

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**BIOMARCADORES DE LESÃO PULMONAR NA MANOBRA DE
HIPERINSUFLAÇÃO NO VENTILADOR MECÂNICO VERSUS
HIPERINSUFLAÇÃO MANUAL EM PACIENTES SÉPTICOS: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

NATHALIA SILVA DE OLIVEIRA

Porto Alegre

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**BIOMARCADORES DE LESÃO PULMONAR NA MANOBRA DE
HIPERINSUFLAÇÃO NO VENTILADOR MECÂNICO VERSUS
HIPERINSUFLAÇÃO MANUAL EM PACIENTES SÉPTICOS: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

NATHALIA SILVA DE OLIVEIRA

Orientador: Profa. Dra. Silvia Regina Rios Vieira

Co-orientador: Dr. Wagner da Silva Naue

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Silva de Oliveira, Nathalia
BIOMARCADORES DE LESÃO PULMONAR NA MANOBRA DE
HIPERINSUFLAÇÃO NO VENTILADOR MECÂNICO VERSUS
HIPERINSUFLAÇÃO MANUAL EM PACIENTES SÉPTICOS: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO / Nathalia Silva de Oliveira. --
2019.

52 f.

Orientadora: Silvia Regina Rios Vieira.

Coorientadora: Wagner da Silva Naue.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Cuidados críticos. 2. Terapia respiratória. 3.
Lesão pulmonar. 4. Interleucina 8. 5. RAGE. I. Rios
Vieira, Silvia Regina, orient. II. da Silva Naue,
Wagner, coorient. III. Título.

“Seja você quem for, seja qual for a posição social que
você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha
sempre como meta muita força, muita determinação e
sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em
Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você
chega lá”

Ayrton Senna

AGRADECIMENTOS

Ao meu bom Deus, que me manteve firme nesta árdua trajetória. Sem ele eu nada seria.
À minha família, meu bem maior. Obrigada por sempre acreditarem que posso fazer o melhor
e me incentivarem nesta loucura.

Aos meus orientadores pela disponibilidade e auxílio sempre que foi preciso. Obrigada pela
oportunidade, por acreditarem no meu potencial como pesquisadora e embarcarem nesta
viagem comigo.

Aos funcionários da UAMP e GPPG que foram meu braço direito nestes dois anos.
Às enfermeiras das UTIS área 1 e 2 por serem fundamentais neste processo. Sem vocês este
trabalho não teria acontecido.

Por fim, não menos importante, aos colegas fisioterapeutas das UTIs área 1 e 2 por
participarem ativamente do meu trabalho, me auxiliando na corrida das coletas e vibrando
junto comigo em cada coleta realizada.

Um forte abraço a todos aqueles que de alguma forma fizeram parte deste ciclo.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Dra. Tania Weber Furlanetto

Dra. Fernanda Balzan

Dra. Cássia Cinara da Costa

RESUMO

Introdução: A fisioterapia em pacientes críticos tem como um dos objetivos prevenir e tratar complicações respiratórias. São utilizadas técnicas que objetivam a reexpansão e a remoção de secreções nas vias aéreas. Atualmente, a hiperinsuflação manual e a manobra de hiperinsuflação no ventilador mecânico são muito utilizadas no ambiente de terapia intensiva. Estas técnicas trabalham com altos volumes administrados e com variação de pressão na via aérea, podendo causar efeitos deletérios para os pulmões, iniciando um processo inflamatório pela liberação de mediadores pulmonares, chamado biotrauma. **Objetivos:** Avaliar biomarcadores de lesão pulmonar na manobra de hiperinsuflação com ventilador mecânico *versus* hiperinsuflação manual em pacientes sépticos sob ventilação mecânica através da expressão de interleucina 8 (IL-8) e receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE). Comparar as variáveis de mecânica ventilatória (complacência dinâmica, complacência estática, pressão de pico, pressão platô e frequência respiratória) e os parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca) antes e após cada manobra e entre grupos. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado, realizado entre março de 2018 e setembro de 2019. Foram incluídos no estudo pacientes sépticos e sob ventilação mecânica por mais de 24 horas. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, grupo hiperinsuflação no ventilador mecânico (HVM) e grupo hiperinsuflação manual (HM), sendo realizado cinco minutos de cada técnica em cada grupo. As variáveis coletadas foram: Perfil clínico, mecânica ventilatória, parâmetros hemodinâmicos, IL-8 e RAGE (amostra de sangue) antes e após a terceira hora de protocolo. **Resultados:** O estudo contou com 40 pacientes, sendo 20 pertencentes ao grupo HVM e 20 no grupo HM. Não houve diferença estatisticamente significativa nos efeitos intragrupos e intergrupos para IL-8 e RAGE. Quanto a mecânica ventilatória, houve uma melhora significativa da complacência estática para efeito de tempo. HVM (Pré $57,4 \pm 7,5$ e Pós $66 \pm 10,4$) representando aumento de 15,1%. HM (Pré $62,7 \pm 11,3$ e Pós $79,7 \pm 14$) aumento de 27,1% ($p=0,008$). Não houve diferença estatisticamente significativa para as comparações intragrupos e intergrupos na análise das variáveis hemodinâmicas. **Conclusões:** Houve melhora significativa da complacência estática nos pacientes estudados. Não houve diferença significativa nas expressões de IL-8 e RAGE nas manobras de hiperinsuflação no ventilador mecânico *versus* hiperinsuflação manual, tanto na análise intragrupos quanto intergrupos, demonstrando que tais técnicas de fisioterapia respiratória não apresentam riscos de provocar biotrauma em decorrência do incremento de volume e pressão.

