

**Carlos Toufen Junior**

**Desfechos tardios de sobreviventes de ensaio  
clínico randomizado controlado (protocolo  
*ARDSnet vs. Open Lung Approach* para o manejo  
ventilatório da síndrome do desconforto  
respiratório agudo moderado-grave)**

**Tese apresentada à Faculdade de medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
doutor em Ciências  
Programa de pneumologia  
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de Ribeiro Carvalho**

**São Paulo**

**2016**

**Carlos Toufen Junior**

**Desfechos tardios de sobreviventes de ensaio  
clínico randomizado controlado (protocolo  
*ARDSnet vs. Open Lung Approach* para o manejo  
ventilatório da síndrome do desconforto  
respiratório agudo moderado-grave)**

**Tese apresentada à Faculdade de medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
doutor em Ciências  
Programa de pneumologia  
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de Ribeiro Carvalho**

**São Paulo**

**2016**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Toufen Junior, Carlos

Desfechos tardios de sobreviventes de ensaio clínico randomizado controlado (protocolo ARDSnet vs. *Open Lung Approach* para o manejo ventilatório da síndrome do desconforto respiratório agudo moderado-grave) / Carlos Toufen Junior. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Pneumologia.

Orientador: Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho.

Descritores: 1.Síndrome do desconforto respiratório do adulto 2.Capacidade respiratória máxima 3.Estudos prospectivos 4.Unidades de terapia intensiva 5.Respiração artificial 6.Tomografia computadorizada por raios X 7.Tórax

USP/FM/DBD-009/16

Nome: TOUFEN JUNIOR, Carlos

Título: Desfechos tardios de sobreviventes de ensaio clínico randomizado controlado (protocolo ARDSnet vs. *Open Lung Approach*) para o manejo ventilatório da síndrome do desconforto respiratório agudo moderada-grave

Tese Apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **Dedicatória**

À Carlos, Aparecida e Dennis  
Pelos abraços de toda a vida

À Silvia, Lucas e Daniel  
Pelos sorrisos diários renovadores

Aos familiares e pacientes envolvidos no estudo  
Pela confiança em nosso grupo

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho pela orientação que não começou nesta tese, mas que vem desde os bancos escolares da nossa querida Casa de Arnaldo. Sua capacidade de liderar, ensinar e descomplicar é sem igual.

Ao Prof. Dr. Marcelo Brito Passos Amato por me permitir integrar a equipe de um estudo tão importante e pela motivação frequente e amiga.

Aos professores e colegas de UTI respiratória Juliana Ferreira, Pedro Caruso, Eduardo Leite, Mauro Tucci e Carmem Valente por todos ensinamentos, sugestões e, especialmente, pelas críticas, tão fundamentais no processo científico.

Às minhas companheiras de protocolo Adriana Hirota e Roberta de Santis Santiago, cujo empenho e capacidade investigativa ajudaram tantas vezes a manter minha disposição em perseverar. À enfermeira Edzangela Santos pelo apoio nas consultas aos pacientes.

A Dra. Suelene Aires Franca pelo estímulo às minhas atividades acadêmicas dos tempos de faculdade até agora, sempre ativa e determinada. Seu estímulo e apoio no início deste trabalho foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

A Dra. Susimeire Gomes sempre acolhedora e disposta a ajudar, colaborando em todas as demandas que exigiam a participação do LIM.

Aos Drs. Ho Ye Li, Marcelo Park, Carlos Eduardo Pompilho, Maristela Carvalho, Leandro Tanigushi que como coordenadores das UTIs participantes do protocolo OLA abriram as portas de seus setores, permitindo que pudéssemos trabalhar em conjunto com as equipes das UTIs.

Ao colega Dr. Marcelo Beraldo e Allysson Roncalli pela ajuda na análise quantitativa das tomografias de tórax.

À Dra.Teresa Takagaki por tantos exemplos e demonstração de respeito, esforço e determinação no exercício diário da pneumologia.

Ao colega Dr. André Luiz Dressler Hovnanian pelo exemplo de amor à profissão e capacidade de se renovar sempre e ao colega Dr. Antonio Eduardo Damin por compartilhar seu espírito curioso e suas enormes calamidades verbais divertidas tão necessárias nos piores momentos.

À Carmem Siqueira pelo esforço nas pequenas e grandes barreiras do dia a dia.

Aos colegas da função pulmonar Dr. João Marcos Salge, Dr. André Albuquerque e Dr. Frederico Fernandes pela ajuda frequente e à técnica de espirometria Fabiane pelo esforço constante na realização das espirometrias.

A todos os participantes que colaboraram na implementação do protocolo OLA e àqueles que seguem colaborando na implementação dos atuais protocolos em SDRA da UTI respiratória: Adriana Hirota, Roberta de Santis Santiago, André Hovnanian, Carlos Barbosa, André Apanavicius, Samia Rached, Rafael Mussolino, Caroline Nappi, Fernando Teixeira, Ozeas Galeno, Ricardo Leite, Anna Miethke e Pedro Paulo Ayres.

Ao Prof. Dr. Mario Terra Filho, ao Prof. Dr. Rogerio Sousa e a Luciana Vitale pelo pronto apoio em todas as questões da pós-graduação.

A todo o incrível departamento de pneumologia que me recebeu em seu programa de residência e pós-graduação e onde sempre encontro pessoas dispostas a apoiar e permitir o desenvolvimento de todos.

“Não deves acreditar nas respostas.

As respostas são muitas e a tua pergunta é única e insubstituível”.

**Mario Quintana**



## RESUMO

**Toufen Junior C.** *Desfechos tardios de sobreviventes de ensaio clínico randomizado controlado (protocolo ARDSnet vs. Open Lung Approach) para o manejo ventilatório da síndrome do desconforto respiratório agudo moderada-grave).* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Apesar da utilização da ventilação mecânica protetora como estratégia para o tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo, ao menos um quarto dos pacientes com essa síndrome ainda apresentam redução na função pulmonar após 6 meses de seguimento. Não se sabe se esta redução está relacionada com a gravidade da síndrome ou associada com a forma de ventilar o paciente. Nosso objetivo neste trabalho foi avaliar a associação entre alterações funcionais e estruturais do pulmão com parâmetros de gravidade clínica e de ventilação mecânica. Foi realizada uma análise secundária dos dados obtidos em estudo randomizado e controlado que incluiu pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo moderada/grave, internados em seis unidades de terapia intensiva em um hospital terciário da cidade de São Paulo. Foram analisados dados de pacientes que tinham ao menos um teste de função pulmonar no seguimento. O teste funcional incluiu a medida da capacidade vital forçada, volumes pulmonares e a capacidade de difusão do monóxido de carbono após 1, 2 e 6 meses de seguimento. Foram considerados variáveis independentes o volume corrente, a pressão de distensão e a pressão positiva ao final da expiração (todos medidos após 24 horas da randomização) e um sistema de classificação de prognóstico (APACHE II), a relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  e a complacência respiratória estática (todos medidos antes

da randomização). Também foi realizada tomografia de alta resolução do tórax juntamente com os testes de função pulmonar, e posterior análise quantitativa das imagens. Na avaliação de 6 meses também foi realizado teste de caminhada de 6 minutos e um questionário de qualidade de vida (SF-36). Um total de 21 pacientes realizaram o teste de função pulmonar após 1 mês e 15 pacientes realizaram após 2 e 6 meses de seguimento. A capacidade vital forçada foi relacionada inversamente com a pressão de distensão na avaliação de 1, 2 e 6 meses ( $p < 0,01$ ). A capacidade de difusão do monóxido de carbono relacionou-se inversamente com a pressão de distensão e com o APACHE II (ambos  $p < 0,01$ ) na avaliação de 1 e 2 meses. Após 6 meses de seguimento, houve correlação inversa entre a pressão de distensão e a capacidade vital forçada independente do volume corrente, da pressão de platô e da complacência estática respiratória após ajustes ( $R^2 = 0,51$ ,  $p = 0,02$ ). A pressão de distensão também se relacionou com o volume pulmonar total, a densidade pulmonar média e a porcentagem de volume pulmonar não aerado ou pobremente aerado medidos através da análise quantitativa da tomografia computadorizada de tórax realizada na avaliação de 6 meses. Também foi observada relação entre a qualidade de vida após 6 meses de seguimento e a pressão de distensão considerando o domínio estado geral de saúde. Nós concluímos que mesmo em pacientes ventilados com reduzido volume corrente e pressão de platô limitada, maiores valores de pressão de distensão relacionaram-se com menores valores de função pulmonar no seguimento de longo prazo.

**Descritores: síndrome do desconforto respiratório agudo; capacidade respiratória máxima; estudos prospectivos; unidades de terapia intensiva; respiração artificial; tomografia computadorizada por raios X; tórax.**

## ABSTRACT

**Toufen Junior C.** *Long-term outcomes in moderate/severe acute respiratory distress syndrome survivors included in a randomized clinical trial (ARDSnet protocol vs. Open Lung Approach)* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Even after lung-protective ventilation had become the standard of care for acute respiratory distress syndrome, about 25% of moderate/severe acute respiratory distress syndrome patients present reduction in lung function at 6 months of follow-up. It is not known whether this reduction is related to the severity of acute respiratory distress syndrome or associated with mechanical ventilation strategy. Our aim was to evaluate the association between the functional impairment and mechanical ventilation. We performed a secondary analysis of data from a randomized controlled trial in acute respiratory distress syndrome that included patients with moderate/severe acute respiratory distress syndrome in six intensive care units at an academic tertiary hospital. Were analyzed data from patients who had at least one pulmonary function test at the follow-up. A pulmonary function test that included forced vital capacity, lung volumes and carbon monoxide diffusion capacity was performed at one, two and six months of follow-up. We considered as independent risk factors tidal volume, driving pressure and positive end expiratory pressure (all measured 24 hours after randomization), and a severity of disease classification system (APACHE II), the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and static respiratory compliance (all measured before randomization). We performed also a high-resolution computed tomography of the lungs in the same time of the pulmonary function test if it was possible with a quantitative analysis. At 6 months after acute

respiratory distress syndrome, a six minute walk test and a quality of life questionnaire (short form-36 questionnaire) were performed. A total of 21 patients performed the test after one month and 15 patients performed after 2 and 6 months follow-up. At one, two and six months, forced vital capacity was related to driving pressure ( $p < 0.01$ ). Carbon monoxide diffusion capacity was related to driving pressure ( $p < 0.01$ ) and to APACHE II ( $p < 0.01$ ) at one and two months. At six months of follow-up driving pressure was associated with lower FVC independently of tidal volume, plateau pressure and baseline static respiratory compliance after adjustments ( $r^2 = 0.51$ ,  $p = 0.02$ ). Driving pressure was related with total lung volume, mean lung density and percentage of non or poorly aerated compartments in total lung volume measured by quantitative analysis of computed tomography at 6 months. Driving pressure was also related to quality of life at 6 months of follow-up. Despite using a lung-protective ventilation strategy, after 6 months we still observed lung function impairment and driving pressure was the only ventilation parameter correlated with pulmonary function changes. We concluded that even in patients ventilated with low tidal volume, greater driving pressure was associated with worse long-term pulmonary function.

**Descriptors:** respiratory distress syndrome, adult; maximal voluntary ventilation; prospective studies, intensive care units; respiration, artificial; tomography, X-Ray computed; thorax

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) – a percepção da síndrome.....	1
1.2 Fisiopatologia da SDRA – inflamação, fibroproliferação e fibrose.....	2
1.3 Definição atual da SDRA .....	4
1.4 Incidência, prevalência e mortalidade da SDRA.....	5
1.5 Evolução das estratégias ventilatórias na SDRA.....	7
1.6 Princípios da estratégia ventilatória “Open Lung Approach” .....	9
1.7 Seguimento de sobreviventes de internações na UTI .....	10
1.8 Seguimento de sobreviventes da SDRA.....	13
1.9 Alterações da função pulmonar em sobreviventes da SDRA.....	14
1.10 Alterações na tomografia computadorizada de tórax de sobreviventes da SDRA .....	17
1.11 Qualidade de vida relacionada à saúde de sobreviventes da SDRA ...	18
1.12 Outras disfunções de sobreviventes da SDRA .....	19
2 HIPÓTESE.....	22
3 OBJETIVOS .....	22
3.1. Objetivo principal:.....	22
3.2. Objetivos secundários: .....	22
4. METODOLOGIA.....	23
4.1. Delineamento do estudo .....	23
4.2. População.....	23
4.3. Estratégia ventilatória ARDSnet .....	25
4.4. Estratégia ventilatória “Open Lung Approach” .....	26

4.5.	Seguimento dos sobreviventes.....	30
4.5.1.	Coleta de dados .....	30
4.5.2.	Prova de função pulmonar .....	31
4.5.3.	Tomografia de tórax .....	31
4.5.4.	Questionário de qualidade de vida relacionado à saúde (SF-36)..	33
4.5.5.	Teste de caminhada de seis minutos (TC6m) .....	33
4.6.	Análise estatística .....	34
5.	RESULTADOS.....	36
5.1.	Pacientes avaliados e randomizados .....	36
5.2.	Pacientes sobreviventes da SDRA .....	37
5.3.	Medidas de função pulmonar de sobreviventes da SDRA.....	40
5.3.1.	Evolução da função pulmonar no tempo .....	41
5.3.2.	Fatores relacionados com a função pulmonar de sobreviventes da SDRA	45
5.3.3.	Comparação entre a função pulmonar de pacientes sobreviventes da SDRA dos grupos OLA e ARDSnet.....	56
5.4.	Medidas de tomografia quantitativa dos pacientes sobreviventes da SDRA	57
5.4.1.	Variações da tomografia quantitativa em função do tempo.....	57
5.4.2.	% de volume pulmonar total em diferentes faixas de medidas de Unidade de Hounsfield em função do tempo.....	63
5.4.3.	Relação entre medidas quantitativas de tomografia de tórax com medidas de função pulmonar .....	66
5.4.4.	Relação de medidas quantitativas da tomografia de tórax com parâmetros demográficos e ventilatórios no seguimento de sobreviventes da SDRA	68
5.4.5.	Comparação entre os valores obtidos na análise quantitativa da tomografia de tórax de pacientes sobreviventes da SDRA dos grupos OLA e ARDSnet.....	77

5.5. Comparação da medida de qualidade de vida relacionada à saúde do questionário SF-36 de pacientes sobreviventes após 6 meses da SDRA dos grupos OLA e ARDSnet .....	78
5.6. Comparação das medidas do teste de caminhada de seis minutos de pacientes sobreviventes após 6 meses da SDRA .....	80
6. DISCUSSÃO .....	84
7. CONCLUSÃO.....	94
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	96
<b>APÊNDICES</b> .....	106
APÊNDICE A – Protocolo detalhando os procedimentos do estudo randomizado controlado comparando estratégia de ventilação mecânica “ARDSnet” com estratégia de ventilação mecânica “Open Lung Approach”.....	106
APÊNDICE B – Gráficos da evolução da função pulmonar em seis meses....	106
APÊNDICE C – Gráficos da regressão linear simples. ....	106
APÊNDICE D – Banco de dados do estudo.....	106
APÊNDICE E – “Script” utilizado para a realização da análise realizada em estatística R.....	106
APÊNDICE F – “Script” utilizado para a realização da análise realizada em estatística R para o teste de Friedman e de comparações múltiplas. ....	106
APÊNDICE G – Estudo submetido para publicação.....	106



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da síndrome do desconforto respiratório agudo conforme a Definição de Berlin. (Adaptado de Ranieri e col <sup>19</sup> ) .....	5
Tabela 2 - Características demográficas e basais dos 33 pacientes com SDRA incluídos no protocolo .....	36
Tabela 3 - Características demográficas, dados de ventilação mecânica pré-randomização e de desfecho dos 22 pacientes sobreviventes .....	38
Tabela 4 - Dados após 24 horas de randomização dos pacientes sobreviventes	40
Tabela 5 - Matriz de correlação entre as variáveis independentes .....	46
Tabela 6 - Correlação da porcentagem do predito da CVF 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas. ....	47
Tabela 7 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da CVF 1 mês após SDRA como variável dependente .....	48
Tabela 8 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da CVF 2 meses após SDRA como variável dependente .....	49
Tabela 9 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da CVF 6 meses após a SDRA como variável dependente .....	50
Tabela 10 - Correlação da porcentagem do predito da DL <sub>CO</sub> 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas. ....	51
Tabela 11 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da DL <sub>CO</sub> 1 mês após a SDRA como variável dependente .....	52
Tabela 12 - Regressão linear múltipla utilizando a porcentagem do predito da DL <sub>CO</sub> 1 mês após a SDRA como variável dependente .....	53
Tabela 13 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito DL <sub>CO</sub> 2 meses após SDRA como variável dependente .....	53
Tabela 14 - Regressão linear múltipla utilizando a porcentagem do predito da DL <sub>CO</sub> 2 meses após a SDRA como variável dependente .....	55
Tabela 15 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da DL <sub>CO</sub> 6 meses após SDRA como variável dependente .....	55

Tabela 16 - Correlação de medidas da função pulmonar com as medidas quantitativas da tomografia de tórax. ....	67
Tabela 17 - Correlação de medidas da porcentagem do predito da função pulmonar com as medidas da tomografia de tórax. ....	67
Tabela 18 - Correlação do volume pulmonar total 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas. ....	69
Tabela 19 - Correlação da densidade pulmonar média 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas. ....	70
Tabela 20 - Correlação do peso pulmonar total 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas. ....	72
Tabela 21 - Correlação da porcentagem de volume pulmonar não aerado ou pobremente aerado 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas. ....	72
Tabela 22 - Correlação da porcentagem de massa pulmonar não aerada ou pobremente aerada 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas. ....	75
Tabela 23 - Correlação da relação do volume ar/tecido 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas. ....	75
Tabela 24 - Valores obtidos em diferentes domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 aplicado 6 meses após a SDRA e valores de referência para a população brasileira. ....	78
Tabela 25 - Correlação entre os domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 e as variáveis independentes selecionadas. ....	79
Tabela 26 - Medidas relacionadas ao teste de caminhada de seis minutos 6 meses após a SDRA de pacientes no grupo OLA e ARDSnet .....	82

## Lista de Figuras

- Figura 1 - Curva de sobrevida após um ano de acompanhamento de pacientes com SDRA (Adaptado de Angus e colaboradores, 2001<sup>59</sup>). ..... 13
- Figura 2 – Desenho esquemático ilustrando a manobra de recrutamento alveolar e teste com PEEPs decrescentes utilizados no braço da estratégia “Open Lung Approach”..... 27
- Figura 3 – Desenho esquemático demonstrando o final de um teste de PEEPs decrescentes (com VT fixo) e nova manobra de recrutamento alveolar com ajuste da ventilação posterior conforme nível escolhido de PEEP (no modo pressão controlada). ..... 29
- Figura 4 – Desenho esquemático do ajuste da ventilação mecânica a partir da ventilação ajustada após recrutamento alveolar, chegando à ventilação espontânea e teste de respiração espontânea (TRE)..... 30
- Figura 5 – Fluxograma do estudo..... 38
- Figura 6 - Variação do predito da capacidade vital forçada (% do predito) em função do tempo após a randomização (N = 12). \* p < 0,01 para a diferença entre 1 e 6 meses..... 42
- Figura 7 - Variação do predito do volume expirado forçado no primeiro segundo (% do predito) em função do tempo após randomização (N = 12). \* p = 0,02 para a diferença entre 1 e 6 meses..... 43
- Figura 8 - Variação da capacidade de difusão do monóxido de carbono (% do predito) em função do tempo após a randomização (N = 11). \* p < 0,01 para a diferença entre 1 e 6 meses..... 44
- Figura 9 - Variação da relação volume residual/capacidade pulmonar total (% do predito) em função do tempo após a randomização (N = 9). \* p = 0,04 para a diferença entre 1 e 2 meses. # p < 0,01 para a diferença entre 1 e 6 meses.... 45
- Figura 10 - Variação do volume pulmonar total de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \* p = 0,02 para a diferença entre 1 e 6 meses. .... 58
- Figura 11 - Variação da densidade pulmonar média de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após

a randomização (N = 13). \* p < 0,01 para a diferença entre 1 e 6 meses e # p = 0,02 para a diferença entre 2 e 6 meses..... 59

Figura 12 - Variação do peso pulmonar total de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \* p < 0,01 para a diferença entre 1 e 6 meses e # p = 0,03 para a diferença entre 2 e 6 meses..... 60

Figura 13 - Variação da porcentagem de volume pulmonar não aerado ou pobremente aerado de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \* p < 0,01 para a diferença entre 1 e 6 meses e # p = 0,03 para a diferença entre 2 e 6 meses..... 61

Figura 14 - Variação da porcentagem de massa pulmonar não aerado ou pobremente aerado de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \* p < 0,01 para a diferença entre 1 e 6 meses..... 62

Figura 15 - Variação da relação de volume ar/tecido de pacientes sobreviventes da SDRA medida através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \* p < 0,01 para a diferença entre 1 e 6 meses. .... 63

Figura 16 - Variação da porcentagem de volume pulmonar total para diferentes intervalos de medida de unidades Hounsfield em 21 pacientes sobreviventes da SDRA após 1 mês da randomização. .... 64

Figura 17 - Variação da porcentagem de volume pulmonar total para diferentes intervalos de medida de unidades Hounsfield em 21 pacientes sobreviventes da SDRA após 2 meses da randomização..... 65

Figura 18 - Variação da porcentagem de volume pulmonar total para diferentes intervalos de medida de unidades Hounsfield em 21 pacientes sobreviventes da SDRA após 6 meses da randomização..... 66

Figura 19 - Densidade pulmonar média em dois grupos de pacientes conforme a pressão de distensão (grupo pressão de distensão < 12, N = 12; grupo pressão de distensão > 12, N = 10) ..... 71

Figura 20 - Porcentagem de volume pulmonar não aerado ou pobremente aerado em dois grupos de pacientes conforme a pressão de distensão (grupo pressão de distensão < 12 N = 12; grupo pressão de distensão > 12 N = 10) ..... 74

Figura 21 - Relação do volume ar/tecido em dois grupos de pacientes conforme a pressão de distensão (grupo pressão de distensão < 12, N = 12; grupo pressão de distensão > 12, N = 10) ..... 77

Figura 22 - Gráficos da correlação entre a qualidade de vida (domínio geral e vitalidade) com a pressão de distensão após 24 horas do início do protocolo. 80

Figura 23 – Gráfico da regressão linear simples do tempo de internação hospitalar em relação à distância caminhada em 6 minutos de 11 pacientes avaliados. . 82

Figura 24 - Distância caminhada em 6 minutos de 11 pacientes avaliados (4 pacientes no grupo OLA e 7 pacientes no grupo ARDSnet. .... 83

## Lista de Abreviações

$\Delta P$	Pressão de distensão
A/C	Assistido/controlado
AHR	Razão de risco ajustada
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDSnet	Acute Respiratory Distress Syndrome network
CAPEPesq	Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa
$C_{est}$	Complacência estática
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DL/VA	Capacidade de difusão normalizada por litro de volume pulmonar
$DL_{CO}$	Capacidade de difusão observada através da técnica do monóxido de carbono
DLV	Dias livres de ventilação
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
EQ-5D	EuroQol-5D
$FEF_{25-75\%}$	Fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da curva volume x tempo
$FIO_2$	Fração Inspirada de oxigênio
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HU	Unidade de Hounsfield
HUar	Valor médio de voxels em ROI da traquéia
HUtecido	Valor médio de voxels em ROI da aorta
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ipm	Incursões por minuto
MRC	Medical Research Council
OLA	“Open Lung Approach”
$PaO_2$	Pressão arterial de oxigênio

PCP	Peso corporal predito
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PPT	Peso pulmonar total
P <sub>PLAT</sub>	Pressão de platô
Relação PF	Relação PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>
ROI	Área de interesse
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SF-36	Short-form 36 Health Survey
SGRQ	Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF-β	Fator transformador do crescimento – β
TRE	Teste de respiração espontânea
UTI	Unidade de terapia intensiva
VAT	Volume de ar total
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VIQ	Varição interquartil
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxigênio
VPT	Volume pulmonar total
VR	Volume residual
VT	Volume corrente
VVM	Ventilação voluntária máxima

# 1. INTRODUÇÃO

## ***1.1 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) – a percepção da síndrome***

Em um leito do “Colorado General Hospital” um paciente estava sob avaliação da equipe médica na metade da década de 1960. Sua aparência era nitidamente grave, notando-se taquipneia progressivamente mais intensa, claro desconforto respiratório e uso de músculos acessórios na respiração. A radiografia de tórax mostrava a presença de infiltrado pulmonar bilateral difuso e simétrico.

A equipe médica formada por um pneumologista, um cirurgião, dois estagiários em pneumologia e uma enfermeira especializada em cuidados respiratórios parecia inconformada com as dificuldades de tratamento e com a quase impotência diante de hipoxemia tão grave. Os equipamentos utilizados no tratamento destes pacientes pouco ajudavam: um tanque de pressão negativa Drinker, um Bird Mark VII e um Bennett IPPB.

Dias antes, Dr. David Ashbaugh havia verificado que o hospital possuía um ventilador para anestesia Engstrom modelo 1954. Juntamente com seu colega pneumologista, Dr. Thomas Petty, o Dr. David identificou neste aparelho um ajuste que lhe chamou a atenção, o “expiratory retard control”, e diante da gravidade do caso, decidiu utilizar o aparelho Engstrom.

O paciente foi mantido em modo volume controlado com alta pressão inspiratória e, diante da impossibilidade em corrigir a hipoxemia, o Dr. David ajustou uma pressão positiva ao final da expiração (PEEP) em 10 cmH<sub>2</sub>O. As medidas de gasometria realizadas pelo Dr. Petty mostraram melhora da hipoxemia com aquela manobra, que, apesar de não evitar a morte do paciente após 48 horas de tratamento, inspirou os dois médicos a considerar que estavam diante de um caso especial de insuficiência respiratória que denominaram em publicação posterior de “Acute Respiratory Distress in Adults”.<sup>1,2</sup>



Desde então, muitas questões persistem relacionadas à essa síndrome. Os elevados volumes correntes propostos pelos anestesistas e utilizados pelo grupo de Denver provaram-se lesivos, bem como o uso de corticosteroides ainda não demonstrou benefício. A vantagem da utilização de PEEP nestes pacientes é clara, porém permanece indefinido quanto e como utilizá-la. O próprio diagnóstico da síndrome ainda permanece controverso, com recentes modificações e novas propostas de definição até os dias atuais.

Quanto aos sobreviventes da síndrome, poucos tinham essa sorte. Nas condições de ventilação mecânica daquela época, as radiografias de tórax dos pacientes do estudo original<sup>3</sup> mostravam diversos sinais de lesão pulmonar progressiva, já indicando o potencial lesivo da síndrome e da ventilação mecânica. Atualmente, o uso da ventilação protetora e avanços da terapia intensiva permitiram a redução gradativa da mortalidade desses pacientes, tornando a condição de saúde dos sobreviventes da terapia intensiva algo cada vez mais estudado. Entre as questões que surgem neste contexto, destacamos algumas que motivaram este estudo: Quais serão as consequências respiratórias das estratégias ventilatórias atualmente utilizadas na SDRA? Ainda há perda funcional pulmonar nos dias atuais, e se há, quais os fatores que podem associar-se com esta perda?

## ***1.2 Fisiopatologia da SDRA – inflamação, fibroproliferação e fibrose***

A síndrome do desconforto respiratório agudo é uma forma grave e rápida de lesão microvascular, com respostas inflamatórias, anti-inflamatórias e de remodelamento pulmonar ocorrendo ao mesmo tempo.<sup>4</sup> Juntamente com o aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar e exsudação de células e proteínas para o espaço alveolar com desnaturação do surfactante, morte de pneumócitos tipo I e II e lesão endotelial, desenvolve-se um processo de reparo envolvendo pneumócitos, fibroblastos e miofibroblastos.<sup>5</sup>

A avaliação submicroscópica do início da SDRA demonstra a denudação das células epiteliais com presença de membrana hialina cobrindo a membrana basal,

além do colapso do septo alveolar, apoptose de pneumócitos tipo II e células endoteliais.<sup>4,6</sup> A avaliação histológica de autópsia de pacientes com critérios clínicos de SDRA e padrão de dano alveolar difuso revela que a evidência de alterações exsudativas reduz-se com o tempo: presente em 90% dos pacientes com até uma semana de síndrome, reduz-se para 74% dos pacientes entre 1 e 3 semanas de síndrome, e encontra-se presente em somente 17% dos pacientes com história de mais de 3 semanas da síndrome.<sup>7</sup>

Em modelos experimentais de SDRA tanto colágeno como componentes elásticos estão aumentados, sugerindo que o processo de fibroelastose inicia precocemente na SDRA.<sup>6,8</sup> Há aumento no número de miofibroblastos e células produtoras de pro-colágeno tipo I e III.<sup>8,9,10</sup> Fibrilas de colágeno tipo III apareceram precocemente em lesões leves enquanto colágeno tipo I aparece em lesões mais graves e tardias.<sup>11</sup> Um desequilíbrio entre síntese e degradação poderia contribuir para o acúmulo de colágeno tipo I na SDRA e esse acúmulo ocorre precocemente, podendo relacionar-se com a gravidade e a mortalidade.<sup>12</sup>

A proliferação de fibroblastos ocorre principalmente no espaço alveolar entre os pneumócitos tipo I em locais onde a membrana basal encontra-se exposta, sugerindo que o epitélio alveolar tem importante papel neste momento.<sup>13,14</sup> Entre os fatores associados com a fibroproliferação estão os macrófagos alveolares e mediadores químicos, especialmente o TGF- $\beta$  e participantes da via do TGF- $\beta$ , como a angiotensina II.<sup>15</sup>

Inicialmente, o processo de remodelamento envolve a deposição de colágeno tipo III que é flexível e pode ser reparado. Com o tempo, entretanto, ocorre a deposição de colágeno tipo I que é mais resistente aos mecanismos de reparo e modificam a elasticidade do pulmão.<sup>11</sup> O nível de pró-colágeno tipo III aumenta no lavado broncoalveolar e no soro de pacientes com SDRA desde o primeiro dia da síndrome,<sup>16</sup> e valores mais elevados desde o terceiro dia relacionam-se com a mortalidade dos pacientes.<sup>17</sup>

As alterações proliferativas, conforme achado histológico de autópsia de pacientes com SDRA, aumentam com o tempo, estando presentes em 54% dos

pacientes que morreram com menos de 1 semana de duração, 78% dos pacientes que morreram entre 1 e 3 semanas de doença e em 100% dos pacientes que morreram com mais de 3 semanas de SDRA. Achados compatíveis com fibrose pulmonar são pouco comuns em autópsia de pacientes com menos de uma semana de SDRA (4%), subindo para 24% entre pacientes com 1-3 semanas de duração e 61% para pacientes com mais de 3 semanas.<sup>7</sup>

### **1.3 Definição atual da SDRA**

Após a descrição da SDRA por Ashbaugh e colaboradores em 1967<sup>3</sup> muitas definições de SDRA foram propostas até 1994 quando foi publicado o resultado da conferência de consenso entre a sociedade europeia e americana de pneumologia/terapia intensiva, buscando uma padronização reconhecida mundialmente<sup>18</sup>.

