

Maria Aparecida Miyuki Nakamura

**Titulação da PEEP rápida *versus* lenta guiadas por tomografia
de impedância elétrica em pacientes hipoxêmicos no
pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca: estudo clínico
randomizado**

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. Marcelo Britto
Passos Amato

São Paulo

2018

Maria Aparecida Miyuki Nakamura

**Titulação da PEEP rápida *versus* lenta guiadas por tomografia
de impedância elétrica em pacientes hipoxêmicos no
pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca: estudo clínico
randomizado**

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. Marcelo Britto
Passos Amato

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nakamura, Maria Aparecida Miyuki
Titulação da PEEP rápida versus lenta guiadas por
tomografia de impedância elétrica em pacientes
hipoxêmicos no pós-operatório imediato de cirurgia
cardíaca : estudo clínico randomizado / Maria
Aparecida Miyuki Nakamura. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Respiração com pressão positiva
2.Mecânica respiratória 3.Impedância elétrica
4.Tomografia 5.Procedimentos cirúrgicos cardíacos
6.Respiração artificial 7.Insuficiência respiratória
8.Tomografia de impedância elétrica

USP/FM/DBD-035/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

AGRADECIMENTOS

“Foram muitas tempestades nessa jornada, mas mar calmo nunca fez marujo bom”

À minha mãe em especial, que sempre me incentivou.

À minha família pela compreensão, e apoio em todos os sentidos. Em especial, à minha família paulistana que me acolheu e apoiou no meu dia-a-dia.

Aos amigos de tantas jornadas.... lá se vão mais 5 anos juntos na nossa conta de muitos, rindo e chorando, criando métodos e discutindo, seja qual a melhor estratégia de ventilação mecânica, ou a melhor cerveja – na nossa roda de conversa, tudo tem o mesmo peso, e o P é sempre significativo. Você são muitos, mas vou citar os representantes das tribos: Dri Ribeiro, Eli Yoshimastu, Marcia Volpe, Liria Okay, Fabio Fernandes e Gabriel Alves.

Aos amigos pós-graduandos por todos os protocolos, pizzas e sujinhos madrugada adentro, uber compartilhados, noites em claro estudando no Mecom, crises de ansiedade antes das apresentações, e por todas as conversas em espanhol depois da meia noite: Cajito, Meyson, Fátima, Nadja e Sergio, soy muy agradecida por la amistad de ustedes!

Ao pessoal do Incor, pelo apoio e amizade nesses anos de coleta de dados: Andressa, Sassá, Maria Ignez, Jason, Amanda, Naty e, em especial, ao Rafa, por todo apoio.

À família LIM 09, pela oportunidade de aprender e conviver com pessoas incríveis. Muito obrigada a todos que passaram, a todos que chegaram e a todos que sempre estarão! Somos tão família que tem até pedido de divórcio de amizade.

Ao Dr Carlos Carvalho pela oportunidade e pela postura como chefe.

Edu e Mauro vocês são incríveis, amo vocês!

E em especial, ao meu “chefito” querido! Ser humano maravilhoso, de uma genialidade imensurável. Marcelo Amato, obrigada pela oportunidade, por tudo – por enquanto... (spoiling da nova temporada?)

Esta pesquisa recebeu subsídio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo através da modalidade Bolsa de Doutorado: Processo nº 2013/22910-9.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta 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

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas, símbolos e siglas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo Primário.....	3
2.2 Objetivos Secundários	3
3 MÉTODOS	4
3.1 Aspectos Éticos.....	4
3.2 Local do Estudo	4
3.3 Desenho do estudo.....	4
3.4 Pacientes	5
3.4.1 Critérios de Inclusão	5
3.4.2 Critérios de Exclusão	5
3.5 Recrutamento, triagem e inclusão.....	6
3.6 Protocolo	7
3.6.1 Grupo Controle	9
3.6.2 Grupo Titulação Rápida e Lenta	10
3.6.2.1 Critérios de segurança para realização da manobra de recrutamento	13
3.6.3 Ventilação mecânica durante as 4 horas de acompanhamento	14
3.7 Monitoração com TIE	14
3.8 Avaliação Gasométrica	16
3.9 Monitoração Hemodinâmica	16
3.10 Sedação e Bloqueio Neuromuscular.....	16
3.11 Variáveis	17

3.11.1 Desfecho primário.....	17
3.11.2 Desfechos secundários.....	18
3.11.3 Variáveis exploratórias.....	21
3.12 Procedimentos para análise de dados	22
3.13 Análise Estatística.....	22
4 RESULTADOS	25
4.1 Concordância entre Titulação Lenta e Titulação Rápida.....	27
4.2 Comparação dos parâmetros Hemodinâmicos entre as Manobras de Titulação da PEEP Lenta e Rápida.....	33
4.3 Efeito e estabilidade da PEEP titulada e comparação com grupo Controle	35
4.3.1 Parâmetros ventilatórios	35
4.3.2 Mecânica respiratória.....	37
4.3.3 Aeração e complacência estimados pela TIE	40
4.3.4 Oxigenação.....	44
4.3.5 Demais parâmetros ventilatórios e gasométricos	45
4.3.6 Parâmetros Hemodinâmicos.....	45
5 DISCUSSÃO	49
5.1 Titulação da PEEP	50
5.2 Efeito da PEEP	54
5.3 Limitações	59
6 CONCLUSÕES	60
7 REFERÊNCIAS	61
APÊNDICE A – Tomografia de Impedância Elétrica	

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma do estudo.....	9
Figura 2 - Tabela PEEP-FiO ₂ utilizada para ajuste de parâmetros ventilatórios no Grupo Controle.....	9
Figura 3 - Desenho esquemático da intervenção no grupo Titulação Rápida .	11
Figura 4 - Desenho esquemático da Manobra da Recrutamento Alveolar (MRA) nos grupos Titulação Rápida e Lenta	13
Figura 5 - Disposição da cinta de eletrodos da TIE na altura do 4º espaço intercostal	15
Figura 6 - Imagem da ventilação funcional com respectivas regiões de interesse e Pletismograma	21
Figura 7 - Diagrama de fluxo CONSORT deste estudo.....	25
Figura 8 - Gráfico de concordância de Bland e Altman para PEEP Titulada (cmH ₂ O) entre as manobras de Titulação Rápida e Titulação Lenta	27
Figura 9 - Gráfico de concordância de Bland e Altman para colapso recrutável estimado pela TIE (%) entre as manobras de Titulação Rápida e de Titulação Lenta	28
Figura 10 - Colapso recrutável estimado pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) - em % - durante as manobras de Titulação Rápida e Titulação Lenta	29
Figura 11 - Gráfico de concordância de métodos de Bland e Altman para Hiperdistensão estimada pela TIE (em %) entre as manobras de Titulação Rápida e Titulação Lenta	30
Figura 12 - Hiperdistensão estimada pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) - em % - durante as manobras de Titulação Rápida e Titulação Lenta	31
Figura 13 - Comparação da PaO ₂ /FiO ₂ entre os tempos basal e imediatamente após a primeira MRA.....	32
Figura 14 - Efeito residual: medidas de complacência na PEEP de 23cmH ₂ O	32

Figura 15 - Correlação entre a PEEP _{TIT} e o índice de massa corpórea (IMC)	33
Figura 16 - Menor Pressão Arterial Média (PAM) registrada durante as titulações Lenta e Rápida	34
Figura 17 - Dose média de noradrenalina (mcg/Kg/min) utilizada durante as titulações Lenta e Rápida	35
Figura 18 - Pressão Expiratória Positiva Final (PEEP), em cmH ₂ O, ajustada nos grupos Controle, Titulação Rápida e Titulação Lenta	36
Figura 19 - Complacência do sistema respiratório (em mL/cmH ₂ O/Kg do peso predito) no Tempo Basal, e após ajuste da PEEP (1Min, 15Min e 4Horas).....	38
Figura 20 - Pressão de distensão alveolar (em cmH ₂ O) nos grupos Controle, Titulação Rápida e Titulação Lenta, nos tempos basal, e após ajuste da PEEP (1Min, 15Min e 4Horas).....	39
Figura 21 - Impedância mínima (Z _{MIN}) das regiões não dependente (A) e dependente (B) nos grupos Titulação Rápida, Titulação Lenta e Controle, nos tempos basal, e após ajuste da PEEP (1Min, 15Min e 4Horas).....	41
Figura 22 - Complacência estimada pela TIE (CZ) das regiões não dependente (A) e dependente (B) nos grupos Titulação Rápida, Titulação Lenta e Controle, nos tempos Basal, 1Min, 15Min e 4Horas.....	43
Figura 23 - – Relação PaO ₂ /FiO ₂ (em mmHg) nos grupos Titulação Rápida, Titulação Lenta e Controle, nos tempos Basal, 1Min, 15Min e 4Horas	44

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Dados demográficos no momento basal.....	26
Tabela 2 - Dados Gasométricos e Fração de espaço morto ao longo das 4 horas	46
Tabela 3 - Dados Ventilatórios ao longo das 4 horas	47
Tabela 4 - Dados Hemodinâmicos e dose de Noradrenalina ao longo das 4 horas	48

Lista de Abreviaturas, símbolos e siglas

ANOVA	Análise de variância
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CEC	Circulação extracorpórea
C_Z	Complacência Z
ΔP	Pressão de distensão ou <i>driving pressure</i>
ΔZ	Variação de impedância
f	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
F_IO₂	Fração inspirado de oxigênio
HCO₃⁻¹	Níveis plasmáticos de bicarbonato
I:E	Relação entre os tempos inspiratório e expiratório
InCor-FMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LPIV	Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica
MRA	Manobra de recrutamento alveolar
P	Probabilidade de significância
PaCO₂	Pressão arterial de dióxido de carbono
PAM	Pressão arterial média
PaO₂	Pressão arterial de oxigênio
PaO₂/F_IO₂	Relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PEEP_{TIT}	Pressão positiva expiratória final titulada pela tomografia de impedância elétrica
pH	Potencial hidrogeniônico
PO	Pós-operatório
P-V	Pressão - volume
RM	Revascularização do miocárdio

SAPS III	Simplified acute physiology score III
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TIE	Tomografia de impedância elétrica
UA	Unidade arbitrária
UTI	Unidade de terapia intensiva
VC	Volume corrente
Vd/Vt	Fração de espaço morto
VE	Ventilação minuto
VM	Ventilação mecânica
vs	<i>Versus</i>
IMC	Índice de massa corpórea
cm	Centímetros
cmH₂O	Centímetros de água
irpm	Incursões respiratórias por minuto
Kg/m²	Quilogramas por metro quadrado
LPM	Litros por minuto
mcg/Kg/min	Microgramas por quilo por minuto
Min	Minuto
mL	Mililitros
mL/cmH₂O	Mililitros por centímetro de água
mL/cmH₂O/Kg do peso predito	Mililitros por centímetro de água por quilograma do peso predito
mmHg	Milímetros de mercúrio
Z_{MIN}	Impedância mínima

RESUMO

Nakamura, MAM. Titulação da PEEP rápida *versus* lenta guiadas por tomografia de impedância elétrica em pacientes hipoxêmicos no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca: estudo clínico randomizado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2018.

OBJETIVO: avaliar a concordância entre duas titulações decrementais de PEEP guiadas por tomografia de impedância elétrica (TIE): uma rápida, com tempo total inferior a 7 minutos, e uma lenta, com 40 minutos, e comparar os efeitos hemodinâmicos causado pelas duas titulações; e como objetivo secundário, comparar os efeitos fisiológicos da PEEP ótima escolhida pela TIE com a PEEP escolhida pela tabela PEEP-FiO₂ do ARDSNet, durante 4 horas de ventilação mecânica. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo clínico, randomizado, unicêntrico que incluiu pacientes hipoxêmicos no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. Os pacientes foram randomizados em 3 grupos: Titulação Rápida, Titulação Lenta ou Controle (tabela PEEP-FiO₂ do ARDSNet). Os grupos Titulação Rápida e Titulação Lenta foram submetidos a uma manobra de recrutamento alveolar, seguida de titulação da PEEP guiada pela TIE, da PEEP de 23 cmH₂O até a PEEP de 5 cmH₂O, em passos decrementais de 2 cmH₂O, com duas durações: 40 segundos na Titulação Rápida (< 7 minutos no total), ou 4 minutos na Titulação Lenta (40 minutos no total). A PEEP ótima (PEEP_{TIT}) foi definida como a menor PEEP com menos de 5% de colapso estimado pela TIE. No grupo Controle, a PEEP foi ajustada de acordo com a oxigenação baseado no protocolo ARDSNet. Todos os pacientes permaneceram em ventilação mecânica por 4 horas com a PEEP de acordo com seu grupo, e foram monitorados com TIE durante todo estudo. A comparação entre as manobras de Titulação Rápida e Lenta incluiu as seguintes variáveis: colapso recrutável e hiperdistensão estimados pela TIE, valor da PEEP_{TIT}, menor pressão arterial média e dose de noradrenalina durante as titulações. A comparação com o grupo controle incluiu: nível de PEEP, mecânica respiratória (complacência e *driving pressure*), colapso e hiperdistensão estimados pela TIE (associação entre o Z_{MIN} e a Complacência Z avaliados regionalmente), e oxigenação (PaO₂/FiO₂) ao longo das 4 horas de acompanhamento. **RESULTADOS:** Não houve diferença

entre colapso e hiperdistensão estimados pela Titulação Rápida e Lenta, nem nos valores de PEEP_{TIT} (13 ± 4 vs 14 ± 4 cmH₂O, P=0.13). A pressão arterial média foi maior durante a titulação rápida (92mmHg [IQ25–75%; 81–111] vs 83mmHg [71–93], P=0.035) e não houve diferença no uso de noradrenalina. A PEEP_{TIT} pela TIE foi significativamente mais alta do que a PEEP do Grupo Controle. Os grupos Titulação Rápida e Lenta apresentaram comportamentos semelhantes após ajuste da PEEP_{TIT}, e houve aumento significativo na complacência do sistema respiratório no primeiro minuto, que permaneceu maior que a condição basal ao final das 4 horas (T. Lenta: $0,73 \pm 0,2$ vs $0,89 \pm 0,1$ mL/cmH₂O/Kg do peso predito, P<0,001; T. Rápida: $0,7 \pm 0,1$ vs $0,85 \pm 0,2$ mL/cmH₂O/Kg do peso predito, P<0,001); com o aumento da complacência houve redução da *driving pressure* e, ao final das 4 horas, permaneceu menor que no tempo basal. No grupo controle, a complacência não mudou durante as 4 horas de ventilação mecânica ($0,63 \pm 0,1$ vs $0,58 \pm 0,1$ mL/cmH₂O/Kg do peso predito, P=0,34) e a *driving pressure* aumentou significativamente. A oxigenação melhorou nos três grupos, mas foi mais alta nos grupos PEEP_{TIT} guiados pela TIE. Após ajuste da PEEP_{TIT}, em ambos os grupos (Titulação Rápida e Lenta) houve aumento da aeração (Z_{MIN}) nas regiões dependente e não dependente, mas a complacência Z aumentou apenas na região dependente – indicando que houve recrutamento na região dependente e não houve hiperdistensão na região não dependente, mesmo com a PEEP mais alta. No grupo controle, de acordo com a tabela PEEP-FiO₂, a necessidade de PEEP diminuiu ao longo do tempo, causando evidente colapso. **CONCLUSÕES:** Não houve diferenças entre as titulações rápida e lenta. A titulação Rápida da PEEP guiada pela TIE pode ser realizada em menos de 7 minutos com menor repercussão hemodinâmica quando comparado com a titulação convencional lenta. A PEEP individualizada pela TIE melhorou a complacência, reduziu a *driving pressure* e melhorou a oxigenação, sem causar hiperdistensão quando comparada com protocolo ARDSNet.

Descritores: respiração com pressão positiva; mecânica respiratória; impedância elétrica; tomografia; procedimentos cirúrgicos cardíacos; respiração artificial; insuficiência respiratória; tomografia de impedância elétrica.

ABSTRACT

Nakamura, MAM. Fast *versus* slow PEEP trial guided by electrical impedance tomography in hypoxemic patients following cardiac surgery: randomized controlled trial [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2018.

OBJECTIVE: to assess the agreement of “optimum-PEEP” values selected by two decremental PEEP trials guided by electrical impedance tomography (EIT): a Fast one lasting less than 7 minutes, and a Slow one lasting 40 minutes, and to compare hemodynamic effects caused by these two trials; as secondary objectives, we aimed at comparing the physiological effects of the optimum-PEEP chosen by EIT (Fast or Slow) with those chosen by ARDSNet PEEP-FiO₂ table during the subsequent 4 hours of mechanical ventilation. **METHODS:** in this single center, randomized controlled trial, hypoxemic patients immediately after cardiac surgery were randomized into three groups: Fast Titration (FAST-EIT), Slow Titration (SLOW-EIT) and Control (ARDSNet PEEP-FiO₂ table). After recruiting maneuvers, and starting from a PEEP of 23 cmH₂O, the FAST-EIT and SLOW-EIT groups were submitted to decremental PEEP trials, in steps of 2 cmH₂O, until reaching 5 cmH₂O, with two different durations: 40 seconds (the entire maneuver lasted < 7 minutes) or 4 minutes (entire maneuver lasted 40 minutes). The *optimum*-PEEP (PEEP_{TIT}) was defined as the lowest PEEP with less than 5% of collapse estimated by EIT. In the control group, PEEP was adjusted according to oxygenation based on ARDSNet protocol. All patients were ventilated for 4 hours with PEEP according to their randomized groups, and all were monitored with EIT during the study. The comparison between Fast and Slow PEEP trials included: recruitable collapse and hyperdistension estimated by EIT, level of *optimum* PEEP, lowest mean arterial pressure and norepinephrine doses during the trials. The comparison with the control group included: level of PEEP, respiratory mechanics (compliance and driving pressure), collapse and hyperdistension estimated with EIT (association between regional Z_{MIN} and Compliance Z), and oxygenation (PaO₂/FiO₂) for 4 hours of mechanical ventilation. **RESULTS:** There was no difference between recruitable collapse and

hyperdistension estimated by EIT between Fast and Slow maneuvers, as well as for the PEEP_{TIT} (13 ± 4 vs 14 ± 4 cmH₂O, P=0.13). Mean arterial pressure was higher during the Fast maneuver in comparison to the Slow maneuver (92mmHg [I_Q25–75%; 81–111] vs 83mmHg [71–93], P=0.035), without differences in norepinephrine. FAST-EIT and SLOW-EIT groups presented a similar changes during the time: after set PEEP_{TIT} there was an immediate and significant improvement in respiratory-system compliance, which remained above baseline condition during the 4 hours of mechanical ventilation (SLOW-EIT: from 0.73 ± 0.2 to 0.89 ± 0.1 mL/cmH₂O/Kg of PBW, P<0.001; FAST-EIT: from 0.7 ± 0.1 to 0.85 ± 0.2 mL/cmH₂O/Kg of PBW, P<0.001); as respiratory compliance improved, driving pressure significantly reduced and remained lower than baseline condition after 4 hours. In the control group, respiratory compliance didn't change between baseline and 4 hours (from 0.63 ± 0.1 to 0.58 ± 0.1 mL/cmH₂O/Kg of PBW, P=0.34) but driving pressure significantly increased. Oxygenation improved in all groups, but it was higher in the EIT groups. After setting PEEP_{TIT} in both EIT groups (Fast or Slow), there was an increase in Z_{MIN} in both, nondependent and dependent regions. In contrast, regional compliance (Compliance-Z) increased in the dependent region and didn't change in nondependent region, suggesting that the strategy caused long-lasting recruitment of dependent regions and did not produced hyperdistension of non-dependent lung. In the control group, the required PEEP, adjusted by ARDSNet PEEP-F_iO₂ table, decreased along the time, causing evident collapse in EIT derived signals. **CONCLUSION:** There was no difference between Fast and Slow PEEP trial. A Fast PEEP trial guided by EIT can be performed in less than 7 minutes, with less hemodynamic consequences than the traditional Slow maneuver. Individualized PEEP guided by EIT improved respiratory compliance, reduced driving pressure and improved oxygenation without causing hyperdistension - when compared to a PEEP set according the ARDSNet protocol.