Palavras-chave: Cuidados críticos; Terapia respiratória; Lesão pulmonar; Interleucina 8; Rage.

ABSTRACT

Background: Physical therapy in critically ill patients aims to prevent and treat respiratory complications. Techniques are used to reexpand and remove airway secretions. Currently, manual hyperinflation and mechanical ventilator hyperinflation maneuver are widely used in the intensive care setting. These techniques work with high administered volumes and varying airway pressure, which can cause deleterious effects on the lungs, initiating an inflammatory process by the release of pulmonary mediators called biotrauma. Objectives: To evaluate biomarkers of lung injury in the mechanical ventilator hyperinflation versus manual hyperinflation maneuver in mechanically ventilated septic patients through the expression of interleukin 8 (IL-8) and receptor for advanced glycation end products (RAGE). Compare ventilatory mechanics variables (dynamic compliance, static compliance, peak pressure, plateau pressure, and respiratory rate) and hemodynamic parameters (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, and heart rate) before and after each maneuver and between groups. Methodology: Randomized clinical trial, conducted between March 2018 and September 2019. Septic patients under mechanical ventilation for more than 24 hours were included in the study. Patients were randomized into two groups, ventilator hyperinflation group (HVM) and manual hyperinflation group (HM), being performed five minutes of each technique in each group. The variables collected were: Clinical profile, ventilatory mechanics, hemodynamic parameters, IL-8 and RAGE (blood sample) before and after the third hour of protocol. Results: The study included 40 patients, 20 from the HVM group and 20 from the HM group. There was no statistically significant difference in intragroup and intergroup effects for IL-8 and RAGE. As for ventilatory mechanics, there was a significant improvement in static compliance for time effect. HVM (Pre 57.4 ± 7.5 and Post 66 ± 10.4) representing an increase of 15.1%. MH (Pre 62.7 ± 11.3 and Post 79.7 ± 14) increase of 27.1% ($p = 0.008$). There was no statistically significant difference for intragroup and intergroup comparisons in the analysis of hemodynamic variables. Conclusions: There was a significant improvement in static compliance in the patients studied. There was no significant difference in IL-8 and RAGE expressions in mechanical ventilator hyperinflation *versus* manual hyperinflation maneuvers, both intragroups and intergroups, demonstrating that such respiratory physiotherapy techniques do not present risks of causing biotrauma due to increased volume and pressure.

Keywords: Critical care; Respiratory therapy; Lung injury; interleukin 8; Rage

LISTA DE FIGURAS

Figuras da revisão de literatura

Figura 1 – Estratégia de busca de referências

Figura 2 – Marco conceitual do trabalho

Figuras do Artigo

Figura 1 – Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes estudados.

Tabela 2 - Análise dos biomarcadores de lesão pulmonar

Tabela 3 - Análise das variáveis de mecânica ventilatória.

Tabela 4 - Análise das variáveis hemodinâmicas.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Auto-PEEP	Auto-positive end-expiratory pressure
CDYN	Complacência dinâmica
CEP	Comitê de ética e pesquisa
cmH ₂ O	Centímetros de água
CPE	Centro de pesquisa experimental
CST	Complacência estática
DD	Decúbito dorsal
DMOS	Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
HCPA	Hospital d Clínicas de Porto Alegre
HM	Hiperinsuflação manual
HVM	Hiperinsuflação no ventilador mecânico
IL-8	Interleucina 8
IRPA	Insuficiência respiratória aguda
l/min	litros por minuto
LIV	Lesão induzida pelo ventilador
LPA	Lesão pulmonar aguda
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PAV	Pneumonia associada a ventilação mecânica
PCV	Ventilação por pressão controlada
PEEP	Pressão expiratória final positiva
PIC	Pressão intracraniana
PPICO	Pressão de pico
PPLATÔ	Pressão platô
RAGE	Receptores finais de glicação avançada
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório no adulto
sPEEP	Pressão sobre PEEP
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TOT	Tubo orotraqueal
TQT	Traqueostomia
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VC	Volume corrente
VCV	Ventilação por volume controlado
VM	Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	14
2.2 SEPSE	14
2.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	15
2.4 TÉCNICAS DE HIGIENE BRÔNQUICA	15
2.4.1 Hiperinsuflação manual	16
2.4.2 Hiperinsuflação com ventilador mecânico	16
2.5 MECANISMOS DE LESÃO PULMONAR	17
2.5.1 Barotrauma e Volutrauma	17
2.5.2 Biotrauma	17
<i>2.5.2.1 Biomarcadores de lesão pulmonar</i>	18
3 MARCO CONCEITUAL	20
4 JUSTIFICATIVA	21
5 OBJETIVOS	22
5.1 GERAL	22
5.2 ESPECÍFICOS	22
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
7. ARTIGO	28
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	46
10. ANEXOS E/OU APÊNDICES	47
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	47
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	48
ANEXO A – CONSORT 2010 CHECKLIST	51