Recentemente, esta definição de consenso foi revisada por um grupo de especialistas e validada com base em bancos de dados de estudos multicêntricos internacionais<sup>19</sup>.

Baseada nessa definição, denominada “Definição de Berlin”, a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo ficou definida como:

- Insuficiência respiratória com início do quadro clínico ou piora respiratória até uma semana após a ocorrência de fator desencadeante da lesão pulmonar
- Infiltrado pulmonar bilateral à radiografia ou tomografia de tórax não explicado por derrame pleural, atelectasia pulmonar/lobar ou nódulos pulmonares
- Hipoxemia definida pela relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$  mmHg com  $\text{PEEP} \geq 5$  cmH<sub>2</sub>O
- Insuficiência respiratória não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga volêmica

A SDRA após diagnosticada pode ser classificada em leve, moderada e grave, com cada grupo apresentando diferente mortalidade e tempo de ventilação mecânica conforme validação realizada com os dados de 4188 pacientes incluídos em estudos clínicos envolvendo a SDRA <sup>19</sup> (tabela 1).

Tabela 1 - Classificação da síndrome do desconforto respiratório agudo conforme a Definição de Berlin. (Adaptado de Ranieri e col<sup>19</sup>)

	Leve	Moderada	Grave
Relação PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	201 < PF ≤ 300	101 < PF ≤ 200	PF ≤ 100
PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O			
Dias livres do ventilador (VIQ)	20 (1-25)	16 (0-23)	1 (0-20)
Mortalidade % (IC95%)	27 (24-30)	32 (29-34)	45 (42-48)

PF: Relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>. VIQ – Variação interquartil. PEEP - Pressão positiva ao final da expiração, IC – Intervalo de confiança

Após a publicação da definição revisada da SDRA, alguns autores buscaram aprimoramentos da definição.<sup>20</sup> Entre eles, Villar e colaboradores sugeriram que a relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> calculada com FIO<sub>2</sub> de 0,5 e PEEP de 10cmH<sub>2</sub>O dentro das primeiras 24 horas do diagnóstico de SDRA seria a melhor definição que previu uma diferença de mortalidade estatisticamente significativa entre pacientes com SDRA leve, moderada ou grave.<sup>21</sup> Esta forma de calcular a relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> foi a adotada neste protocolo de estudo. Outra sugestão indica que o uso da complacência estratificada em 0,4 mL/cmH<sub>2</sub>O/kg de peso corporal predito também melhora a estratificação dos pacientes.<sup>22</sup>

#### **1.4 Incidência, prevalência e mortalidade da SDRA**

A incidência da SDRA é elevada e representa importante desafio para a saúde pública. Em estudo realizado em 430 leitos de UTI em Washington, Estados Unidos,

a incidência média da SDRA (relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ ) foi de 78,9 casos por 100.000 pessoas.ano. Essa incidência foi menor no grupo de pacientes entre 15 e 19 anos (16 casos por 100.000 pessoas.ano) e atingiu o pico entre pacientes de 75 a 84 anos (306 casos por 100.000 pessoas.ano)<sup>23</sup>. A incidência também foi maior entre pacientes que apresentavam sepse como fator desencadeante, em comparação com trauma e a somatória dos outros fatores desencadeantes<sup>23</sup>.

Em estudo longitudinal avaliando 778 pacientes com sepse grave no departamento de emergência, a incidência de SDRA conforme a definição de Berlin foi de 6,2%. A SDRA desenvolveu-se com mediana de 1 dia após a admissão e associou-se com um risco de mortalidade 4 vezes maior (14 vs 60%,  $p < 0,001$ ).<sup>24</sup>

Considerando somente pacientes com a antiga definição de SDRA da conferência de consenso (relação  $\text{PF} \leq 200$ ), Villar e colaboradores<sup>25</sup> avaliaram 3462 pacientes necessitando de ventilação mecânica por mais de 24 horas, encontrado 255 admissões por SDRA, uma incidência de 5,9/100.000/ano, com idade média de 58 anos e aproximadamente 70% de pacientes masculinos.

Existem evidências, entretanto, que a incidência de SDRA pode reduzir conforme melhora na qualidade da assistência hospitalar prestada, sugerindo que a SDRA pode de certa forma ser prevenida. Em estudo populacional de coorte no Distrito de Olmsted, Minnesota comparando a incidência de SDRA moderada-grave em 2001 com a incidência em 2008 foi observada redução significativa da incidência de 82,4 para 38,9 casos por 100.000 pessoas.ano<sup>26</sup>.

De fato, a incidência do quadro predomina 1 a 2 dias após a internação hospitalar, sugerindo uma relação entre o tratamento hospitalar de pacientes com fatores de risco para a SDRA e o desenvolvimento da mesma.<sup>27</sup> A indicação de metanálise recente de que a utilização de baixos volumes correntes em pacientes sem SDRA relacionou-se a menor risco de desenvolvimento da síndrome, reforça a ideia da possibilidade de prevenção dos casos de SDRA no ambiente hospitalar.<sup>28</sup>

No Brasil, estudo prospectivo recente realizado com 773 pacientes de 45 UTIs brasileiras mostrou a ocorrência de casos de SDRA em 31% dos pacientes

internados necessitando de ventilação invasiva ou não invasiva por mais de 24 horas<sup>29</sup>. No Hospital das Clínicas da FMUSP, estudo prospectivo em 87 leitos de UTI<sup>30</sup> mostrou que 24% dos pacientes em ventilação mecânica por mais de 24 horas, apresentaram em algum momento quadro de SDRA.

### **1.5 Evolução das estratégias ventilatórias na SDRA**

As primeiras evidências clínicas que um ajuste individualizado da ventilação mecânica reduziria lesões induzidas pela ventilação mecânica e poderia melhorar os desfechos clínicos destes pacientes vieram de estudos não controlados que utilizavam como estratégia limitar a pressão de pico, utilizar baixos volumes correntes e tolerar um certo grau de hipercapnia.<sup>31,32,33</sup>

Os dados experimentais e de série de casos sugerindo o papel da estratégia protetora foram confirmados no primeiro estudo randomizado e controlado realizado em pacientes apresentando SDRA.<sup>34,35</sup> Neste estudo, a estratégia ventilatória protetora utilizada baseou-se em limitar a pressão de distensão alveolar em 20cmH<sub>2</sub>O, através de baixo volume corrente e limite de pressão máxima, tolerando a hipercapnia, e reversão simultânea do colapso alveolar através de manobras de recrutamento e elevados valores de PEEP para manter a pressão expiratória final acima do ponto de inflexão da curva pressão-volume estática do sistema respiratório.<sup>35</sup> Como resultado houve enorme e significativa redução na mortalidade em 28 dias em relação ao grupo controle (mortalidade de 38% vs. 71% no grupo controle) e redução significativa na ocorrência de barotrauma (7% vs. 42% no grupo controle). Mais tarde, Villar e associados viriam demonstrar a redução na mortalidade utilizando a mesma estratégia<sup>35</sup> em estudo randomizado e controlado envolvendo novos centros e pacientes com diferentes fatores desencadeantes da SDRA.<sup>36</sup>

Entretanto, outros três estudos realizados de forma praticamente simultânea naquele momento falharam em demonstrar redução na mortalidade utilizando principalmente como estratégia protetora a redução no volume corrente e o limite da

pressão.<sup>37,38,39</sup> A aparente contradição entre os resultados levou à realização de grande estudo randomizado e controlado conduzido “National Institute of Health” dos Estados Unidos realizado pelo grupo ARDSnet que viria a confirmar a importância das estratégias ventilatórias protetoras em reduzir a mortalidade.<sup>40</sup> Neste estudo, uma estratégia controle de pacientes ventilando a 12 mL/kg de peso corporal predito (PCP) e pressão de platô de 50 cmH<sub>2</sub>O ou menos seria comparada com grupo protetor ventilado a 6 mL/kg de PCP e pressão de platô de 30 cmH<sub>2</sub>O ou menos, com PEEP e FIO<sub>2</sub> ajustados de acordo com a oxigenação. Houve significativa redução na mortalidade (31 vs. 39,8% no grupo controle) após análise dos 861 pacientes randomizados.<sup>40</sup>

Confirmada a importância da estratégia protetora em pacientes com SDRA através da restrição da pressão de platô e do uso de reduzido volume corrente, a nova questão a ser respondida pelos estudos passou a ser se o uso de PEEP mais elevada e a realização de manobras de recrutamento e ajuste da PEEP baseado na melhor complacência poderiam reduzir ainda mais a mortalidade destes pacientes.

Com o objetivo de resolver esta questão, o mesmo grupo ARDSnet realizou estudo randomizado controlado testando um grupo controle ventilado conforme a estratégia do estudo ARMA,<sup>40</sup> versus um grupo intervenção que utilizava tabela com níveis de PEEP mais elevados em relação ao estudo ARMA para os mesmos níveis de oxigenação, estudo ALVEOLI.<sup>41</sup> Uma manobra de recrutamento foi utilizada inicialmente nos primeiros 80 pacientes porém esta foi abandonada após avaliação inicial dos dados.<sup>42</sup> Nos 549 pacientes avaliados em análise interina não foi observada diferença na mortalidade e o estudo foi interrompido por futilidade.

Mais tarde, na França, outro estudo randomizado e controlado buscou responder a mesma questão, se níveis de PEEP mais elevados poderiam reduzir a mortalidade em pacientes ventilados com mesmo volume corrente protetor.<sup>43</sup> No grupo controle foi aplicada a chamada estratégia de mínima distensão, em que a PEEP e a pressão de platô eram ajustados ao mínimo possível até que ocorresse uma queda de oxigenação pré-determinada, enquanto na chamada estratégia de elevado recrutamento o nível de PEEP era elevado ao máximo até que se alcançasse a pressão de platô de 28-30 cmH<sub>2</sub>O, sem que fossem realizadas manobras de

recrutamento. A estratégia com nível de PEEP mais alto demonstrou aumento significativo nos dias livres de ventilação e de insuficiência de órgãos, porém não houve redução na mortalidade.<sup>43</sup>

Outro estudo clínico randomizado e controlado, este no Canadá, publicado concomitantemente testou novamente uma estratégia com níveis de PEEP mais elevados, desta vez utilizando manobras de recrutamento com 40 cmH<sub>2</sub>O por 40 segundos no início do estudo e a cada desconexão, porém sem titulação da PEEP, que era ajustada conforme tabela de PEEP/FIO<sub>2</sub>.<sup>44</sup> O volume corrente médio dos dois grupos foi 6,8 mL/kg de PCP, com média de PEEP de 15 cmH<sub>2</sub>O no grupo intervenção e PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O no grupo controle, porém com pressão de platô média de 30,2 cmH<sub>2</sub>O no grupo intervenção e 24,9 cmH<sub>2</sub>O no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade dos pacientes, com o grupo intervenção utilizando menos terapias de resgate e com menos morte associada à hipoxemia refratária.<sup>44</sup>

Em metanálise<sup>45</sup> utilizando o banco de dados dos três estudos clínicos randomizados e controlados<sup>41,43,44</sup> envolvendo comparação de PEEP alta versus PEEP baixa mostrou redução na mortalidade na UTI entre todos os pacientes (28,5 vs. 32,8,  $p < 0,01$ ) e entre pacientes com relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 200 (30,3 vs. 36,6,  $p=0,001$ ). Nos pacientes com SDRA moderada e grave também houve redução significativa na mortalidade hospitalar, no tempo livre de ventilação mecânica, e no uso de terapias de resgate.<sup>45</sup>

## **1.6 Princípios da estratégia ventilatória “Open Lung Approach”**

Uma característica marcante da síndrome do desconforto respiratório agudo consiste na presença heterogênea de porções aeradas e não aeradas no pulmão, representando áreas com colapso alveolar em regiões gravidade dependentes.<sup>46</sup> A pressão positiva pode gerar tensão nas áreas de transição entre regiões com alvéolos totalmente colapsados e regiões com alvéolos abertos. Nestas áreas a



abertura e fechamento cíclicos podem levar a diversos efeitos, como dano epitelial e endotelial, lesão inflamatória celular e liberação de citocinas.<sup>47,48,49</sup>

As estratégias ventilatórias com baixo volume corrente podem limitar a lesão induzida pelo ventilador, porém não atuam sobre a questão da heterogeneidade do pulmão, podendo inclusive aumentá-la. Para buscar reduzir a heterogeneidade pulmonar, manobras de recrutamento são geralmente capazes de abrir a maioria das unidades alveolares colapsadas numa pressão segura sendo que após o recrutamento geralmente valores de PEEP menores são necessários para manter as unidades alveolares abertas. O “pulmão aberto” é ventilado então no braço expiratório da curva pressão volume.<sup>50</sup>

Entre as possíveis vantagens da estratégia de manter o pulmão aberto, estão a melhora da oxigenação e da complacência pulmonar, demonstrada em diversos estudos<sup>49,51,52</sup>, além de possíveis vantagens observadas em estudos experimentais como prevenção de lesão vascular e de disfunção do ventrículo direito em ratos sem lesão pulmonar prévia.<sup>53</sup>

### ***1.7 Seguimento de sobreviventes de internações na UTI***

Embora os estudos randomizados e controlados que avaliam tratamentos para pacientes críticos tenham frequentemente como desfecho primário a mortalidade na UTI ou no hospital, cada vez mais estudos demonstram que a mortalidade cumulativa segue crescente mesmo após a alta hospitalar, geralmente numa velocidade superior à de sujeitos controles que não estavam internados na UTI.

Niskanen e colaboradores<sup>54</sup> compararam 12180 pacientes internados na UTI com a população geral, mostrando mortalidade 3,3 vezes maior entre os pacientes admitidos na UTI em relação à população geral da Finlândia. A mortalidade tornava-se semelhante após dois anos de observação, com vítimas de trauma e doenças

cardiovasculares alcançando o risco de morte da população geral mais precocemente.

Em 2010, Wunsch e associados<sup>55</sup> realizaram análise retrospectiva de pacientes com mais de 65 anos de idade, beneficiários do Medicare (seguro saúde do governo americano), por três anos após a internação na UTI. Eles mostraram mortalidade após seis meses de acompanhamento dos sobreviventes da UTI de 14,1%, superior à de pacientes controles sobreviventes de internação hospitalar (10,9%). Após três anos da internação a diferença foi mantida (39,5% versus 34,5%).

Neste mesmo estudo, após ajustes para comorbidades, origem da admissão, local de destino após a alta da UTI, hospitalização no ano anterior e admissão em serviço de saúde de retaguarda, a diferença foi reduzida, porém ainda foi estatisticamente significativa. Sobreviventes de UTI cirúrgicas tiveram melhor prognóstico do que os de UTI clínica (mortalidade após seis meses 11,1% versus 16%, respectivamente,  $p < 0,01$ ). Entre as comorbidades avaliadas, a presença de neoplasia metastática foi o preditor mais importante de morte após seis meses e três anos da internação da UTI (razão de chances ajustada (AHR) de 3,3 em seis meses e 3,02 em três anos).

Este estudo ainda realizou a avaliação estratificada dos pacientes em relação ao uso ou não de ventilação mecânica, alcançando resultados impressionantes. Comparando pacientes não submetidos à ventilação mecânica e controles hospitalares, a mortalidade foi próxima, porém ainda estatisticamente significativa sem ajuste (AHR = 1,17) ou após ajuste para comorbidades (AHR 1,04). Entretanto, considerando pacientes sobreviventes de UTI submetidos à ventilação mecânica, a diferença de mortalidade foi significativa em relação aos controles internados no hospital (57,6% versus 32,8%) após 3 anos, sendo a diferença mais importante observada nos primeiros seis meses (30,1% versus 9,6%).<sup>55</sup>

Finalmente, coorte holandesa que avaliou 91203 pacientes que receberam alta hospitalar entre 2007 e 2010,<sup>56</sup> mostrou mortalidade após a alta hospitalar de 12,5, 19,3 e 27,5% após 1, 2 e 3 anos de seguimento. Este risco de morte foi maior

que o da população geral da Holanda após ajuste para sexo e idade (27,5 vs. 8,2%). O risco de mortalidade tardia variou entre diferentes pacientes de UTI, com pacientes oncológicos e clínicos apresentando aumento do risco de morte tardia em relação a população geral de UTI.

Em geral, a qualidade de vida associada à saúde dos sobreviventes de internação na UTI é pior que a de controles da população geral. Em revisão sistemática de 53 artigos avaliando a qualidade de vida ao menos um ano após a admissão na UTI em que foram utilizados os questionários SF-36 ou EQ-5D, Oeyen e colaboradores<sup>57</sup> observaram que pacientes sobreviventes de internação na UTI tinham pior qualidade de vida quando comparados com a população geral pareados por sexo e idade. As maiores reduções na qualidade de vida foram observadas em sobreviventes da SDRA, ventilação prolongada, trauma grave e sepse grave.

Em outro estudo avaliando 1663 pacientes com mais de 18 anos que permaneceram mais de 24 horas na UTI, Orwelius e associados<sup>58</sup> mostraram que em todos os domínios do questionário SF-36 e EQ-5D os pacientes apresentavam redução dos parâmetros de qualidade de vida quando comparada com o valor da população que morava nos arredores do hospital desde a avaliação inicial seis meses após a admissão na UTI até a última avaliação 36 meses após a alta da UTI. Os valores achados após seis meses de alta da UTI não melhoraram até 36 meses de avaliação, com exceção do domínio capacidade física e função social do SF-36.

Avaliando fatores relacionados à pior qualidade de vida, os autores concluíram que doenças preexistentes exerceram a principal ação sobre a redução na qualidade de vida associada à saúde dos sobreviventes, seguida de informações demográficas como idade, diagnóstico na admissão, tempo de internação no hospital e sexo (feminino). O valor do APACHE II (escore de gravidade clínica de pacientes na UTI) o tempo de internação na UTI e o tempo de ventilação mecânica não afetaram a qualidade de vida dos pacientes.<sup>58</sup>

### 1.8 Seguimento de sobreviventes da SDRA

O uso de estratégias protetoras em pacientes com SDRA reduziu significativamente a mortalidade na UTI e no hospital, que atualmente encontra-se entre 30 e 40%.<sup>45</sup> Entretanto, dados de estudos de sobreviventes demonstram que a mortalidade cumulativa destes pacientes segue em elevação durante determinados intervalos de tempo. Angus e colaboradores<sup>59</sup> observaram que ao avaliar a mortalidade de 28 dias de pacientes com SDRA (30,5%), estavam subestimando uma mortalidade cumulativa mais elevada observada após seis meses da admissão na UTI (44,3%). Depois de seis meses de observação, os autores identificaram que a mortalidade dos sobreviventes ficava estável até um ano de observação, o que sugeria que a mortalidade nos primeiros seis meses ainda poderia estar relacionada com o quadro agudo (figura 1).

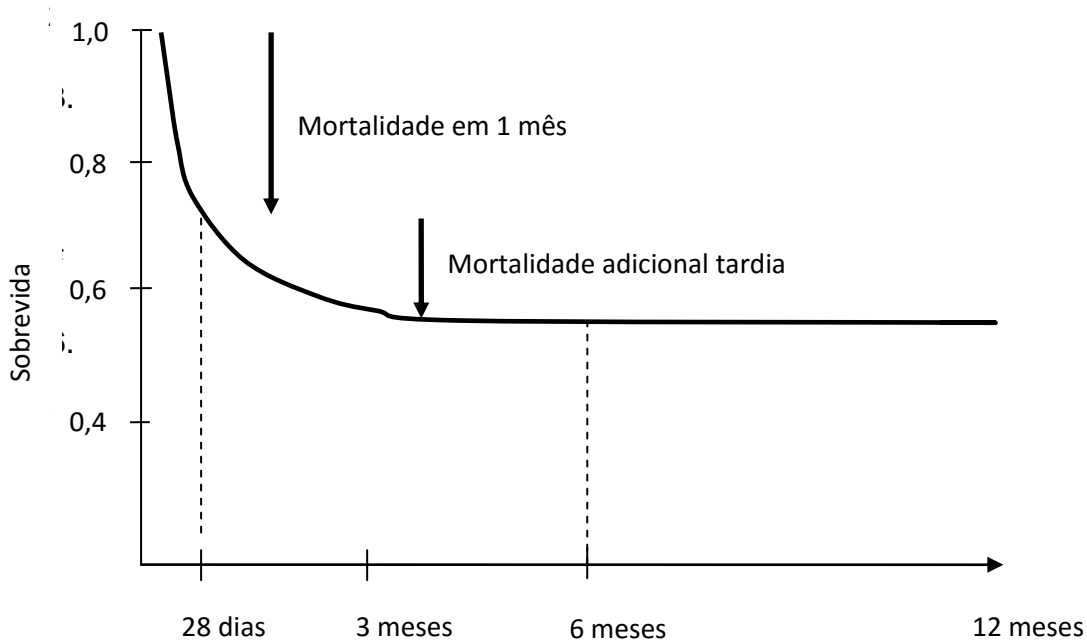


Figura 1 - Curva de sobrevivida após um ano de acompanhamento de pacientes com SDRA (Adaptado de Angus e colaboradores, 2001<sup>59</sup>).

Da mesma forma, Chiumello e associados<sup>60</sup> avaliaram a mortalidade após um ano de pacientes participantes de estudo randomizado, controlado com o objetivo de testar a posição PRONA em pacientes com SDRA. Os autores observaram mortalidade de 60% após um ano da SDRA, sendo que 12% da mortalidade cumulativa total ocorreu entre 6 e 12 meses após a randomização.

Também recentemente em coorte prospectiva que acompanhou 485 pacientes com SDRA necessitando de ventilação mecânica, Needham e colaboradores<sup>61</sup> observaram um aumento da mortalidade cumulativa até um ano do diagnóstico. Após 30 dias de diagnóstico a mortalidade cumulativa observada foi de 44%, aumentado para 52% após 90 dias e para 62% após um ano de acompanhamento. A mortalidade ficou estável após um ano, com mortalidade cumulativa após dois anos de 64%.

### ***1.9 Alterações da função pulmonar em sobreviventes da SDRA***

Alterações na função pulmonar de pacientes após a SDRA são identificadas desde antes do início do emprego das estratégias protetoras. Em estudo publicado em 1994 com acompanhamento de 20 pacientes,<sup>62</sup> após a extubação, 90% dos pacientes apresentava redução da capacidade vital forçada (CVF), a capacidade pulmonar total (CPT) estava reduzida em 76% dos pacientes e a redução da capacidade de difusão observada através da técnica do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) estava reduzida em 71% dos pacientes. Após 6 meses, 55% dos pacientes ainda apresentava CVF baixa, 45% ainda apresentava CPT baixa e 26% dos pacientes apresentava  $DL_{CO}$  baixa.<sup>62</sup>

A função pulmonar tende a melhorar nos primeiros seis meses após a internação na UTI, porém com tendência a estabilidade após este período. Mc Hugh e colaboradores observaram melhora da função pulmonar desde a extubação até 6 meses após a SDRA. Não houve diferença na função pulmonar entre 6 meses e 12

meses após a SDRA neste estudo.<sup>62</sup> Cheung e associados não observaram melhora significativa na função pulmonar entre 1 ano e 2 anos após a SDRA.<sup>63</sup>

A alteração funcional mais frequente observada atualmente é a redução da DL<sub>CO</sub>. Herridge e colaboradores em 2003 após avaliação de 109 pacientes sobreviventes da SDRA identificou que mesmo após 12 meses de acompanhamento, aproximadamente metade dos pacientes apresentavam difusão reduzida (mediana da porcentagem do predito da DL<sub>CO</sub> de 72%),<sup>64</sup> subindo para mediana de 78% após 2 anos de seguimento.<sup>63</sup> Após 5 anos, aproximadamente metade dos pacientes apresentava DL<sub>CO</sub> reduzida (valor da mediana de 80%).<sup>65</sup> Em estudo prospectivo recente, em que foram analisados 47 pacientes ventilados seguindo a estratégia ventilatória proposta no estudo ARMA,<sup>40</sup> a capacidade de difusão ainda mostrava-se baixa, com mediana do predito da DL<sub>CO</sub> de 68% após 6 meses de seguimento.<sup>66</sup>

No subgrupo de pacientes acometidos por SDRA associada com infecção pelo vírus influenza A H1N1, a função pulmonar foi avaliada após um ano de pacientes que necessitaram de terapia de resgate através de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e, portanto, com disfunção respiratória mais grave, versus pacientes que não necessitaram de ECMO.<sup>67</sup> O grupo que necessitou de ECMO era mais jovem, apresentava SAPS III (escore de gravidade clínica de pacientes na UTI) maior na entrada da UTI e permaneceu mais tempo em ventilação mecânica.

Como resultado, aproximadamente metade dos pacientes apresentava alteração na difusão (mediana de 72,5% e 71,5% no grupo ECMO e não ECMO, respectivamente). 75% dos pacientes do grupo ECMO e 64% dos pacientes do grupo não ECMO apresentavam DL<sub>CO</sub> abaixo do 5º percentil de normalidade, sem diferença estatística entre os grupos.<sup>67</sup> Estudos menores sugerem que a evolução da função pulmonar em pacientes com SDRA pode variar dependendo da etiologia, com pacientes apresentando SDRA relacionada ao H1N1 podendo apresentar recuperação melhor.<sup>68,69</sup>

A redução da capacidade vital forçada também é observada em estudos longitudinais de acompanhamento de pacientes com SDRA. No estudo de Herridge e colaboradores,<sup>64</sup> mais da metade dos pacientes apresentava redução da CVF 3 meses após SDRA (mediana de 72% do predito) e aproximadamente metade dos pacientes ainda apresentava redução após 6 meses do diagnóstico (mediana de 80% do predito), com melhora após 1 ano (mediana de 85%, diferença interquartil 71-98%). Este achado foi semelhante ao achado de outro estudo longitudinal que avaliou os pacientes após 1 ano<sup>63</sup> (mediana de 85% do predito) e dois anos (mediana de 86% do predito, diferença interquartil de 71-100%), mostrando que mesmo após dois anos um quarto dos pacientes ainda apresentava CVF menor do que 71% do predito.

Após 5 anos, pouco menos da metade dos pacientes persiste com redução da capacidade vital forçada (mediana de 84% do predito).<sup>65</sup> Da mesma forma, estudo prospectivo em que os pacientes seguiram a ventilação proposta pelo estudo ARMA,<sup>40</sup> a mediana do predito da capacidade vital forçada foi de 82% após 6 meses de seguimento, com diferença interquartil de 71-95%.<sup>66</sup>

Reduções de fluxo (Volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF<sub>1</sub>) geralmente acompanham a redução da capacidade vital forçada, bem como a capacidade pulmonar total, geralmente com porcentagem do predito 10% ou mais acima da capacidade vital forçada. Não se observa alteração do volume residual destes pacientes.<sup>64,63,65</sup> Redução da relação VEF<sub>1</sub>/CVF indicando distúrbio ventilatório obstrutivo foi observada em estudos mais antigos com pequeno número de pacientes,<sup>70</sup> porém este padrão não tem sido observado atualmente.<sup>67</sup>

Até o momento, não foi possível identificar o papel das estratégias ventilatórias e outros tratamentos em reduzir as alterações funcionais secundárias à SDRA. Somente um estudo que acompanhou 92 pacientes randomizados para o tratamento com óxido nítrico 5ppm versus placebo conseguiu mostrar superioridade da função pulmonar em termos de volumes pulmonares (CVF e CPT) no grupo tratamento em relação ao grupo controle seis meses após acompanhamento, sem que uma melhora em termos de capacidade de difusão (DL<sub>CO</sub>) fosse observada.<sup>71</sup> Estudo comparando a função pulmonar após aproximadamente 1 ano da SDRA em

pacientes que participaram de estudo randomizado controlado testando o uso da posição prona versus a posição supina no tratamento da SDRA não mostrou diferença significativa entre os 26 pacientes seguidos.<sup>60</sup>

### **1.10 Alterações na tomografia computadorizada de tórax de sobreviventes da SDRA**

As alterações tomográficas na fase aguda da SDRA são sabidamente extensas e graves e relacionam-se com a mortalidade dos pacientes.<sup>72</sup> Opacidades em vidro fosco são geralmente observadas nos quadrantes superiores, enquanto intensas opacificações do parênquima são observadas nos quadrantes posteriores, com alterações reticulares e de vias aéreas pouco comuns.<sup>73</sup> Alterações fibroproliferativas podem ser observadas desde o primeiro dia do diagnóstico da SDRA em determinados pacientes e estas alterações relacionam-se com o prognóstico do paciente e tempo de ventilação mecânica.<sup>74</sup> Quantitativamente, há aumento do peso do pulmão com redução do volume pulmonar, e grande aumento percentual de áreas pobremente aeradas e não-aeradas.<sup>75</sup>

Em estudo pequeno com 8 pacientes com SDRA secundária a infecção por coronavírus, após um mês três pacientes apresentavam alterações compatíveis com fibrose além de cistos subpleurais, considerados secundários ao processo de fibrose.<sup>76</sup>

Alterações no parênquima pulmonar mais frequentemente observadas através da tomografia de tórax em pacientes sobreviventes de SDRA são as alterações reticulares, encontradas em 85% dos pacientes após 6 meses.<sup>73</sup> Estas alterações relacionam-se inversamente com as áreas de opacificação intensa, que predominam em regiões posteriores e relacionam-se de forma significativa com a extensão da opacificação em vidro fosco, que predominava em regiões anteriores.<sup>73</sup>

Desai e colaboradores avaliando tomografias realizadas 6 meses após a SDRA demonstraram através de análise multivariada uma relação robusta com o tempo em pressão controlada em que houve inversão da relação



inspiração/expiração ( $p = 0,001$ ) e com o tempo de ventilação mecânica ( $p = 0,01$ ).<sup>73</sup> Considerando a relação entre a função pulmonar e a tomografia de tórax, os autores observaram uma relação inversa significativa entre a somatória da extensão de vidro fosco e de infiltrados reticulares e a capacidade vital forçada.<sup>73</sup>

Em outro estudo prospectivo em pacientes com SDRA moderada a grave, o escore de alteração da tomografia de tórax 6 meses pós SDRA relacionou-se com a capacidade pulmonar total, com a capacidade vital forçada e com a capacidade de difusão de forma estatisticamente significativa, indicando uma relação entre a função pulmonar e alterações anatômicas pulmonares.<sup>66</sup>

### **1.11 Qualidade de vida relacionada à saúde de sobreviventes da SDRA**

Pacientes sobreviventes de SDRA apresentam redução em sua qualidade de vida relacionada à saúde em seguimento de longo prazo, em comparação com pacientes internados em UTI por outros diagnósticos. Em estudo realizado por Davidson e associados, 77 pacientes com SDRA foram comparados após 1 ano da internação com 73 pacientes com escore de gravidade, idade e comorbidades semelhantes internados na UTI, diferindo apenas em relação ao tempo de internação no hospital (29 dias nos pacientes com SDRA versus 19 dias nos controles).<sup>77</sup>

Este estudo demonstrou que pacientes com SDRA apresentavam redução clínica e estatisticamente significativa em termos de qualidade de vida e sintomas respiratórios quando comparados a pacientes críticos sem SDRA, com mediana de tempo de avaliação entre 23 e 25 meses após a admissão na UTI. Embora quase todos os aspectos da qualidade de vida tenham sido afetados, os domínios associados com limitação física foram os mais afetados. Somente a função emocional não estava reduzida em pacientes com SDRA em relação ao grupo controle internado na UTI.<sup>77</sup>

Neste mesmo estudo o questionário específico de qualidade de vida relacionado à saúde abordando disfunção respiratória (“Saint George’s Respiratory Questionnaire” – SGRQ) mostrou redução em todos os domínios, principalmente sintomas e atividade, sugerindo que sequelas físicas e sintomas pulmonares são os mais associados com as limitações destes pacientes. Os autores também mostraram que pacientes com SDRA e sepse têm mais disfunções relacionadas à qualidade de vida do que pacientes com SDRA associada a trauma.<sup>77</sup>

Angus e colaboradores<sup>59</sup> avaliaram a qualidade de vida de pacientes com SDRA após seis meses e um ano da admissão na UTI utilizando a escala “Quality of well-being” (QWB) e compararam os dados obtidos com dados de pacientes com fibrose cística. Não houve melhora na qualidade de vida de pacientes com SDRA entre 6 e 12 meses, e a qualidade de vida de pacientes com SDRA foi pior do que a dos controles com fibrose cística ( $p < 0,001$ ).