Descriptors: positive pressure respiration; respiratory mechanics; electric impedance; tomography; cardiac surgical procedures; respiration, artificial; respiratory insufficiency; electrical impedance tomography.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência das complicações respiratórias no pós-operatório (PO) de cirurgia cardíaca é de, aproximadamente, 70%, incluindo as mais simples como atelectasia e derrame pleural, até insuficiências respiratórias graves como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)⁽¹⁾. Mais de um terço dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio necessitam de ventilação mecânica (VM) por mais de 12 horas após admissão na unidade de terapia intensiva – a mortalidade nesse grupo é 8 vezes maior do que naqueles extubados com menos de 12 horas⁽²⁾.

A aplicação de uma estratégia de VM, com ajustes subótimos, em um pulmão não homogêneo - como pode acontecer no PO de cirurgia cardíaca – favorece a ocorrência de uma lesão pulmonar adicional, a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIV)⁽³⁾. Esta ocorre pela interação de várias forças mecânicas agindo sobre a estrutura pulmonar (hiperdistensão e abertura/fechamento alveolar cíclicos), que causam alteração na membrana alvéolo-capilar, alteração da permeabilidade capilar, edema, e uma resposta inflamatória sistêmica que pode culminar em volutrauma e falência de múltiplos órgãos⁽⁴⁾.

Amato et al⁽⁵⁾ propuseram o termo ventilação mecânica protetora para uma estratégia que evita as principais causas da LPIV (colapso, abertura/fechamento alveolar cíclicos e hiperdistensão)⁽⁶⁾, através do uso de

baixo volume corrente (VC) e pressão positiva ao final da expiração (PEEP) suficiente para manter os alvéolos abertos.

A maioria dos estudos que utilizou estratégias protetoras avaliou pacientes com SDRA^(5, 7-12) mas, devido à sua elevada morbidade e mortalidade, a estratégia de ventilação mecânica protetora não deve se restringir aos pacientes com SDRA, mas incluir também, aqueles em risco de desenvolvê-la.

Em pacientes sob VM, mas sem SDRA prévia, o uso do baixo VC diminui a inflamação e protege das complicações respiratórias⁽¹³⁻¹⁵⁾, mesmo quando a VM é aplicada por curtos períodos, como no intraoperatório⁽¹⁶⁾; já, o ajuste da PEEP nessas condições, ainda não está bem estabelecido⁽¹⁷⁾.

Mas, é intuitivo pensar que o uso do VC baixo poderia causar ou piorar o colapso pulmonar e que, a aplicação de um nível de adequado PEEP poderia evitar o colapso e recrutamento cíclicos dos alvéolos. Muitas formas de se titular a PEEP têm sido propostas, sem nenhuma evidência de superioridade de alguma delas: baseada em variáveis mecânicas pela curva pressão-volume (P-V)^(5, 7, 8), de acordo com a oxigenação (SpO₂)^(18, 19), por medidas de espaço morto^(20, 21), por tabelas PEEP-FiO₂^(9, 10, 12), de acordo com a aeração medida na tomografia computadorizada⁽²²⁾ ou por índices calculados pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE)⁽²³⁾.

Neste estudo, pretendemos testar a viabilidade de uma estratégia de titulação da PEEP individualizada, guiada por TIE e baseada na mecânica do sistema respiratório do paciente, que seja prática e rápida, e comparar os efeitos da PEEP titulada com uma estratégia de ajuste da PEEP bem estabelecida⁽⁹⁾.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

- a. Verificar a concordância entre duas manobras de titulação da PEEP guiadas pela tomografia de impedância elétrica (TIE), uma Rápida (tempo total < 7 min) e uma Lenta (tempo total de 40 min):
 - i. Verificar a concordância da PEEP titulada, do colapso e hiperdistensão estimados pela TIE entre as manobras.

2.2 Objetivos Secundários

- a. Comparar os efeitos hemodinâmicos durante as manobras de titulação da PEEP rápida e lenta, através da mensuração da pressão arterial média e da necessidade de drogas vasoativas;
- b. Verificar o efeito e a estabilidade da PEEP titulada durante 4 horas de ventilação mecânica:
 - i. Evolução da oxigenação, da mecânica do sistema respiratório, do colapso, hiperdistensão e aeração estimados pela TIE;
- c. Comparar a PEEP titulada individualmente pela TIE com uma estratégia protetora com PEEP escolhida por Tabela PEEP – F_iO_2 ⁽⁹⁾, durante 4 horas de ventilação mecânica:
 - i. Evolução da oxigenação, da mecânica do sistema respiratório, do colapso, hiperdistensão e aeração estimados pela TIE, e efeito hemodinâmico.

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

O protocolo de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram projetados de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996, 466/2012 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde), e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) pelo parecer 513.205.

Foi obtido anuência para participação no estudo através da assinatura do TCLE de todos os participantes, através de seus familiares responsáveis.

Este estudo foi cadastrado no Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>) sob número NCT02056977.

3.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado na unidade de terapia intensiva (UTI) cirúrgica II do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

3.3 Desenho do estudo

Estudo clínico randomizado, unicêntrico, prospectivo.

3.4 Pacientes

Pacientes no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca de valva ou revascularização do miocárdio aberta, admitidos na UTI cirúrgica II do InCor-HCFMUSP, com hipoxemia ($PaO_2/FiO_2 \leq 250$ mmHg) e opacidades bilaterais observadas na radiografia de tórax.

3.4.1 Critérios de Inclusão

- a) Relação $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ mmHg calculada por valores obtidos na gasometria arterial coletada com $FiO_2 \geq 0,6$ e $PEEP \geq 5$ cmH₂O;
- b) Opacidade pulmonar bilateral à radiografia de tórax.

3.4.2 Critérios de Exclusão

- a) Necessidade de noradrenalina > 1 mcg/kg/min ou pressão arterial média < 65 mmHg;
- b) Idade menor que 18 anos ou maior que 75 anos;
- c) Reoperação;
- d) Arritmias cardíacas ou sangramento levando à instabilidade hemodinâmica;
- e) Necessidade de revisão cirúrgica e/ou assistência circulatória mecânica;
- f) Fração de ejeção de Ventrículo Esquerdo $< 40\%$;
- g) Contra-indicação à hipercapnia como hipertensão intracraniana ou síndrome coronariana aguda;
- h) Doenças ou sintomas neurológicos, como histórico de convulsão;

- i) Doença renal dialítica;
- j) Vasculites com hemorragia alveolar;
- k) Anemia falciforme;
- l) Dependência de marca-passo cardíaco;
- m) Escape de ar pelos drenos de tórax, pneumotórax ou enfisema subcutâneo não drenado;
- n) Doença ou cirurgia pulmonar prévia ou uso de oxigenioterapia domiciliar;
- o) Comorbidades com expectativa de vida < 6 meses;
- p) Recusa em participar do estudo (recusa na assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido -TCLE);
- q) Recusa médica que o paciente participe do estudo.

3.5 Recrutamento, triagem e inclusão

Os pacientes foram recrutados às segundas, terças e quartas-feiras, quando o programa cirúrgico da instituição é completo, de janeiro de 2015 a dezembro de 2017.

Houve uma pausa no recrutamento de pacientes entre agosto e dezembro de 2015 por problemas técnicos com a TIE.

Os pacientes admitidos na UTI cirúrgica II do InCor-HCFMUSP foram avaliados em relação ao tipo de cirurgia e, os casos de cirurgia aberta de valva cardíaca e revascularização do miocárdio foram acompanhados para verificação dos exames após admissão na UTI.

Aqueles com $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ mmHg e opacidades bilaterais na radiografia de tórax – primeiros exames após admissão na UTI - foram avaliados em relação aos demais critérios de inclusão e exclusão. Pacientes que preenchiam os critérios foram incluídos e randomizados para os grupos: Titulação Lenta, Titulação Rápida ou Controle.

3.6 Protocolo

Todos os pacientes incluídos foram submetidos à aspiração fechada do tubo orotraqueal antes do início do estudo, foram monitorados com tomógrafo de impedância elétrica (Enlight, Timpel, Brasil), e posicionados em decúbito dorsal com elevação da cabeceira a 20°. A equipe da UTI foi orientada a não desconectar o paciente ou mover o decúbito durante o estudo. Se necessário, nova aspiração traqueal foi realizada.

Os pacientes receberam analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular em *bolus*, conforme rotina da UTI. Em seguida, foi feita avaliação de responsividade a fluido através da manobra de elevação passiva das pernas (*passive leg raising*). Foi considerado como respondedor, aqueles que apresentaram aumento maior que 10% no índice cardíaco ou na pressão de pulso arterial medida através de monitoração invasiva da pressão arterial. Nos casos de teste positivo, coube à equipe médica da UTI, a conduta a ser tomada. Por se tratar de pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, em que há maior propensão para o desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, na maioria dos casos, preferiu-se o uso de noradrenalina em vez de reposição volêmica.

Quando necessário, os parâmetros ventilatórios foram ajustados para: modo volume controlado com pressão regulada, para volume corrente (VC) de 6 mL/Kg do peso predito, frequência respiratória (f) para manter PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg, relação entre o tempo inspiratório e expiratório (I:E) de 1:2; a FiO₂ e a PEEP foram mantidas nos parâmetros estabelecidos na instituição, usualmente, a FiO₂ de 0,6 e PEEP entre 8 e 10 cmH₂O. Os ventiladores utilizados foram o Galileo® (Hamilton Medical, Bonaduz, Suíça) ou o Servo® (Maquet, Solna, Suécia). O peso ideal foi calculado conforme a fórmula abaixo⁽⁹⁾:

$$\text{Peso ideal para Homens} = 50 + 0,91 \times (\text{altura (cm)} - 152,4)$$

$$\text{Peso ideal para Mulheres} = 45,5 + 0,91 \times (\text{altura (cm)} - 152,4)$$

A PEEP foi ajustada de acordo com o grupo para qual o paciente foi randomizado e estes foram acompanhados por 4 horas (**Figura 1**). Ao final das 4 horas, os pacientes receberam nova sedação e bloqueio neuromuscular para medidas de mecânica pulmonar.

Dados de mecânica respiratória foram coletadas no tempo **Basal** (10 minutos após sedação e bloqueio) e após ajuste da PEEP: 1 minuto (**1Min**), 15 minutos (**15Min**) e 4 horas (**4Horas**). Dados de oxigenação e hemodinâmica foram coletos nos tempos **Basal**, **15Min** e **4Horas**.

Após término das 4 horas, a monitoração com a TIE foi interrompida e o manejo ventilatório foi conduzido livremente pela equipe da instituição

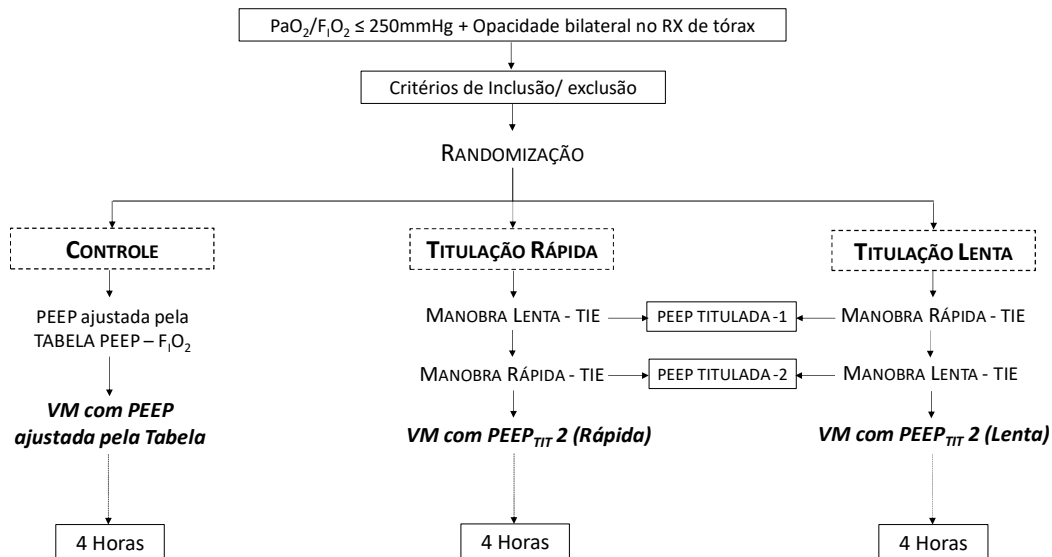


Figura 1 - Fluxograma do estudo

PEEP TITULADA - 2 – PEEP ótima da segunda titulação.

3.6.1 Grupo Controle

No grupo Controle, ajustou-se a PEEP e a F_iO_2 conforme a Tabela PEEP- F_iO_2 ⁽⁹⁾ (**Figura 2**) baseado na saturação periférica de oxigênio (SpO_2) que deveria ser $\geq 94\%$, conforme padrão da instituição.

F_iO_2 (%)	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEEP (cmH ₂ O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

Figura 2 - Tabela PEEP- F_iO_2 utilizada para ajuste de parâmetros ventilatórios no Grupo Controle

Após cada modificação na F_{iO_2} ou na PEEP, aguardou-se, aproximadamente, 3 a 5 minutos para estabilização da SpO_2 até que não fosse possível novo ajuste; iniciou-se então, a contagem do tempo para o acompanhamento de 4 horas.

Após feita medida do tempo 1Min, quando possível, novos ajustes foram feitos, respeitando-se os parâmetros mínimos de F_{iO_2} de 0,4 e PEEP de 5 cmH_2O , que são os parâmetros mínimos utilizados na instituição onde o estudo foi realizado.

3.6.2 Grupo Titulação Rápida e Lenta

Os pacientes randomizados para receber titulação da PEEP guiada por TIE (**APÊNDICE A**) foram submetidos a duas titulações de PEEP precedidas de manobra de recrutamento alveolar (MRA), e foram ventilados por 4 horas com a PEEP ótima da última titulação (PEEP TITULADA - 2) (**Figura 1**).

No grupo Titulação Lenta realizou-se a titulação rápida e depois a titulação lenta, e os pacientes foram ventilados por 4 horas com a PEEP ótima da titulação lenta, já, no grupo Titulação Rápida, foi feito primeiro a titulação lenta e depois a rápida, e os pacientes foram ventilados com a PEEP ótima da titulação rápida (**Figura 3**).

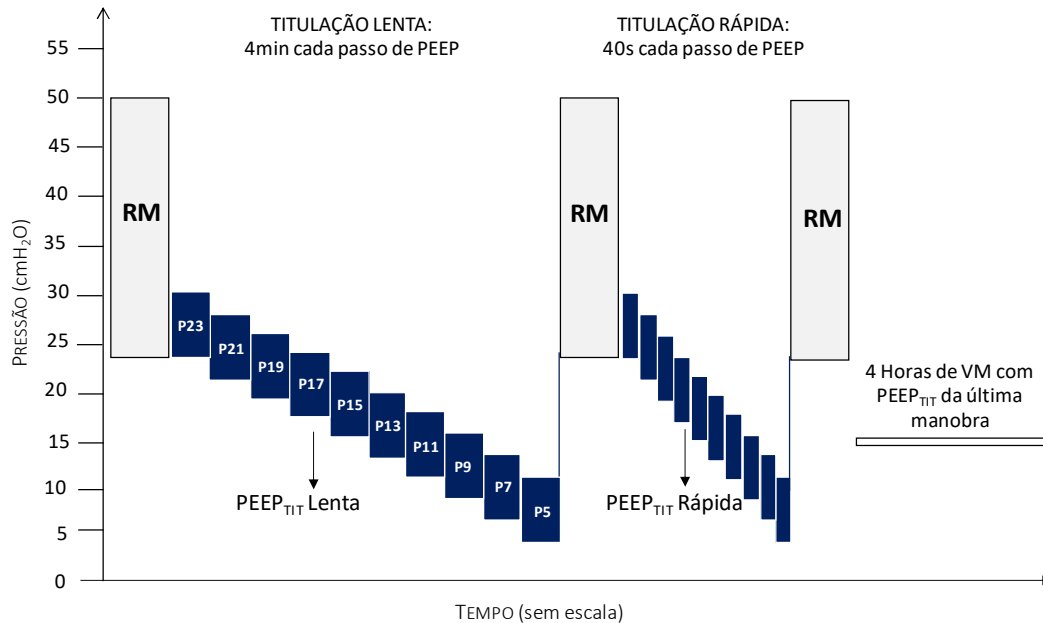


Figura 3 - Desenho esquemático da intervenção no grupo Titulação Rápida

Foi realizada titulação lenta e, depois, titulação rápida, e a ventilação das 4 horas de acompanhamento foi feita com a PEEP titulada na última manobra, nesse caso, manobra rápida. RM: *recrutamento alveolar*; PEEP_{TIT}: *PEEP ótima ou PEEP titulada*

As manobras de titulação da PEEP foram feitas a partir da PEEP de 23 cmH₂O, com passos decrementais de 2 cmH₂O com tempo fixo, até a PEEP de 5 cmH₂O. Na titulação rápida, cada passo durou 40 segundos, e a manobra toda, menos de 7 minutos; na titulação lenta, cada passo de PEEP durou 4 minutos e, a manobra toda, 40 minutos.

A titulação da PEEP foi feita no modo ventilatório Volume Controlado, com VC de 5 mL/kg do peso predito, f de 25 irpm, onda de fluxo quadrada, fluxo inspiratório de, pelo menos, 25 LPM quando ajustável, pausa inspiratória de 0,3 segundo, tentando manter uma relação I:E de 1:2, a F_iO₂ foi mantida em 0,6.

A PEEP_{TIT} (ótima) foi definida através da ferramenta de titulação da PEEP da própria TIE. O critério utilizado foi o menor valor de PEEP onde a TIE detectava colapso pulmonar inferior a 5% (**APÊNDICE A**).

A MRA foi executada antes de cada manobra de titulação da PEEP e antes de se ajustar a PEEP_{TIT} para o acompanhamento de 4 horas; foi realizada na modalidade pressão controlada, com f de 20 irpm, relação I:E = 1:1, pressão inspiratória de pressão de 15 cmH₂O, sendo que a F_iO₂ não foi modificada. Foram utilizados três níveis crescentes de PEEP: 23, 30 e 35 cmH₂O, atingindo a pressão de platô máxima de 50 cmH₂O, que foi mantida por 15 segundos e repetida 3 vezes, intercalada com intervalos de PEEP de 23 cmH₂O e pressão de platô de 38 cmH₂O (**Figura 4**).

Após a primeira MRA foi coletada uma amostra de sangue para avaliação dos gases sanguíneos na PEEP de 23 cmH₂O, com objetivo de avaliar a eficácia da manobra.

Como cada paciente desses dois grupos receberam três MRA e duas titulações de PEEP, seria possível que o efeito da primeira manobra melhorasse a condição do pulmão antes de realizar a segunda titulação. Para avaliar esse efeito residual (*carry over*) das manobras de recrutamento e titulação da PEEP, foram comparadas as complacências na PEEP de 23 cmH₂O, no início de cada titulação da PEEP.