1 INTRODUÇÃO

Por falha no sistema respiratório, muitos dos pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) necessitam da instituição da ventilação mecânica invasiva (VM), objetivando a manutenção da troca gasosa, reversão da fadiga da musculatura respiratória, entre outros benefícios. Porém, a instalação de uma via aérea artificial pode ser prejudicial por sua capacidade deletéria ao mecanismo de depuração mucociliar, predispondo a acúmulo de secreções e conseqüente infecções respiratórias (FU, 2014; CARVALHO, 2006).

A fisioterapia em pacientes críticos tem o objetivo de prevenir e tratar estas complicações respiratórias. Desta forma, são utilizadas técnicas que objetivam a reexpansão e a remoção de secreções nas vias aéreas (JERRE, et al., 2007).

Atualmente, uma das técnicas mais utilizadas para promover a higiene brônquica é a utilização da hiperinsuflação manual (HM), aplicada através de uma compressão do reanimador conectado a via aérea artificial do paciente promovendo o aumento do fluxo expiratório e aumento do volume pulmonar (TAN, 2017). Semelhante ao objetivo da hiperinsuflação manual, a manobra de hiperinsuflação no ventilador mecânico (HVM) também é muito utilizada e tem-se demonstrado eficaz. A manobra visa a reexpansão de áreas pulmonares colapsadas e o aumento do pico de fluxo expiratório, resultando na mobilização de secreções (LEMES, 2009; DENNIS, 2010; NAUE et al., 2014).

Sabe-se que estas técnicas podem causar efeitos deletérios para os pulmões pelos altos volumes administrados e pela variação de pressão na via aérea, predispondo ao barotrauma e volutrauma, desenvolvendo o aumento da permeabilidade do pulmão e conseqüente edema pulmonar (DREYFUSS, 1988; TURKI, 2005). Pode ainda haver uma forma mais sutil de lesão, como a liberação de mediadores pulmonares, dando início a um processo de inflamação local. Esta resposta biológica é denominada biotrauma, e se, estes mediadores se translocarem na circulação sistêmica, pode levar à disfunção e morte (TREMBLAY, 2006).

Com intuito de melhor conhecer as repercussões destas técnicas a nível celular, este estudo teve por objetivo avaliar dois biomarcadores de lesão pulmonar Interleucina-8 (IL-8) e Produtos finais de glicação avançada (RAGE) nas manobras de hiperinsuflação no ventilador mecânico *versus* hiperinsuflação manual em pacientes sépticos sob ventilação mecânica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados a lesão pulmonar, biomarcadores de lesão pulmonar e fisioterapia respiratória. A estratégia de busca envolveu as bases de dados: LILACS/Scielo e MEDLINE/Pubmed. Foram realizadas buscas de estudos que envolvessem seres humanos, através dos termos: “interleukin 8”, “rage”, “lung injury”, “critical care” e “Respiratory Therapy” e seus sinônimos (entry terms), as combinações apresentam-se na Figura 1.

Figura 1. Estratégia de busca de referências.

LILACS/Scielo	TERMOS	MEDLINE/Pubmed
172	1. <u>Critical Care</u>	66409
39	2. <u>Respiratory Therapy</u>	42765
32	3. <u>Lung Injury</u>	8028
3	4. <u>Interleukin 8</u>	3901
1	5. <u>Rage</u>	262
0	2 + 3	1950
0	3 + 4	78
0	3 + 5	24
0	1 + 2 + 3 + 4 + 5	0

Fonte: Elaborado pela autora (2019)

2.2 SEPSE

Sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta de hospedeiro desregulada à infecção. É uma grande preocupação de saúde pública e sua incidência está aumentando, refletindo o envelhecimento das populações com mais comorbidades (SINGER et al, 2016). Estima-se um total de 31,5 milhões de sepse e 19,4 milhões de casos graves de sepse tratados em hospitais em todo o mundo a cada ano (FLEISHMANN et al., 2016). Além disso, uma proporção significativa desses pacientes é tratada em UTI com estimativas variando de 10% a 20% de todas as admissões na UTI

(KAUKONEN et al., 2014; TOLSMA et al., 2014; PAVON et al., 2013). Atualmente tem sido uma das principais causas de internação nas UTIs clínicas (STRINGARI et al, 2016; SILVA et al, 2015). Um estudo brasileiro verificou que a mortalidade por sepse na UTI foi de 63%. Além disso, os fatores de risco associados ao agravamento da sepse foram: idade superior que 65 anos, maior tempo médio de internação na UTI, elevada frequência de comorbidades e a utilização de procedimentos invasivos (BARROS et al., 2016).