Em pacientes com SDRA, Herridge e associados após acompanhamento dos sobreviventes por cinco anos demonstraram que o componente físico relacionado com a qualidade de vida permaneceu abaixo do esperado após cinco anos de acompanhamento. Houve melhora precoce no grupo com idade menor que 52 anos, porém todos os grupos tiveram redução neste componente após cinco anos.<sup>65</sup>

Uma pior qualidade de vida relacionada à saúde (medida através do questionário respiratório Saint George’s e do questionário SF-36) foi associada com maior escore radiológico obtido através de tomografia de tórax 6 meses após o desenvolvimento da SDRA. Um pior escore radiológico 14 dias após a SDRA também relacionou-se com pior qualidade de vida 6 meses pós SDRA, sugerindo que as sequelas pulmonares têm participação na redução da qualidade de vida de pacientes sobreviventes da SDRA.<sup>66</sup>

### **1.12 Outras disfunções de sobreviventes da SDRA**

O distúrbio neurocognitivo tem sido cada vez mais reconhecido em pacientes sobreviventes da UTI. Estes distúrbios são variados, como alterações cognitivas de memória, fluência verbal e função executiva, e muitas vezes subclínicos, dificultando o reconhecimento destas condições. Sua ocorrência, entretanto, tem sido cada vez mais observada e relacionada com as condições presentes no tratamento crítico.

Em pacientes sobreviventes de SDRA, segundo Hopkins e colaboradores,<sup>78</sup> 70% apresentam sequelas neurocognitivas na alta do hospital, sendo que 46% mantêm sequelas após um ano da alta e 47% mantêm sequelas após dois anos da alta. Em estudo com mais de 800 pacientes, após um ano, 34% dos pacientes apresentava disfunção cognitiva semelhante à apresentada por pacientes com trauma de crânio moderado, e 26% tinham escore neurocognitivo com valor semelhante ao apresentado por pacientes com doença de Alzheimer leve. Entre os fatores relacionados com a disfunção cognitiva nos sobreviventes, estudos observacionais encontraram PaO<sub>2</sub> baixa, uso de estratégia conservadora de infusão volêmica e tempo de delirium na UTI.<sup>79, 80</sup>

Após seis meses de alta da UTI, Jackson e associados identificaram que 32% dos pacientes sobreviventes de internação em UTI clínica apresentam disfunção neuropsicológica, sendo que 27% pacientes apresentam depressão na alta da UTI e 36% após seis meses.<sup>81</sup> Mikkelsen e colaboradores avaliando pacientes com SDRA encontraram que sintomas psiquiátricos de ansiedade foram mais comuns em pacientes que apresentaram PaO<sub>2</sub> menor, pressão arterial sistólica menor e um episódio de hipoglicemia.<sup>79</sup>

O achado de fraqueza muscular adquirida na UTI ocorre em 25% dos pacientes que permaneceram mais de sete dias em ventilação mecânica. Entretanto, quando utilizados testes eletrofisiológicos que não dependem da colaboração dos pacientes, a porcentagem de polineuropatia alcança 58%. Em populações de maior risco, como pacientes com sepse e disfunção de órgãos a taxa pode variar de 50 a 100%.<sup>82</sup>

Em pacientes sobreviventes da SDRA, a fraqueza muscular é encontrada em mais de 1/3 dos sobreviventes e associa-se com risco de retorno à ventilação mecânica, dias para a extubação e dias para o retorno ao domicílio.<sup>83</sup> Entre os fatores

associados com o desenvolvimento de fraqueza muscular na UTI e após a alta da UTI, o tempo de imobilidade, a ocorrência de sepse, insuficiência de múltiplos órgãos, hiperglicemia, e uso de corticosteroides na UTI são fatores encontrados em estudos observacionais.<sup>84,85,86</sup>

Pacientes sobreviventes de SDRA melhoram progressivamente a distância caminhada em seis minutos, porém após um ano o valor predito ainda é baixo (mediana de 422 metros, 66% do valor predito).<sup>64</sup>

Quando avaliados por teste cardiopulmonar de esforço, pacientes sobreviventes de SDRA apresentam alteração do gradiente alvéolo arterial em 50 a 80% dos casos. A  $VO_2$  máxima estava normal em apenas 4 de 12 pacientes avaliados.<sup>70</sup>

Em pacientes sobreviventes de SDRA pelo vírus influenza A H1N1, 18% dos pacientes mais graves (com necessidade de ECMO) ou menos graves (sem necessidade de ECMO) apresentaram gradiente alvéolo-arterial  $> 34$  no pico do exercício. Dos pacientes avaliados, somente um apresentou hipoxemia durante o exercício. A  $VO_2$  máxima no exercício destes pacientes foi pouco menor em pacientes mais graves (23,95 ml/kg/min – 80,5% do predito) em relação aos menos graves (26,95 ml/kg/min – 89%) sem diferença estatística.<sup>67</sup>

## 2 HIPÓTESE

O ajuste da ventilação mecânica em pacientes com SDRA associa-se com alterações na função pulmonar e de parênquima pulmonar de pacientes sobreviventes da SDRA.

## 3 OBJETIVOS

### ***3.1. Objetivo principal:***

Identificar variáveis associadas com a gravidade da SDRA ou com o ajuste da ventilação mecânica que se relacionam com a função pulmonar de sobreviventes da SDRA.

### ***3.2. Objetivos secundários:***

- Avaliar a função pulmonar nos sobreviventes da SDRA ventilados com duas diferentes estratégias de ventilação mecânica.
- Avaliar alterações quantitativas na tomografia computadorizada de tórax de sobreviventes de SDRA após um, dois e seis meses de acompanhamento;
- Identificar variáveis e estratégias ventilatórias que se relacionam com parâmetros de tomografia quantitativa de tórax de sobreviventes da SDRA;
- Identificar variáveis e estratégias ventilatórias que se relacionam com o teste de caminhada de seis minutos de sobreviventes de SDRA após seis meses de acompanhamento;

- Identificar variáveis e estratégias ventilatórias que se relacionam com a qualidade de vida relacionada à saúde de sobreviventes de SDRA após seis meses de acompanhamento.

## **4. METODOLOGIA**

A pesquisa foi aprovada pela Comissão Científica do Instituto do Coração e posteriormente pela Comissão de Ética para a Análise de projetos de Pesquisa – CAPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em seção de 14/03/2007, conforme protocolo nº 1141/06. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido também foi aprovado no mesmo parecer, nos termos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10.10.1996. O termo de consentimento foi assinado pela totalidade dos familiares dos pacientes do estudo, após terem sido informados dos aspectos inerentes ao protocolo de pesquisa e assentido em participar. O termo de consentimento incluía o seguimento dos pacientes por até um ano.

### ***4.1. Delineamento do estudo***

Estudo longitudinal de coorte com pacientes com SDRA incluídos em estudo randomizado, aberto, com controle ativo comparando a estratégia ARDSnet versus a estratégia “Open Lung Approach”.

### ***4.2. População***

Foram selecionados em amostra de conveniência pacientes com SDRA moderada a grave internados em um dos 41 leitos avaliados diariamente em triagem realizada em 6 UTIs do Hospital das Clínicas da FMUSP (UTI do Pronto Socorro da Clínica Médica, UTI do Departamento de Moléstias Infecciosas, UTI

Respiratória, UTI da Clínica Médica, UTI da Nefrologia e UTI da Cirurgia geral e Gastrocirurgia).

Todos os casos em ventilação mecânica eram avaliados considerando a relação  $PaO_2/FIO_2$ , presença de infiltrado radiográfico e, na presença de infiltrado e relação  $PF \leq 200$ , se o infiltrado era justificado por congestão pulmonar.

Os pacientes com fator de risco para SDRA, relação  $PF \leq 200$  e infiltrado pulmonar bilateral não justificado por congestão pulmonar eram avaliados quanto à presença de um fator de exclusão do estudo, listados abaixo:

- Idade < 18 anos e > 80 anos
- Peso < 35 kg do peso corporal predito
- Índice de massa corpórea > 50 kg/m<sup>2</sup>
- Outra pneumopatia como asma, DPOC, fibrose pulmonar, etc.
- Lesão cerebral aguda ou hipertensão intracraniana (> 18 mmHg)
- Paciente recebendo quimioterapia ou radioterapia
- Doença cardíaca grave
- Gravidez
- Anemia falciforme
- Doença neuromuscular
- Elevado risco de morte por outras causas que não SDRA
- Pacientes com mais de três disfunções de órgão
- Barotrauma documentado
- Instabilidade hemodinâmica com choque intratável
- Trauma torácico penetrante
- Pneumotórax com presença de escape aéreo
- Paciente incluído em outro estudo

Para os pacientes com todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão, buscava-se o contato com a família com o objetivo de informar sobre o protocolo e solicitar, nos casos em que a família concordasse em que seu familiar participasse do estudo, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Pacientes com TCLE assinado tinham então seus parâmetros de ventilação mecânica ajustados com o objetivo de mantê-los ventilados em ventilação protetora padrão por período de 12 a 36 horas: VT 4-8 mL/kg de PCP, pressão de platô  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O, tempo inspiratório  $\leq 1,0$  segundo, PEEP e FIO<sub>2</sub> ajustadas com base na tabela do ARDSnet e frequência respiratória para manter a PaCO<sub>2</sub> em 35 a 60 mmHg. Durante este período, não puderam ser aplicadas manobras de recrutamento ou quaisquer outras manobras ventilatórias adjuntas.

Após este período, a relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> era novamente acessada, na chamada gasometria de qualificação. Neste momento, caso a PEEP estivesse abaixo de 10 cmH<sub>2</sub>O, esta deveria ser aumentada para 10 cmH<sub>2</sub>O, e a FIO<sub>2</sub> deveria ser de ao menos 0,5. Uma gasometria arterial era então coletada após 30 minutos nestes parâmetros com o objetivo de reavaliar se o paciente apresentava relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 200.

Pacientes que preenchessem os critérios para SDRA moderado ou grave eram então randomizados para iniciarem ventilação com estratégia ARDSnet ou estratégia "Open Lung Approach". A randomização foi estratificada por UTI e gravidade (APACHE II).

#### ***4.3. Estratégia ventilatória ARDSnet***

Pacientes randomizados para este grupo foram tratados precisamente como definido no protocolo ARDSnet original (ver apêndice A).<sup>40</sup> Não foram permitidos desvios em relação ao protocolo, manobras de recrutamento ou quaisquer outros adjuntos ventilatórios. O uso de qualquer dessas técnicas foi listado como violação ao protocolo.

De forma resumida, pacientes randomizados para este grupo foram ventilados no modo de ventilação assistida/controlada ciclada a volume. O volume corrente inicial foi de 8 mL/kg do PCP. O mesmo foi reduzido em 1mL/kg PCP a intervalos de < 2 horas até que o volume corrente alcançasse 6 mL /kg do PCP.



A frequência do ventilador foi feita para se adequar à ventilação por minuto anterior à inclusão, se possível. A frequência máxima foi de 35/min. A frequência ventilatória e o volume corrente foram ajustados para se conseguir os valores-alvo para pH arterial e pressão de platô inspiratória final, respectivamente. Objetivo de pH arterial para todos os pacientes:  $7,30 < \text{pH} < 7,45$ . Valor alvo para pressão de platô para todos os pacientes:  $\leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Para cada medida, os pacientes foram curarizados. Foi registrada a pressão correspondente ao primeiro platô que ocorrer após o início de uma pausa de 0,5 segundo. Os limites-alvo para oxigenação foram:  $55 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 \leq 80 \text{ mmHg}$  ou  $88\% \leq \text{SpO}_2 \leq 95\%$ .

A oxigenação foi mantida nos limites-alvo utilizando as seguintes combinações de PEEP/FIO<sub>2</sub>:

F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>	,30	,40	,40	,50	,50	,60	,70	,70	,70	,80	,90	,90	,90	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

(Os níveis de PEEP representam os níveis ajustados no ventilador, e não níveis de PEEP-total)

A ventilação poderia ser mudada de volume A/C para pressão de suporte se a pressão de platô fosse  $< 25 \text{ cmH}_2\text{O}$  com um volume corrente de 6 a 8 mL/kg do PCP. Durante a ventilação com pressão de suporte, os pacientes randomizados ao protocolo do ARDSnet tiveram seu volume corrente mantido entre 6 e 8 mL/kg do PCP.

#### **4.4. Estratégia ventilatória “Open Lung Approach”**

Os detalhes da estratégia empregada estão descritos no apêndice A. De forma resumida, os pacientes primeiramente foram submetidos a uma manobra de recrutamento alveolar seguido por um teste com PEEPs decrescentes antes do estabelecimento dos ajustes iniciais do ventilador conforme mostra a figura 2.

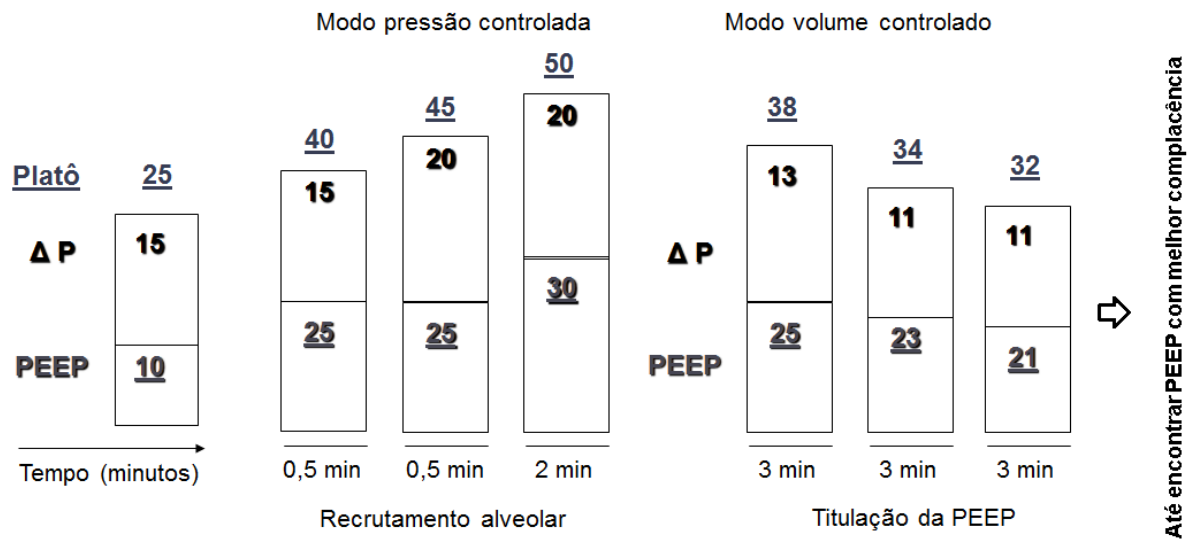


Figura 2 – Desenho esquemático ilustrando a manobra de recrutamento alveolar e teste com PEEPs decrescentes utilizados no braço da estratégia “Open Lung Approach”.

Uma vez que a PEEP associada com maior complacência fosse identificada, o pulmão era novamente recrutado, como descrito acima. Após esse recrutamento, o modo de ventilação continuava a ser assistido/controlado, a PEEP era estabelecida no nível identificado como a PEEP com melhor complacência mais 3 cmH<sub>2</sub>O, (PEEP máxima 25 cmH<sub>2</sub>O), FIO<sub>2</sub> 1,0, nível de pressão assistido/controlado ajustado para estabelecer uma pressão de pico em vias aéreas de 30 cmH<sub>2</sub>O, tempo inspiratório de 0,8 s, com frequência respiratória de 35 /min ou a frequência mais alta até 35 /min que não provoque auto-PEEP (figura 3). Se o volume corrente inspirado for menor do que 4 mL /kg do PCP, a pressão de pico era aumentada a incrementos de 2 cmH<sub>2</sub>O até que o volume corrente inspirado fosse igual da 4 mL /kg do PCP. Se o volume corrente fosse > 6 mL /kg PCP, o nível de pressão deveria ser diminuído em 2 cmH<sub>2</sub>O a cada vez, até que o volume corrente alcance 6 mL /kg do PCP.

Após 20 min de ventilação mecânica, era obtida uma gasometria arterial. Se a PaCO<sub>2</sub> fosse menor do que 40 mmHg, reduzia-se o nível de pressão A/C em 2 cmH<sub>2</sub>O a cada vez até que a PaCO<sub>2</sub> ficasse acima de 40 mmHg. Se a PaCO<sub>2</sub> fosse maior do que 50 mmHg, a frequência respiratória poderia ser aumentada. Ao fazer

isso, poderia ser necessário reduzir o tempo inspiratório para garantir que o mesmo seja mais curto do que o tempo expiratório. O aumento da frequência era limitado pelo desenvolvimento de auto-PEEP. Não era permitido auto-PEEP de mais de 2 cmH<sub>2</sub>O. Se não ocorresse desenvolvimento de auto-PEEP, a frequência respiratória poderia ser aumentada até 40 incursões por minuto.

Após o estabelecimento do nível de ventilação, a FIO<sub>2</sub> deveria ser reduzida até que a PaO<sub>2</sub> ficasse entre 55 e 80 mmHg ou a SpO<sub>2</sub> entre 88 e 95%. O investigador poderia ajustar o tempo inspiratório da forma que considerasse apropriada após o ajuste inicial, mas não poderia gerar auto-PEEP através do aumento do tempo inspiratório. Em geral, a frequência respiratória deveria permanecer a um nível máximo de (35/min) até que um volume corrente de 6 mL /kg do PCP pudesse ser fornecido, com uma pressão de platô < 28 cmH<sub>2</sub>O.

Na incapacidade de reduzir a FIO<sub>2</sub> para 0,4 após 4 horas da manobra de recrutamento inicial eram repetidos o recrutamento pulmonar e o teste com PEEP decrescente com controle inicial da ventilação e oxigenação após 4 horas se a FIO<sub>2</sub> ainda estivesse > 0,4. A manobra de recrutamento repetida poderia ser a mesma definida acima, isto é, pressão de pico até 50 cmH<sub>2</sub>O seguida por um teste com PEEP decrescente.

Na incapacidade de reduzir a FIO<sub>2</sub> para 0,4 após 24 horas da manobra de recrutamento inicial, poder-se-ia repetir o recrutamento pulmonar e o teste de PEEP decrescente com controle inicial da ventilação e oxigenação após 24 horas se a FIO<sub>2</sub> ainda estiver > 0,4. A manobra de recrutamento repetida poderia ser a mesma definida inicialmente, isto é, pressão de pico até 50 cmH<sub>2</sub>O seguida por um teste com PEEP decrescente, ou, caso o paciente tenha tolerado hemodinamicamente a manobra de recrutamento inicial, a manobra de recrutamento poderia ser realizada até pressão de pico de 55 ou 60 cmH<sub>2</sub>O seguida por um teste com PEEP decrescente.

Na incapacidade de reduzir a FIO<sub>2</sub> para 0,5 após 28 horas da manobra de recrutamento inicial, repetia-se o recrutamento pulmonar e considerava-se fortemente o recrutamento com uma pressão de pico de 55 ou 60 cmH<sub>2</sub>O. Contudo,

poderia ser usada uma pressão de pico de 50 cmH<sub>2</sub>O com base em sua avaliação da tolerância do paciente às manobras de recrutamento prévias. Estabelecer a ventilação e oxigenação iniciais como descrito acima. Entretanto, neste estágio, a PEEP poderia ser estabelecida como a PEEP com melhor complacência + 3 a + 5 cmH<sub>2</sub>O, mas sem exceder 25 cmH<sub>2</sub>O.

O nível máximo de PEEP utilizado foi aquele determinado pelo teste com PEEP decrescente (PEEP com melhor complacência + 3 cmH<sub>2</sub>O) mas sem exceder 25 cmH<sub>2</sub>O. Uma vez estabelecido, o nível ótimo decrescente de PEEP + 3 cmH<sub>2</sub>O, este deveria ser mantido por pelo menos 24 horas.

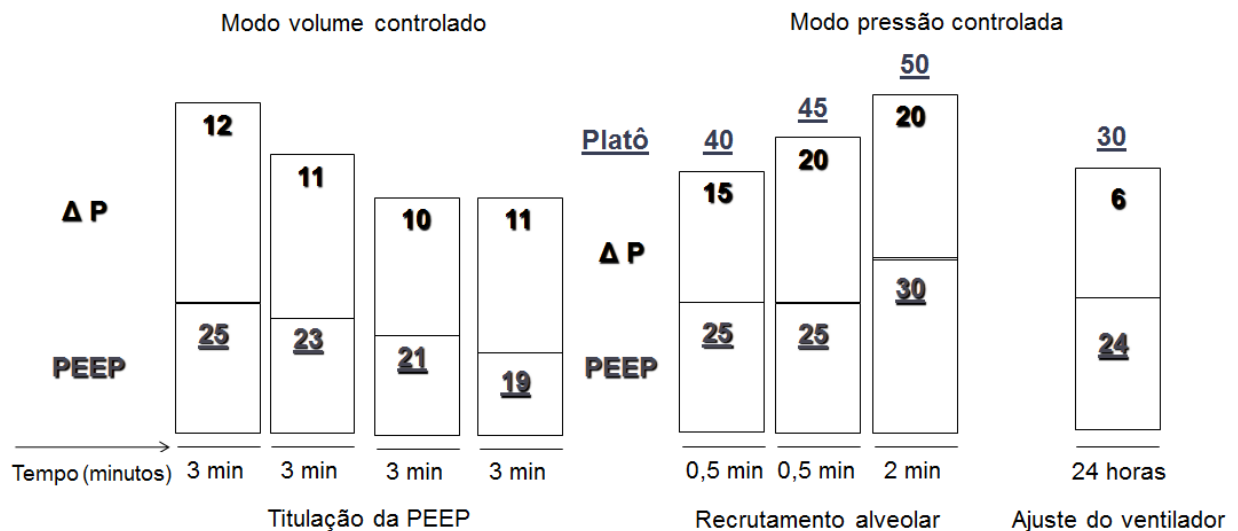


Figura 3 – Desenho esquemático demonstrando o final de um teste de PEEPs decrescentes (com VT fixo) e nova manobra de recrutamento alveolar com ajuste da ventilação posterior conforme nível escolhido de PEEP (no modo pressão controlada).

Com 24 horas ou mais de PEEP decrescente ótima + 3 cmH<sub>2</sub>O, a PEEP poderia ser reduzida em 2 cmH<sub>2</sub>O a cada 8 horas se a PaO<sub>2</sub> permanecer acima de 80 mmHg ou a SpO<sub>2</sub> ≥ 95% e a FIO<sub>2</sub> ≤ 0,4. Não era recomendado reduzir por mais de 6 cmH<sub>2</sub>O a PEEP em um período de 24 horas (figura 4). Se após a redução da PEEP a PaO<sub>2</sub> caísse para menos de 55 mmHg ou a complacência se reduzisse em > 10% o pulmão deveria ser recrutado e a PEEP ajustada ao nível anterior à redução.

Quando a  $FIO_2$  estivesse  $\leq 0,4$  e a PEEP  $< 8$  cmH<sub>2</sub>O o paciente deverá ser avaliado para um teste de respiração espontânea (TRE).

Ao longo de todo o curso da fase aguda da ventilação mecânica (pressão de pico  $\geq 25$  cmH<sub>2</sub>O) o volume corrente deveria idealmente ser de 6 mL /kg do PCP e sempre ser mantido entre 4 a 8 mL /kg do PCP através do ajuste do nível da pressão A/C. Idealmente, o ajuste do nível da pressão A/C não permitia jamais que a pressão de pico exceda 30 cmH<sub>2</sub>O.

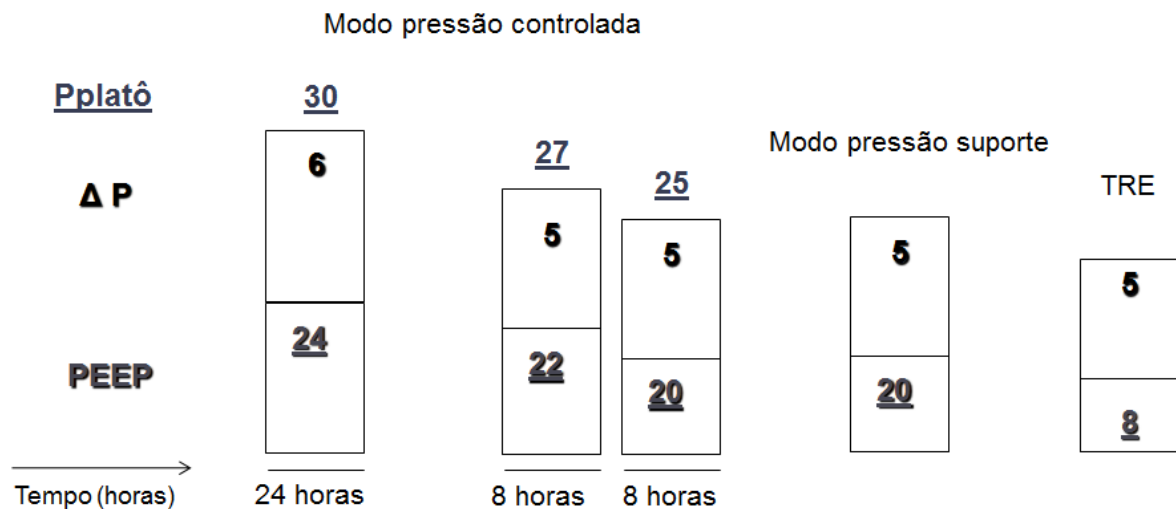


Figura 4 – Desenho esquemático do ajuste da ventilação mecânica a partir da ventilação ajustada após recrutamento alveolar, chegando à ventilação espontânea e teste de respiração espontânea (TRE).

#### 4.5. Seguimento dos sobreviventes

##### 4.5.1. Coleta de dados

Os pacientes permaneceram em seguimento após a alta da unidade de terapia intensiva durante o restante da internação hospitalar e após a alta hospitalar por seis meses. Foram realizadas avaliações periódicas um mês, dois meses e seis

meses após a randomização no estudo. A avaliação constava de anamnese e exame físico e realização de questionário genérico de qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36), provas de função pulmonar com medida de capacidades, volumes, difusão e teste de caminhada de seis minutos, além de tomografia de tórax com cortes finos após inspiração e expiração máxima. A primeira avaliação de seguimento do protocolo ocorreu em 06/05/2008 e última avaliação do protocolo ocorreu em 03/07/2012. O estudo OLA foi encerrado em 15/08/2012 e a partir de então não foram mais randomizados e avaliados pacientes para este estudo.

#### **4.5.2. Prova de função pulmonar**

As medidas de fluxo, volumes pulmonares e de difusão através da técnica de monóxido de carbono (DLco), além da ventilação voluntária máxima, foram realizadas no Laboratório de Função Pulmonar da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração do HCFMUSP. Os testes foram realizados no mesmo aparelho, o pletismógrafo de corpo inteiro Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph – MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic System – Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA. Todas as manobras foram realizadas e analisadas de acordo com a diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2002).<sup>87</sup> Foram avaliados como parâmetros a capacidade vital forçada, o volume expiratório forçado no primeiro segundo, a relação VEF<sub>1</sub>/CVF, o FEF<sub>25-75</sub>, a capacidade pulmonar total, o volume residual, a relação VR/CPT, a capacidade de difusão e a ventilação voluntária máxima. Para a obtenção do valor predito foram utilizadas equações obtidas a partir de estudos com a população brasileira.<sup>88,89,90</sup>

#### **4.5.3. Tomografia de tórax**

Foram obtidas tomografias de tórax com alta resolução no Instituto de Radiologia do HCFMUSP em equipamento Multislice Philips Brilliance CT40 (*Philips Medical Systems®, Cleveland, Estados Unidos*). O tempo de leitura foi de 4 segundos, com corrente do tubo de raio-X de 267 mA e voltagem de 120 KVp. Cada

imagem consistiu de secções transversais de 1 mm de espessura com corte em inspiração e expiração máxima. Não foi utilizado contraste iodado em nenhum exame.

O parênquima foi segmentado utilizando-se o software OsiriX (OsiriX 64-bits, Pixmeo Sarl, Geneva, Switzerland) utilizando-se algoritmo “Region Growing”, em que um ponto era manualmente selecionado com um campo de expansão, e a partir do ponto inicial a região de interesse (ROI) era ampliada tridimensionalmente para todos os cortes do pulmão. Após isso, a ROI era inspecionada visualmente para eventual inclusão de áreas não selecionadas pelo algoritmo. As vias aéreas e os vasos de cada paciente foram também segmentados e subtraídos de toda a ROI pulmonar. Após a segmentação, as imagens originais (DICOM files), bem como cada ROI foram exportados e analisados com um software de processamento de tomografia de tórax escrito em Matlab (MathWorks, USA).