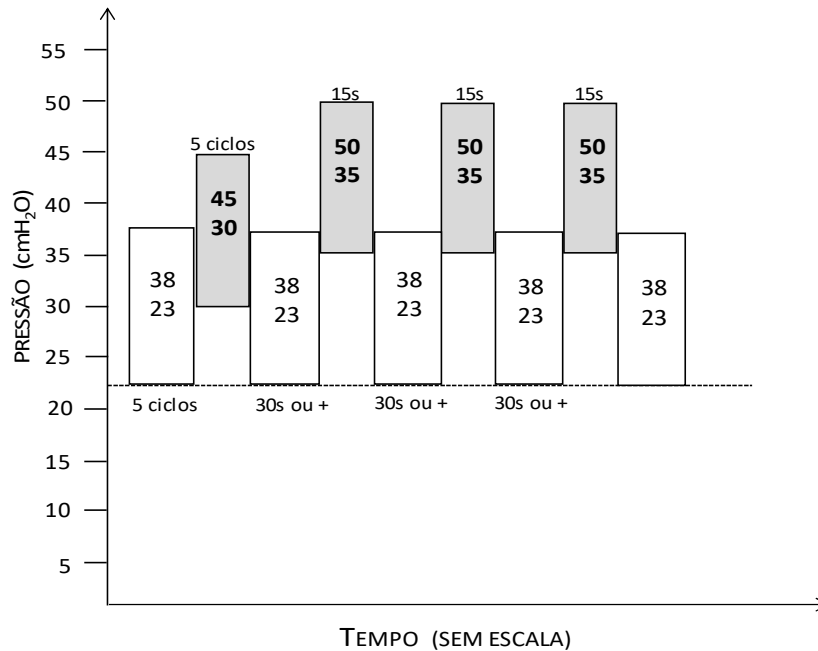


Figura 4 - Desenho esquemático da Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA) nos grupos Titulação Rápida e Lenta

A MRA foi feita no modo ventilatório com pressão controlada: pressão inspiratória de 15 cmH₂O e níveis crescentes de PEEP (23, 30 e 35 cmH₂O), atingindo pressão inspiratória máxima de 50 cmH₂O, que foi mantida por 15 segundos e repetida 3 vezes, intercaladas por períodos de pressões menores.

3.6.2.1 Critérios de segurança para realização da manobra de recrutamento

Para evitar o estiramento súbito do tecido pulmonar e a ocorrência de pneumotórax, utilizamos uma manobra com níveis pressóricos crescentes, e esses níveis foram alcançados gradativamente, elevando-se a PEEP de 2 em 2 cmH₂O ou de 5 em 5 cmH₂O.

Com intuito de minimizar os efeitos da elevada pressão positiva sobre a pré-carga cardíaca, as pressões mais elevadas – PEEP de 35 cmH₂O e pressão de platô de 50 cmH₂O – foram mantidas por um curto período de tempo (15 segundos) e, intervalos de pressões mais baixas – PEEP de 23 cmH₂O e

pressão de platô de 38 cmH₂O – foram mantidas para assegurar a recuperação do débito cardíaco.

A MRA foi abortada e a ventilação reiniciada com os parâmetros utilizados previamente ao recrutamento nas seguintes situações: pressão arterial média < 60 mmHg ou redução em mais de 20 mmHg do basal, SpO₂ < 88%, frequência cardíaca > 150 ou < 60 batimentos/minuto ou desenvolvimento de novas arritmias. Nesses casos, aguardava-se que o paciente ficasse estável para retomar com a manobra de recrutamento com segurança.

3.6.3 Ventilação mecânica durante as 4 horas de acompanhamento

A VM das 4 horas de acompanhamento foi realizada em modo ventilatório volume controlado com pressão regulada, para manter VC de 6 mL/Kg do peso predito, f para manter PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg, I:E = 1:2.

No grupo controle, a PEEP foi ajustada de acordo com a tabela PEEP-FiO₂ até os parâmetros mínimos de FiO₂ de 0,4 e PEEP de 5 cmH₂O, desde que SpO₂ ≥ 94%.

Nos grupos de titulação da PEEP guiada pela TIE, ajustou-se PEEP_{TIT} pela última manobra de titulação, e a FiO₂ reduzida até os parâmetros mínimos de 0,4 desde que SpO₂ ≥ 94%.

3.7 Monitoração com TIE

Todos os pacientes receberam monitoração com TIE através de duas cintas de eletrodos. O tamanho adequado da cinta depende da circunferência

torácica. As cintas de eletrodos possuem um acessório que é o “eletrodo adere”, uma espécie de capa descartável que possui gel condutor em contato com os eletrodos. As cintas de eletrodos, devidamente protegidas com o eletrodo adere, foram instaladas nos pacientes, em ambos os hemitórax, na altura do 4º espaço intercostal (**Figura 5**). Um eletrodo simples de eletrocardiograma foi colocado no abdome do paciente como referência para as medidas de tensão elétrica.

As informações referentes à variação de impedância elétrica foram obtidas através dessas cintas de eletrodos: variação de impedância (ΔZ) e impedância mínima (Z_{MIN}) (**APÊNDICE A**).

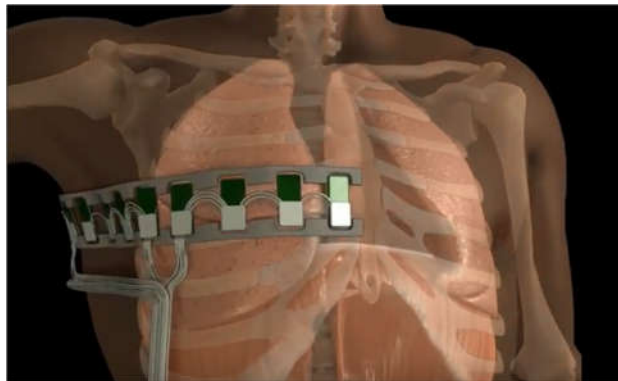


Figura 5 - Disposição da cinta de eletrodos da TIE na altura do 4º espaço intercostal

(Fonte: Telemedicina, USP)

Foi instalado também, um pneumotacógrafo (Dixtal, São Paulo, Brasil) junto à via aérea artificial do paciente que conduziu informações de pressão e fluxo para placa de ventilação do equipamento de TIE; essas informações foram gravadas e, posteriormente, analisadas.

3.8 Avaliação Gasométrica

Durante o período de monitoração foram obtidas, no máximo, 5 alíquotas de sangue para avaliação dos gases sanguíneos: uma arterial para avaliação da oxigenação após MRA – nos casos dos grupos Titulação com TIE; uma amostra arterial e outra venosa após 15 minutos do ajuste da PEEP, e outro par de amostra após 4 horas de acompanhamento. A verificação da oxigenação ($PaO_2/FiO_2 \leq 250$ mmHg) para entrada no estudo, foi feita a partir de exames já coletados na rotina da UTI.

3.9 Monitoração Hemodinâmica

A monitoração hemodinâmica foi feita a partir do monitor multiparamétrico IntelliVue MX700 (Phillips *Health Care*, Alemanha) que é equipamento padrão de cada leito de UTI, e fornece eletrocardiograma, pressão arterial sistólica, diastólica e média, e saturação periférica de oxigênio. Alguns pacientes da UTI também receberam monitoração adicional com o monitor hemodinâmico *EV1000*® (Edwards, EUA) com sensor *FloTrac*® que fornece índice cardíaco, débito cardíaco, volume sistólico e variação de volume sistólico.

3.10 Sedação e Bloqueio Neuromuscular

Para garantir a sedação e o bloqueio neuromuscular, foram administrados via intravenosa, *bolus* de fentanil e midazolam para atingir pontuação de 6 na escala de Ramsay, seguido de bloqueio neuromuscular com cisatracúrio ou pancurônio, conforme rotinas padronizadas na rotina da UTI participante que tem

como doses iniciais: 150mcg de fentanil, 2-3mg de midazolam, 10mg de cisatracúrio; caso necessário, doses adicionais foram administradas.

Esses fármacos foram administrados no início e no final do protocolo para as medidas de mecânica respiratória e, nos grupos que receberam titulação da PEEP guiada pela TIE, foram mantidas durante as manobras de recrutamento e titulação da PEEP para que o procedimento fosse realizado de forma adequada e segura, sem causar desconforto ao paciente.

3.11 Variáveis

Variáveis demográficas: idade, sexo, IMC, peso predito, tipo de cirurgia, tempo de circulação extracorpórea, SAPS III.

3.11.1 Desfecho primário

- a) Concordância entre as manobras de titulação da PEEP rápida e lenta, apresentada em média e desvio padrão:
 - I. $PEEP_{TIT}$: apresentada em cmH_2O , corresponde à menor PEEP com colapso pulmonar inferior a 5% fornecido pela ferramenta de titulação da PEEP da TIE;
 - II. Colapso recrutável: apresentado em porcentagem, corresponde ao valor de colapso em cada passo de PEEP durante as titulações, fornecido pela ferramenta de titulação da PEEP da TIE;
 - III. Hiperdistensão: apresentado em porcentagem, corresponde ao valor de hiperdistensão em cada passo de PEEP durante as

titulações, fornecido pela ferramenta de titulação da PEEP da TIE.

3.11.2 Desfechos secundários

a) Comparação dos efeitos hemodinâmicos entre as manobras de titulação da PEEP rápida e lenta:

- I. Pressão arterial média (PAM): apresentada em mmHg, corresponde à menor PAM apresentada durante toda titulação da PEEP;
- II. Necessidade de drogas vasoativas: apresentada em mcg/Kg/min, corresponde à média de noradrenalina utilizada durante toda manobra de titulação. Foi calculada da seguinte forma:

$$\frac{\sum(\text{dose em } \frac{\text{mcg}}{\text{Kg}} / \text{min em cada passo de PEEP} \times \text{tempo utilizado em min})}{\text{tempo total da titulação em min}}$$

b) Efeito e estabilidade da PEEP titulada com TIE, e comparação com grupo controle: comparação da mecânica do sistema respiratório, aeração, colapso e hiperdistensão pulmonar, da oxigenação, e da hemodinâmica ao longo 4 Horas de VM e entre os grupos:

- I. Complacência do sistema respiratório ajustada: apresentado em mL/cmH₂O/Kg do peso predito. A complacência do sistema respiratório (C_{SR}) é fornecida pelo *software* Pneumobench v.9.1 (FMUSP, Brasil) que aplica a regressão linear múltipla na equação do movimento, separando os componentes elásticos e resistivos, portanto a C_{SR} medida corresponde à complacência

estática. A complacência ajustada foi calculada dividindo-se pelo peso predito: $C_{SR} / \text{peso predito}$;

- II. Pressão de distensão (*driving pressure* - ΔP): apresentado em cmH₂O. Foi calculado pela fórmula abaixo, baseado nos valores de volume corrente (VC) e complacência do sistema respiratório (C_{SR}) fornecidos pelo *software* Pneumobench v. 9.1 (FMUSP, Brasil): $\Delta P = VC / C_{SR}$, sendo que o VC foi calculado pela integral do sinal do fluxo;
- III. Relação entre a pressão arterial de oxigênio e a Fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2): apresentado em mmHg. Os valores de PaO_2 foram obtidos dos exames de gasometria arterial, e a FiO_2 diretamente do ventilador;
- IV. Hemodinâmica: pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foram obtidos diretamente do monitor multiparamétrico IntelliVue MX700 (Phillips *Health Care*, Alemanha);
- V. Colapso pulmonar: foram associadas duas variáveis: a aeração medida pela TIE (impedância mínima - Z_{MIN}) e a complacência medida pela TIE (Complacência Z - C_z) regionais (região dependente e região não dependente) (**Figura 6**). Foi definido como colapso quando há redução da C_z associada à redução do Z_{MIN} na região dependente; e hiperdistensão quando há redução da C_z associada ao aumento do Z_{MIN} na região não dependente:
 - i. Aeração regional medida pela TIE – foi avaliada pela impedância mínima - Z_{MIN} - é apresentada em unidades

arbitrárias e corresponde à linha de base do gráfico de variação da impedância - pletismograma. Os valores foram obtidos diretamente do *software* de análise da TIE, desenvolvido em plataforma Labview (*EIT Analysis Tools* v.8.11.2, FMUSP, Brasil);

- ii. Complacência regional medida pela TIE – C_z , é apresentada em unidades arbitrárias. Foi calculado conforme a fórmula abaixo: o valor da variação da impedância elétrica (ΔZ) foi obtido diretamente do *software* *EIT Analysis Tools* v.8.11.2 (FMUSP, Brasil) e o valor da *driving pressure* (ΔP), obtido do *software* Pneumobench v.9.1 (FMUSP, Brasil):

$$C_z = \frac{\Delta Z}{\Delta P}$$

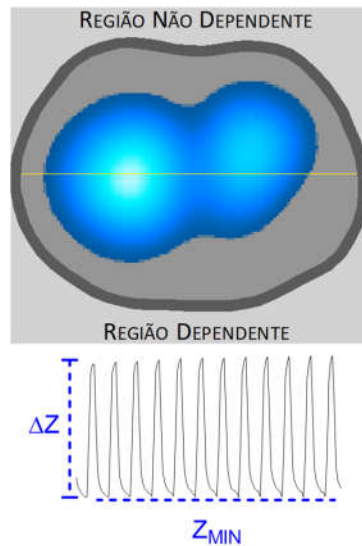


Figura 6 - Imagem da ventilação funcional com respectivas regiões de interesse e Pletismograma

Na parte superior: Imagem de ventilação funcional obtida pela Tomografia de Impedância Elétrica, dividida em Regiões de interesse: não dependente ou anterior e dependente ou posterior. Na parte inferior: Registro da variação da impedância elétrica ao longo do tempo – pletismograma. A variação de impedância que ocorre em cada ciclo ventilatório é chamada de ΔZ e corresponde ao volume corrente, já a impedância mínima (Z_{MIN}) corresponde à capacidade residual funcional.

3.11.3 Variáveis exploratórias

- a) Fração de espaço morto (V_d/V_t) estimada, conforme Siddiki et al. (2010) ⁽²⁴⁾;
- b) Efeito residual (*carry over*): comparação entre os valores de complacência medidos no primeiro passo da primeira e da segunda titulação da PEEP;
- c) Eficácia da manobra de recrutamento alveolar: medida pelo valor da PaO_2/FiO_2 na PEEP de 23 cmH₂O, imediatamente após a primeira MRA;
- d) Correlação da $PEEP_{TIT}$ pela TIE e o índice de massa corpórea.

3.12 Procedimentos para análise de dados

A TIE foi gravada com frequência de amostragem de 50Hz, e foi utilizado o *software EIT Analysis Tools* v.8.11.2 (FMUSP, Brasil), desenvolvido em plataforma LabVIEW (National Instruments, EUA) para análise dos dados.

Os arquivos retirados do equipamento de TIE são arquivos brutos, de extensão PIM, que foram convertidos em arquivos de imagem, a partir dos quais, foram feitas as análises referentes à impedância elétrica.

Para análise dos dados fornecidos pelo pneumotacógrafo, foi utilizado o *software Pneumobench* v.9.1 (FMUSP, Brasil), também desenvolvido em plataforma LabVIEW (National Instruments, EUA).

A partir da seleção de ciclos respiratórios semelhantes da condição de interesse a ser analisada, o *software* cria um ciclo médio, e as variáveis de interesse são analisadas a partir desse ciclo médio.

Para comparação da aeração ao longo do tempo, os valores de Z_{MIN} foram normalizados pelos valores encontrados na condição basal, portanto, o valor no basal passou a ser zero e o restante dos tempos, foram apresentados como variação em relação ao basal.

3.13 Análise Estatística

a) Randomização

A randomização foi gerada pelo *software* estatístico R (R Core Team, 2015. R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for

Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Foi gerada em blocos de diferentes tamanhos (tamanho máximo de 4), formando uma sequência randômica de 4 blocos, que foram selados em envelopes opacos. O envelope ficou sob responsabilidade de outra pessoa que não o pesquisador.

b) Cálculo da amostra

O Cálculo da amostra foi realizado utilizando o *software* estatístico *MedCalc* v. 18 para Windows (MedCalc Software, Ostend, Bélgica). Para o desfecho primário deste estudo, assumimos um teste t pareado e nos baseamos em dados previamente coletados em nosso laboratório: cujo desvio padrão da diferença absoluta entre PEEP titulada de forma Lenta e Rápida foi de 1,15 cmH₂O. Ao aplicar esta estimativa para o cálculo da amostra em pacientes, queríamos detectar uma diferença de pelo menos 2 cmH₂O; mantivemos uma postura mais conservadora, assumindo um desvio padrão de 2,5 cmH₂O. Dessa forma, seriam necessários pelo menos 20 pacientes no total. Adotou-se α de 0,05 e β de 0,10. Assumindo que poderia haver 20% de perdas, incluímos mais dois pacientes em cada grupo Titulação guiada pela TIE e acrescentamos mais 12 pacientes no grupo Controle, totalizando uma amostra de 36 pacientes.

c) Análise dos dados

A análise estatística foi feita no pacote estatístico IBM SPSS v. 21 para Windows (IBM, NY, EUA) e no programa GraphPad Prism v.6 para Windows (GraphPad Software, Califórnia, EUA). Para avaliar a distribuição dos dados foi

utilizado o teste de Kolmogorov Smirnov e Lilliefors; para comparação de duas médias relacionadas foi utilizado o teste t de Student para distribuição normal, e teste de Wilcoxon para distribuição não normal; para avaliar as medidas repetidas, foi utilizada o ANOVA *Two way* para medidas repetidas e, quando se encontrou diferenças significativas, o teste *post hoc* de Sidak para correção de medidas múltiplas. Também foi utilizado o Gráfico de Bland e Altman para concordância de métodos. Para todos os testes, adotou-se o nível de significância de $\alpha < 0,05$.

4 RESULTADOS

Entre fevereiro de 2015 e novembro de 2017 foram randomizados 36 pacientes, sendo que 2 foram excluídos (**Figura 7**).

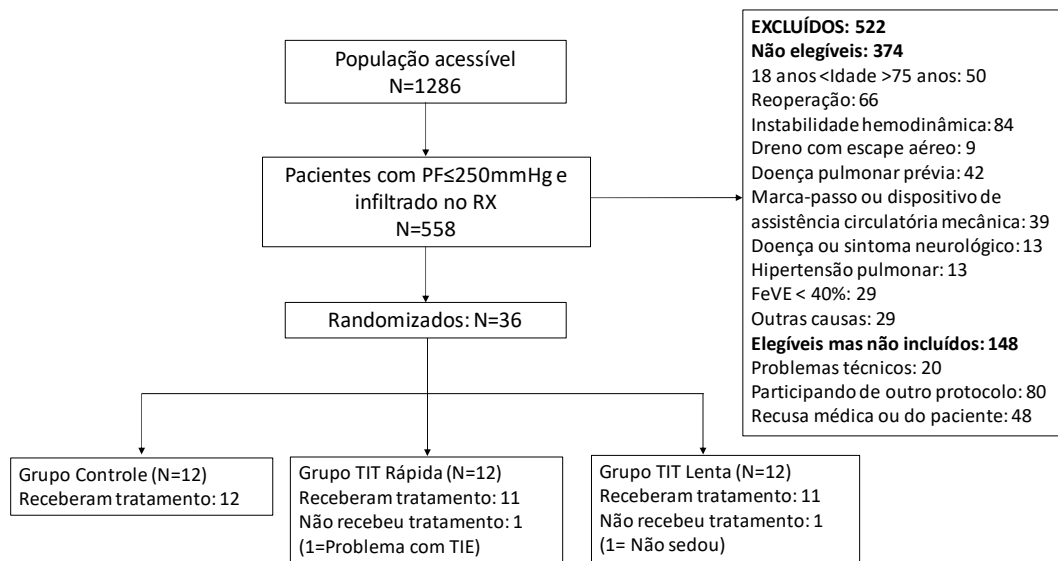


Figura 7 - Diagrama de fluxo CONSORT deste estudo

PF: relação $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$; RX: radiografia de tórax; TIE: tomografia de impedância elétrica; FeVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; “Problemas técnicos” incluiu pacientes que receberam recrutamento alveolar pela equipe da UTI antes do estudo, falta de funcionários para auxiliar no manejo do paciente, problemas com o equipamento de tomografia de impedância elétrica; “recusa médica ou do paciente”: além da não anuência do médico ou do paciente/familiar, também foram incluídos, aqueles cujos familiares não puderam ser encontrados até 3 horas após a admissão do paciente na unidade de terapia intensiva.