2.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA

A ventilação mecânica é um componente de suporte de vida avançado que visa o tratamento de pacientes que apresentam insuficiência respiratória. Tem por objetivo corrigir a hipoxemia através da melhora das trocas gasosas, diminuir o trabalho respiratório com o incremento de volume corrente, facilitar a higiene brônquica e também para realizar procedimentos específicos (FU, 2014).

Contudo, a instalação de uma via aérea artificial pode trazer prejuízos ao paciente, afetando o trato respiratório. Dentre as complicações infecciosas do trato respiratório, a causa mais comum e determinante na evolução de pacientes graves é a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (JUNIOR, 2016). A intubação traqueal predispõe ao risco de pneumonia nosocomial por alterar o funcionamento dos mecanismos de proteção da via aérea, perdendo a barreira natural entre a orofaringe e traqueia. Todavia, não apenas a intubação e o ventilador causam estes efeitos, mas também os microrganismos presentes nas secreções orais e no trato gastrointestinal que são diariamente microaspirados através das pregas presentes no balonete, propiciando maior colonização da árvore traqueobrônquica, deixando a via aérea inferior mais exposta (HOLT, 2009; MUZLOVIC et al., 2018).

Uma forma de prevenir a PAV nas UTIs é a instituição de protocolos de prevenção, que incluem higiene oral, posicionamento da cabeceira, pressão de cuff adequado, lavagem das mãos e fisioterapia (BAGHERI-NESAMI et al, 2015). Quanto a fisioterapia, sabe-se que a higiene brônquica reduz significativamente a incidência de PAV nas UTIs, contribuindo para a redução das taxas de mortalidade e evolução do desmame da VM (RENU, 2010; ZENG et al., 2017).

2.4 TÉCNICAS DE HIGIENE BRÔNQUICA

A depuração das vias aéreas é mantida pela mucosa ciliada, responsável por manter a permeabilidade e higiene brônquica. Todavia, quando submetido a VM, o paciente apresenta um déficit neste mecanismo pelo bloqueio que o balonete exerce sobre o movimento mucociliar e também pelo tubo prejudicar a fase de compressão do reflexo de tosse. Quando associado a

sedativos e umidificação inadequada, favorece ainda mais a retenção de muco e compromete seu transporte (MYSLINSKI; SCANLAN, 2009; COSTA, 2016).

A fisioterapia em pacientes críticos ventilados mecanicamente tem o objetivo de prevenir e/ou tratar estas complicações respiratórias. Geralmente é usada uma combinação de técnicas que objetivam a reexpansão e a remoção de secreções nas vias aéreas (JERRE, et al., 2007; POZUELO-CARRASCOSA et al., 2018).

2.4.1 Hiperinsuflação manual

Inicialmente descrita em 1968 por Clement e Hubsch, a manobra de hiperinsuflação manual propunha melhorar a oxigenação, mobilizar a secreção brônquica e reexpandir áreas pulmonares colapsadas. Desde então, numerosos estudos têm investigado seus efeitos e, hoje, a manobra é amplamente utilizada nas UTIs e aceita como eficaz (NOZAWA et al, 2008; BERTI et al, 2012; TAN, 2017).

Podemos definir a execução da manobra como uma insuflação lenta e uma pausa inspiratória de 2 segundos, seguida de uma rápida liberação do ressuscitador (ORTIZ, 2013). Através da compressão manual com a utilização do oxigênio, a manobra insufla os pulmões, objetivando aumentar o volume corrente (VC) aproximadamente 50% maior do que o volume fornecido pelo ventilador. Seus efeitos resultam em uma melhora na oxigenação, da complacência estática e dinâmica e aumento das secreções aspiradas, prevenindo a pneumonia nosocomial (NUNES, 2013; ANDERSON et al, 2015; TAN, 2017).

2.4.2 Hiperinsuflação com ventilador mecânico

Mais recente do que a hiperinsuflação manual, a manobra de hiperinsuflação no ventilador mecânico também vem sendo utilizada nas UTIs. Sua execução se dá de variadas formas, porém a mais comum constitui em um acréscimo na pressão inspiratória positiva inicial até atingir uma pressão de pico de 40 cmH₂O, além de outros ajustes na configuração do ventilador mecânico. Esta técnica de fisioterapia respiratória tem-se mostrado eficaz uma vez que apresenta melhora da complacência estática e dinâmica, volume pulmonar e ventilação alveolar, facilitando o mecanismo da tosse e auxiliando no transporte do muco. (BERNEY, 2002; LEMES, 2009; AHMED et al., 2010; NAUE et al., 2014; CHICAYBAN, 2019).

Esta possui vantagens em relação a manobra de hiperinsuflação manual, pois evita a desconexão do ventilador, mantendo a pressão positiva expiratória, assim como a possibilidade de ser realizada sozinha a partir de uma programação no ventilador (DENNIS, 2012).

2.5 MECANISMOS DE LESÃO PULMONAR

Mesmo com os resultados satisfatórios que estas técnicas de higiene brônquica apresentam, elas não estão livres de apresentar riscos. As altas pressões nas vias aéreas e grandes volumes pulmonares podem levar a efeitos adversos hemodinâmicos e causar lesão pulmonar (BRANSON, 2007).