Após a segmentação da imagem, dois ROIs foram manualmente traçados, na traquéia de cada paciente, para selecionar uma região contendo voxels de ar, e na aorta, para seleção de amostras de voxels de sangue. Os valores médios dos voxels na ROI da traquéia (HU<sub>ar</sub>) e na ROI da aorta (HU<sub>tecido</sub>) foram calibrados com -1000 e 50 HU, respectivamente. Os valores de intensidade das imagens foram reescalados linearmente de acordo com estas medidas.

O volume pulmonar total (VPT), o volume de ar total (VAT) e o peso pulmonar total (PPT) foram calculados usando somente a imagem da região de interesse (parênquima pulmonar). O volume pulmonar total (a soma do volume de ar mais tecido) foi calculada da seguinte forma: [(tamanho do pixel)<sup>2</sup> x espessura do corte x número total de pixels na região de interesse de todo o pulmão]. O peso pulmonar total foi calculado conforme a fórmula a seguir: [(VD/-HU<sub>ar</sub>)]/(HU<sub>tecido</sub> – HU<sub>ar</sub>) x (tamanho do pixel)<sup>2</sup> x espessura do corte x o número total de pixels na região de interesse de todo o pulmão x 1,04 g/cm<sup>3</sup>], onde DV significa densidade de voxel.<sup>91,92</sup>

Para analisar a frequência de distribuição de voxels como uma função da densidade em unidade de Hounsfield (HU), a distribuição da aeração foi calculada, e um histograma de distribuição de voxel foi dividido entre -1000 e + 100 HU. O

número de voxels em cada compartimento foi analisado como uma fração de número de voxels contido na região de interesse. As imagens foram analisadas calculando-se as porcentagens de tecido hiperaerado (-1000 a -900 HU), normalmente aerado (-900 a -500 HU), pobremente aerado (-500 a -100 HU) e não aerado (-100 a + 100 HU) componentes do volume pulmonar total.<sup>75,91</sup> A Relação do volume de ar/tecido foi calculada da seguinte forma: (% de volume pulmonar hiperaerado + normalmente aerado/% de volume pobremente aerado + não aerado).

#### **4.5.4. Questionário de qualidade de vida relacionado à saúde (SF-36)**

Os valores dos domínios do questionário de qualidade de vida relacionado à saúde SF-36 foram comparados 6 meses após a SDRA entre os grupos OLA e ARDSnet.

O SF-36 é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida relacionado à saúde, de fácil administração e compreensão. É um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore final de 0 a 100 onde 0 representa o pior estado de saúde possível e 100 o melhor estado de saúde possível, que será calculado conforme padrões pré-estabelecidos.<sup>93</sup>

O questionário deve ser de preferência preenchido pelo paciente em ambiente tranquilo, silencioso e isolado. O questionário também pode ser lido pelo entrevistador e preenchido pelo paciente e lido e preenchido pelo entrevistador através de entrevista pessoal ou por telefone.

#### **4.5.5. Teste de caminhada de seis minutos (TC6m)**

O TC6m foi obtido segundo as recomendações da “American Thoracic Society”<sup>94</sup> e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>95</sup> e realizado no Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas da FMUSP, 2º andar utilizando



corredor plano de 30 metros demarcados nas extremidades por pinos de sinalização e a distância caminhada registrada em metros. A frequência cardíaca e saturação de oxigênio periférica foi registrada antes e depois do teste. Os cálculos utilizados para determinar os valores preditos tiveram como referência a população brasileira.<sup>94</sup>

#### **4.6. Análise estatística**

Os dados foram digitados em um banco de dados do programa Microsoft Excel®, versão 2007 (apêndice D). Todos os cálculos foram realizados com o auxílio do programa estatístico R versão 3.0.2, “software” livre disponível no endereço eletrônico <http://www.r-project.org>. Foram utilizados os pacotes básicos do R para a maioria das análises, o pacote MASS para realização da regressão linear múltipla em *Step Wise* e calcular a importância relativa dos regressores no modelo linear, e os pacotes COIN e MULTCOM para múltiplas comparações após teste de Friedman (scripts disponíveis no apêndice E e F).

A distribuição foi analisada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Não foi realizado cálculo do tamanho da amostra já que a amostra de pacientes foi de conveniência.

As variáveis categóricas foram expressas através de frequências e comparadas através do teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram expressas através de média e desvio padrão quando apresentavam distribuição normal ou através de mediana e intervalo interquartil quando não apresentavam distribuição normal. Foram comparadas as médias através do teste *t* não pareado para variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. A comparação entre os três diferentes tempos (1, 2 e 6 meses) para os testes de função pulmonar e análise quantitativa da tomografia de tórax foi realizada através do teste de Friedman e procedimento de comparações múltiplas caso fosse identificada diferença significativa.

A análise de correlação foi realizada através do teste de Pearson para variáveis paramétricas ou Spearman para variáveis não paramétricas. Foram

elaboradas matrizes de correlação que continham as variáveis dependentes nos diferentes momentos do seguimento (CVF e  $DL_{CO}$  após 1, 2 e 6 meses da randomização para a função pulmonar e peso, volume e densidade pulmonar para medidas obtidas pela tomografia de tórax) e as variáveis independentes (escore APACHE II 24 horas antes da randomização, complacência estática obtida imediatamente antes da randomização, relação  $PaO_2/FIO_2$  medida após 30 minutos de  $FIO_2$  maior que 0,5 imediatamente antes da randomização, tempo de ventilação mecânica e variáveis de ventilação mecânica obtidas 24 horas após a randomização - pressão de distensão, volume corrente corrigido pelo peso corporal predito, pressão de platô e a PEEP). Uma matriz foi elaborada para identificar possíveis associações colineares entre as variáveis independentes.

Regressão linear simples e múltipla foi realizada utilizando como variáveis dependentes parâmetros de função pulmonar com distribuição normal e variáveis independentes que apresentassem no teste de correlação valor de  $p < 0,05$ , com informação do coeficiente,  $R^2$  ajustado e nível de significância. Foram fixados valores de  $p < 0,05$  para expressar diferenças estatísticas.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Pacientes avaliados e randomizados

Foram avaliados 367 pacientes com quadro agudo de infiltrado radiográfico bilateral e relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  menor ou igual a 200. Destes, 315 pacientes não confirmaram o quadro de SDRA moderada/grave ou apresentaram algum critério de exclusão para o estudo. 16 pacientes não tiveram o consentimento dos familiares ou da equipe médica assistente e, portanto, foram excluídos. Três pacientes não foram elegíveis para o estudo após melhora da gasometria arterial das primeiras 12 horas de ventilação padrão.

No total 33 pacientes apresentaram critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão sendo, portanto, randomizados para o estudo clínico, 18 pacientes para o grupo “Open Lung Approach” e 15 pacientes para o grupo ARDSnet. Considerando os desfechos entre os grupos, ocorreram 7 óbitos no grupo OLA e 4 óbitos no grupo ARDSnet. A tabela 2 mostra os dados dos 33 pacientes incluídos no protocolo.

Tabela 2 - Características demográficas e basais dos 33 pacientes com SDRA incluídos no protocolo

Variáveis	Total (n=33)	Sobreviventes (N=22)	Óbitos (N=11)	Valor de p
Idade, anos	53 (39-60)	53 (40-58,2)	53 (39,5-65,5)	0,73
Sexo masculino, n (%)	22 (66,7)	15 (68,1)	7 (46,7)	1,00
Escore APACHE II	18 (15-22)	16,5 (14,2-21,7)	24,5 (16,5-27)	0,13
Causa da SDRA:				
Origem pulmonar, n (%)	14 (42,4)	12 (54,5)	2 (18,1)	0,07
Origem extrapulmonar, n (%)	19 (57,6)	10 (45,4)	9 (81,8)	
Relação P/F ( $\text{FIO}_2 > 0,5$ ),	129 ± 32	135 ± 34	118 ± 23	0,09

mmHg				
C <sub>est</sub> , mL/cmH <sub>2</sub> O/kg PCP	0,46 (0,35-0,59)	0,47 (0,35-0,47)	0,48 (0,38-0,59)	0,71
VT, mL	350 (310-400)	350 (322-403)	330 (295-365)	0,40
VT corrigido, mL/kg PCP	5,9 (5,7-6,0)	5,9 (5,5-6,0)	5,9 (5,9-6,4)	0,07
Pressão de distensão, cmH <sub>2</sub> O	13,5 ± 4	13,2 ± 3,9	14,1 ± 4,3	0,55
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	10 (10-14)	10 (10-14)	10 (10-13)	0,69
Frequência respiratória, ipm	23,1 ± 5,7	22,9 ± 5	23,8 ± 7	0,45
FIO <sub>2</sub>	0,7 (0,5-0,7)	0,7 (0,5-0,77)	0,7 (0,65-0,7)	0,57
pH	7,31 (0,08)	7,33 (0,82)	7,28 (0,98)	0,21
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	49 (10)	49 (12)	49 (9)	0,93

## 5.2. Pacientes sobreviventes da SDRA

Sobreviveram 22 pacientes por mais de 28 dias após a SDRA, qualificando-se para o seguimento de sobreviventes, 11 pacientes no braço OLA e 11 pacientes no braço ARDSnet. Destes 22 pacientes um paciente encontrava-se intubado um mês após a randomização, (braço ARDSnet) e três pacientes encontravam-se traqueostomizados após um mês da randomização (dois pacientes no braço OLA e um paciente no braço ARDSnet), sendo um destes pacientes já traqueostomizado anteriormente à randomização por conta de cirurgia laríngea. Um paciente do grupo ARDSnet faleceu entre a avaliação 1 mês e 2 meses após a SDRA. Dois pacientes não compareceram na avaliação de 2 meses e mais dois pacientes não compareceram na consulta de 6 meses. A figura 5 mostra o fluxograma de pacientes do estudo.

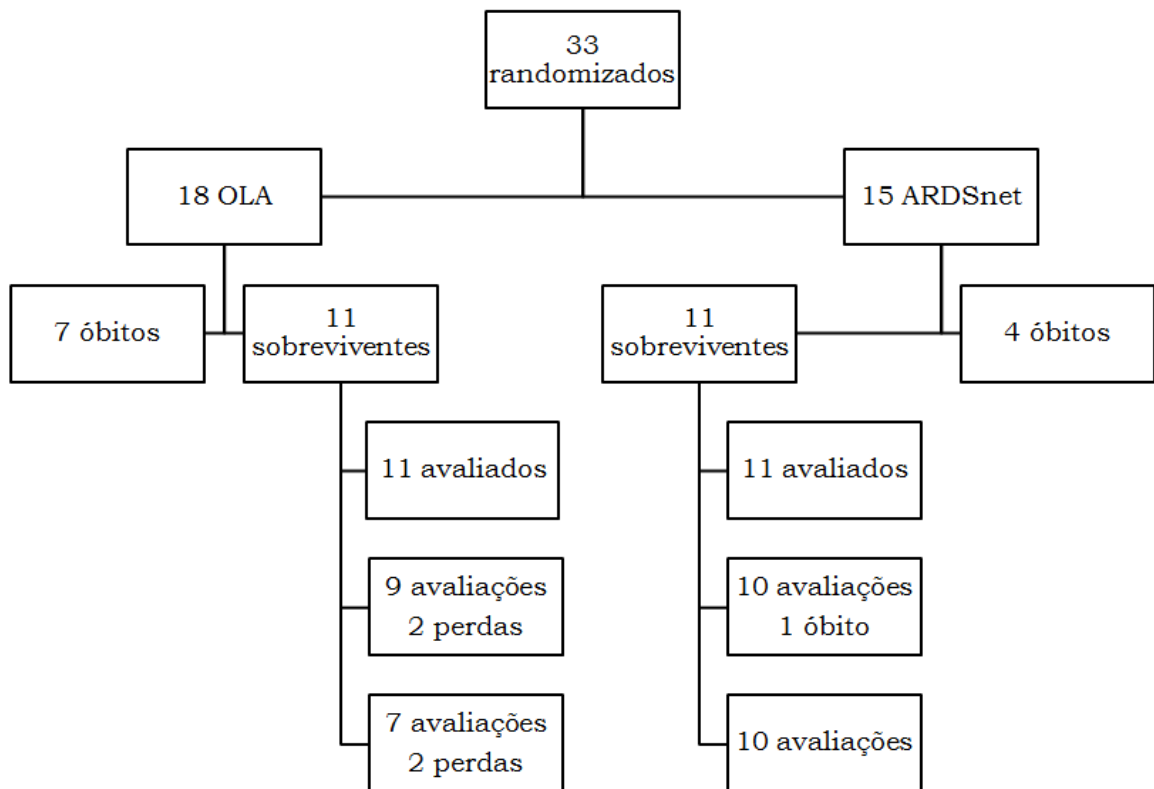


Figura 5 – Fluxograma do estudo

Na tabela abaixo seguem as características dos pacientes sobreviventes incluídos no protocolo.

Tabela 3 - Características demográficas, dados de ventilação mecânica pré-randomização e de desfecho dos 22 pacientes sobreviventes

Variáveis	Total (n=22)	Grupo OLA (n=11)	Grupo ARDSnet (n=11)	Valor de p
Idade, anos	48,5 (15,6)	45,8 (15,6)	51,1 (12,1)	0,38
Sexo masculino, n (%)	15 (68)	9 (82)	6 (55)	0,16
Escore APACHE II	17,1 (5,2)	17 (4,1)	17,3 (6,4)	0,87
Causa da SDRA:				
Origem pulmonar, n (%)	12 (54,5)	6 (54,5)	6 (54,5)	1,00
Origem extrapulmonar, n (%)	10 (45,5)	5 (45,5)	4 (45,5)	

Tabagismo atual ou progresso, n (%)	7 (32%)	5 (45%)	2 (18%)	0,36
VT, mL	359 (62)	375 (61)	343 (61)	0,23
VT, mL/kg PCP	5,9 (5,5-6,0)	5,6 (5,2-6,0)	5,9 (5,8-6,0)	0,30
Pressão de distensão, cmH <sub>2</sub> O	13,2 (3,9)	15 (4)	11,3 (2,8)	0,02
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	10 (10-14)	10 (10-13)	10 (10-14)	0,94
Frequência respiratória, ipm	22,8 (5)	23,1 (6,7)	22,5 (2,6)	0,77
FIO <sub>2</sub>	0,7 (0,5-0,7)	0,7 (0,5-0,7)	0,7 (0,5-0,7)	0,60
Relação P/F (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> >0,5), mmHg	135 (34)	125 (33)	145 (33)	0,18
pH	7,33 (0,08)	7,30 (0,09)	7,35 (0,06)	0,10
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	49 (11)	53 (13)	45 (8)	0,11
C <sub>est</sub> , mL/cmH <sub>2</sub> O/kg PCP	0,47 ± 0,15	0,40 ± 0,10	0,55 ± 0,16	0,02
Tempo de ventilação mecânica (dias)	9 (6,2-11,7)	9 (8,5-12,5)	7 (6-10)	0,33
Tempo livre de ventilação mecânica (dias - 28)	19 (16,2-21,7)	19 (15,5-19,5)	21 (18-22)	0,33
Tempo de internação UTI (dias)	18,5 (12-24,7)	18 (12,5-29)	23 (11,5-24,5)	0,86
Tempo de internação hospitalar (dias)	34 (20,7-73,5)	29 (21,5-57,5)	49 (21,5-86)	0,51

Pacientes no grupo OLA apresentaram complacência estática corrigida pelo peso predito menor do que os pacientes do grupo ARDSnet (tabela 3), sem que fossem observadas outras variáveis demográficas pré-randomização com diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Entre os parâmetros de ajuste do ventilador pré-randomização foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à pressão de distensão, maior nos pacientes do grupo OLA. Não houve diferença entre os demais parâmetros de ventilação e gasometria pré-randomização. Não foi observada diferença de medidas de desfecho de pacientes randomizados para o grupo OLA ou ARDSnet.

Avaliando os dados de ventilação mecânica após 24 horas da randomização dos pacientes sobreviventes da SDRA, os pacientes do grupo OLA apresentaram

menor volume corrente ajustado pelo peso predito, menor pressão de distensão e maior PEEP ajustada. Entre as medidas gasométricas, os pacientes do grupo OLA apresentaram média de medida de pH menor, medida de PaCO<sub>2</sub> e relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> maior que os pacientes sobreviventes do grupo ARDSnet (tabela 4).

Tabela 4 - Dados após 24 horas de randomização dos pacientes sobreviventes

	Total (n=22)	Grupo OLA (n=11)	Grupo ARDSnet (n=11)	Valor de p
VT, mL	335 (48)	326 (53)	352 (41)	0,22
VT, mL/kg PCP	5,5 (0,9)	4,9 (0,7)	6,1 (0,7)	<0,01
Pressão de distensão, cmH <sub>2</sub> O	11,7 (3,1)	10,1 (2,6)	13,2 (3)	0,01
Pressão de platô, cmH <sub>2</sub> O	27,5 (26,2-30)	28 (27-30)	27 (23,5-29,5)	0,10
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	15,3 (4,9)	18,5 (4,2)	12 (3,3)	< 0,01
Frequência respiratória, ipm	26 (20,5-30)	28 (23-30)	25 (20-27,5)	0,40
FIO <sub>2</sub>	0,5 (0,4-0,58)	0,4 (0,4-0,57)	0,5 (0,4-0,65)	0,57
pH	7,34 (0,09)	7,30 (0,1)	7,39 (0,05)	0,01
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	44,5 (39-52-7)	53 (46-62)	39 (37-40)	< 0,01
Relação PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mmHg	174 (57)	212 (53)	136 (31)	< 0,01
C <sub>est</sub> , mL/cmH <sub>2</sub> O/kg PCP	0,45 (0,40- 0,54)	0,52 (0,41- 0,61)	0,43 (0,41- 0,47)	0,39
Balanço hídrico, mL	1949 (564-2270)	2049 (662-2242)	1897 (413-2198)	0,84

### **5.3. Medidas de função pulmonar de sobreviventes da SDRA**

Entre os 22 pacientes sobreviventes da SDRA, quatro pacientes encontravam-se em ventilação mecânica na avaliação de um mês (um paciente

intubado e três pacientes traqueostomizados) inviabilizando a realização da função pulmonar. Outro paciente apresentava deficiência mental importante não conseguindo realizar as manobras espirométricas. Com dois e seis meses de avaliação, dois pacientes permaneciam traqueostomizados, um paciente com deficiência mental, um paciente falecido entre a 1ª e 2ª consulta de avaliação, e três pacientes não compareceram na consulta de seguimento, não realizando a função pulmonar.

### **5.3.1. Evolução da função pulmonar no tempo**

Avaliando a variação no tempo das diferentes medidas de função pulmonar (% do predito) entre os sobreviventes da SDRA, quatro parâmetros apresentaram diferença estatisticamente significativa: CVF (figura 6), VEF<sub>1</sub> (figura 7), DL<sub>CO</sub> (figura 8) e relação entre VR/CPT (figura 9). Não houve variação estatisticamente significativa em relação a outros parâmetros de função pulmonar analisados: relação VEF<sub>1</sub>/CVF ( $p = 0,42$ ), FEF<sub>25-75</sub> ( $p = 0,33$ ), DL/VA ( $p = 0,44$ ), CPT ( $p = 0,23$ ) e VR ( $p = 0,45$ ) (gráficos incluídos no apêndice B).



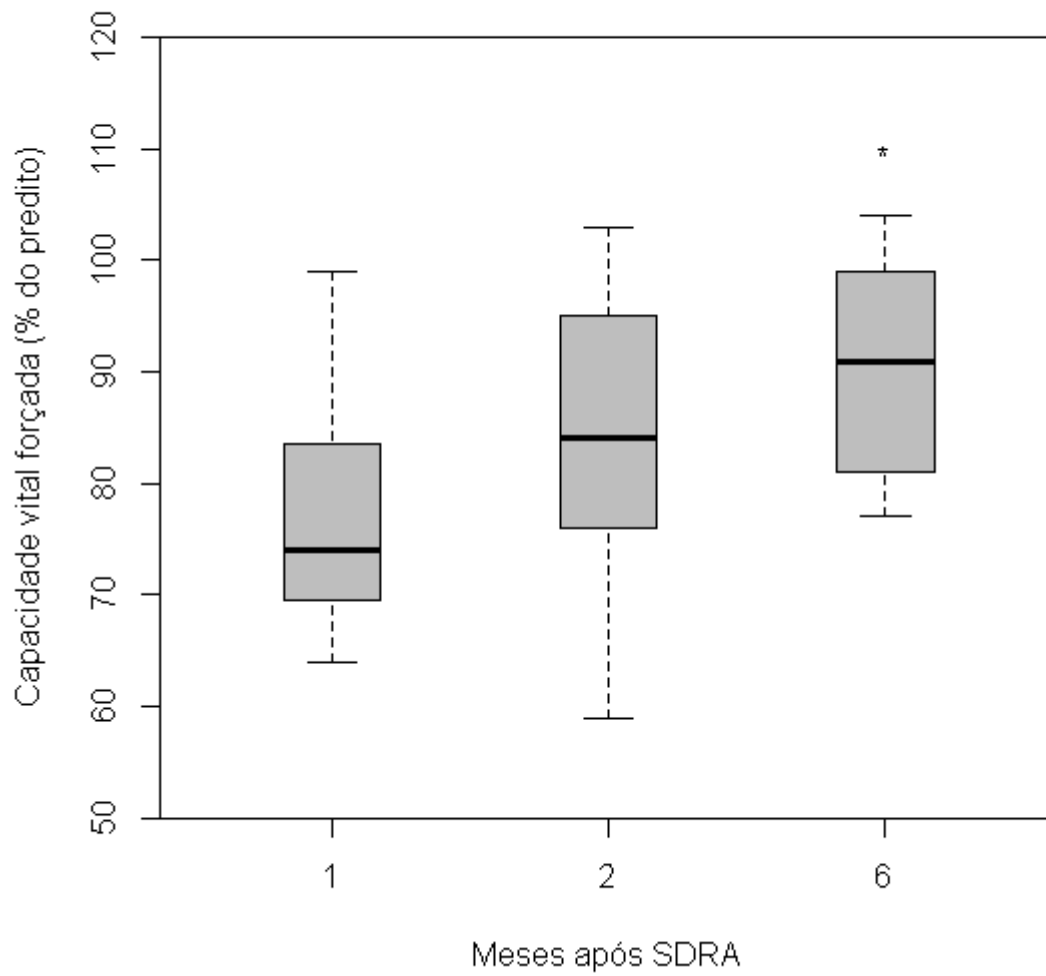


Figura 6 - Variação do predito da capacidade vital forçada (% do predito) em função do tempo após a randomização (N = 12). \*  $p < 0,01$  para a diferença entre 1 e 6 meses.

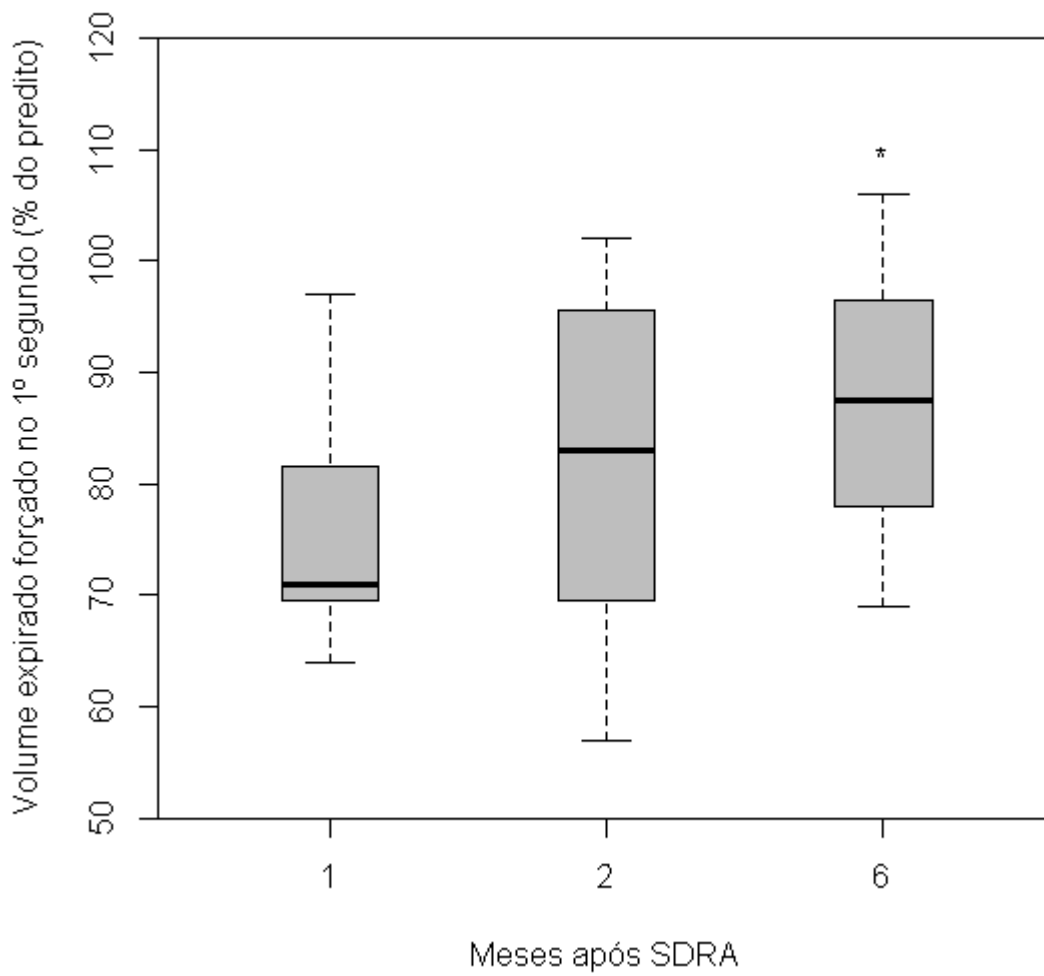


Figura 7 - Variação do predito do volume expirado forçado no primeiro segundo (% do predito) em função do tempo após randomização (N = 12). \* p = 0,02 para a diferença entre 1 e 6 meses.

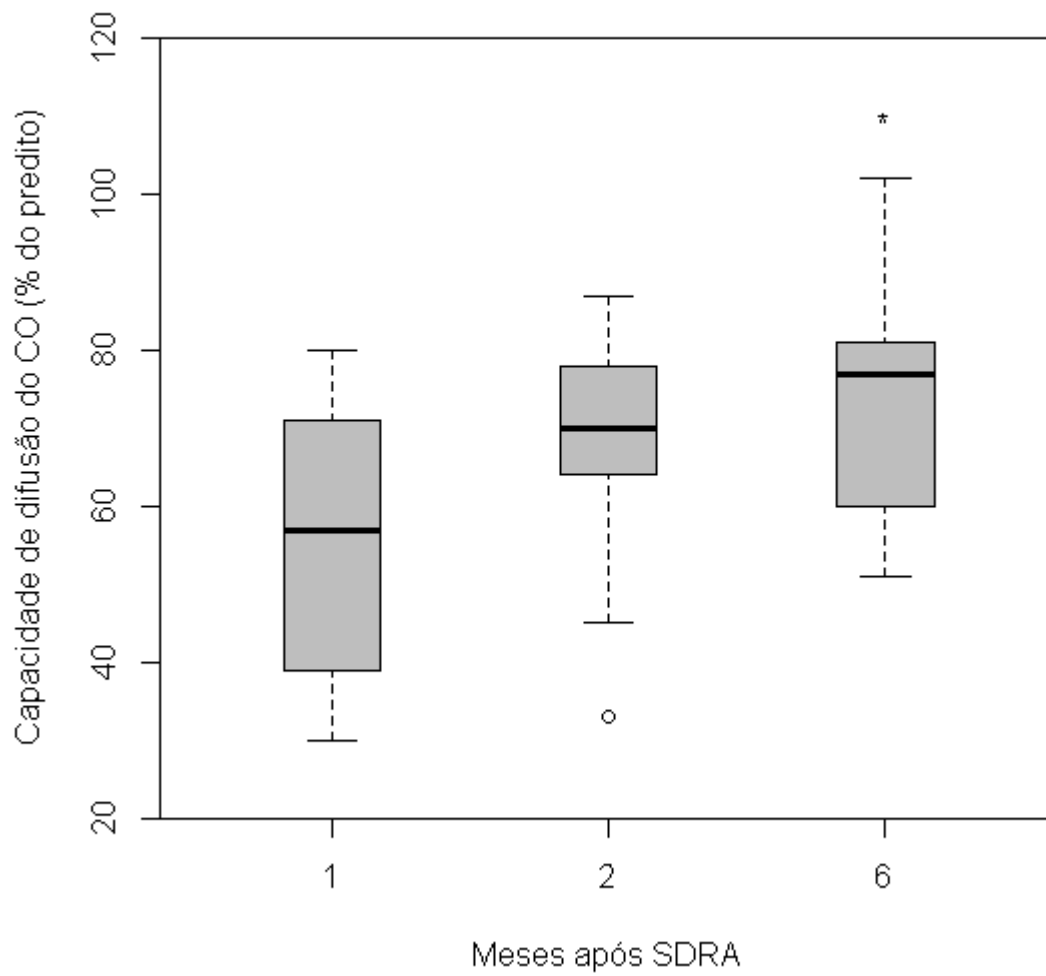


Figura 8 - Variação da capacidade de difusão do monóxido de carbono (% do predito) em função do tempo após a randomização (N = 11). \*  $p < 0,01$  para a diferença entre 1 e 6 meses.

