estatístico independente.

Resultados: Nesta série de casos, a estratégia proposta de resgate da hipoxemia refratária grave aumentou significativamente a PaO_2/FiO_2 , reduziu a $D(A-a)O_2$, a FiO_2 , o Lactato e aumentou a $PaCO_2$ sem repercussões clínicas. A DP e a Pplatô reduziram significativamente. Nenhum efeito adverso ocorreu durante o estudo.

Conclusão: O uso do APRV em protocolo TCAV se mostrou uma alternativa viável clinicamente e eficaz como intervenção de resgate em casos de hipoxemia refratária grave e indisponibilidade de ECMO ou outras estratégias de resgate para suporte avançado à vida.



UNISUAM

COMPROMISSO PARA A VIDA TODA