2.5.1 Barotrauma e Volutrauma

Barotrauma é definido como a lesão pulmonar causada por alta pressão transpulmonar (diferença entre pressão platô e pressão pleural), podendo ocorrer em vias aéreas inferiores (BEILTLER, 2016). Estas lesões rompem os espaços aéreos resultando no extravasamento de ar extra alveolar, produzindo manifestações clínicas que incluem pneumomediastino, enfisema subcutâneo, pneumotórax, pneumopericárdio, pneumoperitônio (TOBIM, 2001; HOLT, 2009).

A utilização de alto volume corrente, independente da pressão presente nas vias aéreas, pode impor grave lesão pulmonar, denominado volutrauma (TIMENETSKY, 2014).

Na ventilação normal, a parede alveolar se deforma, minimizando os efeitos do estiramento elástico e de tensão celular, exceto quando os volumes pulmonares chegam perto de sua capacidade total. Quando isto ocorre, induz um rápido tráfego lipídico para a membrana plasmática, aumentando a área de superfície celular para prevenir a ruptura da membrana plasmática e tentar reparar estas células. Quando estes mecanismos citoprotetores são excedidos, a insuflação adicional se traduz diretamente dentro da célula, produzindo quebra da junção celular epitelial e endotelial, formação de bolhas intracapilares, edema intersticial e alveolar (BEITLER, 2016).

Portanto, a hiperdistensão e expansão desigual das unidades alveolares em função de altas pressões ou volumes transpulmonares provocam efeitos comuns, com a presença de edema pulmonar, aumento da permeabilidade alveolocapilar e alterações estruturais do epitélio pulmonar (HOLT, 2009; MALBOUISSON et al., 2010).

2.5.2 Biotrauma

A mecanotransdução é a conversão de um estímulo mecânico em alterações bioquímicas e biológicas. A alteração estrutural causada pelo barotrauma e o volutrauma inclui a liberação de mediadores pró-inflamatórios, acarretando na infiltração neutrofílica, níveis elevados de citocinas no fluido do lavado broncoalveolar e na circulação sistêmica. Esta forma mais sutil de lesão é chamada de biotrauma, que potencializa a lesão e pode levar à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) (RANIERI, 1999; TAMÁS DOLINAY, 2012).

A compreensão do impacto do biotrauma contribui para avanços na ventilação mecânica, particularmente com uso de volume corrente mais baixo, PEEP mais alta, posicionamento propenso e agentes bloqueadores neuromusculares, bem como a identificação de biomarcadores de lesão pulmonar promissores para detectar lesões subclínicas (CURLEY et al., 2016).

2.5.2.1 Biomarcadores de lesão pulmonar

Os biomarcadores têm o potencial de identificar o risco para a lesão pulmonar, tanto induzida pelo ventilador (LIV), quanto por estratégias específicas, como administração de VAC altos, sendo fortes preditores de morbidade e mortalidade (CEPKOVA, 2006; CURLEY et al., 2016).

Os níveis plasmáticos de interleucina 8 (IL-8) está elevado em pacientes com LIV e sua expressão muda rapidamente em resposta a diferentes estratégias de ventilação, além de estar associado a piores resultados clínicos (STUBER, 2002; PEARSONS, 2005). A IL-8 é produzida principalmente por monócitos/macrófagos, sendo em menor quantidade produzida por fibroblastos e células endoteliais. Sua principal ação é o estímulo migratório para as células do sistema imune, principalmente neutrófilos, determinando o aumento da expressão de moléculas de adesão por células endoteliais. No lavado bronco alveolar de pacientes com SDRA, os níveis de IL-8 aumentam consideravelmente e mostram uma elevada associação com pior desfecho clínico e maior mortalidade, inclusive em pacientes pediátricos (LIN, 2010; HERNÁNDEZ GÓMEZ-CRESPO, 2015; SWAROOPA, 2016; ZINTER et al, 2017).

Uma das moléculas que se expressam nas alterações do endotélio pulmonar é o receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE), marcador específico de dano epitelial pulmonar. Membro da superfamília de imunoglobulina, está envolvido na propagação de respostas inflamatórias que tem a capacidade de diagnóstico para lesão pulmonar aguda (LPA) e também é um fator prognóstico para pacientes que desenvolvem SDRA (UCHIDA, 2006; SU X, 2009; NAKAMURA, 2011; HERNÁNDEZ GÓMEZ-CRESPO, 2015).