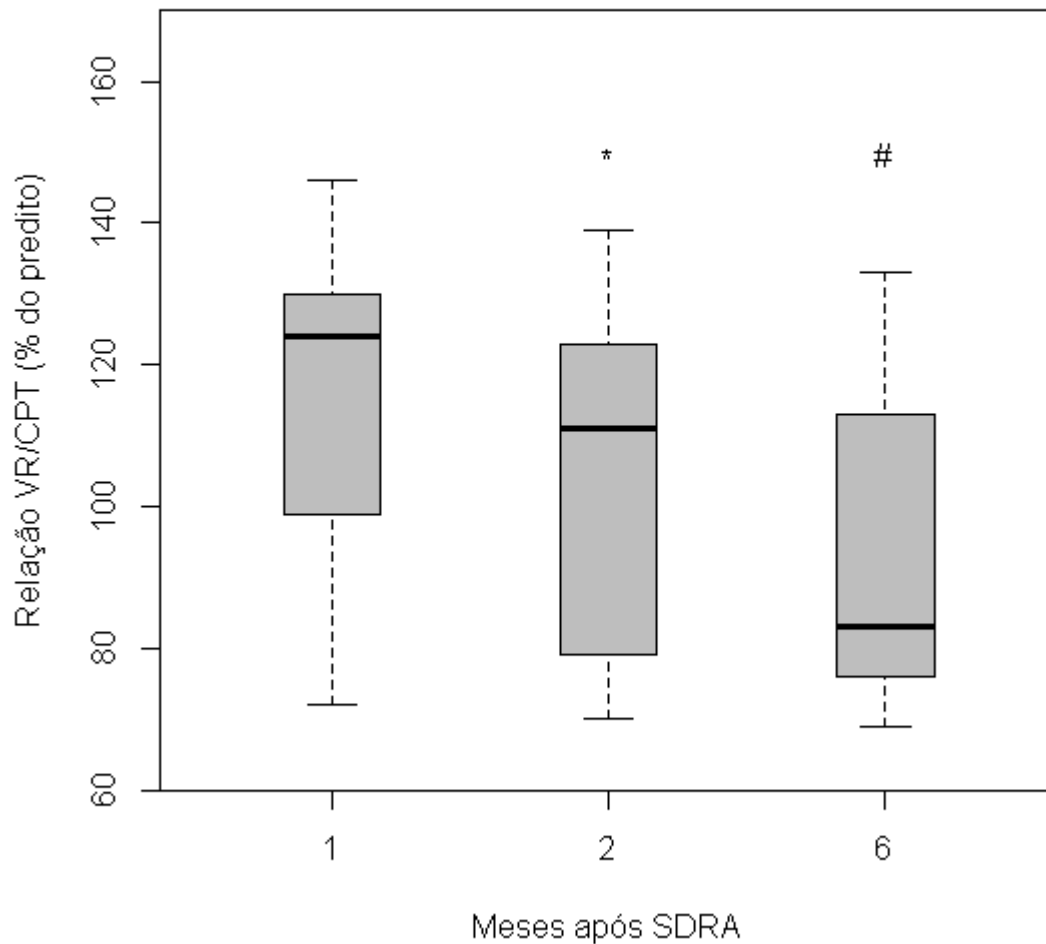


Figura 9 - Variação da relação volume residual/capacidade pulmonar total (% do predito) em função do tempo após a randomização (N = 9). \*  $p = 0,04$  para a diferença entre 1 e 2 meses. #  $p < 0,01$  para a diferença entre 1 e 6 meses.

### 5.3.2. Fatores relacionados com a função pulmonar de sobreviventes da SDRA

Para a avaliação de fatores relacionados com a função pulmonar de sobreviventes da SDRA, inicialmente uma avaliação de colinearidade foi realizada

para as variáveis independentes que poderiam ter relação com a função pulmonar, conforme a tabela 5.

Tabela 5 - Matriz de correlação entre as variáveis independentes

	DLV	$\Delta P$ 24h	PEEP 24h	$P_{PLAT}$ 24h	VT 24h corrigido	APACH E II	Relaçã o P/F	$C_{est}$ qual
DLV		-0,36	-0,28	-0,55**	0,09	0,01	0,18	-0,04
$\Delta P$ 24h	-0,36		-0,43*	0,20	0,22	0,24	-0,04	-0,04
PEEP 24h	-0,28	-0,43*		0,79**	-0,55*	0,08	-0,49*	0,04
$P_{PLAT}$ 24h	-0,55**	0,20	0,79**		-0,41*	0,08	-0,56**	0,006
VT PCP 24h	0,09	0,22	-0,55*	-0,41*		0,17	0,40*	-0,05
APACHE II	0,01	0,24	0,08	0,08	0,17		0,14	-0,05
Relação P/F	0,18	-0,04	-0,49*	-0,56**	0,40*	0,14		-0,10
$C_{est}$ qual	-0,01	-0,07	-0,20	-0,18	0,10	0,07	0,11	

DLV: Dias livres de ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{PLAT}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo peso corporal predito após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{est}$  qual: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP. \*p entre 0,05 e 0,01; \*\*p < 0,01

Os resultados mostraram colinearidade entre a pressão de distensão 24 horas após a randomização e a PEEP 24 horas pós randomização. Também foi demonstrada colinearidade entre a pressão de platô e a PEEP pós 24 horas de randomização, a relação  $PaO_2/FIO_2$  anterior à randomização, o volume corrente corrigido pelo PCP pós 24 horas de randomização e o número de dias livres de ventilação mecânica. Também foi observada colinearidade entre o volume corrente

ajustado pelo peso predito após 24 horas da randomização e a PEEP 24 horas pós randomização e a relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  da gasometria de qualificação. (Tabela 5).

Os testes de correlação entre as medidas da porcentagem do predito da CVF 1, 2 e 6 meses após a SDRA e variáveis independentes selecionadas mostraram correlação significativa entre a pressão de distensão e as medidas da porcentagem do predito da CVF realizadas após 1, 2 e 6 meses. O número de dias livres de ventilação mecânica correlacionou-se significativamente com a % do predito da CVF 2 e 6 meses após a SDRA. (Tabela 6).

Tabela 6 - Correlação da porcentagem do predito da CVF 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas.

	CVF 1 mês	CVF 2 meses	CVF 6 meses
Dias livres de VM	0,18	<b>0,67**</b>	<b>-0,53*</b>
$\Delta P$ 24h	<b>-0,65**</b>	<b>-0,64*</b>	<b>-0,67**</b>
$P_{\text{PLAT}}$ 24h	0,04	-0,39	-0,22
PEEP 24h	0,33	0,02	0,19
VT PCP 24h	-0,19	-0,26	0,09
APACHE II	-0,34	-0,47	-0,34
Relação P/F	-0,11	0,34	0,27
$C_{\text{est}}$ qualificação	-0,16	0,18	0,05

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{\text{PLAT}}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{\text{est}}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP. \*p entre 0,05 e 0,01; \*\*p < 0,01

A regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da CVF 1 mês após a SDRA como variável dependente mostrou relação significativa com a pressão

de distensão após 24 horas de tratamento ( $r^2 = 0,41$ ) (tabela 7). No apêndice C foram incluídos os gráficos da regressão linear simples para cada variável independente. Como nenhuma outra variável apresentou nível de significância igual ou menor que 0,20, não foi realizada regressão linear múltipla. A análise de resíduos em função dos valores ajustados mostrou distribuição normal com dispersão aceitável (ver apêndice C).

Tabela 7 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da CVF 1 mês após SDRA como variável dependente

Variável Independente	Coefficiente	Valor de p	$r^2$ -aj
Dias livres de VM	0,09	0,95	-0,06
$\Delta P$ 24h	<b>-3,36</b>	<b>0,003</b>	<b>0,41</b>
$P_{PLAT}$ 24h	-0,05	0,97	-0,06
PEEP 24h	0,86	0,23	0,03
VT PCP 24h	0,58	0,89	-0,06
APACHE II	-0,82	0,28	0,01
Relação P/F	-0,05	0,64	-0,05
$C_{est}$ qualificação	-11,1	0,67	-0,05

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{PLAT}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{est}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP.

A regressão linear simples utilizando como variável dependente a porcentagem do predito da CVF após 2 meses de seguimento mostrou relação significativa com os dias livres de ventilação mecânica ( $r^2 = 0,40$ ) e com a pressão de

distensão após 24 horas de tratamento ( $r^2 = 0,36$ ) (tabela 8). O apêndice C mostra os gráficos da regressão linear simples para cada variável independente.

Tabela 8 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da CVF 2 meses após SDRA como variável dependente

Variável Independente	Coeficiente	Valor de p	$r^2$ -aj
Dias livres de VM	<b>1,83</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,40</b>
$\Delta P$ 24h	<b>-3,29</b>	<b>0,01</b>	<b>0,36</b>
$P_{\text{PLAT}}$ 24h	-1,32	0,14	0,08
PEEP 24h	0,10	0,91	-0,07
VT PCP 24h	-0,37	0,47	-0,03
APACHE II	-1,42	0,07	0,16
Relação P/F	0,18	0,20	0,05
$C_{\text{est}}$ qualificação	17,94	0,50	-0,03

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{\text{PLAT}}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{\text{est}}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP.

Além da pressão de distensão, outras três variáveis apresentaram nível de significância igual ou menor que 0,20, e entraram no modelo de regressão múltipla (pressão de platô em 24 horas, APACHE II pré-randomização e relação P/F na gasometria de qualificação). A variável dias livres de ventilação mecânica foi excluída do modelo por sua distribuição gráfica aberrante (ver gráfico no apêndice C). Foi realizada então a seleção de variáveis para a realização do modelo de regressão linear múltipla através de *Step Wise*. Após *Step Wise* permaneceu no modelo somente a variável pressão de distensão em 24 horas ( $R^2$  ajustado = 0,36).



A análise de resíduos em função dos valores ajustados mostrou distribuição normal com dispersão aceitável (ver apêndice C).

A regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da CVF 6 meses após a SDRA como variável dependente mostrou relação significativa com a pressão de distensão após 24 horas de tratamento ( $r^2 = 0,41$ ) (tabela 9). Os gráficos da regressão linear simples para cada variável independente são demonstrados no apêndice C. Como nenhuma outra variável apresentou nível de significância igual ou menor que 0,20, não foi realizada regressão linear múltipla. A análise de resíduos em função dos valores ajustados mostrou distribuição normal com dispersão aceitável (ver apêndice C).

Tabela 9 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da CVF 6 meses após a SDRA como variável dependente

Variável Independente	Coefficiente	Valor de p	$r^2$ -aj
Dias livres de VM	1,37	0,06	0,19
$\Delta P$ 24h	<b>-3,20</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,41</b>
$P_{PLAT}$ 24h	-0,76	0,42	-0,02
PEEP 24h	0,70	0,47	-0,03
VT PCP 24h	2,21	0,68	-0,06
APACHE II	-1,07	0,21	0,05
Relação P/F	0,15	0,31	0,006
$C_{est}$ qualificação	5,37	0,84	-0,07

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{PLAT}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{est}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP.

A matriz de correlação em que a porcentagem do predito da capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) 1, 2 e 6 meses após a SDRA é a variável dependente está descrita na tabela 10. A tabela mostra correlação significativa da porcentagem do predito da  $DL_{CO}$  na avaliação de 1 e 2 meses após a SDRA com a pressão de distensão e com a pontuação do escore APACHE II.

Tabela 10 - Correlação da porcentagem do predito da  $DL_{CO}$  1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas.

	$DL_{CO}$ 1 mês	$DL_{CO}$ 2 meses	$DL_{CO}$ 6 meses
Dias livres de VM	0,13	0,45	0,43
$\Delta P$ 24h	<b>-0,51*</b>	<b>-0,69**</b>	-0,45
$P_{PLAT}$ 24h	0,12	-0,28	0,05
PEEP 24h	0,40	0,29	0,37
VT PCP 24h	0,03	-0,17	-0,11
APACHE II	<b>-0,59*</b>	<b>-0,68**</b>	-0,25
Relação P/F	-0,18	0,38	0,07
$C_{est}$ qualificação	-0,19	-0,16	-0,21

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{PLAT}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo peso corporal predito medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{est}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP. \*p entre 0,05 e 0,01; \*\*p < 0,01

A regressão linear simples avaliando a porcentagem do predito da  $DL_{CO}$  1 mês após a SDRA como variável dependente, mostrou relação significativa com o escore APACHE II ( $p = 0,01$ ) e a pressão de distensão ( $p = 0,03$ ) (tabela 11). Os

gráficos da regressão linear simples para cada variável independente são demonstrados no apêndice C.

Tabela 11 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da DL<sub>CO</sub> 1 mês após a SDRa como variável dependente

Variável Independente	Coeficiente	Valor de p	r <sup>2</sup> -aj
Dias livres de VM	1,14	0,54	-0,03
$\Delta$ P 24h	<b>-2,84</b>	<b>0,03</b>	<b>0,21</b>
P <sub>PLAT</sub> 24h	0,45	0,64	-0,05
PEEP 24h	1,43	0,11	0,11
VT PCP 24h	0,92	0,85	-0,06
APACHE II	<b>-1,89</b>	<b>0,01</b>	<b>0,31</b>
Relação P/F	-0,09	0,49	-0,03
C <sub>est</sub> qualificação	-20,5	0,46	-0,02

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta$ P 24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização; P<sub>PLAT</sub> 24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> na gasometria de qualificação; C<sub>est</sub> qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP.

Além de pressão de distensão e valor do APACHE II, a PEEP após 24 horas de tratamento também apresentou nível de significância igual ou menor que 0,20, e estas variáveis entraram no modelo de regressão múltipla. Após *Step Wise* permaneceram no modelo as variáveis “APACHE II pré-randomização”, “PEEP em 24 horas” e “pressão de distensão em 24 horas”, e a regressão linear múltipla foi realizada. Após realização de regressão linear múltipla com as três variáveis independentes selecionadas por *Step Wise*, adição ao modelo de “PEEP em 24h” e

“pressão de distensão em 24h”, melhorou a capacidade preditora de “APACHE II” em prever o valor da % do predito da DL<sub>CO</sub> após um mês ( $R^2 = 0,59$ ). Após correção para as variáveis independentes descritas acima, a variável APACHE II ( $p < 0,01$ ) e PEEP ( $p < 0,04$ ) permaneceram independentemente relacionados com a DL<sub>CO</sub> 1 mês após a SDR. Dessa forma um modelo com “APACHE II”, “PEEP em 24h” e “pressão de distensão em 24h” é o modelo que melhor explica a % do predito da DL<sub>CO</sub> 1 mês após a randomização. (Tabela 12) com  $R^2$  ajustado de 0,59 e  $p = 0,002$ . A análise de resíduos em função dos valores ajustados mostrou distribuição normal com dispersão aceitável (ver apêndice C).

Tabela 12 - Regressão linear múltipla utilizando a porcentagem do predito da DL<sub>CO</sub> 1 mês após a SDR como variável dependente

Variáveis			Modelo linear		
Modelo	Dependente	Independente	Coefficiente	Valor de p	Lmg (%)
Múltiplo	DL <sub>CO</sub> 1 mês	APACHE II	-1,97	0,0004	54
		PEEP em 24h	1,44	0,04	22
		Pressão de distensão 24h	-1,35	0,20	24

Lmg - Importância relativa na regressão.

A regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da DL<sub>CO</sub> 2 meses após a SDR como variável dependente mostrou relação significativa com o escore APACHE II ( $r^2 = 0,43$ ) e a pressão de distensão ( $r^2 = 0,44$ ) (tabela 13). No apêndice C encontram-se os gráficos da regressão linear simples para cada variável independente.

Tabela 13 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito DL<sub>CO</sub> 2 meses após SDR como variável dependente

Variável Independente	Coefficiente	Valor de p	r <sup>2</sup> -aj
Dias livres de VM	1,19	0,11	0,12
$\Delta P$ 24h	<b>-3,62</b>	<b>0,004</b>	<b>0,44</b>
P <sub>PLAT</sub> 24h	-0,98	0,30	0,01
PEEP 24h	0,65	0,52	-0,04
Vt PCP 24h	-4,91	0,35	-0,004
APACHE II	<b>-2,07</b>	<b>0,005</b>	<b>0,43</b>
Relação P/F	0,20	0,15	0,08
C <sub>est</sub> qualificação	-16,64	0,54	-0,04

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização; P<sub>PLAT</sub> 24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> na gasometria de qualificação; C<sub>est</sub> qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP.

Além de pressão de distensão e valor do APACHE II, a relação P/F pré-randomização e o número de dias livres de ventilação mecânica também apresentaram nível de significância igual ou menor que 0,20, e estas variáveis entraram no modelo de regressão múltipla. Após *Step Wise* permaneceram no modelo para realização da regressão linear múltipla as variáveis “APACHE II pré-randomização” e “pressão de distensão em 24 horas”. Após realização de regressão linear múltipla, adição ao modelo de “APACHE II”, melhorou a capacidade preditora de “pressão de distensão em 24h” em predizer o valor da porcentagem do predito da DL<sub>CO</sub> após dois meses ( $R^2 = 0,64$ ). Após correção para as variáveis independentes descritas acima, a variável pressão de distensão ( $p=0,01$ ) e APACHE II ( $p=0,01$ ) permaneceram independentemente relacionados com a DL<sub>CO</sub> 2 meses após a SDRA. Dessa forma um modelo com “APACHE II” e “pressão de distensão em 24h” é o modelo que melhor explica a porcentagem do predito da DL<sub>CO</sub> 2 meses após a

randomização. (Tabela 14) com  $R^2$  ajustado de 0,64 e  $p = 0,0007$ . A análise de resíduos em função dos valores ajustados mostrou distribuição normal com dispersão aceitável (ver apêndice C). O peso das duas variáveis no modelo foi semelhante.

Tabela 14 - Regressão linear múltipla utilizando a porcentagem do predito da  $DL_{CO}$  2 meses após a SDRa como variável dependente

Variáveis			Modelo linear		
Modelo	Dependente	Independente	Coeficiente	Valor de P	Lmg (%)
Múltiplo	$DL_{CO}$ 2 meses	Pressão de distensão	-2,68	0,01	51
		APACHE II	-1,51	0,01	49

Lmg - Importância relativa na regressão.

A regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da  $DL_{CO}$  6 meses após a SDRa como variável dependente não mostrou relação significativa com nenhuma variável analisada (tabela 15). Os gráficos da regressão linear simples para cada variável independente encontram-se no apêndice C.

Tabela 15 - Regressão linear simples utilizando a porcentagem do predito da  $DL_{CO}$  6 meses após SDRa como variável dependente

Variável Independente	Coeficiente	Valor de $p$	$r^2$ -aj
Dias livres de VM	1,01	0,17	0,08
$\Delta P$ 24h	-2,11	0,10	0,14

P <sub>PLAT</sub> 24h	0,19	0,84	-0,07
PEEP 24h	1,27	0,18	0,07
VT PCP 24h	-1,59	0,76	-0,07
APACHE II	-0,75	0,38	-0,01
Relação P/F	0,04	0,81	-0,07
C <sub>est</sub> qualificação	-19,77	0,46	-0,03

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização; P<sub>PLAT</sub> 24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> na gasometria de qualificação; C<sub>est</sub> qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP.

Como pressão de distensão, PEEP e dias livres de ventilação mecânica apresentaram nível de significância igual ou menor que 0,20, estas variáveis foram consideradas no modelo de regressão múltipla. A variável “dias livres de ventilação mecânica” foi excluída por apresentar distribuição aberrante na regressão linear simples. Após *Step Wise* permaneceu no modelo somente a variável “Pressão de distensão em 24 horas”, que não mostrou nível de significância em relação à capacidade de difusão após 6 meses.

### 5.3.3. Comparação entre a função pulmonar de pacientes sobreviventes da SDRa dos grupos OLA e ARDSnet

Foram comparados pacientes incluídos no grupo OLA e ARDSnet que realizaram a prova de função pulmonar em cada um dos tempos determinados. Não houve diferença entre os pacientes incluídos na análise de 6 meses (15 pacientes) e os pacientes sobreviventes que perderam o seguimento até a avaliação de 6 meses

(7 pacientes), quando avaliados como parâmetros a idade ( $p = 0,55$ ), o escore APACHE II ( $p = 0,88$ ), relação  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  na gasometria de qualificação (0,14), e complacência corrigida pelo PCP ( $p = 0,15$ ).

Não houve diferença em nenhuma variável de função pulmonar analisada (valor real ou valor corrigido pelo predito) quando comparado o grupo OLA com o grupo ARDSnet na avaliação após 1 e 2 meses da SDRA. Após 6 meses da randomização houve diferença estatisticamente significativa na capacidade pulmonar total entre o grupo OLA (CPT média de 6,80 litros) e o grupo ARDSnet (CPT média de 5,07 litros), com  $p = 0,02$ .

#### **5.4. Medidas de tomografia quantitativa dos pacientes sobreviventes da SDRA**

Entre os 22 pacientes sobreviventes da SDRA, um paciente não compareceu para a realização da tomografia de tórax 1 mês após a avaliação e não realizou a tomografia. Após 2 meses de avaliação, um paciente falecido entre a 1ª e 2ª consulta de avaliação, e 3 pacientes que não concordaram em se submeter ao exame, não realizaram a tomografia de tórax. Na avaliação de 6 meses 1 paciente falecida entre a 1ª e 2ª consulta de avaliação, e 4 pacientes que não concordaram em se submeter ao exame, não realizaram a tomografia de tórax.

##### **5.4.1. Variações da tomografia quantitativa em função do tempo**

Avaliando a variação no tempo de diferentes medidas quantitativas na tomografia de tórax, todos os parâmetros avaliados apresentaram variação estatisticamente significativa: Volume pulmonar total,  $p = 0,02$  (figura 10); peso pulmonar total,  $p = 0,002$  (figura 12); densidade pulmonar média,  $p < 0,001$  (figura 11); a porcentagem de volume pulmonar não aerado ou pobremente aerado,  $p <$



0,001 (figura 13); a porcentagem de massa pulmonar não aerada ou pobremente aerada,  $p < 0,001$  (figura 14); e a relação de volume de ar/ tecido ,  $p < 0,001$  (figura 15).

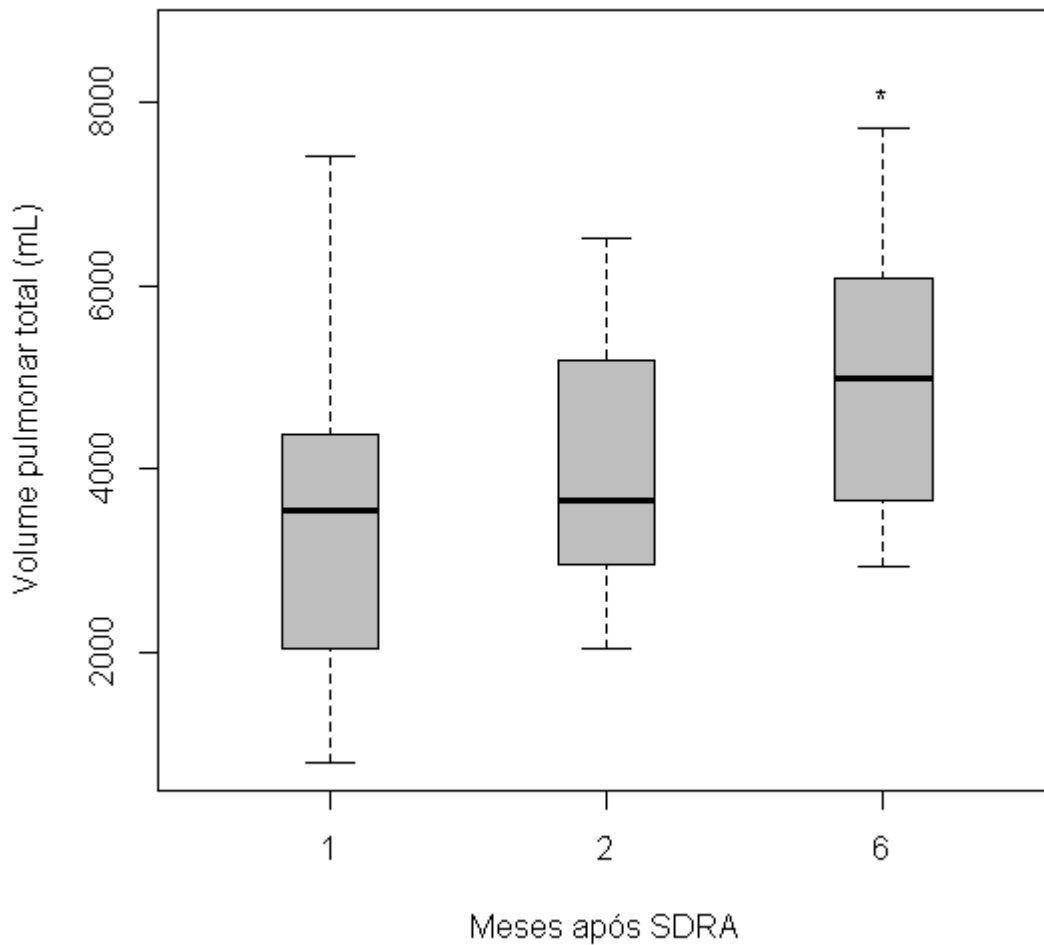


Figura 10 - Variação do volume pulmonar total de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \*  $p = 0,02$  para a diferença entre 1 e 6 meses.

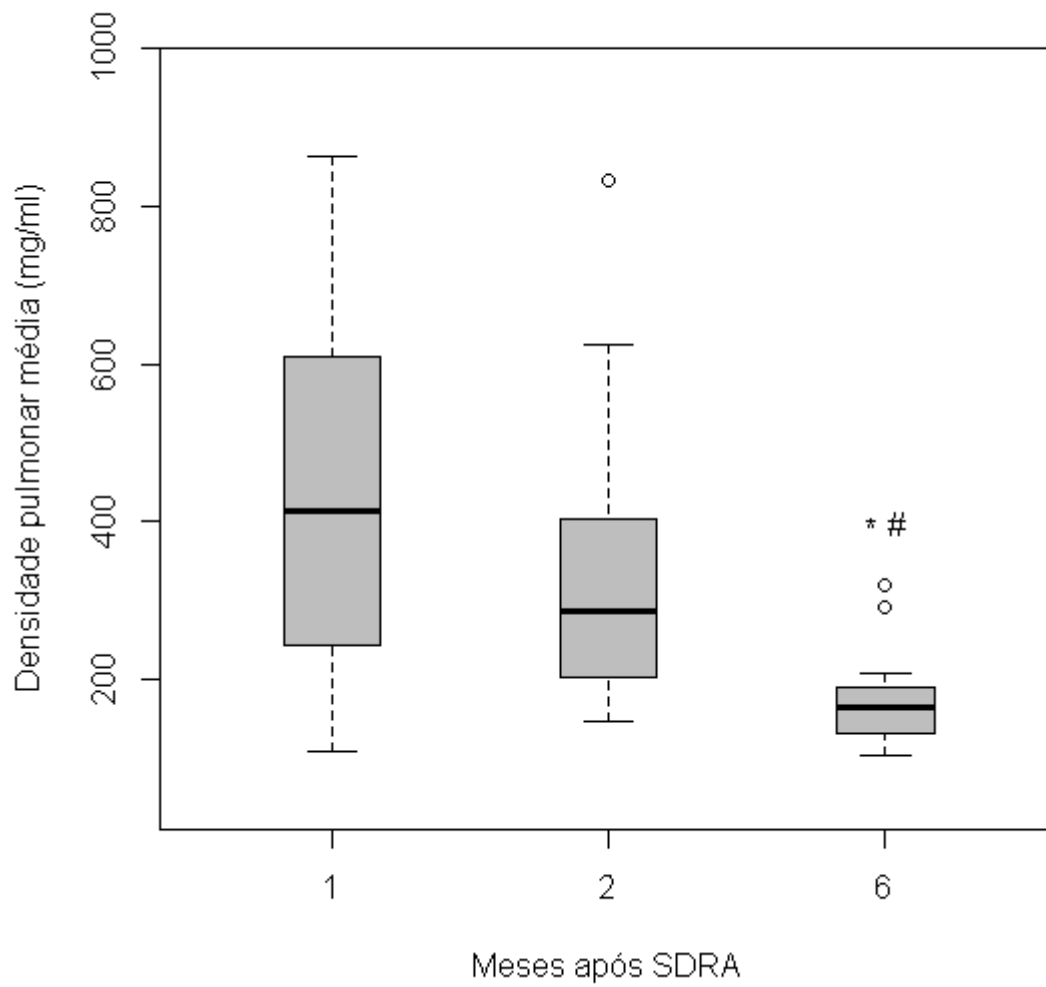


Figura 11 - Variação da densidade pulmonar média de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \*  $p < 0,01$  para a diferença entre 1 e 6 meses e #  $p = 0,02$  para a diferença entre 2 e 6 meses.

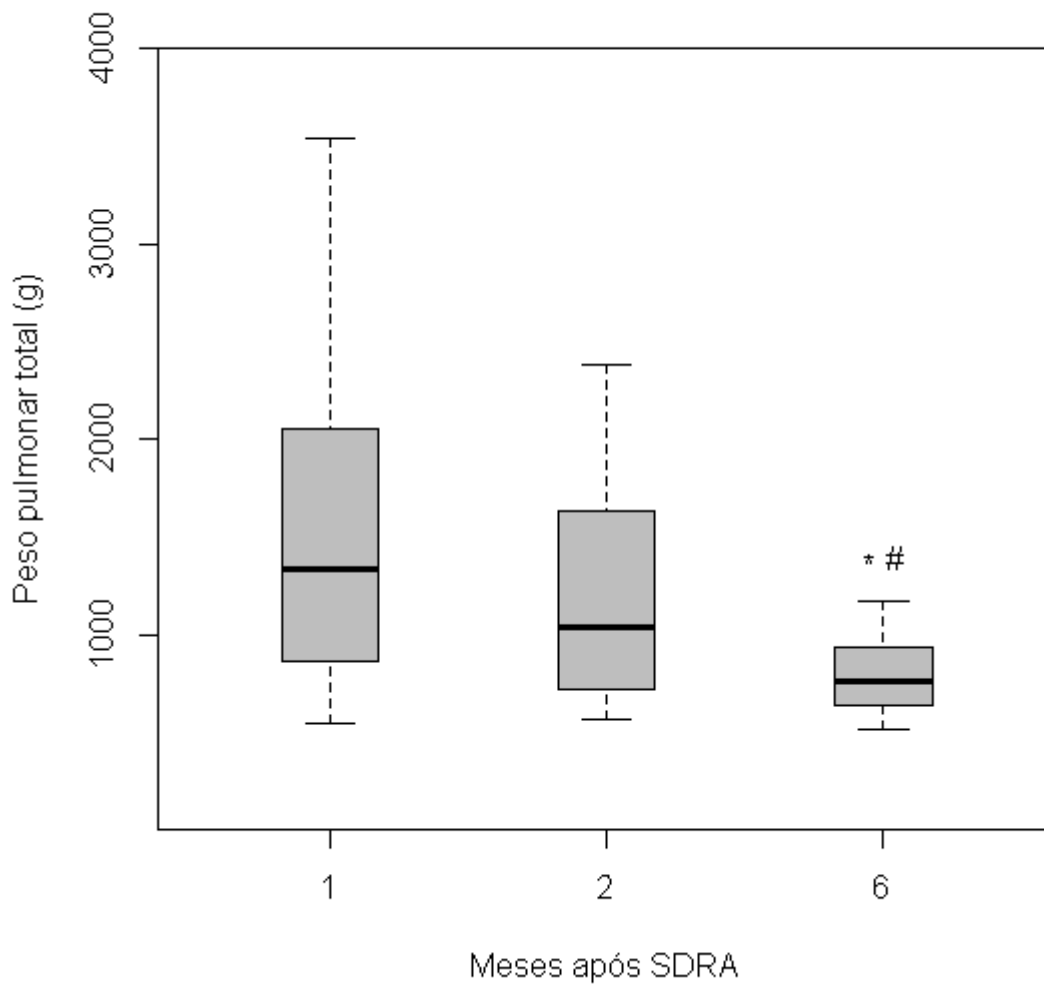


Figura 12 - Variação do peso pulmonar total de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \*  $p < 0,01$  para a diferença entre 1 e 6 meses e #  $p = 0,03$  para a diferença entre 2 e 6 meses.