Os pacientes tinham, aproximadamente, 60 anos de idade, eram predominantemente do sexo masculino, com sobrepeso e com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo de grau moderado (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Dados demográficos no momento basal

	Grupo Controle	Grupo T Lenta	Grupo T Rápida
Pacientes (n)	12	11	11
Idade, anos*	62 ± 10	63 ± 9	56 ± 11
Sexo masculino, n (%)	10 (83)	7 (64)	4 (36)
Cirurgia de RM, n (%)	9 (75)	8 (73)	8 (73)
Tempo de CEC, min*	73 ± 40	88 ± 45	85 ± 19
IMC, Kg/m²*	28 ± 5 [21 – 39]	28 ± 4 [24 – 39]	28 ± 5 [23 – 42]
SAPS III *	44 ± 7	44 ± 8	38 ± 8
PaO₂/F_iO₂, mmHg*	199 ± 26 [165– 233]	194 ± 38 [133 – 235]	187± 31 [140 – 225]
PEEP, cmH₂O*	8,7 ± 0,5	8,6 ± 1,0	8 ± 1,3
Complacência, mL/cmH₂O/Kg peso ideal*	0,63 ± 0,0 [0,5 – 0,7]	0,68 ± 0,1 [0,5 – 0,8]	0,7 ± 0,1 [0,5 – 0,8]
Volume corrente, mL/Kg do peso predito*	6,1 ± 0,4	6,0 ± 0,4	6,3 ± 0,4
Driving Pressure, cmH₂O*	9,9 ± 1,4 [8,4 – 13,4]	8,7 ± 1,7 [5,2 – 11,9]	9,9 ± 1,4 [8,4 – 13,4]

* apresentado em média ± desvio padrão; Valores entre colchetes referem-se aos valores mínimos e máximos dentro de cada grupo. RM: cirurgia de revascularização do miocárdio; CEC: circulação extracorpórea; IMC: índice de massa corpórea

4.1 Concordância entre Titulação Lenta e Titulação Rápida

Não houve diferença entre os valores de PEEP titulada pelas manobras de Titulação Rápida e Lenta ($13,2 \pm 3,7$ cmH₂O vs $13,9 \pm 3,8$ cmH₂O, $P = 0,13$). A análise gráfica de concordância entre métodos de Bland e Altman apresentou uma média de diferença entre os valores de PEEP titulada pelas Manobras Rápida e Lenta de $-0,28$ cmH₂O \pm $1,4$ cmH₂O (IC95%: $-0,95$ a $0,38$ cmH₂O). E, considerando as duas manobras, a PEEP titulada média variou de 7 a 19 cmH₂O (Figura 8).

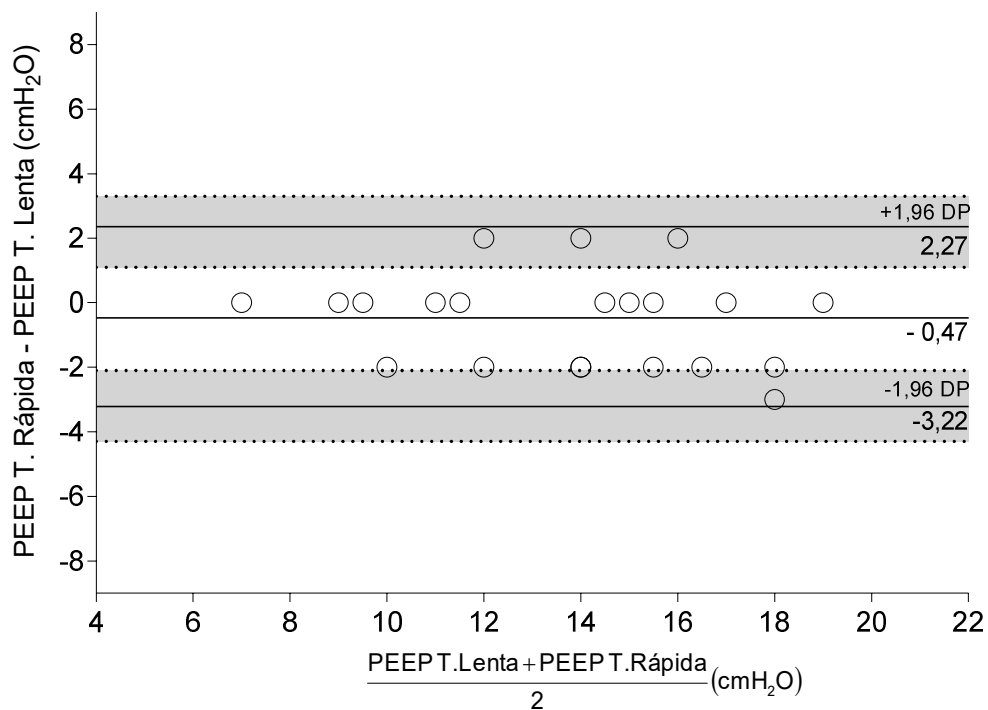


Figura 8 - Gráfico de concordância de Bland e Altman para PEEP Titulada (cmH₂O) entre as manobras de Titulação Rápida e Titulação Lenta

T. Rápida: Manobra de Titulação da PEEP Rápida; T. Lenta: Manobra de Titulação da PEEP Lenta

A média da diferença na estimativa do colapso recrutável pela TIE, entre as manobras de Titulação da PEEP Rápida e Lenta, foi de $-0,6 \pm 3,7\%$ (IC 95%: - 1,16 a -0,14%) (**Figura 9**). Não houve diferença significativa no colapso estimado entre as manobras Lenta e Rápida (Fator Tipo de Manobra: $P = 0,230$), mas houve aumento significativo do colapso com a redução da PEEP (Fator PEEP: $P < 0,001$) (**Figura 10**).

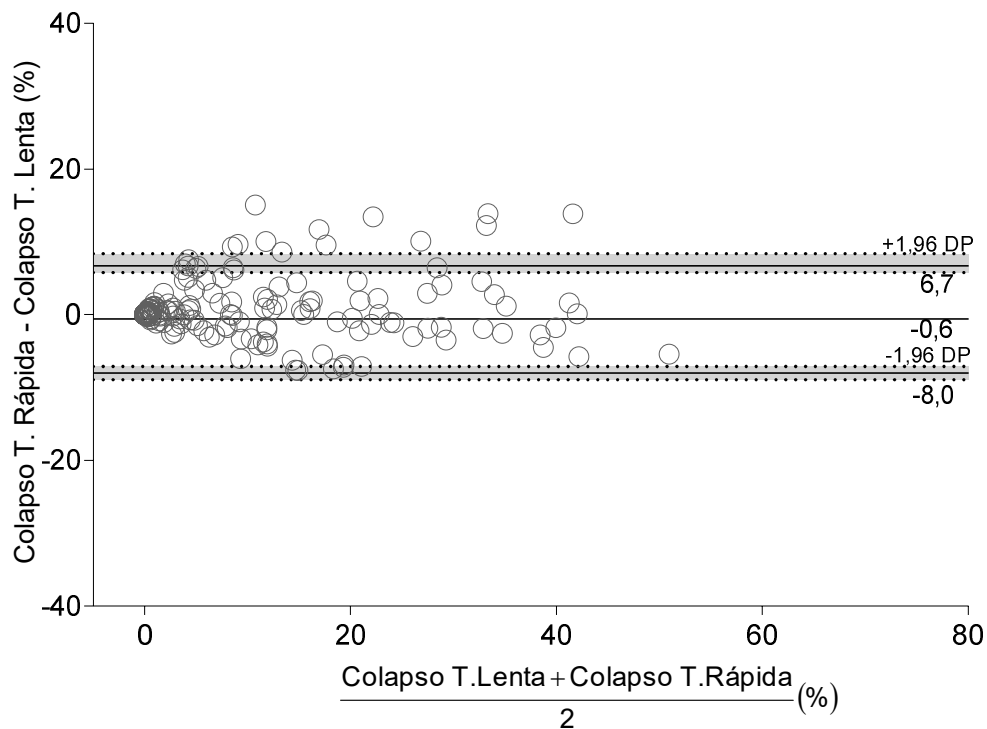


Figura 9 - Gráfico de concordância de Bland e Altman para colapso recrutável estimado pela TIE (%) entre as manobras de Titulação Rápida e de Titulação Lenta

T. Rápida: Manobra de Titulação da PEEP Rápida; T. Lenta: Manobra de Titulação da PEEP Lenta

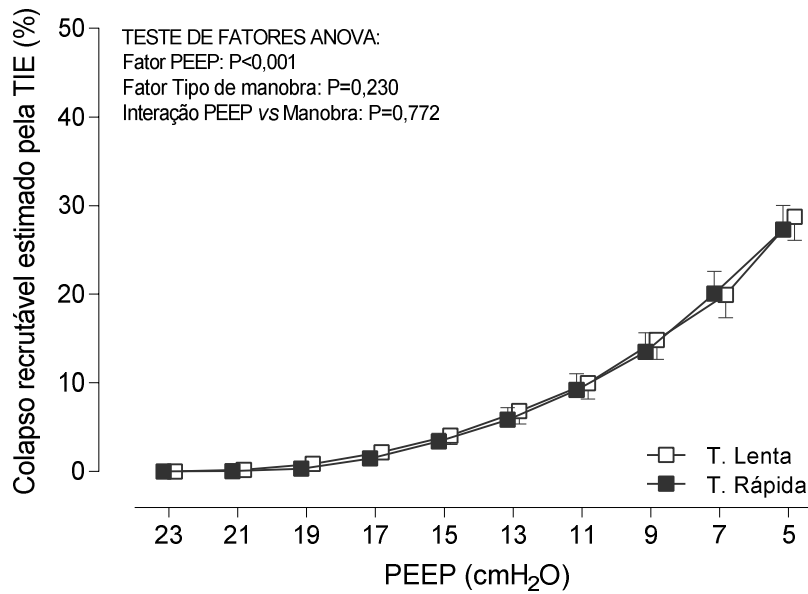


Figura 10 - Colapso recrutável estimado pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) - em % - durante as manobras de Titulação Rápida e Titulação Lenta

T. Rápida: Manobra de Titulação da PEEP Rápida; T. Lenta: Manobra de Titulação da PEEP Lenta

A média da diferença na hiperdistensão estimada pela TIE entre as manobras Rápida e Lenta, foi de $0,4 \pm 4,6\%$ (IC 95%: -0,2 a 1,0%) (**Figura 11**). Não houve diferença significativa entre a hiperdistensão estimada pelas manobras Lenta e Rápida (Fator Tipo de Manobra: P = 0,535), mas houve diferença significativa na hiperdistensão com a redução da PEEP (Fator PEEP: P < 0,001) (**Figura 12**).

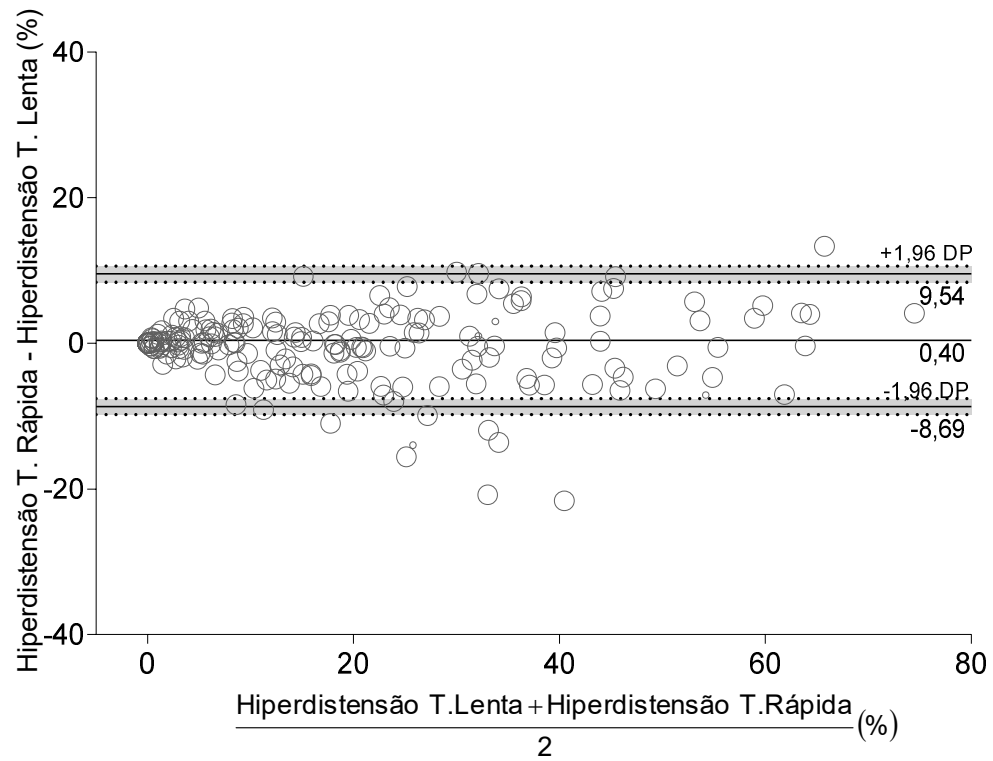


Figura 11 - Gráfico de concordância de métodos de Bland e Altman para Hiperdistensão estimada pela TIE (em %) entre as manobras de Titulação Rápida e Titulação Lenta

T. Rápida: Manobra de Titulação da Rápida; T. Lenta: Manobra de Titulação da PEEP Lenta

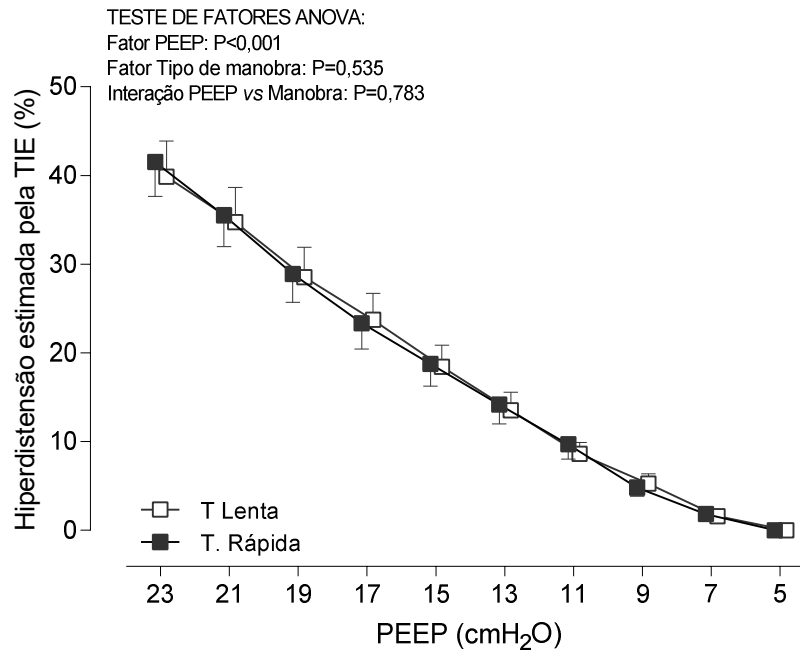


Figura 12 - Hiperdistensão estimada pela Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) - em % - durante as manobras de Titulação Rápida e Titulação Lenta

T. Rápida: Manobra de Titulação da PEEP Rápida; T. Lenta: Manobra de Titulação da PEEP Lenta

A manobra de recrutamento alveolar que precedeu as titulações da PEEP foi eficaz, com aumento significativo da oxigenação (PaO_2/FiO_2) imediatamente após a primeira MRA, em comparação com a condição basal (191 ± 34 mmHg vs 407 ± 86 mmHg, $P < 0,001$). Apenas um paciente não apresentou melhora na oxigenação após a primeira MRA (**Figura 13**).

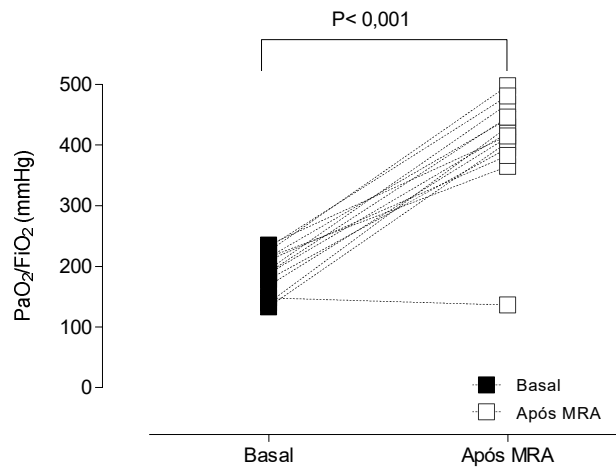


Figura 13 - Comparação da PaO_2/FiO_2 entre os tempos basal e imediatamente após a primeira MRA

PaO_2/FiO_2 apresentada em valores individuais no tempo Basal (símbolo fechado) e imediatamente após a MRA (símbolo aberto). Realizado Teste t de Student para medidas pareadas

Não foi observado efeito residual da primeira manobra de titulação da PEEP sobre a segunda, que foi avaliado pela complacência no início de cada titulação ($47,5 \pm 13$ mL/cmH₂O vs $47,2 \pm 13$ mL/cmH₂O, $P=0,665$) (**Figura 14**).

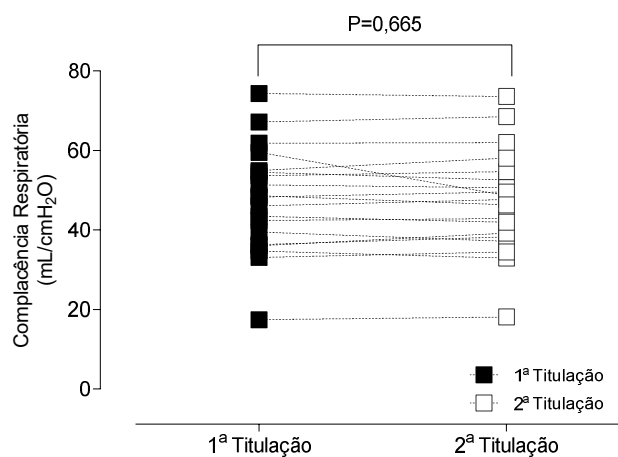


Figura 14 - Efeito residual: medidas de complacência na PEEP de 23cmH₂O

Complacência no início da primeira titulação (símbolo fechado) e da segunda titulação (símbolo aberto). Apresentado em valores individuais. Realizado Teste t Student para medidas pareadas

Houve fraca correlação entre o índice de massa corpórea e a $PEEP_{TIT}$ ($R^2 = 0,39$, $P = 0,001$) (**Figura 15**).

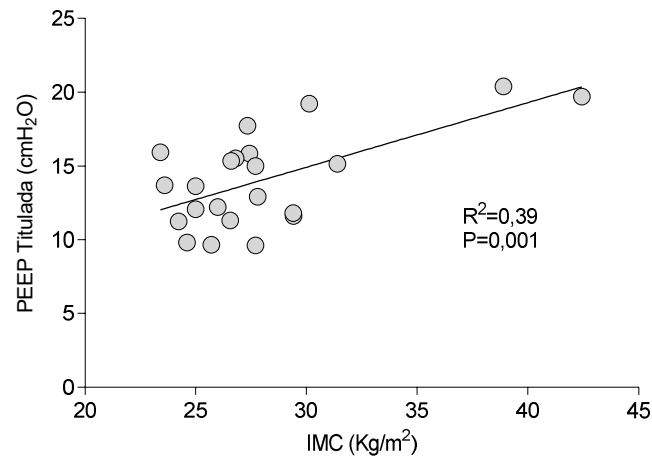


Figura 15 - Correlação entre a $PEEP_{TIT}$ e o índice de massa corpórea (IMC)

Realizado Teste de Correlação de Pearson

4.2 Comparação dos parâmetros Hemodinâmicos entre as Manobras de Titulação da PEEP Lenta e Rápida

A avaliação hemodinâmica durante as manobras de titulação da PEEP foi registrada em 20 pacientes.

A mediana das menores pressões arteriais média (PAM) registrada durante todo período da manobra da Titulação Lenta foi de 82,5 mmHg (IQ 25 - 75%: 70,5 – 92,5 mmHg), e da Titulação Rápida foi de 91,5 mmHg (IQ 25 - 75%: 80,5 – 110,8 mmHg) ($P = 0,034$) (**Figura 16**).

