

Artigo comentado pelo Comitê de insuficiência Respiratória e Ventilação Mecânica da AMIB.

**Effect of a Low versus Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-free Days in Intensive Care Unit Patients without ARDS – A Randomized Clinical Trial
The PREVENT writing committee
JAMA 2018;320:1872-80**

O papel do uso do volume corrente baixo em pacientes sem síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é debatido há alguns anos. Estudos antigos e pequenos, além de meta-análises agrupando estudos observacionais, sugerem benefício do uso de baixos volumes correntes nessa população, especialmente em menor incidência de SDRA, pneumonia e menor tempo de ventilação. Entretanto, nenhum desses estudos tem poder suficiente para fornecer conclusões definitivas, além do volume corrente utilizado nos grupos controles ser extremamente alto (ao redor de 10 – 12 ml/kg de peso predito [PBW]), o que pode configurar na verdade um malefício no grupo controle e não um benefício do volume corrente baixo. Ainda, o uso de menor nível de sedação e a consequente aplicação de modos ventilatórios assistidos (principalmente pressão de suporte) é cada vez mais frequente e precoce nos dias atuais. Recentemente foi publicado o estudo PREVENT.

O estudo PREVENT foi um ensaio clínico nacional, multicêntrico, randomizado e pragmático envolvendo pacientes adultos sem SDRA. Os critérios utilizados para a inclusão dos pacientes no estudo foram estar recebendo ventilação mecânica invasiva em uma UTI participante, com expectativa de não ser extubado nas próximas 24 horas e randomização em até uma hora da intubação (se intubados na UTI) ou até uma hora da admissão na UTI e com menos de 12 horas de ventilação mecânica se intubados fora da UTI. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de SDRA de acordo com os critérios de Berlin, com contra-indicação para hipercapnia permissiva (ex.: hipertensão intracraniana), com DPOC classe GOLD III ou IV, doenças pulmonares restritivas graves, exacerbação grave de quadros asmáticos, diagnóstico de TEP ou cirurgia para ressecção pulmonar prévia.

Uma vez incluídos, os pacientes foram randomizados para o grupo volume corrente baixo, onde eram ventilados com volume corrente entre 4 – 6 ml/kg de PBW (alvo: 4 ml/kg PBW), ou para o grupo volume corrente intermediário, onde recebiam ventilação com volume corrente entre 8 – 10 ml/kg PBW (alvo: 10 ml/kg PBW). Todos os outros parâmetros ventilatórios, intervenções, protocolo de desmame, prevenção de infecção e cuidados gerais foram deixados a critério do médico responsável pelo paciente mas seguindo as recomendações sugeridas pelos documentos do estudo.

O estudo incluiu um total de 961 pacientes, atingido o tamanho amostral proposto pelo cálculo de tamanho amostral. A população foi composta por pacientes graves, com SOFA ao redor de 7.2 ± 3.8 , 61% com alto risco para desenvolvimento de SDRA, 16% com choque séptico e a grande maioria intubada devido a parada cardio-respiratória, pós-operatório, pneumonia ou sepse. Ainda, os pacientes recebiam ventilação mecânica há aproximadamente 0.9 horas antes da randomização, em modo pressão controlada, com volume corrente ao redor de 7.5 ± 1.9 ml/kg PBW, PEEP de 7.0 ± 2.4 cmH₂O, *driving pressure* de 12.0 ± 5.0 cmH₂O e PaO₂ / FiO₂ ao redor de 237 ± 152 mmHg.

Ao longo do estudo, os pacientes randomizados para o grupo volume corrente baixo receberam ventilação mecânica com volume corrente, pressão de platô e *driving pressure* mais baixa e frequência respiratória mais alta que o grupo volume corrente intermediário.

Entretanto, o alvo de 4 – 6 ml/kg PBW no grupo baixo volume corrente não foi atingido por grande parte dos pacientes após o primeiro dia de ventilação mecânica devido à grande parte dos pacientes estarem recebendo ventilação mecânica em modo espontâneo (pressão de suporte). Ainda, não houve diferença entre os grupos em relação a relação PaO₂ / FiO₂ mas o grupo volume corrente baixo apresentou maiores níveis de PaCO₂, menores níveis de pH e maior taxa de acidose respiratória. Contudo, o número de pacientes com pH < 7.25 foi maior no grupo volume corrente baixo somente no dia da randomização, e durante o seguimento posterior foi similar entre os grupos. Quando avaliado somente os pacientes recebendo

ventilação em modo volume-controlado, o alvo de volume corrente foi atingido em ambos os grupos durante os primeiros três dias de ventilação.