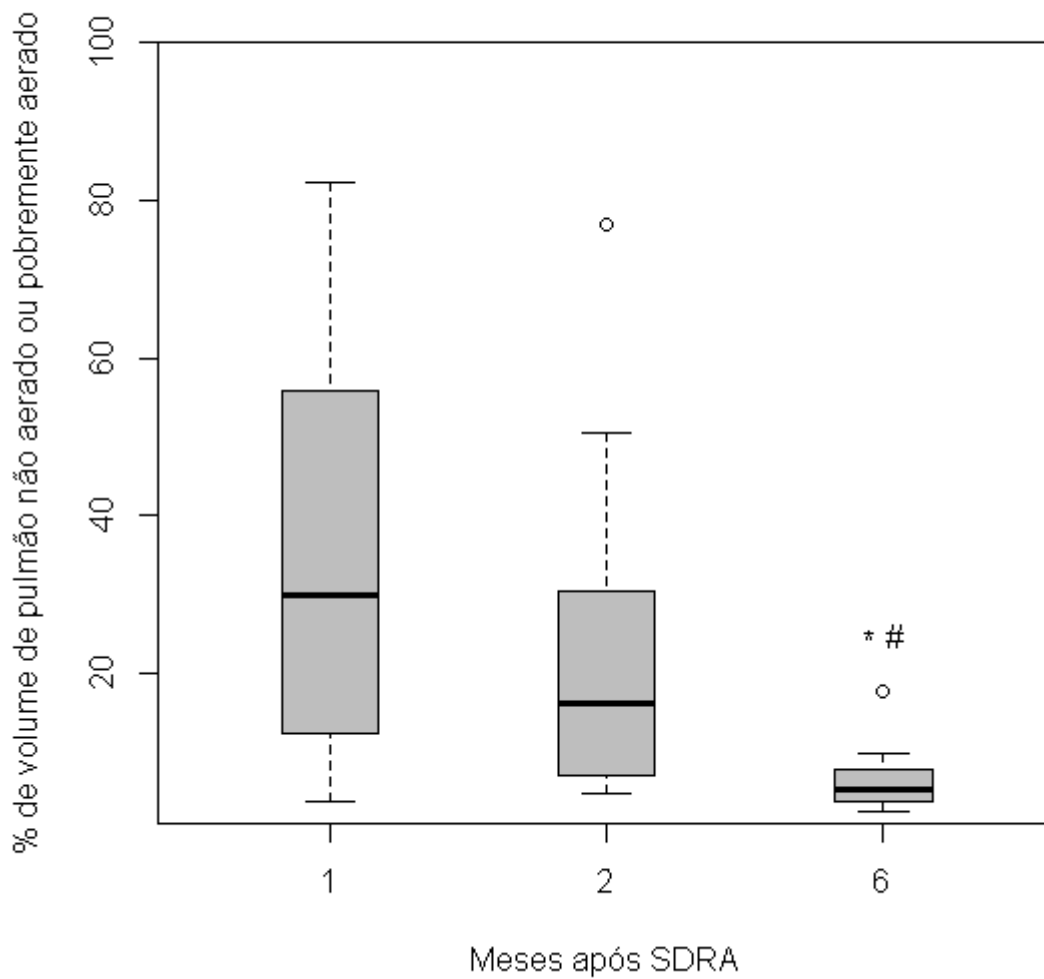


Figura 13 - Variação da porcentagem de volume pulmonar não aerado ou pobremente aerado de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \*  $p < 0,01$  para a diferença entre 1 e 6 meses e #  $p = 0,03$  para a diferença entre 2 e 6 meses.

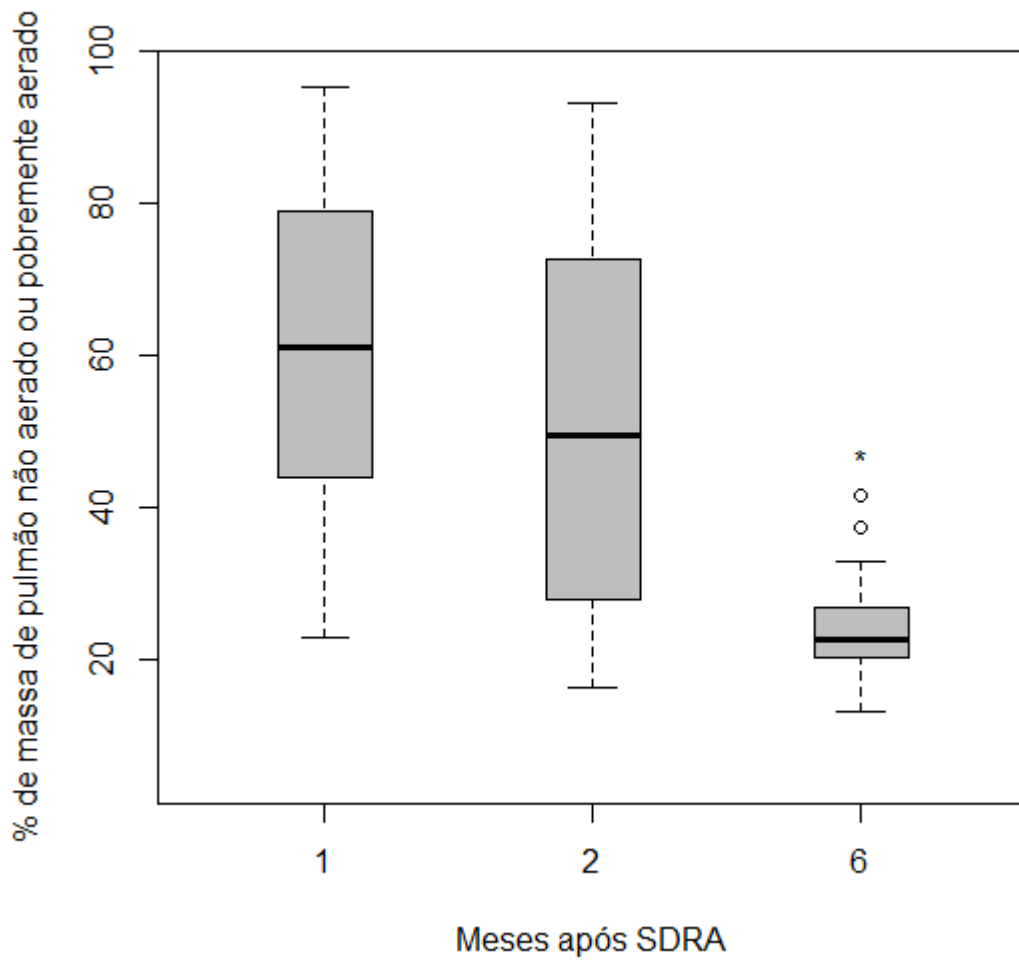


Figura 14 - Variação da porcentagem de massa pulmonar não aerado ou pobremente aerado de pacientes sobreviventes da SDRA medido através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \*  $p < 0,01$  para a diferença entre 1 e 6 meses.

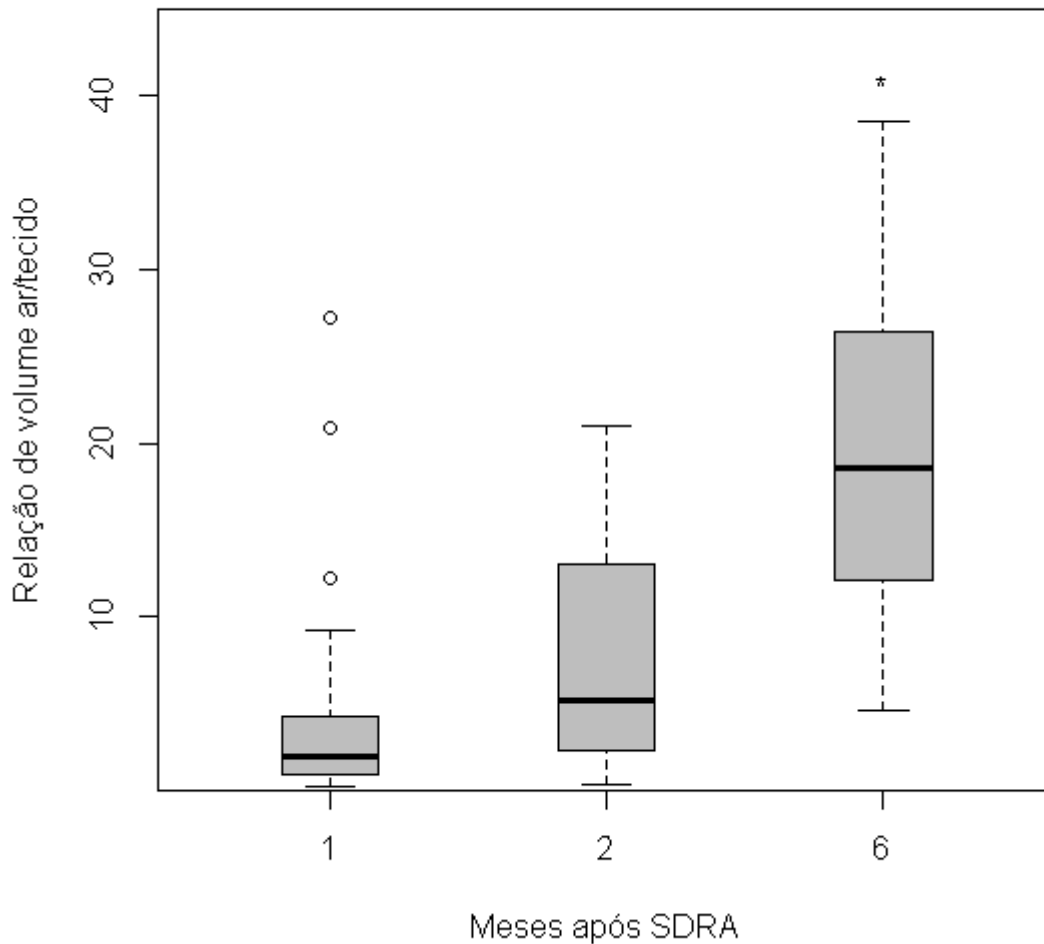


Figura 15 - Variação da relação de volume ar/tecido de pacientes sobreviventes da SDR medida através de análise tomográfica quantitativa em função do tempo após a randomização (N = 13). \*  $p < 0,01$  para a diferença entre 1 e 6 meses.

#### 5.4.2. % de volume pulmonar total em diferentes faixas de medidas de Unidade de Hounsfield em função do tempo

As tomografias dos pacientes do protocolo foram avaliadas dividindo-se o volume total em quatro diferentes intervalos de medida de Unidade de Hounsfield caracterizadas por volume pulmonar não aerado, pobremente aerado, normalmente

aerado e hiperaerado após 1, 2 e 6 meses da SDRA (figura 16, 17 e 18, respectivamente). Houve redução significativa de volume de pulmão não aerado após 6 meses em relação à medida realizada após 1 e 2 meses, houve redução significativa de volume de pulmão pobremente aerado após 6 meses em relação à medida em 1 mês e aumento estatisticamente significativo de volume de pulmão hiperaerado após 6 meses em relação à medida após 1 mês e dois meses. Não houve diferença de volume de pulmão normalmente aerado entre a medida realizada após 1 mês e 6 meses da SDRA.

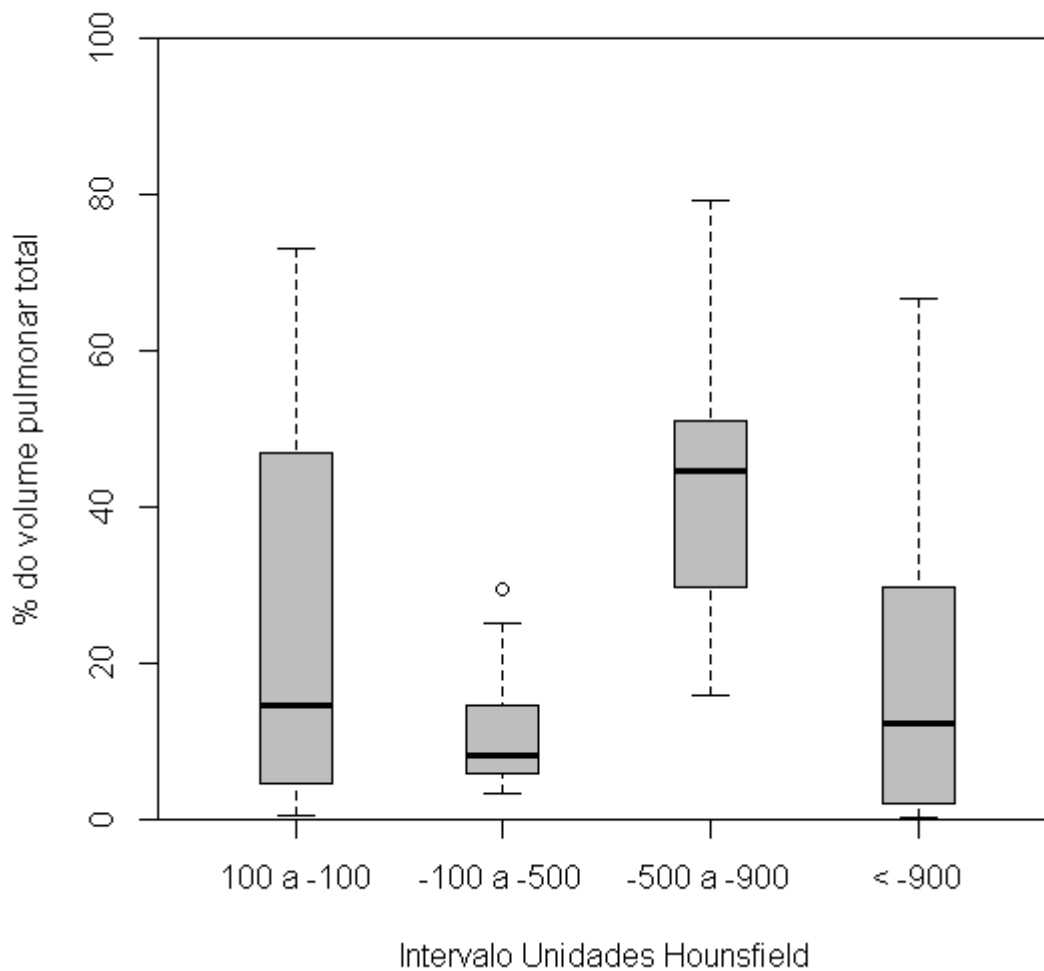


Figura 16 - Variação da porcentagem de volume pulmonar total para diferentes intervalos de medida de unidades Hounsfield em 21 pacientes sobreviventes da SDRA após 1 mês da randomização.

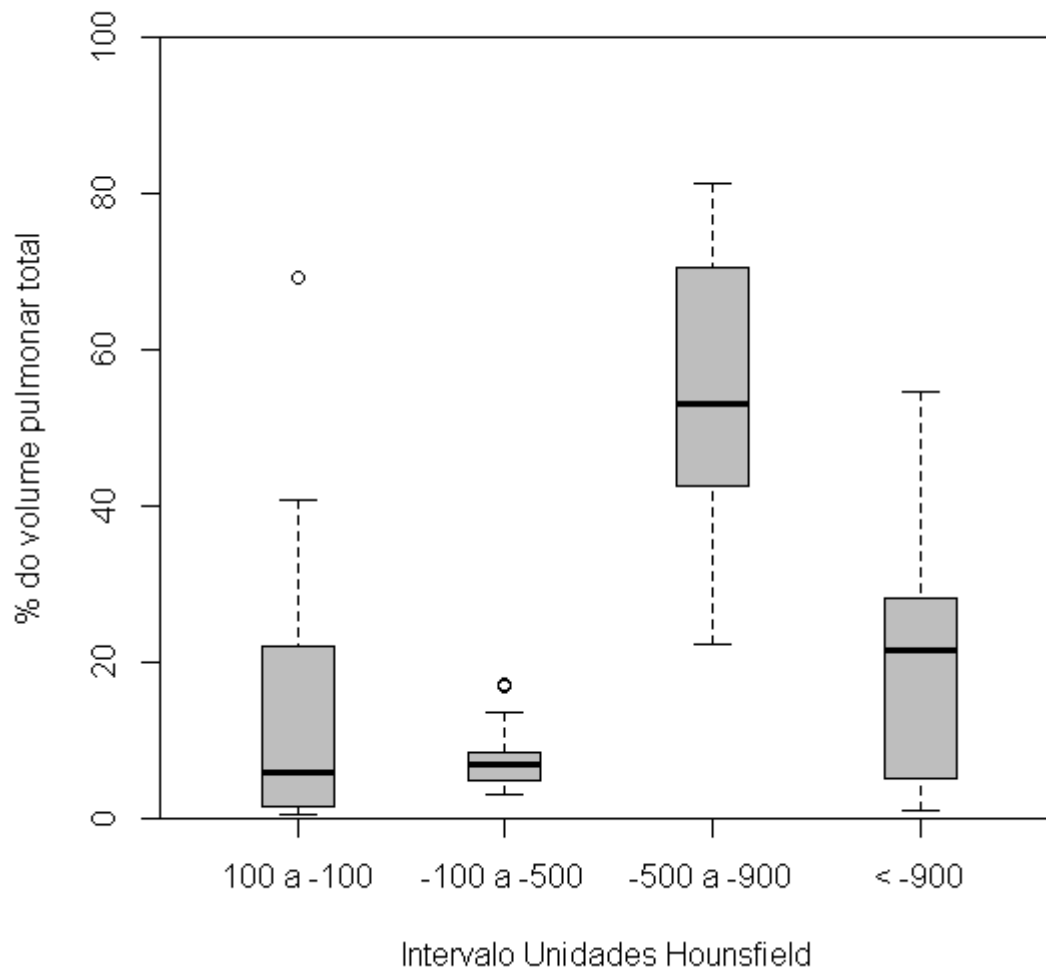


Figura 17 - Variação da porcentagem de volume pulmonar total para diferentes intervalos de medida de unidades Hounsfield em 21 pacientes sobreviventes da SDRA após 2 meses da randomização.



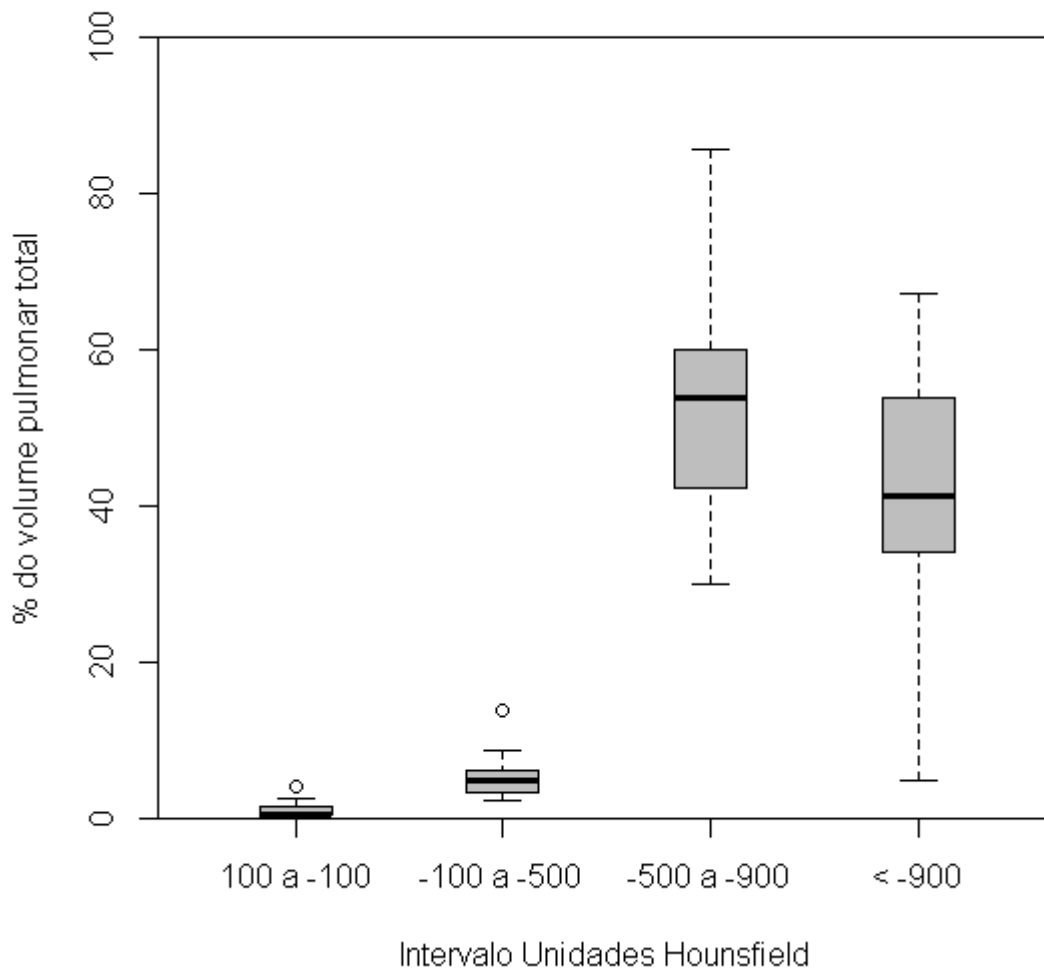


Figura 18 - Variação da porcentagem de volume pulmonar total para diferentes intervalos de medida de unidades Hounsfield em 21 pacientes sobreviventes da SDRA após 6 meses da randomização.

#### 5.4.3. Relação entre medidas quantitativas de tomografia de tórax com medidas de função pulmonar

Para a avaliação da relação entre as medidas de tomografia de tórax e a função pulmonar, as medidas em cada um dos diferentes tempos (1, 2 e 6 meses)

foram correlacionadas entre si. Os resultados estão demonstrados nas tabelas 16 e 17.

Tabela 16 - Correlação de medidas da função pulmonar com as medidas quantitativas da tomografia de tórax.

	CVF			DL <sub>CO</sub>		
	1	2	6	1	2	6
Peso pulmonar total	0,08	0,12	0,19	-0,03	-0,01	0,30
Volume pulmonar total	0,62*	0,66 <sup>#</sup>	<b>0,83<sup>#</sup></b>	0,38	0,42	0,52
Densidade pulmonar média	-0,42	-0,16	<b>-0,71<sup>#</sup></b>	-0,44	-0,09	-0,32
% de volume não aerado ou pobremente aerado	-0,51*	-0,13	<b>-0,76<sup>#</sup></b>	<b>-0,55*</b>	-0,04	-0,26
% de massa não aerada ou pobremente aerada	-0,34	-0,08	-0,50	-0,28	-0,32	-0,10
Relação de volume ar/tecido	0,37	0,29	<b>0,61*</b>	0,39	0,21	0,05

\*p < 0,05 e >0,01; <sup>#</sup>p < 0,01

Tabela 17 - Correlação de medidas da porcentagem do predito da função pulmonar com as medidas da tomografia de tórax.

Mês da avaliação	CVF (% do predito)			DL <sub>CO</sub> (% do predito)		
	1	2	6	1	2	6

Peso pulmonar total	-0,28	-0,17	-0,28	-0,31	-0,09	0,11
Volume pulmonar total	0,23	0,31	<b>0,62*</b>	0,11	0,27	0,44
Densidade pulmonar média	-0,36	-0,19	<b>-0,88<sup>#</sup></b>	-0,47	-0,07	-0,43
% de volume não aerado ou pobremente aerado	-0,28	-0,20	<b>-0,71<sup>#</sup></b>	<b>-0,53*</b>	-0,06	-0,37
% de massa não aerada ou pobremente aerada	-0,24	-0,27	-0,33	-0,33	-0,21	-0,22
Relação de volume ar/tecido	0,34	0,42	<b>0,62*</b>	0,42	0,30	0,06

\*p < 0,05 e >0,01; <sup>#</sup>p < 0,01

#### 5.4.4. Relação de medidas quantitativas da tomografia de tórax com parâmetros demográficos e ventilatórios no seguimento de sobreviventes da SDRA

Foram elaboradas matrizes de correlação entre variáveis dependentes relacionadas à tomografia de tórax e variáveis independentes relacionadas à gravidade ou ajuste da ventilação mecânica. Foram consideradas variáveis dependentes o volume pulmonar total (1, 2 e 6 meses após a randomização), a densidade pulmonar média, o peso pulmonar total, a porcentagem de massa ou volume não aerados ou pobremente aerados e a relação volume ar/tecido. As variáveis independentes foram o escore APACHE II 24 horas pré-randomização, a complacência estática corrigida pelo PCP obtida imediatamente antes da randomização, a relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> medida após 30 minutos com FIO<sub>2</sub> maior que 0,5 imediatamente antes da randomização, os dias livres de ventilação mecânica considerando um total de 28 dias, e quatro variáveis relacionadas à ventilação

mecânica obtidas 24 horas após a randomização (pressão de distensão, pressão de platô, volume corrente corrigido pelo PCP e PEEP).

Não houve correlação entre as variáveis medidas do volume pulmonar total 1, 2 e 6 meses após a SDRA e variáveis independentes. (Tabela 18).

Tabela 18 - Correlação do volume pulmonar total 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas.

	Volume 1 mês	Volume 2 meses	Volume 6 meses
Dias livres de VM	0,32	0,25	0,21
$\Delta P$ 24h	-0,21	-0,38	-0,37
$P_{PLAT}$ 24h	0,01	-0,11	-0,05
PEEP 24h	0,12	0,14	0,24
VT PCP 24h	0,09	-0,10	-0,11
APACHE II basal	0,05	-0,02	0,16
Relação P/F qualificação	-0,01	0,08	0,08
Cest qualificação	-0,17	0,32	-0,06

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{PLAT}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCI medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{est}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCI. \*p entre 0,05 e 0,01; \*\*p < 0,01

Os testes de correlação entre as medidas da densidade pulmonar média 1, 2 e 6 meses após a SDRA e variáveis independentes selecionadas mostrou correlação significativa da densidade pulmonar média medida após 6 meses da SDRA com a pressão de distensão após 24 horas do início do protocolo. (Tabela 19).

Tabela 19 - Correlação da densidade pulmonar média 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas.

	Densidade 1 mês	Densidade 2 meses	Densidade 6 meses
Dias livres de VM	-0,34	-0,36	-0,44
$\Delta P$ 24h	0,02	0,19	<b>0,53*</b>
$P_{PLAT}$ 24h	0,01	0,34	0,42
PEEP 24h	0,10	0,23	0,01
VT corrigido 24h	-0,17	-0,19	-0,14
APACHE II basal	0,19	0,07	0,31
Relação P/F qualificação	0,21	-0,34	-0,28
C <sub>est</sub> qualificação	-0,03	-0,13	0,01

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{PLAT}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação; C<sub>est</sub> qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP. \*p entre 0,05 e 0,01; \*\*p < 0,01

Dividindo os pacientes em dois grupos conforme a mediana da pressão de distensão (12 cmH<sub>2</sub>O), houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com p = 0,041 (figura 19).

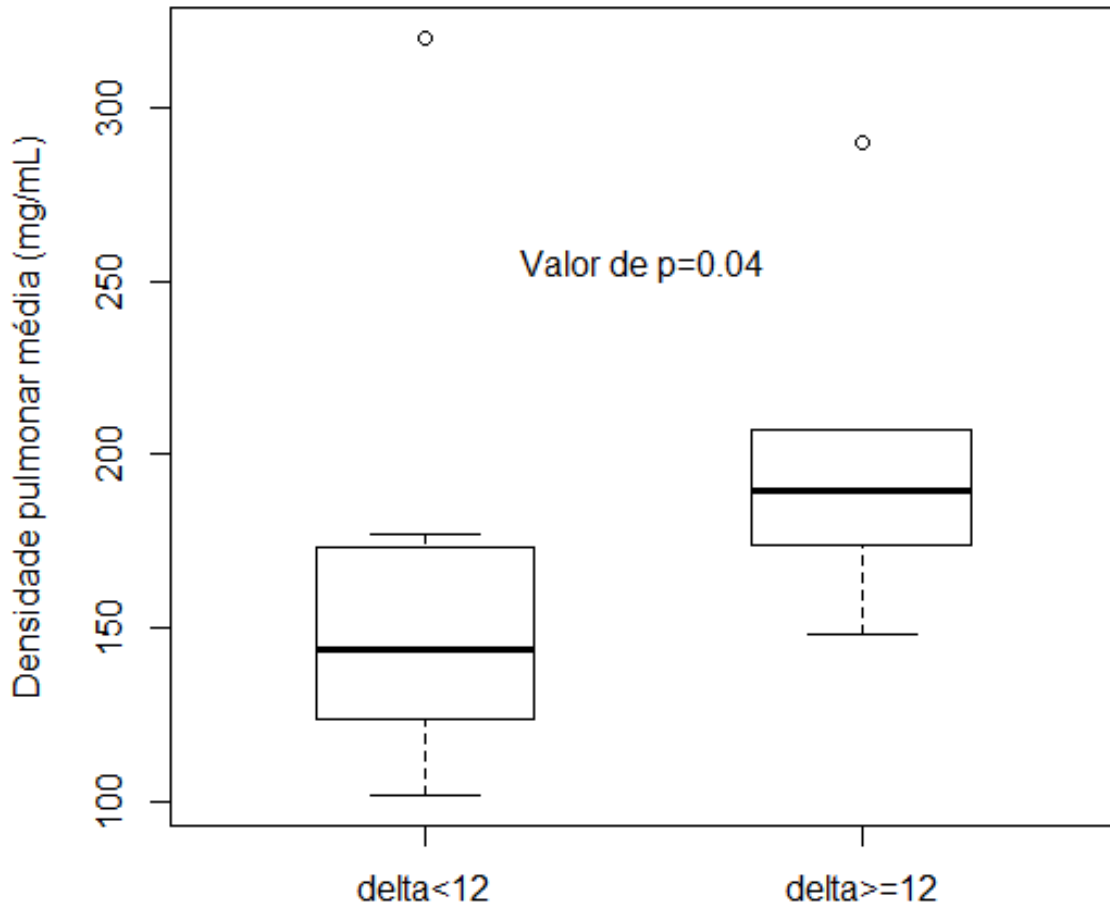


Figura 19 - Densidade pulmonar média em dois grupos de pacientes conforme a pressão de distensão (grupo pressão de distensão < 12, N = 12; grupo pressão de distensão > 12, N = 10)

Os testes de correlação entre as medidas do peso pulmonar total 1, 2 e 6 meses após a SDRA e variáveis independentes selecionadas mostrou correlação inversa significativa com o volume corrente ajustado pela PCP e com a relação P/F na gasometria de qualificação. (Tabela 20).

Tabela 20 - Correlação do peso pulmonar total 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas.