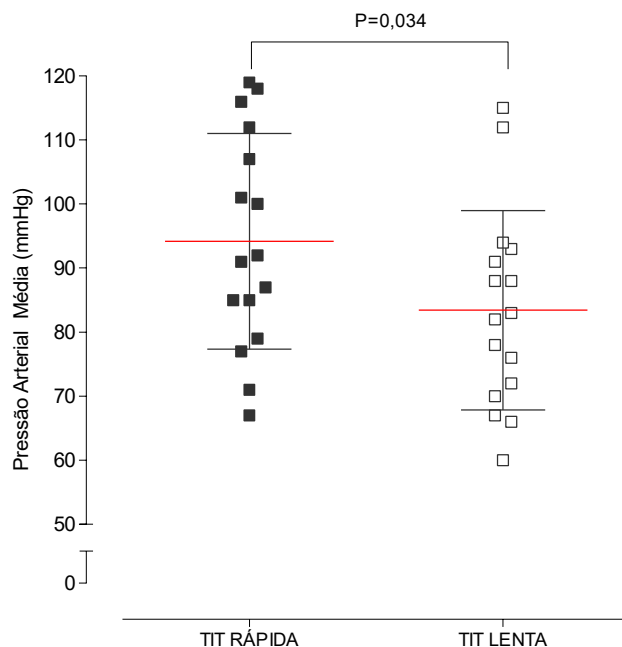


Figura 16 - Menor Pressão Arterial Média (PAM) registrada durante as titulações Lenta e Rápida

Apresentado em valores individuais, com mediana e intervalo interquartil (25 – 75%). Realizado Teste de Wilcoxon entre as menores PAM registradas durante a Manobra de Titulação Rápida (símbolo fechado) e Lenta (símbolo aberto)

A mediana da dose de noradrenalina utilizada durante a manobra de Titulação Lenta foi de 0,08 mcg/Kg/min (IQ 25 - 75%: 0 – 0,23 mcg/Kg/min) e durante a Titulação Rápida foi de 0,05 mcg/Kg/min (IQ 25 - 75%: 0 – 0,33 mcg/Kg/min) ($P = 0,19$) (**Figura 17**). Como a Titulação Lenta é mais demorada, 40 min, a dose cumulativa de noradrenalina durante toda manobra lenta foi de 3,77 mcg/Kg (IQ 25 - 75%: 0,001 – 9,31 mcg/Kg), e durante a manobra rápida foi de 0,29 mcg/Kg (IQ 25 - 75%: 0,001 – 2,14 mcg/Kg) ($P < 0,001$).

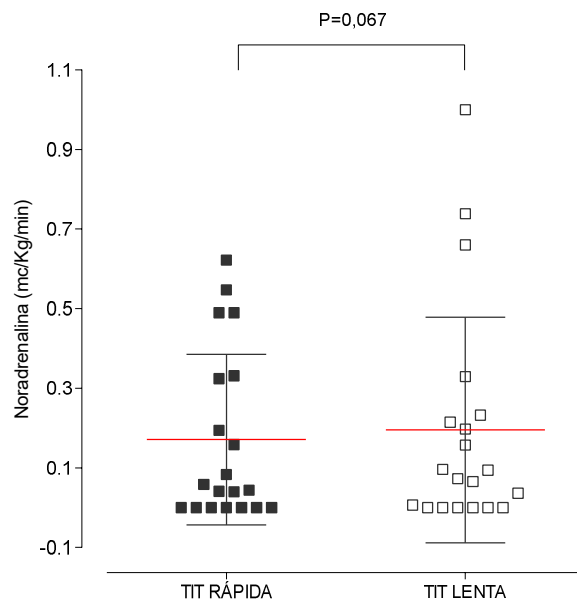


Figura 17 - Dose média de noradrenalina (mcg/Kg/min) utilizada durante as titulações Lenta e Rápida

Apresentado em valores individuais, com mediana e intervalo interquartil (25 – 75%). Realizado Teste de Wilcoxon entre as doses de noradrenalina utilizadas durante as Manobras de Titulação Rápida (símbolo fechado) e Lenta (símbolo aberto)

4.3 Efeito e estabilidade da PEEP titulada e comparação com grupo Controle

4.3.1 Parâmetros ventilatórios

A PEEP média no Tempo Basal foi de $8,6 \pm 0,7$ cmH₂O e não houve diferença entre os três grupos ($P = 0,55$).

A PEEP_{TIT} medida no Tempo 1Min no grupo Titulação Lenta foi de $14,5 \pm 3,7$ cmH₂O, e no grupo Titulação Rápida foi de $13,6 \pm 3$ cmH₂O – estas pressões foram significativamente mais elevadas que no Tempo Basal (Fator Tempo: $P < 0,001$) (Figura 18).

No grupo Controle, a PEEP ajustada conforme a Tabela PEEP-FiO₂ foi de $8 \pm 2,1$ cmH₂O no Tempo 1Min, $7,9 \pm 2,1$ cmH₂O no Tempo 15Min e de

6,1 ± 1,4 cmH₂O no Tempo 4Horas, esta última, significativamente menor que no Tempo Basal (P<0,005) (**Figura 18**).

Não houve diferença na PEEP titulada entre os grupos Titulação Rápida e Titulação Lenta em nenhum dos tempos avaliados, mas a PEEP foi mais elevada nesses dois grupos em comparação com Grupo Controle nos tempos 1Min (P<0,001), 15Min (P<0,001) e 4Horas (P<0,001) (**Figura 18**).

Apesar da PEEP titulada pela tomografia de impedância elétrica ter sido maior do que no grupo controle, isso não resultou em diferença significativa na pressão de platô entre os grupos, exceto no tempo 4Horas quando se observou tendência a aumento nos grupos de titulação rápida e lenta e, tendência a redução no grupo controle, gerando uma diferença significativa entre os grupos (**Tabela 3**).

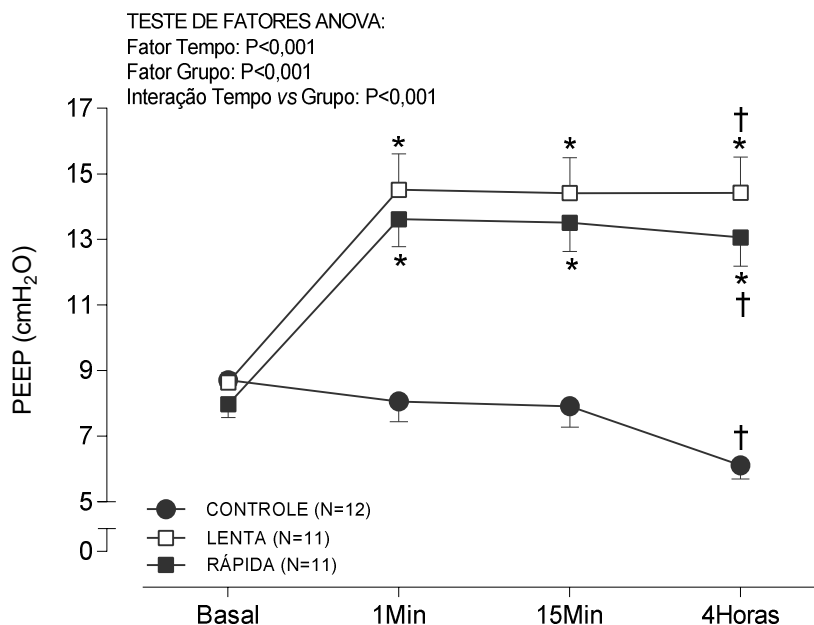


Figura 18 - Pressão Expiratória Positiva Final (PEEP), em cmH₂O, ajustada nos grupos Controle, Titulação Rápida e Titulação Lenta

Apresentado em média e erro padrão.

* P<0,001 para comparação entre os grupos: Titulação Lenta ou Titulação Rápida vs Controle.

† P<0,001 Para comparação entre os Tempos Basal vs 4Horas em cada grupo.

4.3.2 Mecânica respiratória

A média da complacência do sistema respiratório no tempo Basal foi de $0,7 \pm 0,05 \text{ mL/cmH}_2\text{O/Kg}$ do peso predito e não apresentou diferença entre os grupos ($P = 0,49$).

No primeiro minuto, houve aumento significativo da complacência nos grupos Titulação Lenta e Titulação Rápida (**Figura 19 B**), com posterior redução ao longo do tempo, mas, ao final das 4Horas, permaneceu acima da medida Basal ($P < 0,001$) (**Figura 19 A**).

A complacência do grupo Controle não se modificou ao longo do tempo, e permaneceu menor do que os grupos Titulação Lenta e Rápida nos Tempos 1Min, 15Min e 4 Horas (Fator Grupo: $P < 0,001$) (**Figura 19 A e B**).

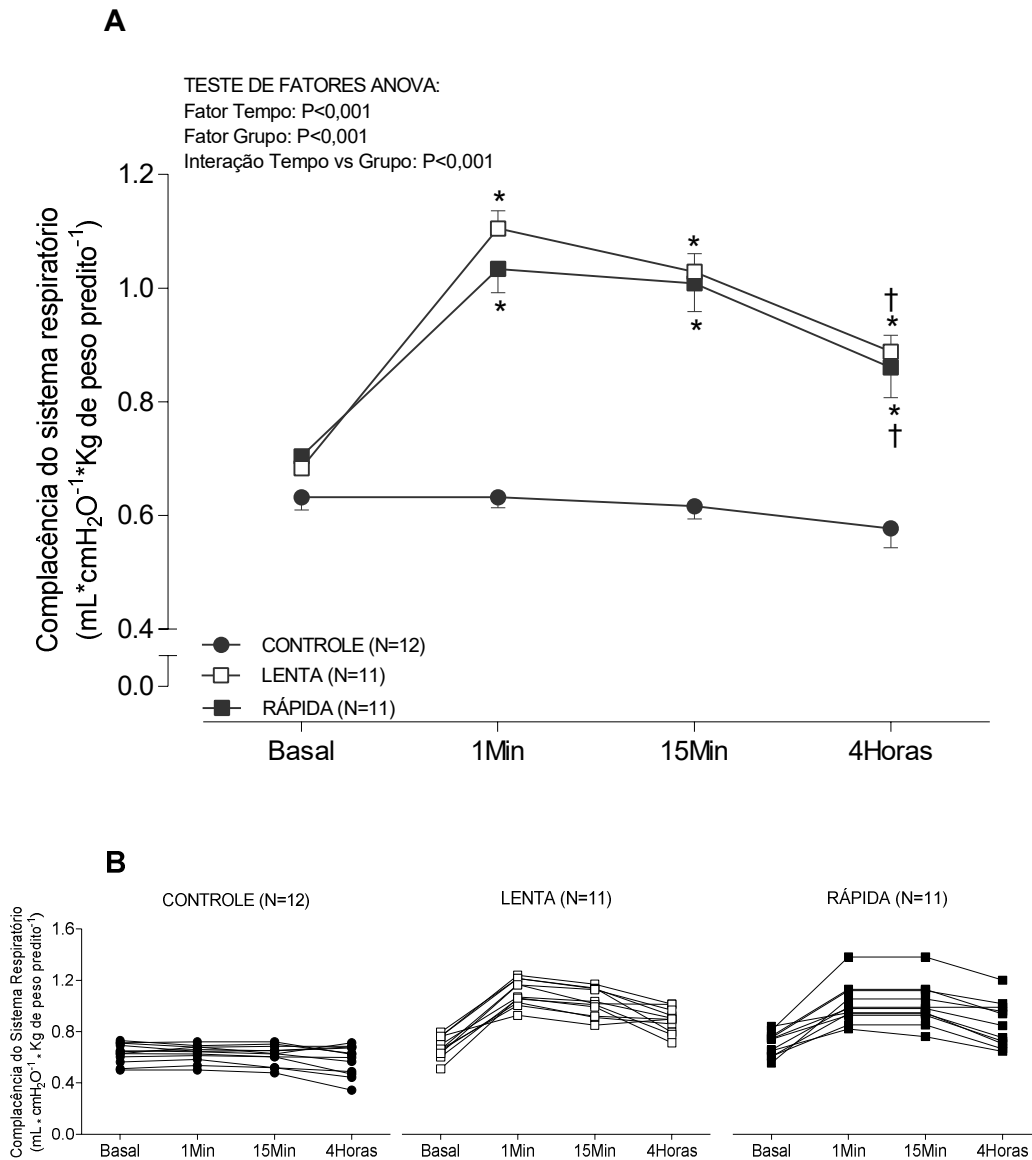


Figura 19 - Complacência do sistema respiratório (em mL/cmH₂O/Kg do peso predito) no Tempo Basal, e após ajuste da PEEP (1Min, 15Min e 4Horas)

A): Apresentado em média e erro padrão nos grupos: Controle (círculo preto), Titulação Rápida (quadrado preto) e Titulação Lenta (quadrado aberto). B) Evolução individual da complacência do sistema respiratório conforme os respectivos grupos

* P< 0,001 para comparação com o Grupo Controle no mesmo tempo.

† P<0,001 Para comparação entre os Tempos Basal vs 4Horas em cada grupo.

A pressão de distensão medida no Tempo basal foi de $9,2 \pm 0,6$ cmH₂O e não houve diferença entre os grupos ($P = 0,78$) (**Figura 20**).

Nos grupos Titulação Lenta e Titulação Rápida houve redução da pressão de distensão no primeiro minuto e, apesar da tendência em se elevar ao longo do tempo, permaneceu abaixo da pressão basal ao final das 4Horas (**Figura 20**).

No grupo Controle, a pressão de distensão elevou-se ao longo do tempo e, ao final das 4Horas, estava significativamente mais alta que no Basal ($P<0,005$) (**Figura 20**).

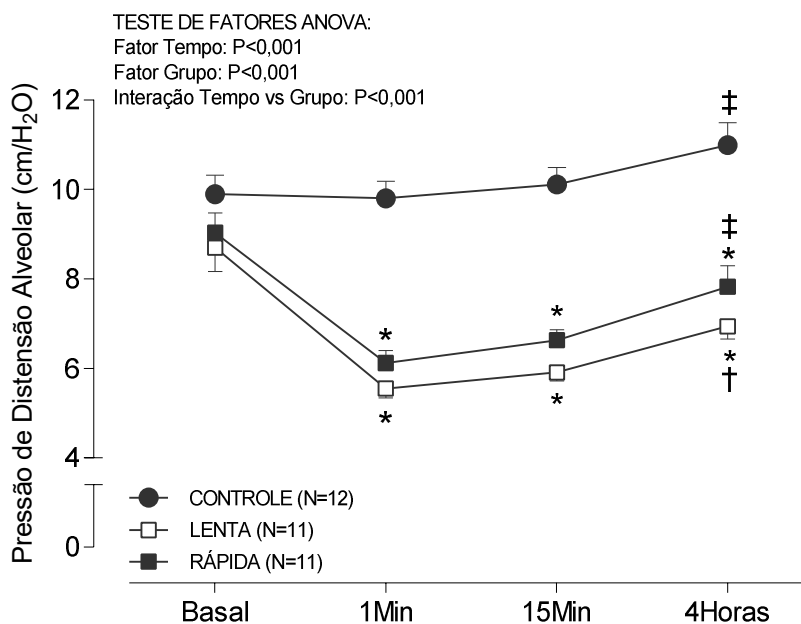


Figura 20 - Pressão de distensão alveolar (em cmH₂O) nos grupos Controle, Titulação Rápida e Titulação Lenta, nos tempos basal, e após ajuste da PEEP (1Min, 15Min e 4Horas)

Apresentado em média e erro padrão.

* $P<0,001$ para comparação com o grupo Controle no mesmo tempo.

† $P<0,001$ para comparação entre os Tempos: Basal vs 4Horas no grupo Titulação Lenta.

‡ $P<0,005$ para comparação entre os Tempos Basal vs 4Horas nos Grupos Titulação Rápida e Controle

4.3.3 Aeração e complacência estimados pela TIE

Houve aumento da aeração avaliada pela TIE - Z_{MIN} – após ajuste da PEEP, tanto na região não dependente (**Figura 21 A**) quanto na região dependente (**Figura 21 B**), quando comparado com o Tempo Basal nos grupos Titulação Rápida e Lenta e, mesmo com aparente queda progressiva ao longo do tempo, principalmente da região dependente, esta permaneceu, significativamente, maior que o Basal no tempo 4Horas ($P < 0,001$).

No grupo Controle, apesar da tendência em redução do Z_{MIN} com o tempo e com a redução da PEEP (redução de 2,5 cmH₂O), esta não foi estatisticamente significativa (**Figuras 21 A e B**).

Após ajuste da PEEP guiada por TIE, a impedância mínima permaneceu maior que no Grupo Controle durante as 4 horas de protocolo ($P < 0,001$), tanto na região não dependente quanto na região dependente (**Figuras 21 A e B**).

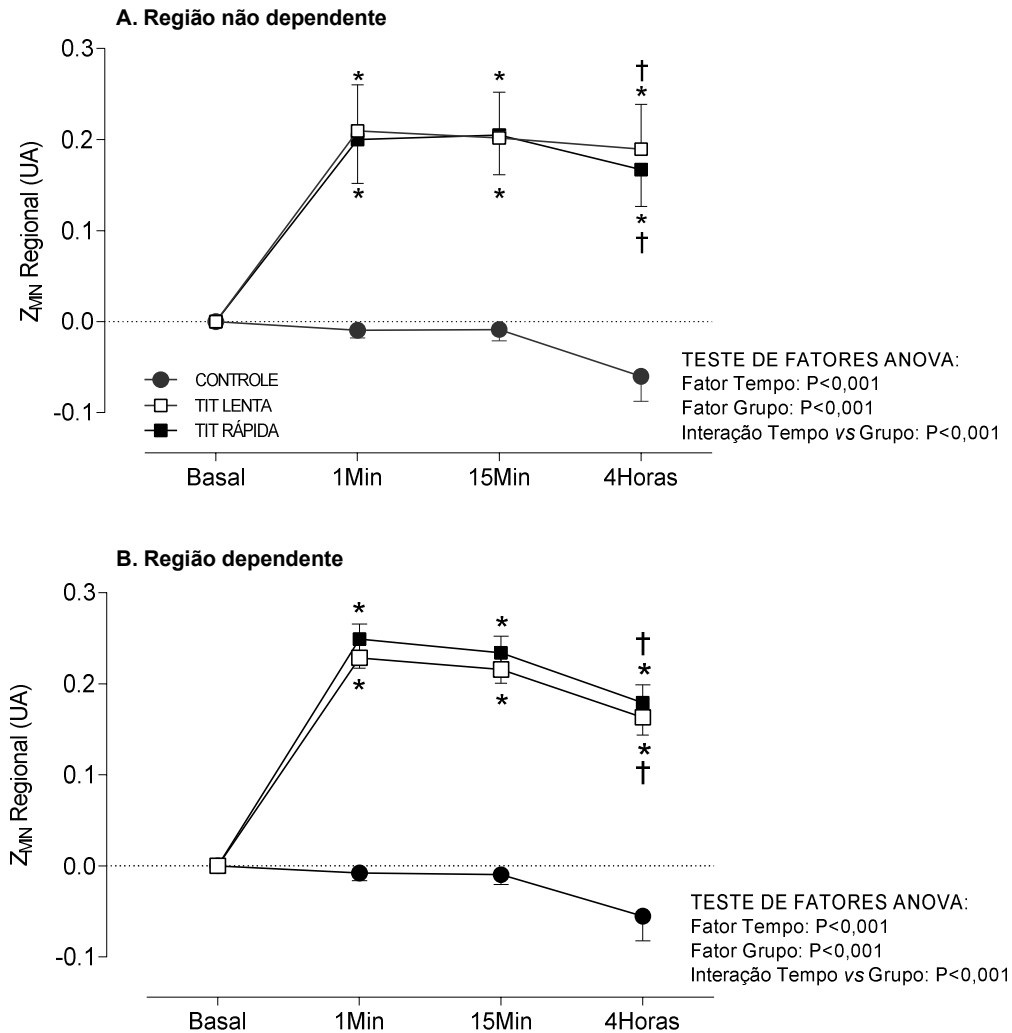


Figura 21 - Impedância mínima (Z_{MIN}) das regiões não dependente (A) e dependente (B) nos grupos Titulação Rápida, Titulação Lenta e Controle, nos tempos Basal, 1Min, 15Min e 4Horas

Apresentado em média e erro padrão

* P<0,001 para comparação com o grupo Controle.