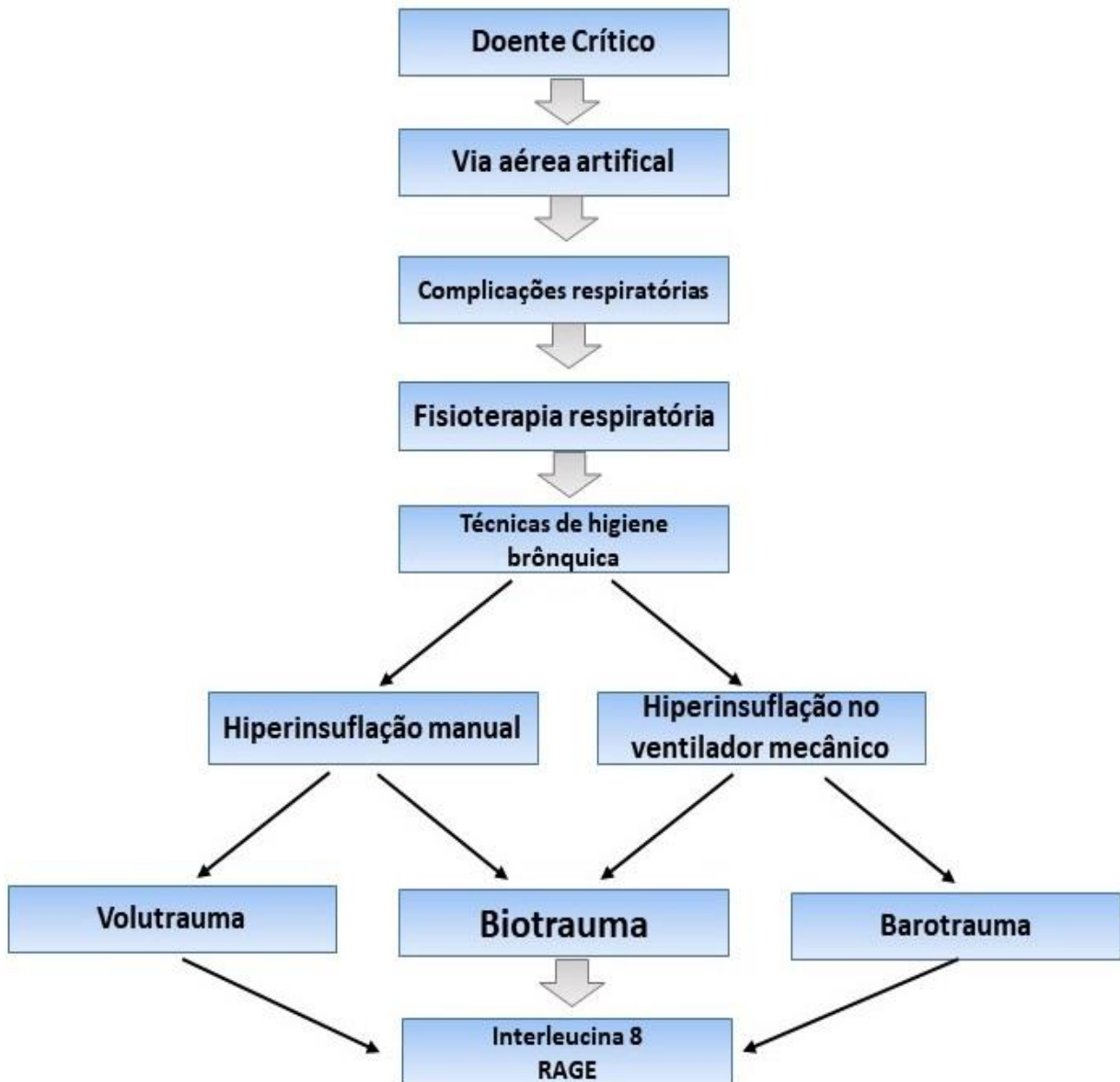
RAGE é altamente expresso em muitos tecidos do embrião humano em desenvolvimento, mas essa expressão diminui em todos os tecidos, à medida que o organismo entra na vida adulta, exceto no pulmão (BIERHAUS et al., 2005). A expressão de RAGE no pulmão está localizada principalmente na superfície basal das células alveolares do tipo I, porém, também é expresso em outros tipos celulares quando em aumento da atividade celular ou estresse com a homeostase prejudicada. Desta forma, o RAGE é um importante marcador para processos inflamatórios agudo (UCHIDA, 2006; SCHIMIDT et al, 2001).

Estudos que avaliaram biomarcadores relacionados à lesão epitelial (RAGE) e de inflamação (IL-8) encontraram-se muito expressivos, mostrando-se um excelente modelo diagnóstico para LPA, piora da LPA por lesão induzida pelo ventilador e SDRA (CALFEE, 2008; FREMONT et al, 2010; WARE et al., 2013).

Considerando a especificidade destes biomarcadores para biotrauma, torna-se interessante utilizá-los na avaliação das técnicas de fisioterapia respiratória que administram altos volumes e pressões para que se conheça seus efeitos a nível celular.

3 MARCO CONCEITUAL

Figura 2. Marco conceitual do trabalho.



Fonte: Elaborado pela autora (2019)

4 JUSTIFICATIVA

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre por ser um hospital de referência em atendimento clínico, apresenta um grande número de pacientes internados nas suas UTIs adulto. Dentre estes, a grande maioria necessitando de suporte ventilatório.