Ao final do seguimento, o desfecho primário (dias livres de ventilação mecânica em 28 dias) foi similar entre os grupos (15.2 ± 11.6 dias no grupo baixo volume corrente vs. 15.5 ± 11.4 dias no grupo volume corrente intermediário; diferença média -0.27, IC95% -1.74 – 1.19; $p = 0.713$) (Figura 1). Entre os desfechos secundários, a mortalidade hospitalar (31.7% vs. 28.9%; RR 1.06, IC95% 0.93 – 1.22; $p = 0.346$) e em 90 dias foi similar entre os grupos (39.1% vs. 37.8%; RR 1.07, IC95% 0.87 – 1.31; $p = 0.539$), assim como o desenvolvimento de SDRA (3.8% vs. 5.0%; RR 0.86, IC95% 0.59 – 1.24; $p = 0.383$) e de pneumonia (4.2% vs. 3.7%; RR 1.07, IC95% 0.78 – 1.47; $p = 0.673$) (Figura 2). Por fim, entre as análises de subgrupo houve somente interação entre os grupos e o local de intubação ($p = 0.010$).

É importante discutir as principais diferenças entre este estudo e os estudos anteriores que sugeriam benefício da estratégia utilizando volume corrente mais baixo. Primeiro, o tempo entre o início da ventilação mecânica e randomização, além da duração esperada da ventilação mecânica, foi muito mais curta neste estudo. Ainda, o grupo controle usou um volume corrente médio ao redor de 9 ml/kg PBW com controle estrito da pressão inspiratória, enquanto nos estudos anteriores o volume corrente utilizado era ao redor de 12 ml/kg PBW e sem controle da pressão atingida. O tempo de ventilação em modos estritamente controlados (volume controlado) e o tempo de uso de sedação profunda também foram muito mais curtos no presente estudo. Dessa forma, um maior número de pacientes foi ventilado em modos assistidos, como pressão de suporte, com conseqüente menor controle do volume corrente alvo, resultando em um volume corrente ligeiramente mais alto que nos outros estudos (7.5 vs. 6 ml/kg PBW)

Uma possível explicação para a ausência de benefício da intervenção no presente estudo é a de que os níveis de *driving pressure* resultados da estratégia intermediária de volume corrente ainda estiveram dentro dos limites considerados protetores. Ainda, a maior incidência de acidose respiratória no grupo controle também pode ter influenciado a duração da ventilação mecânica.

Problemas do estudo

- Separação inadequada entre os grupos estudos, com um baixo número de pacientes atingindo o alvo previsto no protocolo;
- Desvio padrão do desfecho primário foi maior do que o estimado para o cálculo amostral, resultando em um estudo *underpowered*;
- Um número grande de pacientes foi perdido devido a janela curta obrigatória para a randomização; e
- Os dados não excluem potenciais malefícios de volumes correntes maiores ou menores do que os utilizados no presente estudo.

Contextualização no conhecimento atual

De forma geral, investigadores quando desenham um estudo devem criar protocolos que levem a uma suficiente separação entre os grupos estudados afim de gerar um desfecho detectável. O PReVENT, junto com diversos outros estudos na literatura, demonstra que estudos negativos podem ser resultado de uma separação inadequada entre as intervenções, enquanto um estudo positivo pode ser criticado por uma separação inapropriada entre os tratamentos alvo. Estudos prévios estudando diferentes níveis de volume corrente em pacientes em UTI ou centro cirúrgico geraram diversas controvérsias, com críticos argumentando que as intervenções nos grupos controles, a despeito de terem certo grau de suporte na literatura, eram tão extremas e lesivas que podiam ser consideradas anti-éticas. Os resultados do estudo PReVENT sugerem que o uso de volumes correntes intermediários (ao redor de 8 ml/kg PBW) combinado com o uso precoce de modos assistidos de ventilação mecânica é seguro e buscar volumes correntes mais baixos não parece ser necessário. De forma geral, aqueles que acreditam nos resultados de estudos e meta-análises prévias continuarão com sua prática de tentar atingir volumes correntes ao redor de 6 ml/kg PBW. Por outro lado, aqueles que enxergarem que a evidência atual aponta, principalmente, para os riscos de volumes correntes acima de 10 ml/kg PBW simplesmente evitarão volumes acima disso. No final, de acordo com a prática atual e com os resultados do PReVENT, o mais provável

é que a maioria dos pacientes recebendo ventilação mecânica receberão volumes correntes ao redor de 7 – 8 ml/kg PBW.

Figura 1 – Desfecho primário do estudo PReVENT

DM: Diferença média; VFD: Dias livres de ventilação mecânica

Figura 2 – Desfechos secundários do estudo PReVENT

SDRA: Síndrome do Desconforto respiratório agudo