† P<0,001 para comparação entre os Tempos Basal vs 4Horas.

A complacência Z (C_z) da região não dependente não foi influenciada pela PEEP nem diferiu entre os grupos, nem ao longo do tempo (**Figura 22 A**).

Já na região dependente, a complacência Z sofreu influência da PEEP e aumentou, significativamente, no primeiro minuto após o ajuste da PEEP guiada pela TIE ($P < 0,05$). Ao longo do tempo, houve redução nos valores de C_z e, ao final das 4 horas de acompanhamento, a C_z , apesar de mais alta, não apresentou diferença estatística com a condição basal em ambos os grupos.

Mesmo que o ganho da C_z da região dependente não tenha se mantido ao longo das 4 horas nos grupos Titulação Rápida e Lenta, esta permaneceu significativamente maior que no grupo controle durante as 4 horas avaliadas ($P < 0,001$) (**Figura 22 B**).

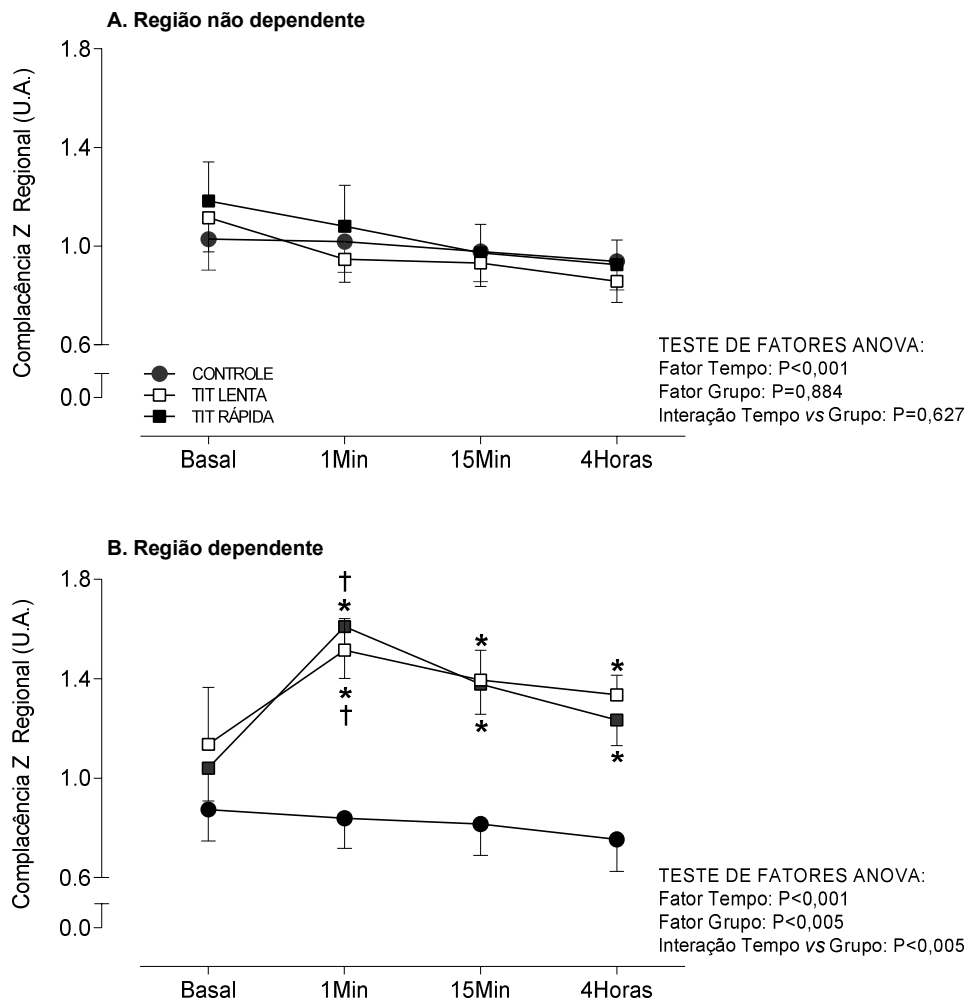


Figura 22 - Complacência estimada pela TIE (CZ) das regiões não dependente (A) e dependente (B) nos grupos Titulação Rápida, Titulação Lenta e Controle, nos tempos Basal, 1Min, 15Min e 4Horas

Apresentado em média e erro padrão

* $P < 0,05$ para comparação com o grupo controle no mesmo tempo.

† $P < 0,05$ para comparação entre os Tempos Basal vs 1Min.

4.3.4 Oxigenação

A PaO_2/FiO_2 não foi diferente entre os grupos no Tempo Basal (196 ± 4 mmHg) e aumentou ao longo de Tempo em todos os grupos (**Figura 23 B**). Mas tornou-se significativamente maior após ajuste da PEEP nos grupos Titulação Lenta e Rápida (**Figura 23 A**).

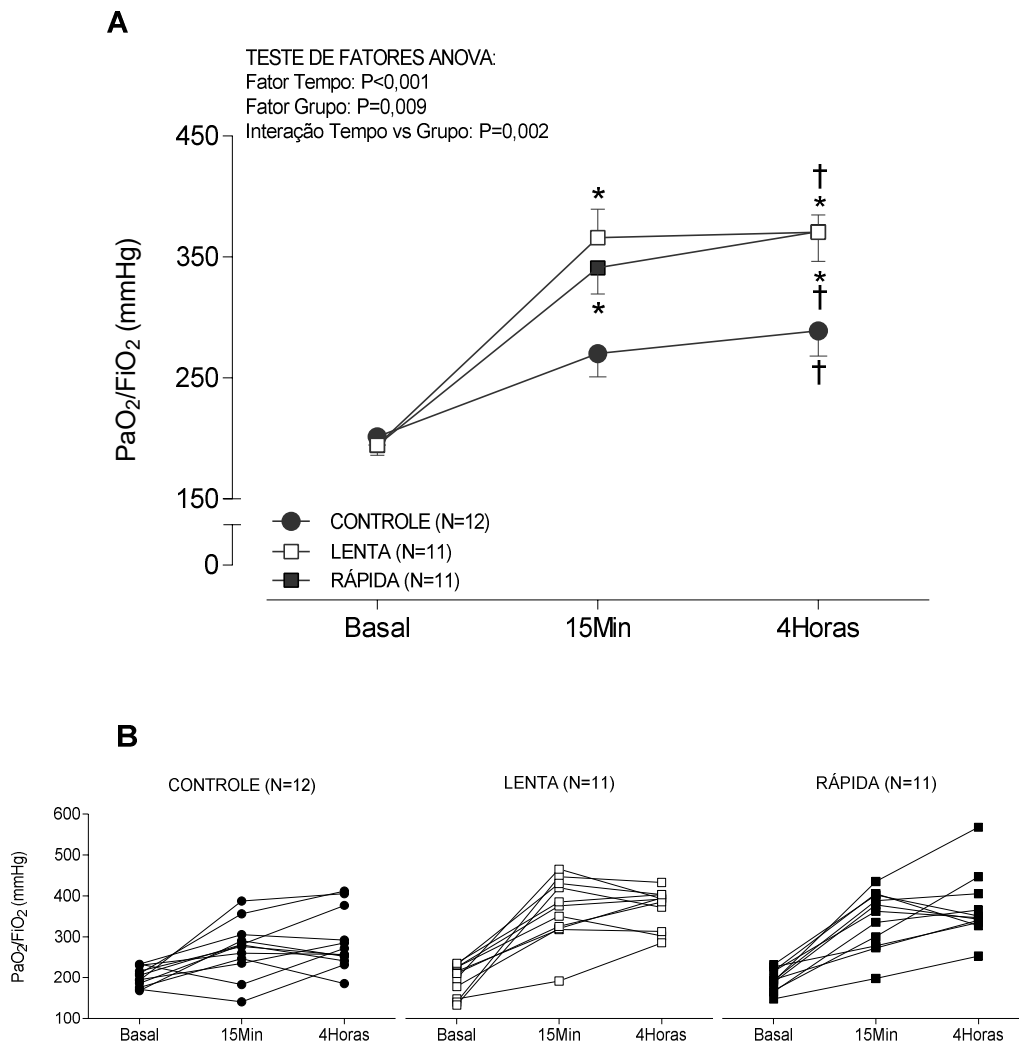


Figura 23 - - Relação PaO_2/FiO_2 (em mmHg) nos grupos Titulação Rápida, Titulação Lenta e Controle, nos tempos Basal, 1Min, 15Min e 4Horas

A): Apresentado em média e erro padrão nos grupos: Controle (círculo preto), Titulação Rápida (quadrado preto) e Titulação Lenta (quadrado aberto). B) Evolução individual da PaO_2/FiO_2 conforme os respectivos grupos

* $P < 0,001$ para comparação com o grupo Controle no mesmo tempo.

† $P < 0,05$ para comparação entre os Tempos Basal vs 4Horas.

4.3.5 Demais parâmetros ventilatórios e gasométricos

A PaCO₂ reduziu progressivamente ao longo do tempo no grupo controle. Nos grupos titulação da PEEP guiada pela TIE, PaCO₂ não apresentou variação significativa entre o tempo Basal e 4Horas (**Tabela 2**).

A ventilação minuto, apesar de não apresentar diferença estatística entres os grupos, teve tendência a reduzir-se principalmente, no grupo Titulação Rápida, e foi acompanhada de maior redução da frequência respiratória, também sem significância estatística (**Tabela 3**).

Para tentar compreender melhor a variação da PaCO₂, foi feito cálculo da fração de espaço morto estimado (conforme Siddiki et al, 2010 ⁽²⁴⁾) que não mostrou diferenças significativas (Interação Tempo vs Grupo com P = 0,185), mas reduziu em todos os grupos ao longo do tempo, que foi maior nos grupos Titulação Rápida e Controle (ambos com variação absoluta de 0,15 entre os tempos Basal e 4Horas) (**Tabela 2**).

4.3.6 Parâmetros Hemodinâmicos

Não houve diferença na pressão arterial média nem na frequência cardíaca entre os três grupos ao longo do tempo e, apesar do aumento na dose da noradrenalina ao final das 4Horas em relação ao início do protocolo, não houve diferença entre os grupos (**Tabela 4**).

Tabela 2 - Dados Gasométricos e Fração de espaço morto ao longo das 4 horas

Variáveis	Tempo	Controle	T.Lenta	T. Rápida	
pH	Basal	7,32	7,32	7,34	Fator Tempo: P=0,511 Fator Grupo: P=0,309 Interação: P=0,04
	15Min	7,33	7,33	7,37	
	4Horas	7,37 [†]	7,3	7,32	
PaCO ₂ , mmHg *	Basal	47 ± 9	45 ± 7	45 ± 6	Fator Tempo: P<0,001 Fator Grupo: P=0,119 Interação: P=0,004
	15Min	40 ± 7 [†]	42 ± 7	37 ± 6 [†]	
	4Horas	37 ± 5 [†]	47 ± 5	43 ± 6	
HCO ₃ ⁻¹ , mEq/L *	Basal	23 ± 1,4	23 ± 2,5	23 ± 1,5	Fator Tempo: P<0,001 Fator Grupo: P=0,635 Interação: P=0,753
	15Min	21 ± 1,9	21 ± 1,3	21 ± 2,5	
	4Horas	21 ± 3	22 ± 1,4	22 ± 3	
Espaço morto, fração	Basal	0,42 ± 0,1	0,47 ± 0,2	0,49 ± 0,2	Fator Tempo: P<0,001 Fator Grupo: P=0,194 Interação: P=0,185
	15Min	0,34 ± 0,1	0,44 ± 0,2	0,32 ± 0,2	
	4Horas	0,27 ± 0,1	0,43 ± 0,1	0,34 ± 0,1	

* apresentado em média e desvio padrão. T. Lenta: Grupo Titulação Lenta, T. Rápida: Grupo Titulação Rápida, pH: potencial hidrogeniônico, PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono, HCO₃⁻¹: bicarbonato plasmático

† P < 0,05 para diferenças em relação ao Tempo Basal

Tabela 3 - Dados Ventilatórios ao longo das 4 horas

Variáveis	Tempo	Controle	T.Lenta	T. Rápida	
VE, LPM *	Basal	8,0 ± 1,3	8,4 ± 1,9	8,4 ± 2,3	Fator Tempo: P=0,002
	15Min	8,1 ± 1,4	7,4 ± 1,3	7,3 ± 1,5	Fator Grupo: P=0,524
	4Horas	8,0 ± 1,8	7,2 ± 1,0	6,5 ± 1,8	Interação: P=0,08
f, irpm*	Basal	21 ± 3	20 ± 3	20 ± 4	Fator Tempo: P=0,07
	15Min	21 ± 3	20 ± 3	20 ± 4	Fator Grupo: P=0,759
	4Horas	20 ± 4	19 ± 4	18 ± 5	Interação: P=0,590
Volume Corrente, mL/Kg*	Basal	6,1 ± 0,4	6 ± 0,4	6,3 ± 0,4	Fator Tempo: P=0,571
	15Min	6,1 ± 0,4	6 ± 0,3	6,6 ± 0,6	Fator Grupo: P=0,04
	4Horas	6,2 ± 0,6	6 ± 0,4	6,4 ± 0,4	Interação: P=0,496
Pressão Platô, cmH₂O *	Basal	19 ± 1	17 ± 1	17 ± 2	Fator Tempo: P<0,001
	15Min	18 ± 2	20 ± 3	20 ± 3	Fator Grupo: P=0,121
	4Horas	17 ± 2	21 ± 4 ^{†‡}	21 ± 3 ^{†‡}	Interação: P<0,001

* apresentado em média e desvio padrão. T. Lenta: Grupo Titulação Lenta, T. Rápida: Grupo Titulação Rápida; VE: volume minuto, f: frequência respiratória

† P < 0,05 para diferenças em relação ao Tempo Basal; ‡ P < 0,01 para diferenças em relação ao grupo Controle

Tabela 4 - Dados Hemodinâmicos e dose de Noradrenalina ao longo das 4 horas

	Tempo	Controle	T.Lenta	T. Rápida	
PAM, mmHg*	Basal	80 ± 17	84 ± 11	90 ± 15	Fator Tempo: P=0,012
	15Min	89 ± 14	97 ± 17	89 ± 10	Fator Grupo: P=0,390
	4Horas	80 ± 18	83 ± 9	80 ± 13	Interação: P=0,578
FC (bpm)*	Basal	99 ± 17	106 ± 16	107 ± 12	Fator Tempo: P=0,041
	15Min	103 ± 15	102 ± 16	105 ± 15	Fator Grupo: P=0,576
	4Horas	93 ± 18	98 ± 18	102 ± 17	Interação: P=0,768
Noradrenalina, mcg/Kg/min*	PRÉ	0,10 ± 0,09	0,10 ± 0,19	0,04 ± 0,09	Fator Tempo: P=0,013
	PÓS	0,20 ± 0,27	0,18 ± 0,26	0,20 ± 0,27	Fator Grupo: P=0,578 Interação: P=0,864

* apresentado em média e desvio padrão

T. Lenta: Grupo Titulação Lenta, T. Rápida: Grupo Titulação Rápida; PAM: pressão arterial média, FC: frequência cardíaca. PRÉ: antes do início do protocolo; PÓS: ao final das 4 horas.

5 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram:

- a) Não houve diferença entre as titulações lenta e rápida, quando se considera as variáveis PEEP ótima ($PEEP_{TIT}$), colapso e hiperdistensão estimadas pela TIE;
- b) Durante a titulação rápida houve menor repercussão hemodinâmica, constatado pela pressão arterial média mais alta, sem diferença na necessidade de noradrenalina quando comparado com a titulação lenta;
- c) Os grupos Titulação Rápida e Lenta apresentaram comportamentos semelhantes em relação às variáveis fisiológicas avaliadas ao longo das 4 horas de ventilação mecânica com PEEP titulada;
- d) A PEEP titulada pela TIE ($PEEP_{TIT}$) foi quase o dobro da PEEP definida pela tabela PEEP- F_iO_2 do grupo Controle, mas, devido à melhora na complacência do sistema respiratório, a pressão de platô se manteve apenas levemente mais alta e a pressão de distensão alveolar foi, significativamente, menor;
- e) A $PEEP_{TIT}$ aumentou a aeração (Z_{MIN}) tanto das regiões dependentes quanto não dependentes e melhorou significativamente a complacência Z da região dependente;
- f) Apesar da quase duplicação da PEEP, houve preservação da complacência da região não-dependente nos grupos $PEEP_{TIT}$, demonstrando que este valor ótimo de PEEP evitou hiperdistensão significativa das regiões não dependentes;
- g) A PaO_2/F_iO_2 melhorou em todos os grupos, mas foi maior nos grupos

com PEEP_{TIT};

- h) Não houve diferença na pressão arterial média nem no uso de noradrenalina entre os grupos Titulação Rápida, Lenta e Controle ao longo das 4 horas de ventilação mecânica com a PEEP ajustada de acordo com o grupo.

5.1 Titulação da PEEP

Os benefícios de uma PEEP mais alta ainda são bastante discutíveis. Apesar dos primeiros estudos clínicos que ajustaram a PEEP em 2 cmH₂O acima do ponto de inflexão inferior da curva P-V terem mostrado impacto positivo na inflamação⁽⁸⁾, no tempo de VM⁽⁷⁾ e na mortalidade^(5, 7) de pacientes com SDRA, estes estudos associaram a mudança em duas variáveis na mesma estratégia: PEEP alta com VC baixo; dessa forma, não é possível identificar qual a principal variável responsável pelos desfechos positivos.

Um grande estudo multicêntrico⁽⁹⁾ comparou então, VC alto *versus* VC baixo, ajustando a PEEP de acordo com a oxigenação, através de uma tabela PEEP-FiO₂, em pacientes com SDRA. Os resultados foram tão significativos, que a estratégia de VC baixo se estabeleceu como diretriz para prática da VM, inclusive para o ajuste da PEEP de acordo com tabelas PEEP-FiO₂ que, apesar do insuficiente fundamento fisiológico e de não haver qualquer base de comparação para estabelecer se seu uso foi vantajoso, a praticidade do método prevaleceu sobre a fisiologia.

Os estudos seguintes utilizaram então a estratégia de VC baixo para todos os pacientes e compararam somente o papel da PEEP (PEEP alta *versus* PEEP baixa) também ajustadas por tabelas^(10, 12, 25) ou até atingir a pressão de platô

entre 28 e 30 cmH₂O⁽¹¹⁾. Estes estudos, encontraram benefício da PEEP alta apenas nos pacientes com SDRA de maior gravidade e, no geral, apesar das diferenças não terem sido significantes, a PEEP alta foi associada com maiores riscos de pneumotórax e hipotensão arterial.

Historicamente, a escolha da PEEP é feita de acordo com a oxigenação, uma vez que a PEEP está, direta ou indiretamente, relacionada com a capacidade residual funcional, com aumento da pressão média nas vias aéreas e com a diminuição do colapso e shunt pulmonar durante a expiração⁽²⁶⁻²⁸⁾. Mas, ajustar a PEEP de acordo com a oxigenação não leva à prevenção da lesão pulmonar induzida pela VM pois, esta lesão depende exclusivamente da relação entre as características da mecânica do sistema respiratório e os parâmetros ventilatórios utilizados, independente da oxigenação⁽²⁹⁾.

Com o objetivo de testar uma estratégia de titulação da PEEP, rápida e prática, que considerasse as características mecânicas individuais, propusemos neste estudo uma estratégia de “open lung”⁽³⁰⁾ associada a titulação decremental da PEEP guiada por TIE, com objetivo de escolher uma pressão expiratória que mantivesse grande parte dos pulmões abertos, minimizando o risco para lesão pulmonar induzida pela VM.