A presença de uma via aérea artificial, o imobilismo no leito decorrente da sedação e a fraqueza generalizada reduz os mecanismos de defesa locais levando a um déficit no transporte mucociliar, acúmulo de secreções brônquicas e consequente hipoxemia, predispondo a Infecções respiratórias (CARVALHO, 2006; OLIVEIRA, 2014). Dentre as técnicas capazes de reverter este quadro, a manobra de hiperinsuflação pulmonar no ventilador mecânico e a manobra de hiperinsuflação manual, que são rotineiramente utilizadas nas UTIs pelo fisioterapeuta, têm sido objeto de estudo em pesquisas recentes que reforçam os resultados satisfatórios quanto à eficácia na remoção de secreções, na melhora da oxigenação e da complacência pulmonar (SAVIAN, 2006; DENNIS et al., 2012; ANDERSON et al., 2015).

Todavia, sabe-se que altas pressões nas vias aéreas e grandes volumes pulmonares podem levar a efeitos adversos hemodinâmicos e causar lesão pulmonar através de barotrauma e/ou volutrauma. Esta alteração estrutural dos pulmões desencadeia uma reação biológica, liberando mediadores pró-inflamatórios, denominado biotrauma, que pode agravar ainda mais a lesão e levar à insuficiência sistêmica de múltiplos órgãos (TREMBLAY, 2006; BRASON, 2007).

Desta forma, percebeu-se a necessidade de avaliar as reações biológicas na manobra de hiperinsuflação no ventilador mecânico e da hiperinsuflação manual, utilizando como parâmetro as expressões de biomarcadores de lesão pulmonar.

O presente estudo apresenta relevância à medida que propõe conhecer os riscos que estas técnicas de fisioterapia respiratória oferecem em relação à lesão pulmonar, orientando a prática clínica a fim de reforçar técnicas seguras no atendimento fisioterapêutico, contribuindo para a qualificação do atendimento nas UTIs tanto do Hospital de Clínicas quanto as demais instituições de saúde que têm utilizado estas técnicas.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

- Avaliar os biomarcadores de lesão pulmonar na manobra de hiperinsuflação com ventilador mecânico *versus* hiperinsuflação manual em pacientes sépticos sob ventilação mecânica através das alterações dos níveis celulares de interleucina 8 (IL-8) e receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE).

5.2 ESPECÍFICOS

- Comparar as variáveis de mecânica ventilatória (complacência dinâmica, complacência estática, pressão de pico, pressão platô e frequência respiratória) antes e após cada manobra e entre grupos;
- Comparar os parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca) antes e após cada manobra e entre grupos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, A. et al. Effects of ventilator vs manual hyperinflation in adults receiving mechanical ventilation: A systematic review of randomised clinical trials. **Physiotherapy (United Kingdom)**, [s. l.], v. 101, n. 2, p. 103–110, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2014.07.006>>

BAGHERI-NESAMI, M. et al. Assessment of critical care provider's application of preventive measures for ventilator-associated pneumonia in intensive care units. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. IC05–IC08, 2015.

BARROS, L. L. dos S.; MAIA, C. do S. F.; MONTEIRO, M. C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 388–396, 2016.

BEITLER, J.; MALHOTRA, A.; THOMPSON, B. Ventilator-induced Lung Injury. **Clin Chest Med**. v.37, n.4, p.633-646, 2016.

BERNEY, S.; CENTRE, R. M. A comparison of the effects of manual and ventilator hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. **Physiother Res Int** v. 7, n. 2, p. 100–108, 2002.

BERTI, J. S. W. et al. Hiperinsuflação manual combinada com compressão torácica expiratória para redução do período de internação em UTI em pacientes críticos sob ventilação mecânica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 477–486, 2012.

BIERHAUS, A.; HUMPERT, P.M.; MORCOS, M.; WENDT, T.; CHAVAKIS, T.; ARNOLD, B.; STERN, D.M.; NAWROTH, P.P. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. **J Mol Med (Berl)**. v.83, n.11, p.876-886, 2005.

BRANSON, R. D.; FAARC, R. R. T. Secretion Management in the Mechanically Ventilated Patient. [s. l.], p. 1328–1347, 2007.

CALFEE, C. S. et al. Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. **Thorax**, England, v. 63, n. 12, p. 1083–1089, 2008.

CEPKOVA, M. et al. Biological markers of lung injury before and after the institution of positive pressure ventilation in patients with acute lung injury. **Critical Care**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 1–8, 2006.

CHICAYBAN, L. Acute effects of ventilator hyperinflation with increased inspiratory time on respiratory mechanics : randomized crossover clinical trial. **Rev Bras Ter Intensiva**. v.31, n.3, p.289-29, 2019.

CLEMENT AJ, H. S. Chest physiotherapy by the “bag squeezing” method: a guide to technique. **Physiotherapy**., [s. l.], v. 54, p. 355–359, 1968.

COSTA RP. Técnicas e recursos para remoção de secreção brônquica. In: Sarmiento GV. Fisioterapia respiratória no paciente crítico. In: SARMENTO GV (4ed.). Barueri, SP. 2016.

CURLEY, G. F. et al. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. **Chest**, [s. l.], v. 150, n. 5, p. 1109–1117, 2016.