	Peso 1 mês	Peso 2 meses	Peso 6 meses
Dias livres de VM	-0,23	-0,06	-0,12
$\Delta P$ 24h	0,05	-0,15	0,03
$P_{PLAT}$ 24h	0,14	0,30	0,46
PEEP 24h	0,24	0,45	0,43
VT PCP 24h	-0,21	-0,39	<b>-0,53*</b>
APACHE II basal	0,21	-0,02	0,41
Relação P/F qualificação	0,15	-0,34	<b>-0,50*</b>
$C_{est}$ qualificação	-0,11	0,01	-0,12

VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{PLAT}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCI medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{est}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCI. \*p entre 0,05 e 0,01; \*\*p < 0,01

O teste de correlação entre a medida da porcentagem de volume não aerado ou pobremente aerado 6 meses após a SDRA e variáveis independentes selecionadas mostrou correlação significativa com a pressão de distensão. (Tabela 21).

Tabela 21 - Correlação da porcentagem de volume pulmonar não aerado ou pobremente aerado 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas.

	% volume NA ou PA	% volume NA ou PA	% volume NA ou PA
--	-------------------	-------------------	-------------------

	1 mês	2 meses	6 meses
Dias livres de VM	-0,37	-0,21	-0,42
$\Delta P$ 24h	0,17	0,19	<b>0,50*</b>
$P_{\text{PLAT}}$ 24h	-0,10	0,34	0,47
PEEP 24h	-0,03	0,27	-0,04
VT PCP 24h	-0,10	-0,12	0,01
APACHE II	-0,02	-0,03	0,42
Relação P/F	0,23	-0,38	-0,20
$C_{\text{est}}$ qualificação	0,19	-0,02	0,23

NA: não aerada; PA: pobremente aerada; VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{\text{PLAT}}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{\text{est}}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP. \*p entre 0,05 e 0,01; \*\*p < 0,01

Dividindo os pacientes em dois grupos conforme a mediana da pressão de distensão (12 cmH<sub>2</sub>O), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com p = 0,057 (figura 20).



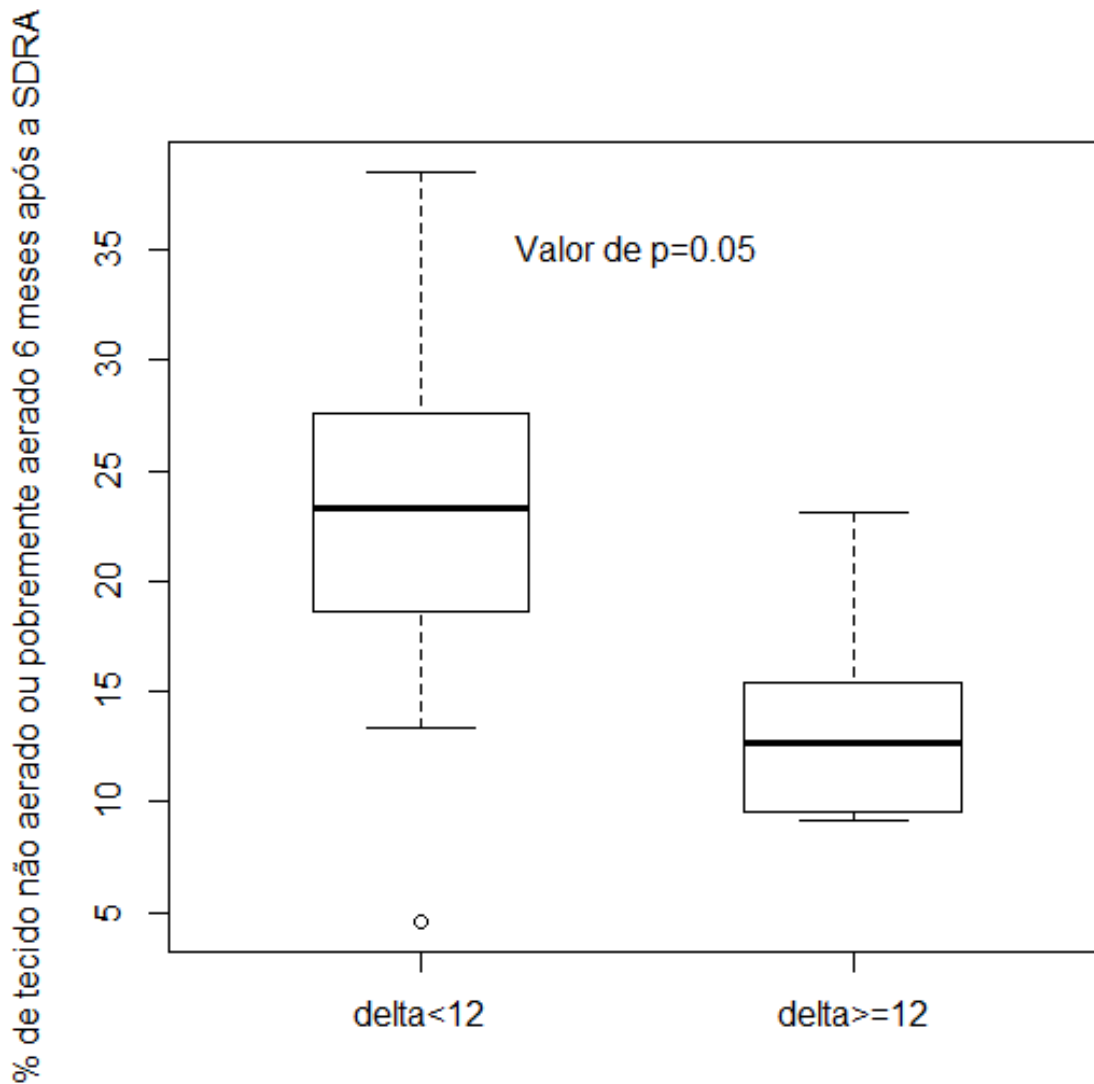


Figura 20 - Porcentagem de volume pulmonar não aerado ou pobremente aerado em dois grupos de pacientes conforme a pressão de distensão (grupo pressão de distensão  $< 12$  N = 12; grupo pressão de distensão  $> 12$  N = 10)

Os testes de correlação entre as medidas da porcentagem de massa não aerada ou pobremente aerada 1, 2 e 6 meses após a SDRA não mostrou correlação significativa com nenhuma variável independente selecionada. (tabela 22).

Tabela 22 - Correlação da porcentagem de massa pulmonar não aerada ou pobremente aerada 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas.

	% massa NA ou PA		
	1 mês	2 meses	6 meses
Dias livres de VM	-0,25	0,04	-0,13
$\Delta P$ 24h	0,17	0,20	0,24
$P_{\text{PLAT}}$ 24h	-0,02	0,17	0,23
PEEP 24h	0,09	0,16	0,04
VT PCP 24h	-0,06	-0,06	0,05
APACHE II	0,01	-0,24	0,46
Relação P/F	0,20	-0,32	-0,10
$C_{\text{est}}$ qualificação	0,06	-0,07	0,38

NA: não aerada; PA: pobremente aerada; VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{\text{PLAT}}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{\text{est}}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP. \*p entre 0,05 e 0,01; \*\*p < 0,01

O teste de correlação entre a medida da relação do volume de ar/tecido 6 meses após a SDRA e variáveis independentes selecionadas mostrou correlação significativa com a pressão de distensão após 24 horas do início do protocolo. (tabela 23).

Tabela 23 - Correlação da relação do volume ar/tecido 1, 2 e 6 meses após a SDRA com variáveis independentes selecionadas.

	Volume ar/tecido	Volume ar/tecido	Volume ar/tecido
	1 mês	2 meses	6 meses
Dias livres de VM	0,34	0,20	0,42
$\Delta P$ 24h	-0,02	-0,19	<b>-0,50*</b>
$P_{\text{PLAT}}$ 24h	-0,02	-0,33	-0,43
PEEP 24h	-0,12	-0,26	0,04
VT PCP 24h	0,16	0,12	-0,03
APACHE II	-0,15	0,02	-0,42
Relação P/F	-0,20	0,37	0,21
$C_{\text{est}}$ qualificação	0,05	0,01	-0,23

NA: não aerado; PA: pobremente aerado; VM: Ventilação mecânica;  $\Delta P$  24h: Pressão de distensão após 24 horas da randomização; PEEP 24h: PEEP 24 horas após a randomização;  $P_{\text{PLAT}}$  24h: Pressão de platô 24 horas após a randomização; VT PCP 24h: volume corrente corrigido pelo PCP medido após 24 horas da randomização; Relação P/F: Relação  $P_aO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação;  $C_{\text{est}}$  qualificação: complacência estática de qualificação corrigida pelo PCP. \*p entre 0,05 e 0,01; \*\*p < 0,01

Dividindo os pacientes em dois grupos conforme a mediana da pressão de distensão (12 cmH<sub>2</sub>O), houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com  $p = 0,03$  (figura 21).

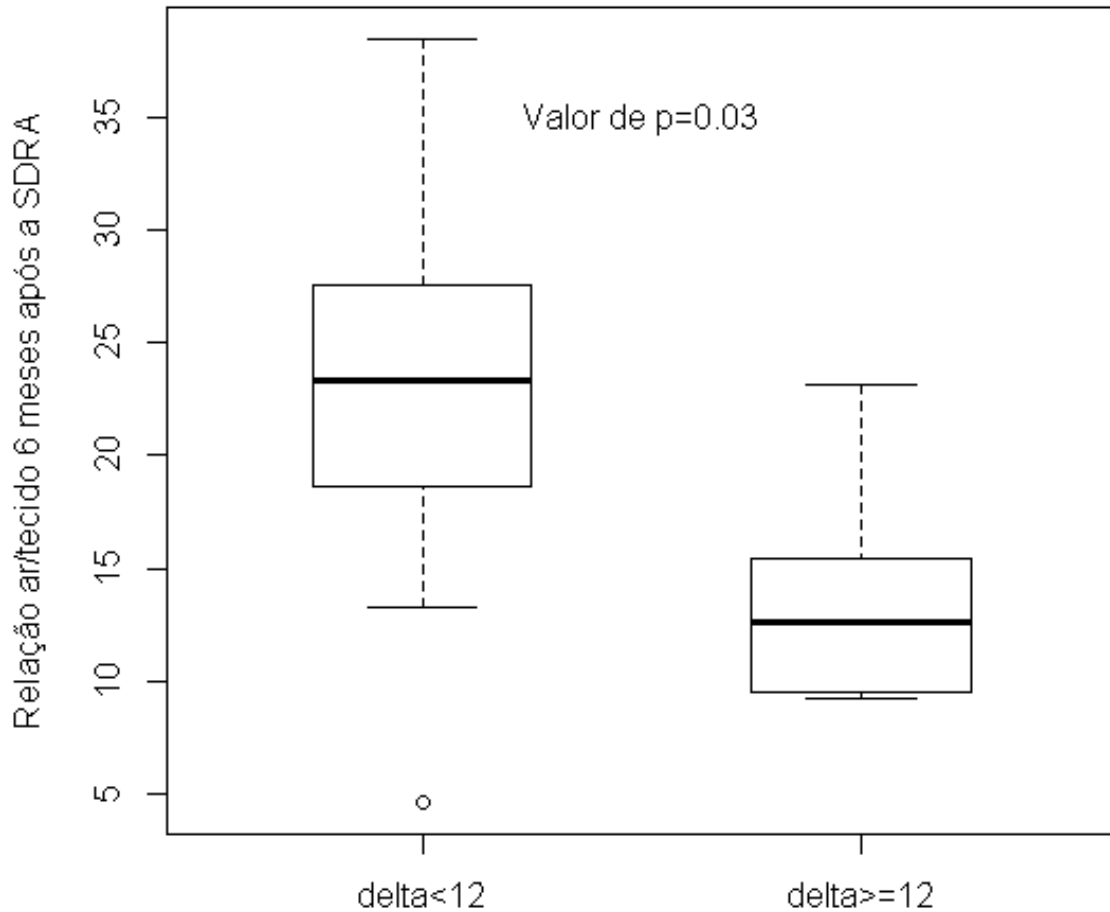


Figura 21 - Relação do volume ar/tecido em dois grupos de pacientes conforme a pressão de distensão (grupo pressão de distensão < 12, N = 12; grupo pressão de distensão > 12, N = 10)

#### 5.4.5. Comparação entre os valores obtidos na análise quantitativa da tomografia de tórax de pacientes sobreviventes da SDRA dos grupos OLA e ARDSnet

Não houve diferença em nenhuma variável tomográfica analisada quando comparado o grupo OLA com o grupo ARDSnet na avaliação após 1, 2 e 6 meses da SDRA.

### **5.5. Comparação da medida de qualidade de vida relacionada à saúde do questionário SF-36 de pacientes sobreviventes após 6 meses da SDRA dos grupos OLA e ARDSnet**

Entre os 22 pacientes sobreviventes da SDRA, 2 pacientes permaneceram traqueostomizados, 1 paciente com deficiência mental, 1 paciente falecida entre a 1ª e 2ª consulta de avaliação, e 8 pacientes não compareceram na consulta ou não preencheram o questionário de qualidade de vida na consulta de 6 meses.

Na tabela 24 mostra o resultado com os valores para cada domínio do questionário de qualidade de vida SF-36 dos 10 pacientes sobreviventes avaliados após 6 meses e os valores de referência para a população brasileira.<sup>96</sup>

Tabela 24 - Valores obtidos em diferentes domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 aplicado 6 meses após a SDRA e valores de referência para a população brasileira.

	Sobreviventes	Valor população brasileira <sup>96</sup>
Capacidade funcional	87,5 (51,25-98,75)	75,5 (74,9-76)
Aspectos físicos	45,5 (6,25-93,75)	77,5 (77,8-78)
Dor	61 (40,75-78,5)	76,7 (76,3-77,2)
Estado geral de saúde	79,5 (62-85,75)	70,2 (69,8-70,6)
Vitalidade	72,5 (60-80)	71,9 (71,5-72,3)
Aspectos sociais	100 (68,75-100)	83,9 (83,5-84,3)
Aspectos emocionais	100 (60-100)	81,7 (81,2-82,2)
Saúde mental	87 (83-96)	74,5 (74,2-74,9)

A tabela 25 mostra dados de correlação entre o resultado para cada domínio do questionário de qualidade de vida SF-36 e as variáveis independentes selecionadas. O resultado mostra que houve correlação estatisticamente significativa entre a pressão de distensão ajustada nas primeiras 24 horas do protocolo de ventilação na SDRA e o estado geral de saúde medido pelo questionário SF-36. A figura 22 mostra o gráfico da correlação com a pressão de distensão.

Tabela 25 - Correlação entre os domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 e as variáveis independentes selecionadas.

	$\Delta P$	VT PCP	PEEP	P <sub>PLAT</sub>	APACHE II	PF	C <sub>est</sub>
Capacidade funcional	0,20	0,38	-0,20	0,08	-0,50	-0,01	0,35
Aspectos físicos	-0,47	-0,19	-0,21	-0,23	-0,22	0,38	-0,08
Dor	0,16	-0,09	0,22	0,50	-0,16	-0,22	-0,28
Estado geral de saúde	<b>-0,69*</b>	-0,40	0,19	-0,01	-0,35	0,24	-0,37
Vitalidade	-0,63	-0,57	0,60	0,23	-0,04	-0,45	-0,30
Aspectos sociais	-0,25	-0,13	-0,27	-0,26	0,18	0,17	-0,13
Aspectos emocionais	0,16	0,15	-0,38	-0,15	-0,41	0,02	0,24
Saúde mental	0,50	0,52	-0,20	0,13	0,66	-0,58	0,15

$\Delta P$  = Pressão de distensão, VT PCP = Volume corrente ajustado pelo peso corporal predito, P<sub>platô</sub> – pressão de platô, PF = Relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> na gasometria de qualificação, C<sub>est</sub> = Complacência estática corrigida pelo peso corporal predito. \*p entre 0,05 e 0,01

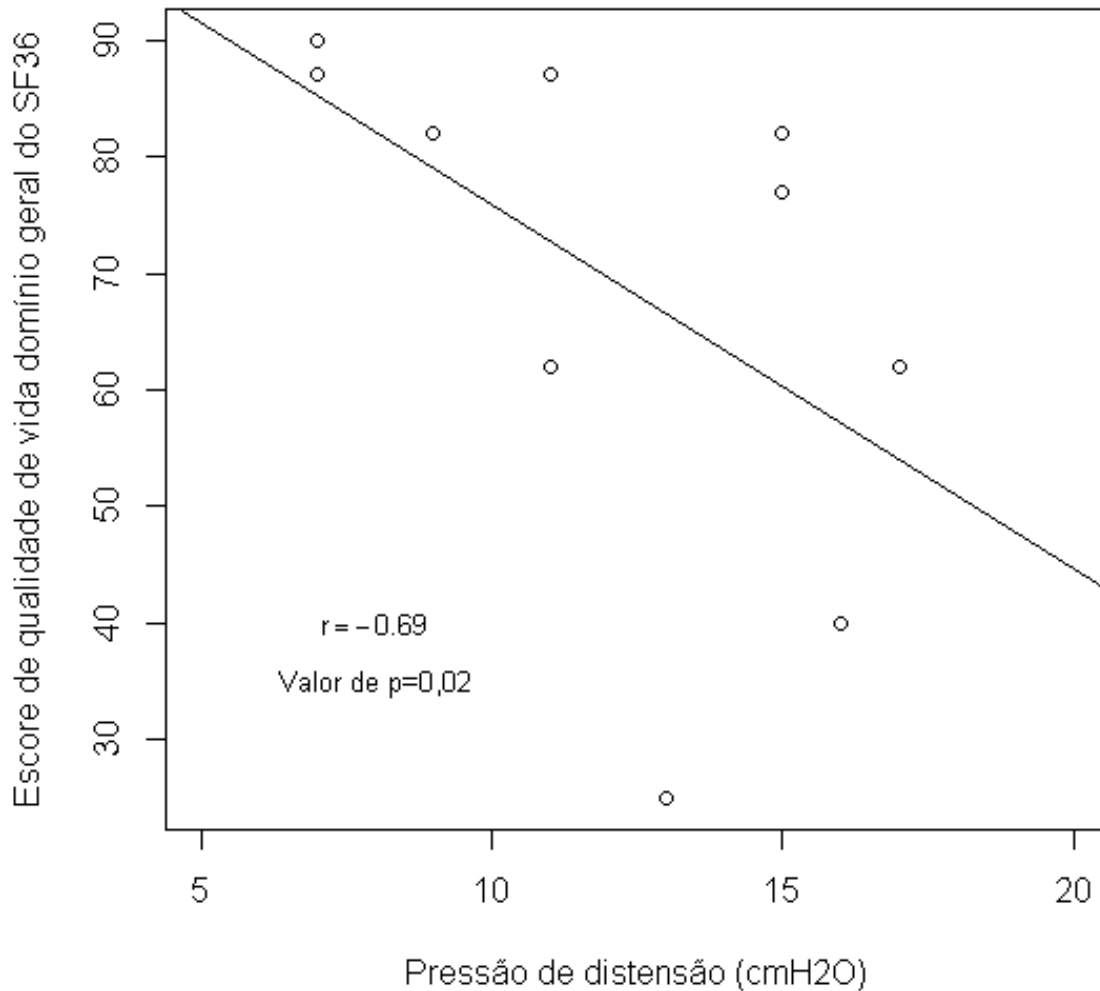


Figura 22 - Gráficos da correlação entre a qualidade de vida (domínio geral e vitalidade) com a pressão de distensão após 24 horas do início do protocolo.

### 5.6. Comparação das medidas do teste de caminhada de seis minutos de pacientes sobreviventes após 6 meses da SDRA

Entre os 22 pacientes sobreviventes da SDRA, 11 pacientes realizaram o teste de caminhada após seis meses da SDRA. No grupo OLA 1 paciente permanecia sem condições de deambular, um paciente com dificuldade de

deambulação associada a dores em membros inferiores, um paciente com deficiência mental, quatro pacientes não compareceram na consulta de 6 meses, não realizando o teste de caminhada de 6 minutos. Os valores do teste de caminhada em cada grupo são mostrados na tabela 31. No grupo ARDSnet um paciente falecido entre a 1ª e 2ª consulta de avaliação e três pacientes com dificuldade de deambulação associada a dores em membros inferiores

Nenhum fator relacionado à ventilação mecânica (pressão de distensão, volume corrente, pressão de platô, PEEP) ou a gravidade da internação na UTI relacionou-se de forma significativa com a distância caminhada em 6 minutos. Como o tempo de imobilização na internação está entre os principais fatores relacionados com redução de força muscular, foi realizada análise de regressão também entre a distância caminhada em 6 minutos com o tempo de internação na UTI e o tempo de internação hospitalar. O tempo de internação hospitalar correlacionou-se com a porcentagem do predito da distância caminhada em 6 minutos ( $r = -0,63$ ).

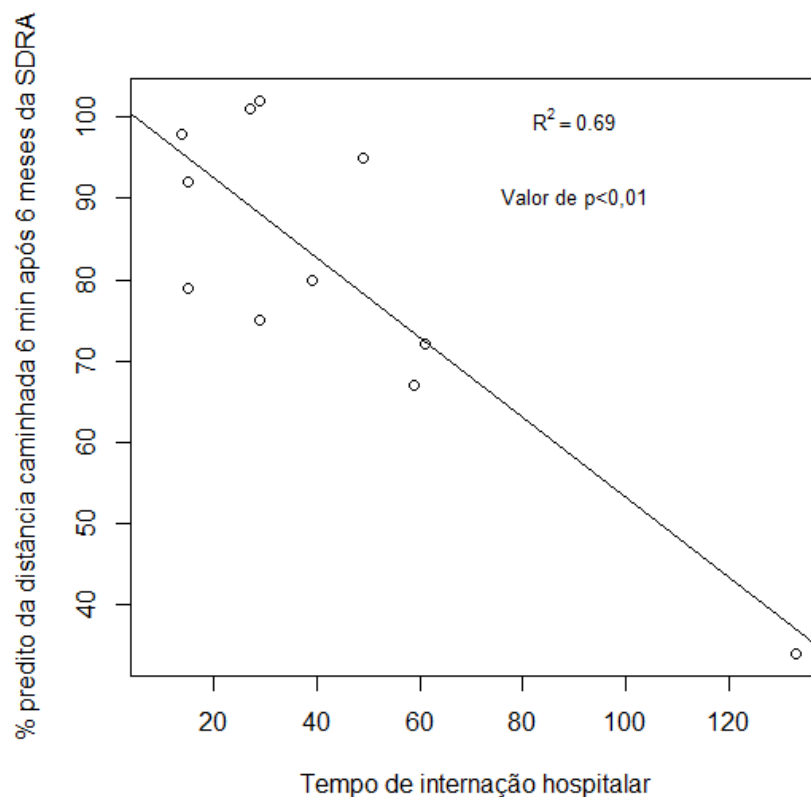




Figura 23 – Gráfico da regressão linear simples do tempo de internação hospitalar em relação à distância caminhada em 6 minutos de 11 pacientes avaliados.

Não houve diferença entre os parâmetros avaliados no teste de caminhada de 6 minutos e os grupos OLA e ARDSnet (tabela 26). Embora tenha sido encontrada uma diferença maior de 50 metros na distância caminhada em 6 minutos após 6 meses da SDRA, esta diferença não foi estatisticamente significativa. (Figura 24)

Tabela 26 - Medidas relacionadas ao teste de caminhada de seis minutos 6 meses após a SDRA de pacientes no grupo OLA e ARDSnet

		Grupo OLA (N = 4)	Grupo ARDSnet (N = 7)	Valor de p
Frequência	cardíaca	96 (95,5-96,5)	91 (83-98)	0,85
em repouso				
Frequência	cardíaca	121 (115-127)	103 (102-112)	0,57
após TC6min				
Saturação periférica de		97 (96,5-97,5)	96,5 (95,2-97)	0,50
O2 em repouso				
Saturação periférica de		97 (96,5-97)	96,5 (96-97)	0,89
O2 após TC6min				
Distância percorrida no		520 (471-577)	450 (421-502)	0,21
TC6min				
DC6min (% do predito)		90,5 (79,7-101,2)	79 (73,5-93,5)	0,41

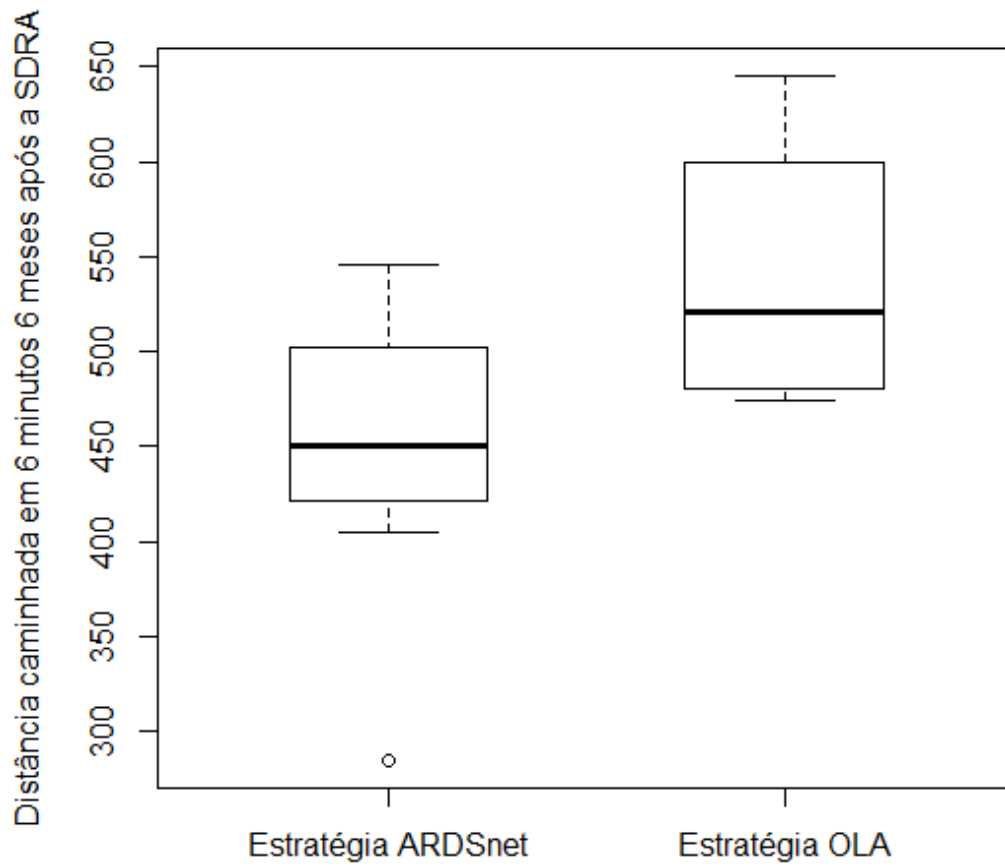


Figura 24 - Distância caminhada em 6 minutos de 11 pacientes avaliados (4 pacientes no grupo OLA e 7 pacientes no grupo ARDSnet).

## 6. DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo é a relação entre a porcentagem do predito da capacidade vital forçada após 1, 2 e 6 meses de pacientes sobreviventes de um quadro de SDRA moderada/grave e a pressão de distensão utilizada nas primeiras 24 horas após início de protocolo clínico de ventilação mecânica. Que temos conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar a pressão de distensão como fator associado com a redução da função pulmonar de pacientes sobreviventes da SDRA. Adicionalmente, encontramos que a pressão de distensão e o escore APACHE II foram independentemente relacionados com a porcentagem do predito da capacidade de difusão após 1 e 2 meses da SDRA, sem que uma relação estatisticamente significativa fosse observada 6 meses após a SDRA.

Não foi demonstrada relação entre a capacidade vital forçada de sobreviventes da SDRA e parâmetros previamente selecionados relacionados à gravidade da SDRA como a medida da complacência estática realizada minutos antes da randomização, a medida da relação  $PaO_2/FIO_2$  na gasometria de qualificação para o protocolo, e a medida do escore de gravidade APACHE II, sugerindo que a forma como o paciente foi ventilado após iniciar o protocolo de estudo foi determinante para a redução da capacidade vital forçada.

Da mesma forma, outros parâmetros de ventilação mecânica previamente selecionados instituídos nas primeiras 24 horas de protocolo não se relacionaram com a capacidade vital, como a PEEP, o volume corrente ajustado pelo peso corporal predito e a pressão de platô.

Estes dados sugerem que a capacidade vital forçada dos pacientes sobreviventes de UTI é influenciada pela forma como a ventilação mecânica é ajustada precocemente na SDRA. Além disso, nossos dados sugerem que o uso de pressões de distensão menores nas primeiras 24 horas foi relacionado com uma maior capacidade vital forçada nos pacientes sobreviventes mesmo considerando a estratégia ventilatória do nosso estudo em que todos os pacientes foram ventilados

de forma protetora, tendo como alvo respeitar o limite de volume corrente de 6 mL/kg de peso corporal predito e a pressão de platô  $\leq$  a 30 cmH<sub>2</sub>O.

A pressão de distensão já havia sido identificada como importante fator relacionado com a mortalidade de pacientes com SDRA em análise “*post hoc*” de estudo randomizado e controlado comparando uma estratégia ventilatória protetora, que incluía recrutamento alveolar e ajuste da PEEP, com estratégia convencional utilizada na época que aceitava a aplicação de volumes correntes elevados.<sup>35</sup> Recentemente, Amato e colaboradores<sup>97</sup> ao avaliarem dados individuais de pacientes incluídos em nove estudos randomizados e controlados identificaram que a pressão de distensão foi a principal variável associada à sobrevida de pacientes com SDRA.

Conforme discutido pelos autores,<sup>97</sup> esta capacidade protetora da pressão de distensão possivelmente deve-se ao fato que a variação de pressão entre as fases inspiratória e expiratória normaliza o volume corrente não apenas para o peso corporal predito mas também para o tamanho funcional do pulmão, diretamente relacionado com a complacência do sistema respiratório. Nosso estudo sugere que mesmo num contexto em que se utiliza baixo volume corrente e limita-se a pressão de platô, a pressão de distensão também deve ser ajustada, sob o risco de comprometimento funcional dos pacientes sobreviventes, particularmente naqueles com SDRA moderada ou grave.

Na literatura, de que temos conhecimento, somente um estudo relacionou a função pulmonar com os parâmetros da ventilação mecânica de pacientes com SDRA. Burnham e associados, em estudo prospectivo observacional em que 47 pacientes com SDRA moderada a grave foram ventilados de acordo com a proposta do estudo ARMA,<sup>40</sup> encontraram que a CPT e a CVF seis meses após a SDRA estavam correlacionadas com a exposição à pressão de platô durante a ventilação mecânica.<sup>66</sup> Os autores não encontraram relação entre o comprometimento funcional e o volume corrente utilizado, e a pressão de distensão não foi analisada neste estudo.