Hickling⁽³¹⁾ demonstrou em modelo matemático, que a titulação decremental pode evitar a escolha de uma PEEP excessivamente alta, pois a pressão necessária para manter os pulmões abertos é menor do que a pressão de abertura. Além disso, na alça expiratória da curva P-V, a pressão de melhor complacência do sistema respiratório e a PEEP ótima (que os autores definiram como sendo a PEEP que mantinha mais de 97% dos alvéolos abertos), estavam

fortemente relacionados, diferentemente do que acontecia na alça inspiratória da curva P-V.

Hodgson et al⁽¹⁸⁾ também realizaram titulação decremental em seu estudo com pacientes com SDRA. A titulação foi precedida de MRA e a SpO₂ foi utilizada como referência para escolha da PEEP ótima. Nesse estudo piloto, o grupo que utilizou a estratégia “open lung” evoluiu com melhor oxigenação e melhor complacência durante os sete dias de acompanhamento e, teve tendência a menos dias de ventilação mecânica, de internação na UTI e no hospital. Apesar da estratégia utilizar pressões mais elevadas, os autores consideraram que não houve hiperdistensão, pois não houve aumento das citocinas plasmáticas.

Já um estudo multicêntrico recente⁽³²⁾ comparou uma estratégia “open lung” - com PEEP ótima igual a 2 cmH₂O acima da PEEP de melhor complacência em uma titulação decremental - contra uma estratégia já estabelecida de PEEP baixa de acordo com as orientações do ARDSNet⁽⁹⁾. Surpreendentemente, a estratégia “open lung” apresentou maior mortalidade, maior risco de barotrauma e maior necessidade de drogas vasoativas.

Esses achados nos mostram o quão controverso é o tema. Além disso, há grande dificuldade prática e resistência em se usar pressões inspiratórias e expiratórias mais altas nestes pacientes; seja pela complexidade das manobras, pelo tempo necessário para individualizar a PEEP ou pela preocupação com os efeitos adversos (repercussão hemodinâmica, hiperdistensão e barotrauma).

Em nosso estudo, a titulação feita com menos de 7 minutos não apresentou diferença estatística nem clínica no valor da PEEP titulada, quando comparada com a titulação convencional com duração total de 40 minutos. A titulação rápida oferece a vantagem de permitir uma redução mais gradual da

PEEP, sem aumentar o tempo total do procedimento. Com muitos passos graduais e curtos (como redução decremental de 1 a 2 cmH₂O e tempo entre 30 a 40 segundos), evita-se a perda de informação entre os passos, como em algumas propostas anteriores, cujos passos eram de 4 a 5 cmH₂O e o tempo em cada passo variava de 5 a 20 minutos^(20-23, 33, 34). Esta longa e convencional espera em cada passo, teoricamente, para o equilíbrio das trocas gasosas, tornava quase impossível, titular a PEEP na prática clínica. O tempo curto da titulação rápida também atenuou os efeitos sobre a pressão arterial e diminuindo a necessidade de drogas vasoativas.

Neste estudo, a manobra de recrutamento alveolar foi parte da estratégia de titulação da PEEP guiada pela TIE e utilizamos diversas estratégias para evitar os riscos associados. Por isso, não tivemos nenhum caso de pneumotórax, hipotensão refratária ou outra condição que oferecesse risco de vida, apesar da necessidade momentânea de maiores doses de noradrenalina, diferente de estudos anteriores⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Durante a fase de recrutamento, utilizamos o modo pressão controlada, com aumentos graduais da PEEP, mantendo a pressão de distensão fixa, até alcançar a pressão inspiratória máxima de 50 cmH₂O, por um tempo máximo de 15 segundos. A insuflação gradual em pressão controlada está associada a menor repercussão hemodinâmica e maior benefício sobre a oxigenação quando comparado com o modo de insuflação sustentada, no modo CPAP⁽³⁵⁾.

Considerando as conclusões de estudos prévios, que indicavam uma boa tolerância inicial às manobras de recrutamento, seguida de repercussão hemodinâmica acentuada após os 10-15 segundos iniciais da manobra⁽³⁶⁾, optamos pelo uso de pressões inspiratórias mais elevadas e tempo curto. Apesar

de curto, este tempo de 15 segundos já se demonstrou suficiente para recrutar >90% dos alvéolos recrutáveis a uma determinada pressão⁽³⁷⁾. Intercalamos ainda estes curtos recrutamentos com etapas de alívio, com PEEP ajustada em 23 cmH₂O, para ajudar na recuperação hemodinâmica, mas ainda assim suficiente para evitar o recolapso pulmonar (assumindo a hipótese de que nenhum paciente necessitaria de PEEP maior de 23 cmH₂O para manter o pulmão aberto).

E tomamos mais uma precaução: a partir da PEEP utilizada no tempo basal, subimos a PEEP em pequenos passos de 5 cmH₂O até atingir a pressão expiratória de 23 cmH₂O (primeiro passo da manobra de recrutamento), evitando o estiramento súbito do parênquima pulmonar no início da manobra. Este gradativo aumento da PEEP também permite detectar precocemente uma volemia insuficiente do paciente, com diminuição acentuada do retorno venoso. Apesar de não ser objeto deste estudo, acreditamos que todos estes cuidados auxiliaram na boa tolerância hemodinâmica frente às manobras.

5.2 Efeito da PEEP

Na prática clínica, a PEEP mais elevada é aplicada com grande moderação por causa das suas possíveis repercussões como: hiperdistensão⁽³⁸⁾, instabilidade hemodinâmica⁽³⁹⁾ e aumento do espaço morto⁽⁴⁰⁾. Em nosso estudo, a PEEP ajustada nos grupos de titulação guiada pela TIE foi significativamente maior que no grupo Controle, chegando a quase 8 cmH₂O de diferença ($13,7 \pm 3,3$ cmH₂O *versus* $6,1 \pm 1,4$ cmH₂O) e, mesmo mais alta, não causou consequências hemodinâmicas, pois não houve diferença na pressão arterial média e nem na necessidade de drogas vasoativas entre os grupos.

Esses achados concordam com os resultados de Reis Miranda et al⁽⁴¹⁾, que utilizou PEEP alta como parte de uma estratégia “open lung” (PEEP de 14 cmH₂O *versus* PEEP de 5 cmH₂O) em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Neste estudo, demonstrou-se que a PEEP alta num pulmão homogêneo foi bem tolerada quando comparado com a PEEP baixa num pulmão heterogêneo – não se constatou aumento na pós-carga de ventrículo direito, avaliada pela fração de ejeção do ventrículo direito que se manteve inalterada.

O recrutamento alveolar realizado em nosso estudo duplicou a PaO₂/FiO₂, sugerindo que houve recrutamento de parte significativa do parênquima pulmonar, com provável homogeneização do parênquima. A escolha da PEEP baseou-se na porcentagem de colapso que deveria ser menor que 5%, acarretando em uma PEEP_{TIT} mais alta, capaz de manter o recrutamento e o aumento da aeração obtidos durante a manobra de recrutamento alveolar, sem apresentar hiperdistensão excessiva. A média da hiperdistensão estimada pela TIE na PEEP_{TIT} foi de 13% na PEEP_{TIT} - este valor significa que houve um aumento de 13% da hiperdistensão, quando comparado a uma PEEP mínima de 5 cmH₂O (que foi a PEEP mais baixa durante a titulação). E, mais interessante ainda, quando comparamos as regiões não dependentes do grupo controle *versus* grupos PEEP_{TIT}, observamos uma equivalência na complacência regional, significando que, provavelmente, a hiperdistensão da região não-dependente na PEEP_{TIT} foi equivalente à hiperdistensão no grupo Controle.

Outro efeito da PEEP_{TIT} que também pode ser observado na TIE, foi do aumento do Z_{MIN} tanto das regiões dependentes quanto não dependentes (significando aumento da aeração), acompanhado de aumento da complacência Z (Cz) da região dependente (significa aumento de alvéolos funcionais) que se

mantiveram acima do basal durante as quatro horas de ventilação mecânica. Mas, ao longo dessas 4 horas, observou-se que houve leve tendência – não significativa - à redução do Z_{MIN} e da C_z . Uma possível explicação é que os pacientes não permaneceram sedados durante todo protocolo e, durante as respirações espontâneas, observou-se forte contração da musculatura abdominal, com expirações anormalmente forçadas, que podem ter contribuído para redução da aeração. Esse é um dos efeitos colaterais das elevadas doses de fentanil utilizadas durante a cirurgia e que, muitas vezes, continuam, em doses menores, no pós-operatório: geram contrações abdominais excessivamente elevadas, capazes de gerar pressões expiratórias equivalentes a 10 cmH₂O, diminuindo a capacidade residual funcional em até 500 mL^(42, 43).

Como dissemos acima, apesar da PEEP mais alta no grupo titulado pela TIE, não observamos hiperdistensão nas regiões não dependentes: mesmo com aumento da aeração (Z_{MIN}), não houve variação na complacência Z (C_z) dessas regiões. Em concordância com esses achados, observamos que outro indicador de hiperdistensão, a fração de espaço morto fisiológico (V_d/V_t) também não diferiu entre os grupos. Esses achados reforçam a hipótese de que a PEEP_{TIT} pela TIE foi adequada, evitando a hiperdistensão pulmonar excessiva. A redução do V_d/V_t no grupo Controle pode ter ocorrido pela intensificação do reflexo da vasoconstrição hipóxica ou pela provável recuperação progressiva da agressão cirúrgica.

Quando se aplica uma estratégia protetora de VM, a melhora da mecânica do sistema respiratório é fundamental para evitar a lesão pulmonar induzida pela VM. Por exemplo, os autores do mais recente estudo multicêntrico⁽³²⁾ que comparou uma estratégia “open lung” com a estratégia ARDSNet, acreditam que

os resultados negativos de seu estudo, se devem à modesta melhora da mecânica respiratória no grupo tratamento, resultando em insuficiente mudança na *driving pressure*.

A *driving pressure* é a variável ventilatória mais importante associada à sobrevida em pacientes com SDRA⁽⁴⁴⁾, e foi a principal causa dos desfechos positivos em muitos estudos prévios^(5, 7, 9).

O aumento da *driving pressure* pode ocorrer tanto pelo uso de uma PEEP excessivamente alta, que leva à hiperdistensão e piora da complacência nas regiões não dependentes dos pulmões, quanto com o uso de uma PEEP insuficiente, causando colapso e piora da complacência nas regiões dependentes.

Em nosso estudo, observamos melhora significativa da complacência global, sem causar hiperdistensão ou colapso significativo nos pacientes que foram ventilados com a PEEP_{TIT} guiada por TIE. A melhora da complacência global foi significativamente proeminente no primeiro minuto e, apesar da redução ao longo do tempo, esta permaneceu mais elevada que o basal ao final das 4 horas de VM. Esse efeito sobre a complacência promoveu redução da *driving pressure* - que representa o estresse causado pelo VC no pulmão – dessa forma, o mesmo VC passou a causar menor estresse nos pulmões.

A estratégia do grupo Controle, não trouxe nenhum benefício sobre a mecânica do sistema respiratório, a complacência não mudou ao longo do tempo e, conforme a PEEP foi reduzida, de acordo com protocolo aplicado, a *driving pressure* até aumentou.

Um recente estudo⁽⁴⁵⁾ feito na mesma UTI onde realizamos a nossa pesquisa, mostrou que uma estratégia intensiva, com MRA atingindo pressão

inspiratória máxima de 45 cmH₂O seguida de PEEP fixa de 13 cmH₂O, reduziu a gravidade das complicações pulmonares e o tempo de internação hospitalar. Sem dúvida, a PEEP de 13 cmH₂O foi uma excelente estimativa: ficou próxima da média da PEEP_{TIT} individualmente em nosso estudo (tanto do grupo titulação Rápida quanto Lenta), e segundo Kallet⁽⁴⁶⁾, numa afirmação dogmática, a média da PEEP utilizada na SDRA e insuficiências respiratórias mais graves, varia de 9 a 13 cmH₂O.

Nossos resultados reforçam o que outros autores^(47, 48) já afirmaram: a mesma PEEP não se ajusta a todos. Em nosso estudo, a complacência do sistema respiratório variou de 0,5 a 1,25 mL/cmH₂O/Kg do peso predito e, apesar da média da PEEP_{TIT} ser de 13 a 14 cmH₂O, esta variou de 7 a 19 cmH₂O; portanto, uma PEEP fixa no valor médio (13 cmH₂O), com certeza, seria excessiva para uns e insuficiente para outros.

A oxigenação melhorou em todos os pacientes. Esta melhora da oxigenação após aumento da PEEP sugere que houve recrutamento alveolar⁽³⁴⁾, e aumento da capacidade residual funcional⁽⁴⁹⁾, portanto, já era esperada nos grupos com PEEP_{TIT} guiada pela TIE. E, apesar dessa melhora ter sido maior nos grupos com PEEP_{TIT} guiada pela TIE, ela também foi observada no grupo Controle.

O aumento da oxigenação no grupo Controle pode ter ocorrido pela resolução progressiva da agressão cirúrgica, ou pela intensificação da vasoconstrição hipóxica em decorrência do colapso pulmonar pois, os achados da TIE e da mecânica respiratória não sugerem redução do colapso pulmonar.

5.3 Limitações

Por se tratar de um estudo fisiológico, não foram controladas todas as variáveis que poderiam influenciar num desfecho clínico, como balanço hídrico por exemplo. Mas durante o protocolo, os pacientes continuaram a receber tratamento padrão pela equipe médica da instituição, independente da pesquisadora.

Os pacientes incluídos neste estudo podem possuir valores referência de complacência e oxigenação semelhantes aos pacientes com SDRA, mas provavelmente, não são tão graves e possuem uma condição pulmonar que é mais facilmente reversível, na maioria dos casos. Portanto, não sabemos se a estratégia proposta nesse estudo é adequada para condições mais graves, como a síndrome do desconforto respiratório aguda, nem para os pacientes cirúrgicos que não desenvolvem hipoxemia.

Trata-se de um estudo de caráter fisiológico, com número reduzido de pacientes, realizado em um único centro, que mostrou a viabilidade na escolha de uma PEEP que tenha efeitos positivos sobre parâmetros fisiológicos, e que seja rápida e prática, mas não tem poder para mostrar diferenças nos desfechos clínicos. Foram estudadas apenas variáveis substitutas que mostraram mudanças relevantes numa avaliação de curto prazo.

6 CONCLUSÕES

A titulação da PEEP rápida guiada pela TIE não apresentou diferenças nos valores de PEEP ótima, nem no colapso e hiperdistensão quando comparado com a titulação lenta tradicional, e pôde ser realizada com menor repercussão hemodinâmica, mantendo a pressão arterial média mais alta com o mesmo nível de noradrenalina que a titulação lenta.

A PEEP titulada pela TIE apresentou grande variabilidade nos valores individuais e, em média, foi quase o dobro da PEEP do grupo Controle. A PEEP_{TIT} promoveu significativo recrutamento das regiões dependentes, aumento significativo da complacência pulmonar e redução das pressões de distensão, associados a aumento da aeração pulmonar global, porém sem causar hiperdistensão na região não-dependente, como demonstrado pela TIE.

Ao longo das primeiras 4 horas após ajuste da PEEP, A PEEP titulada pela TIE promoveu melhora persistente na mecânica respiratória e na oxigenação, sem diferença nos parâmetros hemodinâmicos quando comparados com o grupo Controle. A oxigenação melhorou em todos os grupos, mas foi maior nos grupos com PEEP titulada pela TIE (lenta ou rápida), quando comparados ao Controle.

7 REFERÊNCIAS

1. Trouillet J-L, Combes A, Vaissier E, Luyt C-E, Ouattara A, Pavie A, et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: Outcome and predictors. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;138(4):948-53.
2. Cislighi F, Condemi AM, Corona A. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 3,269 CABG patients. *Minerva Anesthesiol*. 2007;73(12):615-21.
3. Badenes R, Lozano A, Belda FJ. Postoperative Pulmonary Dysfunction and Mechanical Ventilation in Cardiac Surgery. *Critical Care Research and Practice*. 2015;2015:8.
4. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*. 2010;38.
5. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338.
6. de Prost N, Ricard J-D, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Annals of Intensive Care*. 2011;1:28-.
7. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez 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;34.
8. Ranieri V, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(1):54-61.
9. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342.
10. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299.
11. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute

- respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55.
12. 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;351(4):327-36.
 13. Neto AS, Simonis FD, Barbas CSV, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis*. *Critical Care Medicine*. 2015;43(10):2155-63.
 14. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early Identification of Patients at Risk of Acute Lung Injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(4):462-70.
 15. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Critical Care*. 2010;14(1):R1-R.
 16. Serpa Neto A, Hemmes SNT, Barbas CSV, Beiderlinden M, Biehl M, Binnekade JM, et al. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2015;123(1):66-78.
 17. Serpa Neto A, Filho RR, Cherpanath T, Determann R, Dongelmans DA, Paulus F, et al. Associations between positive end-expiratory pressure and outcome of patients without ARDS at onset of ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Intensive Care*. 2016;6:109.
 18. Hodgson C, Keating JL, Holland AE. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
 19. Girgis K, Hamed H, Khater Y, Kacmarek RM. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care*. 2006;51.
 20. Maisch S, Reissmann H, Fuellekrug B, Weismann D, Rutkowski T, Tusman G, et al. Compliance and Dead Space Fraction Indicate an Optimal Level of Positive End-Expiratory Pressure After Recruitment in Anesthetized Patients. *Critical Care and Trauma*. 2008;106:175-81.

21. Fengmei G, Jin C, Songqiao L, Congshan Y, Yi Y. Dead Space Fraction Changes During PEEP Titration Following Lung Recruitment in Patients With ARDS. *Respiratory Care*. 2012;57(10):1578-85.
22. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, et al. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Critical Care*. 2012;16(1):1-14.
23. Blankman P, Shono A, Hermans BJM, Wesselius T, Hasan D, Gommers D. Detection of optimal PEEP for equal distribution of tidal volume by volumetric capnography and electrical impedance tomography during decreasing levels of PEEP in post cardiac-surgery patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(6):862-9.
24. Siddiki H, Kojicic M, Li G, Yilmaz M, Thompson TB, Hubmayr RD, et al. Bedside quantification of dead-space fraction using routine clinical data in patients with acute lung injury: secondary analysis of two prospective trials. *Critical Care*. 2010;14(4):R141-R.
25. 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;303.
26. ROUBY JJ, LU Q, GOLDSTEIN I. Selecting the Right Level of Positive End-Expiratory Pressure in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(8):1182-6.
27. Spadaro S, Karbing DS, Mauri T, Marangoni E, Mojoli F, Valpiani G, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on pulmonary shunt and dynamic compliance during abdominal surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(6):855-61.
28. Garnero A, Tuxen D, Corno G, Durand-Gasselien J, Hodgson C, Arnal J-M. Dynamics of end expiratory lung volume after changing positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome patients. *Critical Care*. 2015;19(1):340.
29. Brunet F, Jeanbourquin D, Monchi M, Mira JP, Fierobe L, Armaganidis A, et al. Should mechanical ventilation be optimized to blood gases, lung mechanics, or thoracic CT scan? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;152(2):524-30.
30. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18.

31. Hickling KG. Best Compliance during a Decremental, But Not Incremental, Positive End-Expiratory Pressure Trial Is Related to Open-Lung Positive End-Expiratory Pressure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(1):69-78.
32. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (peep) vs low peep on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335-45.
33. Badet M, Bayle F, Richard JC, Guerin C. Comparison of optimal positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during lung-protective mechanical ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2009;54.
34. Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Caramez MPR, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of Lung Collapse and Hypoxemia in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;174(3):268-78.
35. Iannuzzi M, De Sio A, De Robertis E, Piazza O, Servillo G, Tufano R. Different patterns of lung recruitment maneuvers in primary acute respiratory distress syndrome: effects on oxygenation and central hemodynamics. *Minerva Anestesiologica*. 2010;76(9):692-8.
36. Arnal J, Paquet J, Wysocki M, Demory D, Donati S, Granier I, et al. Optimal duration of a sustained inflation recruitment maneuver in ARDS patients. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(10):1588-94.
37. Albert SP, DiRocco J, Allen GB, Bates JHT, Lafollette R, Kubiak BD, et al. The role of time and pressure on alveolar recruitment. *Journal of Applied Physiology*. 2009;106(3):757-65.
38. Retamal J, Bugedo G, Larsson A, Bruhn A. High PEEP levels are associated with overdistension and tidal recruitment/derecruitment in ARDS patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015;59(9):1161-9.
39. Schmitt JM, Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1154-8.
40. Blanch L, López-Aguilar J, Lucangelo U. Dead space in acute respiratory distress syndrome: more than a feeling! *Critical Care*. 2016;20:214.

41. Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, Meeder H, Schepp R, Hop W, et al. The open lung concept: effects on right ventricular afterload after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;93(3):327-32.
42. Kallos MDT, Wyche MDMelville Q, Garman MDJK. The Effects of Innovar on Functional Residual Capacity and Total Chest Compliance in Man. *Anesthesiology*. 1973;39(5):558-61.
43. Prasad CV, Drummond GB. Abdominal muscle action during expiration can impair pressure controlled ventilation. *Anaesthesia*. 2004;59(7):715-8.
44. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(8):747-55.
45. Costa Leme A, Hajjar L, Volpe MS, et al. Effect of intensive vs moderate alveolar recruitment strategies added to lung-protective ventilation on postoperative pulmonary complications: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(14):1422-32.
46. Kallet RH. Should PEEP Titration Be Based on Chest Mechanics in Patients With ARDS? *Respiratory Care*. 2016;61(6):876-90.
47. Priebe H-J. One Size Does Not Fit All. *Anesthesiology*. 2016;124(4):971-4.
48. Patel JJ, Pfeifer K. Alveolar recruitment strategies after cardiac surgery. *JAMA*. 2017;318(7):667-8.
49. LM M, Muller J, Constantin J, Lu Q, Puybasset L, Rouby J, et al. Computed Tomography Assessment of Positive End-expiratory Pressure-induced Alveolar Recruitment in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(6):1444-50.

APÊNDICE A – A tomografia de impedância elétrica

APÊNDICE A - Tomografia de Impedância Elétrica

Princípios da Tomografia de impedância elétrica (TIE)

A TIE é um método sem radiação, não invasivo, capaz de uma avaliação dinâmica da ventilação regional pulmonar ciclo a ciclo⁽¹⁾.

O tórax possui uma impeditividade à corrente elétrica que é bastante influenciada pela entrada e saída de ar durante o ciclo respiratório. A TIE injeta correntes elétricas de alta frequência (> 10 KHz) e de baixa amplitude (< 12 mA), inócuas ao paciente. Essa corrente elétrica é injetada por um eletrodo e, dependendo da impeditividade dos tecidos e conformação do tórax, segue diferentes trajetos, o potencial elétrico resultante é captado por outro eletrodo e é utilizado para reconstrução da imagem⁽²⁾.

Tipicamente, numa frequência de 10 kHz, a impedância dos tecidos da parede torácica é da ordem de 3 Ohms.m, enquanto a pulmonar é de 10 Ohms.m. Durante uma inspiração entre o volume residual e a capacidade pulmonar total, a impedância dos tecidos pulmonares pode variar 300%, de 7 até 21 Ohms.m, aproximadamente, enquanto a impedância dos demais tecidos torácicos permanece constante. Assim, a tomografia de impedância elétrica é capaz de fornecer imagens bastante diferenciadas da inspiração e da expiração⁽³⁾ (**Figura A-1**).

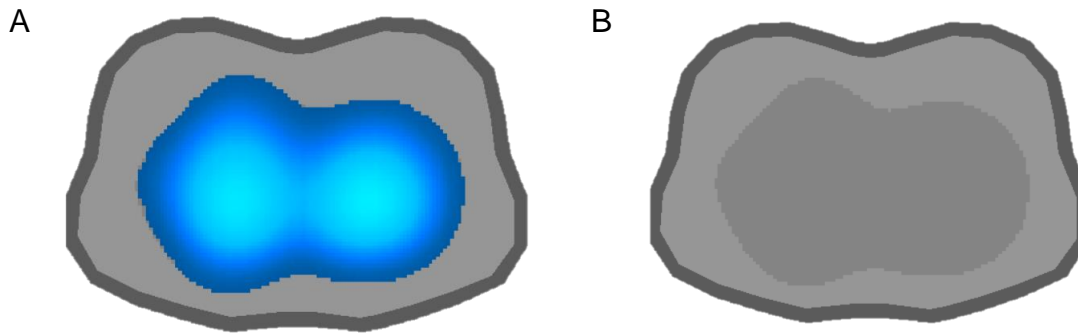


Figura A-1 – Imagens da TIE durante a inspiração (A) – quando há aumento da impedância - e durante a expiração (B) – quando há diminuição da impedância elétrica (Fonte: arquivo pessoal)

A reconstrução das imagens são algoritmos computacionais que transformam as variações de tensão observadas na superfície do tórax em imagens axiais de variação de impedância dentro do tórax^(1, 4, 5).

E essas imagens são reconstruções relativas, obtidas pela variação de impedância intratorácica entre dois instantes consecutivos, onde o primeiro instante funciona como referência. Dessa forma, o valor do pixel na imagem passa a representar a variação percentual de impedância em relação ao momento de referência, ignorando seu valor absoluto ou basal⁽¹⁾.

Uma limitação das imagens relativas é a representação seletiva de regiões que sofrem mudanças de impedância no tempo. Isto significa que estruturas fixas como ossos, cartilagens e tecido gorduroso são invisíveis às imagens relativas produzidas pela TIE. Da mesma forma, áreas pulmonares previamente consolidadas (pneumonias ou atelectasias), efusões pleurais, ou uma grande bolha de enfisema, são comumente áreas “silenciosas” dentro das imagens relativas⁽⁵⁾ (**Figura A-2**).

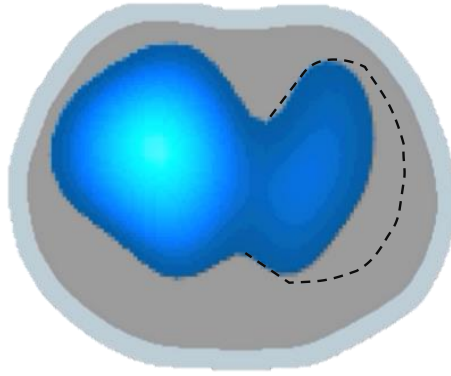


Figura A-2 – Imagem de TIE na fase inspiratória mostrando uma região “silenciosa” decorrente de derrame pleura em base esquerda pulmonar. A linha tracejada preta mostra a região que seria ocupada pela imagem, caso, houvesse variação da impedância (Fonte: arquivo pessoal)

Atualmente, o Enlight possui uma ótima resolução temporal, capaz de gerar 50 imagens por segundo, mas baixa resolução espacial que, no eixo crânio-caudal, corresponde à aproximadamente, 6-10 cm no adulto. Esta baixa resolução não é necessariamente uma desvantagem, pois, na verdade, aumenta a representatividade da imagem axial produzida pela TIE.

A medida da variação da impedância (ΔZ) corresponde à variação de volume de ar dentro dos pulmões (**Figura A-3**). O ΔZ medido pela TIE possui ótima correlação com a variação do conteúdo de ar medido na tomografia computadorizada, $r^2=0,92^{(6)}$.

A impedância mínima ou Z_{MIN} corresponde à linha de base do pletismograma e está diretamente relacionado com a capacidade residual funcional, avalia a aeração (**Figura A-4**).

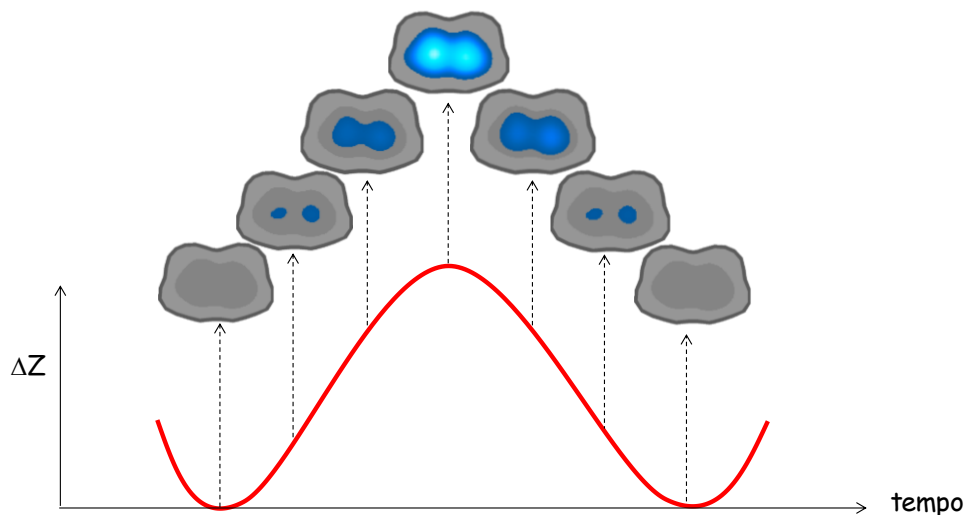


Figura A-3 – Imagens da ventilação pulmonar correspondentes com a variação de impedância (ΔZ), obtidas pela TIE. Quanto maior o volume de ar dentro dos pulmões (inspiração máxima), maior será a resistividade à corrente elétrica – maior ΔZ ; quanto menor a quantidade de ar dentro dos pulmões (expiração), menor será o ΔZ (Fonte: arquivo pessoal)

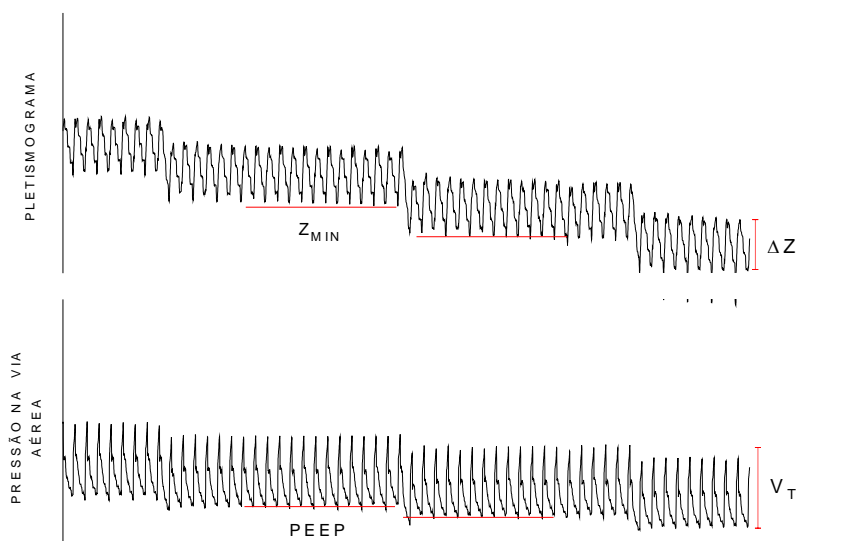


Figura A-4 – Curva de pressão e respectivo pletismograma. Na parte inferior da figura está representada reduções progressivas da PEEP, mantendo o mesmo volume corrente. Na parte superior da figura, está representado um pletismograma, mostrando redução da linha de base (Z_{MIN}) de acordo com a redução da PEEP. O ΔZ permanece inalterado, uma vez que o volume corrente foi mantido (Fonte: arquivo pessoal)

Titulação da PEEP com Tomografia de impedância elétrica

A tomografia de impedância elétrica utilizada nesse estudo (Enlight - Timpel), São Paulo, Brasil), possui uma ferramenta de titulação da PEEP que estima o colapso e a hiperdistensão de alvéolos recrutáveis⁽⁷⁾.

Esta estimativa é relativa, portanto é importante que a titulação seja feita de forma decremental e após uma manobra de recrutamento alveolar (MRA) máxima, a partir de um pulmão totalmente recrutado. Após MRA máxima, acredita-se que todos os alvéolos recrutáveis estejam abertos e, ao longo dos passos decrementais da PEEP durante a titulação, unidades alveolares vão se colapsando, conforme sua pressão crítica de fechamento.

Para estimar o colapso recrutável e a hiperdistensão, o algoritmo considera a variação da complacência de cada *pixel* ao longo dos passos decrementais da PEEP em relação a ele mesmo, permitindo uma avaliação regional, ou seja, unidades alveolares que se encontram em regiões não dependentes dos pulmões possuem comportamento diferente daqueles que se encontram nas regiões dependentes (**Figura A-5**) e, dessa forma, consegue identificar as áreas que estão hiperaeradas ou colapsadas, que correspondem anatomicamente, às imagens fornecidas pela Tomografia Computadorizada (CT)⁽⁷⁾.

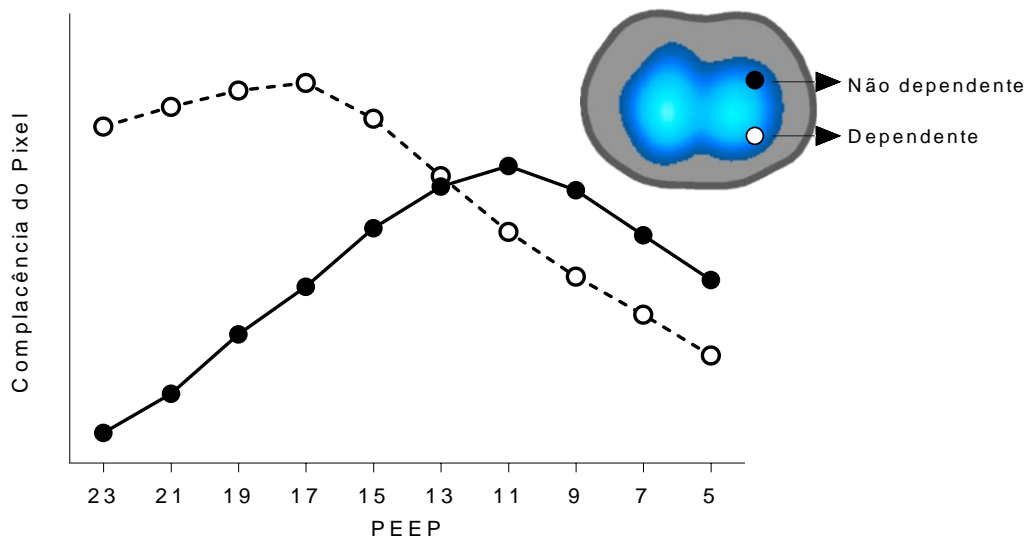


Figura A-5 - Ilustração mostrando a evolução regional da complacência: um pixel da região dependente (branco) e um pixel da região não dependente (preto) (Fonte: modificado de Costa et al, 2009⁽⁷⁾)

A ferramenta identifica a PEEP de melhor complacência de cada pixel e, os passos antes de se atingir a melhor complacência, a ferramenta considera que esse pixel se encontrava com menor complacência por causa da hiperdistensão, enquanto que todos os passos após o ponto de melhor complacência, a ferramenta considera que esse pixel se encontrava com a complacência menor por causa do colapso. Ao final da titulação, o algoritmo do Enlight fornece a quantidade de colapso e hiperdistensão acumulados em cada passo de PEEP (**Figura A-6**).

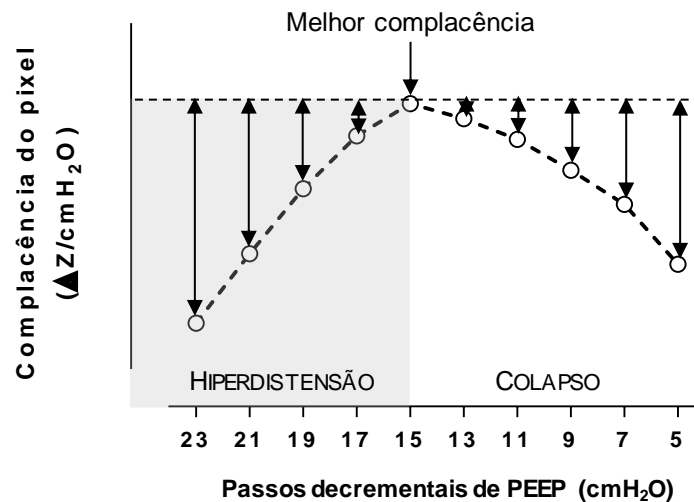


Figura A-6 – Gráfico da evolução da complacência do pixel ao longo da titulação da PEEP decremental. Neste exemplo, a melhor complacência foi atingida na PEEP de 15 cmH₂O; nos passos de PEEP entre 23 e 17 cmH₂O, esse *pixel* encontrava-se em hiperdistensão e, entre os passos de PEEP de 13 a 5 cmH₂O, encontrava-se em colapso (Fonte: modificado de Costa et al, 2009⁽⁷⁾)

A ferramenta é de titulação da PEEP do Enlight (Timpel, São Paulo, Brasil) disponibiliza um ajuste para o tempo de decaimento da PEEP: na titulação rápida foi ajustada em 40 segundos, e na titulação lenta em 240 segundos. Ao final desse tempo, o dispositivo emite um sinal sonoro, avisando o tempo para redução da PEEP.

Ao final da titulação, o Enlight fornece um Relatório de titulação da PEEP com os valores de hiperdistensão e colapso acumulados, e a complacência para cada nível de PEEP (**Figura A-7**), a partir do qual a PEEP é escolhida.











<p>PASSO 1</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 23 cmH₂O Hiperdistensão 33,6% Colapso 0,0% Complacência 43,9 mL/cmH₂O</p>	<p>PASSO 6</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 13 cmH₂O Hiperdistensão 11,5% Colapso 8,6% Complacência 55,5 mL/cmH₂O</p>
<p>PASSO 2</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 21 cmH₂O Hiperdistensão 26,9% Colapso 0,5% Complacência 47,6 mL/cmH₂O</p>	<p>PASSO 7</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 11 cmH₂O Hiperdistensão 9,1% Colapso 14,9% Complacência 53,3 mL/cmH₂O</p>
<p>PASSO 3</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 19 cmH₂O Hiperdistensão 23,2% Colapso 0,6% Complacência 51,7 mL/cmH₂O</p>	<p>PASSO 8</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 9 cmH₂O Hiperdistensão 4% Colapso 18,7% Complacência 49,8 mL/cmH₂O</p>
<p>PASSO 4</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 17 cmH₂O Hiperdistensão 17,5% Colapso 1,5% Complacência 54,6 mL/cmH₂O</p>	<p>PASSO 9</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 7 cmH₂O Hiperdistensão 0,1% Colapso 40,7% Complacência 45,6 mL/cmH₂O</p>
<p>PASSO 5</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 15 cmH₂O Hiperdistensão 14,3% Colapso 4,4% Complacência 55,6 mL/cmH₂O</p>	<p>PASSO 10</p>  <p>Hiperdistensão Colapso</p>	<p>PEEP 5 cmH₂O Hiperdistensão 0,0% Colapso 43,7% Complacência 47,6 mL/cmH₂O</p>

Figura A-7 – Relatório de Titulação da PEEP. Em branco as áreas de hiperdistensão e em azul, as regiões de colapso (Fonte: arquivo pessoal)

Referências do Apêndice

1. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Current Opinion in Critical Care*. 2009;15(1):18-24.
2. Barber DC, Brown BH. Applied potential tomography. *J Br Interplanet Soc*. 1989;42(7):391-3.
3. Harris ND, Suggett AJ, Barber DC, Brown BH. Applications of applied potential tomography (APT) in respiratory medicine. *Clin Phys Physiol Meas*. 1987;8 Suppl A:155-65.
4. Bayford RH. Bioimpedance tomography (electrical impedance tomography). *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:63-91.
5. Brown BH. Electrical impedance tomography (EIT): a review. *J Med Eng Technol*. 2003;27(3):97-108.
6. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Carames MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791-800.
7. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1132-7.