Chama a atenção em nossos dados o fato da complacência medida anteriormente ao início do protocolo não estar relacionada aos desfechos avaliados. Nosso estudo, entretanto, difere pelo fato de um grupo de pacientes ter sofrido uma intervenção com potencial de modificar a complacência nas primeiras 24 horas de tratamento, fazendo com que a complacência pós intervenção e não a complacência prévia, fossem determinantes para o desfecho. Nosso estudo, em linha com estudos prévios, não indicou relação entre o volume corrente utilizado na ventilação e a ocorrência de disfunção pulmonar. Acreditamos que esta interpretação somente é válida considerando o volume corrente utilizado no estudo, de 6 mL/kg de PCP, não sendo possível avaliar se a utilização de volume corrente superior a este valor não seria deletéria.

A redução da complacência pulmonar é a principal hipótese para a redução da capacidade vital forçada nos pacientes sobreviventes da SDRA e pode estar relacionada com fibroproliferação e fibrose presente na SDRA. Em pacientes que não sobreviveram à SDRA e foram submetidos à necropsia, alterações fibroproliferativas estiveram presentes em 54% dos pacientes com SDRA com menos de 1 semana de evolução e em 100% dos pacientes com mais de 3 semanas de SDRA.<sup>7</sup>

Em 100 pacientes com SDRA submetidos a biópsia pulmonar a céu aberto após sete dias do início da SDRA, ventilação com volume corrente médio de 7,8 mL/kg de PCP e pressão de platô média de 32 cmH<sub>2</sub>O, 45% das biópsias apresentavam achado de fibrose pulmonar.<sup>98</sup> O achado de fibroproliferação na SDRA correlaciona-se com a presença de marcadores como o pró-colágeno tipo III e associa-se com o prognóstico dos pacientes.<sup>99</sup> Considerando os pacientes sobreviventes da SDRA, a presença de reticulado intersticial em tomografias de tórax também mostrou relação com o tempo de ventilação mecânica de pacientes com SDRA.<sup>73</sup>

Não é possível concluir, entretanto, que há uma relação de causalidade entre a pressão de distensão e a redução da capacidade vital forçada observada em nosso estudo, já que outros fatores não incluídos entre as variáveis analisadas como de risco para a redução da capacidade vital forçada poderiam ao mesmo tempo

estarem relacionados com o aumento da pressão de distensão e com a redução da capacidade vital forçada.

Um dos fatores não avaliados diretamente que poderiam influenciar a capacidade pulmonar em sobreviventes de doenças críticas é a fraqueza muscular adquirida na UTI. Embora nenhum estudo até o momento tenha avaliado diretamente a relação entre fraqueza muscular adquirida na UTI e a função pulmonar destes pacientes no longo prazo, estudo observacional com pacientes apresentando fraqueza muscular combinada (inspiratória e expiratória) sem doença no parênquima pulmonar mostrou redução da capacidade vital forçada e da capacidade pulmonar total.<sup>100</sup> Não acreditamos, entretanto, que este seja o caso em relação a nossos resultados, já que os dados dos pacientes com fraqueza muscular combinada demonstraram que, neste grupo, além da redução da capacidade vital e da capacidade pulmonar total, observa-se aumento médio de aproximadamente 30% do volume residual em relação ao predito, fato que não observamos na nossa amostra.<sup>100</sup> Também não é claro na literatura se uma fraqueza muscular difusa, tão frequentemente observada durante a internação hospitalar, persiste mesmo após seis meses da internação, reduzindo de forma significativa a força muscular respiratória. Estudos que utilizaram um escore de força muscular (MRC) para avaliar pacientes com SDRA após seis meses do diagnóstico indicam uma prevalência baixa de redução de força muscular difusa.<sup>86,85</sup>

Outro fator que poderia interferir na capacidade vital forçada seria a presença de doença pulmonar obstrutiva que, ao reduzir o volume expiratório forçado no primeiro segundo e aumentar o volume residual, reduziria a capacidade vital. Neste caso, a pressão de distensão mais alta não seria um determinante da CVF, mas simplesmente selecionaria pacientes sem enfisema pulmonar. Acreditamos que esta possibilidade seja pouco provável já que pacientes com DPOC foram um dos critérios de exclusão do protocolo e a relação  $VEF_1/CVF$  dos pacientes do estudo era normal assim como o volume residual.

A redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono é a alteração da função pulmonar mais frequentemente observada em pacientes com SDRA.<sup>64,63</sup> Em nosso estudo, além da pressão de distensão, também o escore de gravidade

clínica medido na entrada do paciente no protocolo foram relacionados com sua redução.

A capacidade de difusão também pode ter sido influenciada por fatores não medidos neste estudo. Além da força muscular, a concentração de hemoglobina pode ser um fator de influência e estar presente em alguns pacientes, especialmente nos primeiros meses após a alta hospitalar.<sup>103</sup> Em nosso estudo, assim como em estudos anteriores publicados,<sup>64</sup> não estava prevista correção da DLco pela hemoglobina. Acreditamos, entretanto, que esta interferência seja pouco provável, já que em estudos prévios o escore APACHE II não correlacionou-se com a ocorrência de anemia após 6 meses da internação na UTI em um grupo de pacientes com necessidade de ventilação mecânica por mais de 24 horas e presença de anemia na alta hospitalar.<sup>103</sup> Entre os componentes relacionados com a capacidade de difusão, o volume alveolar parece ser o principal fator que influenciou a capacidade de difusão já que, quando corrigimos a capacidade de difusão pelo volume alveolar, não encontramos a mesma relação com o APACHE II e com a pressão de distensão.

Estudos prévios mostram a relação entre alterações da função pulmonar e alterações de parênquima pulmonar na tomografia de tórax em pacientes sobreviventes da SDRA, indicando que alterações reticulares e em vidro fosco relacionam-se inversamente com a capacidade vital forçada e a capacidade pulmonar total.<sup>73, 66</sup> Assim, optamos por realizar tomografias de tórax com cortes finos no seguimento dos pacientes, para que pudessem fornecer informações que apoiassem a interpretação dos achados funcionais. Em poucos casos foi observada fibrose pulmonar evidente, algo esperado já que todos os pacientes foram ventilados de forma protetora. Optamos por limitar a três estudos tomográficos o seguimento dos pacientes, com o objetivo de permanecermos abaixo da recomendação de exposição anual máxima sugerida pela Sociedade de Física Médica, que considera uma exposição abaixo de 50-100 mSv o risco de efeito à saúde é muito baixo ou inexistente.<sup>102</sup> Nosso estudo foi o primeiro que temos conhecimento a avaliar parâmetros quantitativos na tomografia de tórax e sua relação com a função pulmonar em sobreviventes da SDRA.

Realizamos uma análise quantitativa ao invés de uma análise qualitativa da tomografia de tórax por diversas razões. Inicialmente pelo ineditismo desta análise em pacientes sobreviventes da SDRA. Depois, pela hipótese que alterações observadas na fase aguda da SDRA poderiam também ser identificadas nos sobreviventes, especialmente um mês após a instalação do quadro agudo. Sabe-se que o peso pulmonar na fase aguda da SDRA pode duplicar ou triplicar e este peso pulmonar aumentado associa-se com um aumento da densidade pulmonar e redução do conteúdo de gás ao longo do eixo esternovertebral.<sup>75</sup> O volume pulmonar total tende a se reduzir. Também acreditamos que, ao avaliar pacientes em um protocolo em que todos eram ventilados com uma estratégia protetora, os achados tomográficos seriam menos pronunciados, e a análise quantitativa poderia aumentar a capacidade de discriminação para identificar pequenas diferenças entre os casos.

Nossos achados revelaram uma melhora temporal de parâmetros quantitativos da tomografia de tórax como o volume pulmonar total, o peso pulmonar total e a densidade pulmonar média. Como observado nos estudos que avaliavam escores de alteração reticular e vidro fosco,<sup>66,73</sup> há correlação entre parâmetros quantitativos da tomografia de tórax após seis meses da SDRA e a capacidade vital forçada tanto em relação ao valor medido como em relação ao valor predito. Embora tenha havido redução do peso pulmonar entre a tomografia após um mês e seis meses após a SDRA, não houve relação entre o peso pulmonar total e a capacidade vital forçada sugerindo que o peso pulmonar pode estar mais relacionado com o edema pulmonar agudo da SDRA e não com as disfunções respiratórias de longo prazo. De fato, em estudo que avaliou a tomografia quantitativa de tórax em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, o peso pulmonar não relacionou-se com a gravidade da fibrose, sugerindo que a ocorrência de fibrose pulmonar não relaciona-se com o aumento do peso do pulmão.<sup>105</sup> Não houve relação entre parâmetros quantitativos da tomografia de tórax e a capacidade de difusão.

Não foi possível identificar um parâmetro ventilatório associado significativamente com alterações quantitativas na tomografia computadorizada realizada após um e dois meses da SDRA. Acreditamos que fatores como o edema



pulmonar decorrente do quadro agudo da SDRA possam ter influenciado os valores obtidos na análise quantitativa das tomografias realizadas nestes dois momentos, confundindo a avaliação.

Após 6 meses, a pressão de distensão relacionou-se diretamente com a densidade pulmonar média e a porcentagem de volume pulmonar não aerado e pobremente aerado e inversamente com a relação ar/tecido de volume pulmonar, sugerindo que há base anatômica para a alteração funcional observada após 6 meses de seguimento. Previamente, Burnham e colaboradores<sup>106</sup> identificaram que a pressão de platô e a PEEP relacionaram-se diretamente com a presença de reticulado e a complacência respiratória relacionava-se inversamente com a presença de reticulado 14 dias após a SDRA. Como a pressão de distensão neste estudo não foi avaliada como fator de risco, a pressão de platô e a complacência respiratória estática indicam provavelmente que a gravidade da SDRA neste caso foi determinante para a presença de reticulado após 14 dias. Em nosso estudo, um grupo de pacientes realizou manobra de recrutamento alveolar que potencialmente alterou a complacência pulmonar, reduzindo a influência desta complacência prévia à randomização. O fato da pressão de distensão e não o volume corrente após 24 horas estar relacionado com os desfechos tomográficos, indica que foi a complacência respiratória após as intervenções ventilatórias que de fato relacionou-se com a tomografia de tórax.

Não é possível descartar, entretanto, que fatores confundidores possam ter influenciado na análise. Entre eles, a pressão de distensão pode ter sido um fator que ao invés de determinar a alteração tomográfica, simplesmente selecionou pacientes com mais ou menos alteração para cada um dos lados. Chama a atenção entre os resultados o elevado percentual de tecido pulmonar hiperaerado juntamente com tecido normalmente aerado após seis meses da SDRA, indicando que poderia haver uma influência de tecido pulmonar enfisematoso no resultado. Entendemos que esta possibilidade seja pouco provável, já que creditamos este achado ao uso de cortes finos na análise quantitativa, o que poderia superestimar a ocorrência de volume de pulmão hiperaerado. Estudo prévio de pacientes normais (grupo controle) submetidos a tomografia com 2 mm de espessura mostrou que aproximadamente

30% do volume pulmonar era composto de tecido pulmonar hiperaerado.<sup>107</sup> Também, pacientes com DPOC foram excluídos do estudo e a relação  $VEF_1/CVF$  e o volume residual dos pacientes estudados foi normal.

Em relação à comparação entre os grupos OLA e ARDSnet considerando a função pulmonar e a tomografia de tórax, também houve diferença somente em relação à capacidade pulmonar total, avaliada seis meses após a SDRA, diferença que não foi mantida quando foi avaliada a CPT em relação ao valor predito. Acreditamos que em relação aos grupos de tratamento não houve poder suficiente dos dados para indicar uma diferença estatisticamente significativa. Também acreditamos que os grupos não estavam balanceados, já que, embora a randomização tenha sido feita por centro, o subgrupo de pacientes sobreviventes não sofreu processo de randomização, de forma que pacientes mais graves podem ter sobrevivido mais em um dos grupos, desbalanceado a análise. De fato, sobreviventes do grupo OLA apresentavam reduzida complacência pulmonar pré-randomização, e, portanto, eram mais graves, do que os pacientes do grupo ARDSnet.

Indivíduos com redução da capacidade vital forçada apresentam mais sintomas respiratórios. Entretanto, mesmo pacientes assintomáticos tem mais risco de pior prognóstico. A capacidade vital baixa também pode ser uma causa subapreciada de limitação funcional. Comparado com pacientes com função pulmonar normal, pacientes com alteração restritiva são mais prováveis a serem incapazes de caminhar 400 metros, levantar 5 kg, necessitam de mais ajuda em atividades diárias e registram menor nível de saúde.<sup>106</sup>

Após seis meses de seguimento, os domínios aspectos físicos e dor foram numericamente inferiores ao da população geral, resultado melhor que achados prévios da literatura.<sup>64,109</sup> Quando correlacionada com variáveis independentes selecionadas, a pressão de distensão relacionou-se inversamente com o domínio saúde geral do questionário de qualidade de vida SF-36, sugerindo possível impacto da ventilação mecânica na qualidade de vida após a SDRA. De fato, estudos anteriores já demonstraram relação entre achados tomográficos pós SDRA e

domínios do questionário de qualidade de vida como capacidade funcional e aspectos físicos.<sup>66</sup>

A realização do teste de caminhada de seis minutos enfrentou o problema da perda de pacientes no seguimento, que neste caso específico foi agravada por dificuldades de mobilidade e dores em membros inferiores, comuns em pacientes sobreviventes de internações prolongadas na UTI. Nenhum critério relacionado com a gravidade da SDRA ou com a ventilação mecânica relacionou-se com a distância caminhada em 6 minutos. Este fato pode estar relacionado com a perda de poder da amostra e outros fatores que podem relacionar-se com o teste, como a força muscular de membros inferiores. De fato, ao avaliarmos adicionalmente o tempo de internação na UTI e o tempo de internação hospitalar como fatores associados à distância caminhada em seis minutos, encontramos uma relação com o tempo de internação hospitalar. Estudos prévios reforçam esta hipótese, sugerindo que o tempo de imobilização é um fator determinante em variáveis relacionadas com a força muscular até 24 meses após a SDRA.<sup>86</sup> Chama a atenção em nosso estudo o achado de uma diferença numérica clinicamente significativa<sup>108</sup> porém não estatisticamente significativa na distância caminhada em seis minutos dos pacientes incluídos no grupo OLA versus ARDSnet que deve ser confirmada em futuros estudos.

A comparação funcional de sobreviventes da SDRA entre grupos de pacientes provenientes de estudos randomizados permanece um imenso desafio. Entre as maiores dificuldades, temos que o grupo de pacientes sobreviventes representa sempre um subgrupo dos pacientes randomizados nos estudos clínicos com alto risco de viés de seleção. Também a perda de seguimento de parte dos sobreviventes pode associar-se com iniquidade entre os grupos, além de reduzir o poder da análise, uma vez que a amostra avaliada geralmente é representada por uma amostra de conveniência.

Apresentamos uma perda no seguimento dos pacientes, sendo que em termos de função pulmonar esta perda chegou a 31,8% dos sobreviventes após seis meses de seguimento. Esta perda é semelhante à perda observada em outros estudos de seguimento de sobreviventes da SDRA,<sup>64,60</sup> e comparando parâmetros

demográficos como idade, escore APACHE II e complacência pulmonar não havia diferença entre o grupo que perdeu o seguimento e o grupo que manteve a avaliação da função pulmonar até seis meses da randomização.

Outra limitação do estudo, também comum aos estudos com pacientes sobreviventes, é o desconhecimento da condição prévia funcional dos casos. Entre as medidas adotadas para reduzir esta possibilidade, foram excluídos pacientes com alterações respiratórias prévias, e, em termos de comparação entre os grupos, a avaliação de pacientes tabagistas e não tabagistas não mostrou diferença.

Nosso estudo foi unicêntrico e resultado da avaliação de pacientes incluídos em estudo randomizado com dois grupos de tratamento distintos, o que sugere cautela ao generalizar o resultado para o contexto de pacientes tratados com outras formas de estratégia ventilatória. Finalmente, como em todo estudo observacional, é possível que outros fatores não medidos na análise possam relacionar-se aos desfechos observados.

Concluindo, nossos dados indicam que a ventilação mecânica exerce influência sobre alterações funcionais respiratórias em pacientes sobreviventes da SDRA. Em um contexto de pacientes ventilados tanto com estratégia ARDSnet como estratégia dirigida a manter abertas unidades alveolares colapsadas, a pressão de distensão utilizada nas primeiras 24 horas do tratamento exerceu efeito independente sobre a redução funcional em pacientes com SDRA após ajuste para outras variáveis selecionadas. Também houve uma correlação entre a pressão de distensão e alterações tomográficas quantitativas e a qualidade de vida de pacientes sobreviventes da SDRA após seis meses de avaliação. Novos estudos devem explorar a diferença funcional entre estratégias de ventilação mecânica.

## 7. CONCLUSÃO

Identificamos que o valor da pressão de distensão medida após 24 horas de randomização se relacionou de forma independente e inversa com a capacidade vital forçada após 1, 2 e 6 meses da SDRA e com a capacidade de difusão do CO após 2 meses da SDRA. O valor da PEEP após 24 horas do protocolo relacionou-se de forma independente e direta com a capacidade de difusão do CO na avaliação de 1 mês. O escore APACHE II medido 24 horas antes da randomização relacionou-se de forma independente e inversa com a capacidade de difusão do CO após 1 e 2 meses da randomização. O valor da capacidade pulmonar total após 6 meses da randomização foi significativamente maior no grupo OLA que no grupo ARDSnet.

Pacientes sobreviventes da SDRA apresentaram aumento de volume pulmonar total e relação do volume ar/tecido, bem como redução de peso pulmonar total, densidade pulmonar média, porcentagem de volume de pulmão não aerado ou pobremente aerado e porcentagem de massa pulmonar não aerada ou pobremente aerada após 6 meses em relação à avaliação após 1 mês. Houve variação significativa entre 2 e 6 meses para as variáveis densidade pulmonar média, peso pulmonar total e porcentagem de volume de pulmão não aerado ou pobremente aerado.

A pressão de distensão após 24 horas da randomização relacionou-se inversamente na avaliação de 6 meses com a densidade pulmonar média e com a porcentagem de volume pulmonar não aerado ou pobremente aerado e diretamente com a relação de volume ar/tecido. O peso pulmonar total relacionou-se inversamente com o volume corrente ajustado após 24 horas da randomização e com a relação P/F obtida através da gasometria de qualificação obtida antes da randomização.

A distância caminhada em 6 minutos relacionou-se inversamente com o tempo de internação hospitalar.

Foi observada relação inversa significativa entre o domínio “estado geral de saúde” do questionário de qualidade de vida SF-36 e a pressão de distensão após 24 horas da randomização.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petty TL. The acute respiratory distress syndrome. Historic perspective. *Chest*. 1994 Mar;105(3 Suppl):44S–47S.
2. Petty TL. In the cards was ARDS: how we discovered the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):602–3.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319–23.
4. Capelozzi VL. What have anatomic and pathologic studies taught us about acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2008 Feb;14(1):56–63.
5. Rocco PRM, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anestesiol*. 2009 Dec;75(12):730–40.
6. Keshari RS, Silasi-Mansat R, Zhu H, Popescu NI, Peer G, Chaaban H, et al. Acute lung injury and fibrosis in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014 Feb;50(2):439–50.
7. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez J-M, Aramburu J-A, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013 Jul;1(5):395–401.
8. Rocco PR, Negri EM, Kurtz PM, Vasconcellos FP, Silva GH, Capelozzi VL, et al. Lung tissue mechanics and extracellular matrix remodeling in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 15;164(6):1067–71.
9. Liebler JM, Qu Z, Buckner B, Powers MR, Rosenbaum JT. Fibroproliferation and mast cells in the acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 1998 Oct;53(10):823–9.
10. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1999 Feb;27(2):304–12.
11. Rocco PRM, Souza AB, Faffe DS, Pássaro CP, Santos FB, Negri EM, et al. Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 15;168(6):677–84.
12. Armstrong L, Thickett DR, Mansell JP, Ionescu M, Hoyle E, Billingham RC, et al. Changes in collagen turnover in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Dec;160(6):1910–5.

13. Fukuda Y, Ferrans VJ, Schoenberger CI, Rennard SI, Crystal RG. Patterns of pulmonary structural remodeling after experimental paraquat toxicity. The morphogenesis of intraalveolar fibrosis. *Am J Pathol*. 1985 Mar;118(3):452–75.
14. Dos Santos CC, Slutsky AS. Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2000 May;26(5):638–42.
15. Dos Santos CC. Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2008 May;34(4):619–30.
16. Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McAnulty RJ, et al. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov;162(5):1783–8.
17. Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, Hudson LD. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med*. 1995 Jan 1;122(1):17–23.
18. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818–24.
19. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome<subtitle>The Berlin Definition</subtitle><alt-title>The Berlin Definition of ARDS</alt-title>. *JAMA*. 2012 May 21;307(23):1.
20. Barbas CS V, Isola AM, Caser EB. What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition? *Curr Opin Crit Care*. 2014 Feb;20(1):10–6.
21. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, Blanch L, Belda J, et al. A universal definition of ARDS: the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio under a standard ventilatory setting--a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(4):583–92.
22. Costa EL V, Amato MBP. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Curr Opin Crit Care*. 2013 Feb;19(1):16–23.
23. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1685–93.



24. Mikkelsen ME, Shah C V, Meyer NJ, Gaieski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock*. 2013 Nov;40(5):375–81.
25. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011 Dec;37(12):1932–41.
26. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata C V, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 1;183(1):59–66.
27. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(4):462–70.
28. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci M de OP, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1651–9.
29. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013 Apr 4;17(2):R63.
30. Franca SA, Toufen C, Hovnanian ALD, Albuquerque ALP, Borges ER, Pizzo VRP, et al. The epidemiology of acute respiratory failure in hospitalized patients: a Brazilian prospective cohort study. *J Crit Care*. 2011 Jun;26(3):330.e1–8.
31. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1990 Jan;16(6):372–7.
32. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med*. 1994 Oct;22(10):1568–78.
33. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*. 1986 Aug 15;256(7):881–6.

34. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino G de P, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):1835–46.
35. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Feb 5;338(6):347–54.
36. Villar J, Kacmarek RM, 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. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1311–8.
37. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec;158(6):1831–8.
38. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999 Aug;27(8):1492–8.
39. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder R V, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med*. 1998 Feb 5;338(6):355–61.
40. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301–8.
41. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):327–36.
42. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 2003 Nov;31(11):2592–7.
43. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute

- respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):646–55.
44. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):637–45.
  45. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865–73.
  46. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med*. 2000 Jul;26(7):857–69.
  47. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 May;149(5):1327–34.
  48. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 Jul 7;282(1):54–61.
  49. Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med*. 1999 Nov;25(11):1297–301.
  50. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul 1;164(1):131–40.
  51. Foti G, Cereda M, Sparacino ME, De Marchi L, Villa F, Pesenti A. Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med*. 2000 May;26(5):501–7.
  52. Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC. The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and “optimal” positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 1999 Sep;27(9):1946–52.
  53. Duggan M, McCaul CL, McNamara PJ, Engelberts D, Ackerley C, Kavanagh BP. Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jun 15;167(12):1633–40.

54. Niskanen M, Kari A, Halonen P. Five-year survival after intensive care--comparison of 12,180 patients with the general population. Finnish ICU Study Group. *Crit Care Med*. 1996 Dec;24(12):1962–7.
55. Wunsch H, Guerra C, Barnato AE, Angus DC, Li G, Linde-Zwirble WT. Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):849–56.
56. Brinkman S, de Jonge E, Abu-Hanna A, Arbous MS, de Lange DW, de Keizer NF. Mortality after hospital discharge in ICU patients. *Crit Care Med [Internet]*. 2013 May [cited 2015 Feb 6];41(5):1229–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591209>
57. Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2010 Dec;38(12):2386–400.
58. Orwelius L, Nordlund A, Nordlund P, Simonsson E, Bäckman C, Samuelsson A, et al. Pre-existing disease: the most important factor for health related quality of life long-term after critical illness: a prospective, longitudinal, multicentre trial. *Crit Care*. 2010 Jan;14(2):R67.
59. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, Griffin MF, Linde-Zwirble WT, Dremsizov TT, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May;163(6):1389–94.
60. Chiumello D, Taccone P, Berto V, Marino A, Migliara G, Lazzarini M, et al. Long-term outcomes in survivors of acute respiratory distress syndrome ventilated in supine or prone position. *Intensive Care Med*. 2012 Feb;38(2):221–9.
61. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Jan;344:e2124.
62. McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jul;150(1):90–4.
63. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 1;174(5):538–44.
64. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Feb 20;348(8):683–93.

65. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011 Apr 7;364(14):1293–304.
66. Burnham EL, Hyzy RC, Paine R, Coley C, Kelly AM, Quint LE, et al. Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. *Crit Care Med*. 2013 Mar;41(2):445–56.
67. Luyt C-E, Combes A, Becquemin M-H, Beigelman-Aubry C, Hatem S, Brun A-L, et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A (H1N1)-associated severe acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 2012 Feb 23;142(3):583–92.
68. Toufen C, Costa EL V, Hirota AS, Li HY, Amato MBP, Carvalho CRR. Follow-up after acute respiratory distress syndrome caused by influenza a (H1N1) virus infection. *Clinics*. 2011 Jan;66(6):933–7.
69. Lung diffusion capacity and quality of life 6 months after discharge from the ICU among survivors of acute respiratory distress syndrome due to influenza A H1N1 [Internet]. *Med Intensiva*. [cited 2014 Jan 24]. Available from: <http://www.medintensiva.org/en/lung-diffusion-capacity-quality-life/articulo/S2173572712000288/>
70. Neff TA, Stocker R, Frey H-R, Stein S, Russi EW. Long-term assessment of lung function in survivors of severe ARDS. *Chest*. 2003 Mar;123(3):845–53.
71. Dellinger RP, Trzeciak SW, Criner GJ, Zimmerman JL, Taylor RW, Usansky H, et al. Association between inhaled nitric oxide treatment and long-term pulmonary function in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2012 Mar 2;16(2):R36.
72. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, et al. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology*. 2006 Jan;238(1):321–9.
73. Desai SR, Wells AU, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology*. 1999 Jan;210(1):29–35.
74. Ichikado K, Muranaka H, Gushima Y, Kotani T, Nader HM, Fujimoto K, et al. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. *BMJ Open*. 2012 Jan;2(2):e000545.
75. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 1;164(9):1701–11.

76. Joynt GM, Antonio GE, Lam P, Wong KT, Li T, Gomersall CD, et al. Late-stage adult respiratory distress syndrome caused by severe acute respiratory syndrome: abnormal findings at thin-section CT. *Radiology*. 2004 Feb;230(2):339–46.
77. Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR, Hudson LD, Steinberg KP. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA*. 1999 Jan 27;281(4):354–60.
78. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 15;171(4):340–7.
79. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jun 15;185(12):1307–15.
80. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1306–16.
81. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, Hopkins RO, Girard TD, Ely EW. Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: assessing the magnitude of the problem. *Crit Care*. 2007 Jan;11(1):R27.
82. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest*. 2007 May;131(5):1541–9.
83. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):63–8.
84. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008 Jan;12(6):238.
85. Needham DM, Wozniak AW, Hough CL, Morris PE, Dinglas VD, Jackson JC, et al. Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 May 15;189(10):1214–24.
86. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med*. 2014 Apr;42(4):849–59.
87. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Supl 3).

88. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Aug;33(4):397–406.
89. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999 Jun;32(6):729–37.
90. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999 Jun;32(6):703–17.
91. Carvalho AR, Spieth PM, Pelosi P, Beda A, Lopes AJ, Neykova B, et al. Pressure support ventilation and biphasic positive airway pressure improve oxygenation by redistribution of pulmonary blood flow. *Anesth Analg*. 2009 Sep;109(3):856–65.
92. Busse N, Erwin W, Pan T. Evaluation of a semiautomated lung mass calculation technique for internal dosimetry applications. *Med Phys*. 2013 Dec;40(12):122503.
93. Ciconelli R, Ferraz M, Santos W, Meinão I. Tradução para língua portuguesa do questionário de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Rev Bras Reum*. 1999;39(3):145–50.
94. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.
95. Soares MR, Pereira CA de C. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 37(5):576–83.
96. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najar AL, Anjos LA dos, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol. Associação Brasileira de Saúde Coletiva*; 2013 Dec;16(4):889–97.
97. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747–55.
98. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2007 Mar;35(3):755–62.
99. Forel J-M, Guervilly C, Hraiech S, Voillet F, Thomas G, Somma C, et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med*. 2014 Oct 30;41(1):1–11.

100. Hart N, Cramer D, Ward SP, Nickol AH, Moxham J, Polkey MI, et al. Effect of pattern and severity of respiratory muscle weakness on carbon monoxide gas transfer and lung volumes. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):996–1002.
101. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med*. 2009 Jun;37(6):1906–12.
102. McCollough CH, Guimarães L, Fletcher JG. In defense of body CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jul;193(1):28–39.
103. Coxson HO, Hogg JC, Mayo JR, Behzad H, Whittall KP, Schwartz DA, et al. Quantification of idiopathic pulmonary fibrosis using computed tomography and histology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 May;155(5):1649–56.
104. Burnham EL, Hyzy RC, Paine R, Kelly AM, Quint LE, Lynch D, et al. Detection of fibroproliferation by chest high-resolution CT scan in resolving ARDS. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1196–204.
105. Camilo GB, Carvalho ARS, Machado DC, Mogami R, Kasuki L, Gadelha MR, et al. Correlations between forced oscillation technique parameters and pulmonary densitometry values in patients with acromegaly. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui médicas e biológicas / Soc Bras Biofísica*. [et al]. 2015 Oct;48(10):877–85.
106. Godfrey MS, Jankowich MD. The Vital Capacity is Vital: Epidemiology and Clinical Significance of the Restrictive Spirometry Pattern. *Chest*. 2015 Sep 10;
107. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Colantuoni E, Wozniak AW, Rice TW, et al. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ*. 2013 Jan;346:f1532.
108. Chan KS, Pfoh ER, Denehy L, Elliott D, Holland AE, Dinglas VD, et al. Construct validity and minimal important difference of 6-minute walk distance in survivors of acute respiratory failure. *Chest*. 2015 May;147(5):1316–26.



## APÊNDICES

Os arquivos em apêndice estão incluídos em CD distribuído juntamente com a tese.

Segue abaixo os arquivos contidos no apêndice.

APÊNDICE A – Protocolo detalhando os procedimentos do estudo randomizado controlado comparando estratégia de ventilação mecânica “ARDSnet” com estratégia de ventilação mecânica “Open Lung Approach”.

APÊNDICE B – Gráficos da evolução da função pulmonar em seis meses.

APÊNDICE C – Gráficos da regressão linear simples.

APÊNDICE D – Banco de dados do estudo.

APÊNDICE E – “Script” utilizado para a realização da análise realizada em estatística R.

APÊNDICE F – “Script” utilizado para a realização da análise realizada em estatística R para o teste de Friedman e de comparações múltiplas.

APÊNDICE G – Estudo submetido para publicação.