DE CARVALHO, C. R. R. Pneumonia associada à ventilação mecânica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 32, n. 4, 2006.

DENNIS D, JACOB W, SAMUEL F. A survey of the use of ventilator hyperinflation in Australian tertiary intensive care units. *Crit Care Resusc*, v. 12: 262-268, 2010.

DENNIS, D.; JACOB, W.; BUDGEON, C. Ventilator versus manual hyperinflation in clearing sputum in ventilated intensive care unit patients. [s. l.], v. 40, n. 1, p. 142–149, 2012.

DREYFUSS, D. et al. High Inflation Pressure Pulmonary Edema Respective. **Am Rev Respir Dis.**, [s. l.], n. May 1986, p. 1159–1164, 1987.

FREMONT, R. D. et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. **The Journal of trauma**, United States, v. 68, n. 5, p. 1121–1127, 2010.

FU C, SILVEIRA LTY, B. S. Indicações da ventilação mecânica. In: GV., S. (Ed.). **Princípios e práticas de ventilação mecânica**. 2 ed. Barueri, SP: Manole; 2014.

HERNÁNDEZ GÓMEZ-CRESPO, F.; BARRERA-RODRÍGUEZ, R.; CHAVARRÍA-GARCÉS, J. www.medigraphic.org.mx Marcadores bioquímicos, fisiológicos y celulares asociados con lesión pulmonar aguda (LPA/SDRA). **Revisión Neumol Cir Torax Neumol Cir Torax**, [s. l.], v. 74, n. 1, p. 36–49, 2015.

FLEISCHMANN, C. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis – Current estimates and limitations. **American Thoracic Society** [s.l: s.n.]. v. 193, 2016.

HOLT, T. Fisiologia do suporte ventilatório. In: Wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek RM. **Egan, fundamentos da terapia respiratória**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

JERRE, G et al. Fisioterapia no paciente sob ventilação mecânica. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**. V. 19, n. 3, p. 399-407, 2007.

JUNIOR, A.; VENDRAME, L, GRAVA, S. Complicações da ventilação mecânica. In: Sarmiento GV. **Fisioterapia respiratória no paciente crítico**. 4 ed. Barueri, SP: Manole; 2016.

KAUKONEN, K.; BAILEY, M.; SUZUKI, S. et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000- 2012. **JAMA**. v. 311, n.13, p. 1308–1316, 2014.

LEMES, D.A.; ZIN, W.A.; GUIMARAES, F. Hyperinflation using pressure support ventilation improves secretion clearance and respiratory mechanics in ventilated patients with pulmonary infection: a randomised crossover trial. **Aust J Physiother**. V. 55, p. 249-254, 2009.

LIN, W.C.; LIN, C.F.; CHEN, C.L.; CHEN, C.W.; LIN, Y.S. Prediction of outcome in patients with acute respiratory distress syndrome by bronchoalveolar lavage inflammatory mediators. **Exp Biol Med (Maywood)**. V. 235, n. 1, p. 57-65, 2010.

MUZLOVIC, I.; PERME, J.; STUBLJAR, D. Orotracheal tube as a risk factor for lower respiratory tract infection: preliminary data from a randomised trial. **Wiener Klinische Wochenschrift**. V.130, n. 10, p. 328–334, 2018.

MYSLINSKI, M.J.; SCANLAN, C. Terapia de higiene brônquica. In: Wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek RM. **Egan, fundamentos da terapia respiratória**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

NAKAMURA, T.; SATO, E.; FUJIWARA, N.; KAWAGOE, Y. et al. Increased levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and high mobility group box 1 (HMGB1) are associated with death in patients with acute respiratory distress syndrome. **Clinical Biochemistry**. V44, n.8, p. 601–604, 2011.

NAUE, W.S.; FORGIARINI, L.A.; DIAS, A.S.; VIEIRA, S.R. Compressão torácica com incremento da pressão em ventilação com pressão de suporte: efeitos na remoção de secreções, hemodinâmica e mecânica pulmonar em pacientes em ventilação mecânica. **J Bras Pneumol**. v.40, n.1, p. 55-60, 2014.

NOZAWA, E.; SARMENTO, G.J.; VEJA, J.M.; COSTA, D.; SILVA, J.E.; FELTRIM, M.I. Perfil de fisioterapeutas brasileiros que atuam em unidades de terapia intensiva. **Fisioter Pesqui**.v.15, n.2, p. 177-182, 2008.

NUNES, G.S.; BOTELHO, G.V.; SCHIVINSKI, C.I.S. Manual hyperinflation: technical and clinical evidence review. **Fisioter. Mov**. V.26, n.2, p. 423-435, 2013.

OLIVEIRA, J.; ZAGALO, C.; CAVACO-SILVA, P. Prevention of ventilator-associated pneumonia. **Rev Port Pneumol**. v.20, n.3, p.152-161, 2014.

ORTIZ, T.A.; FORTI, G.; VOLPE, M.S.; CARVALHO, C.R.R.; AMATO, M.B.P.; TUCCI, M.R. Experimental study on the efficiency and safety of the manual hyperinflation maneuver as a secretion clearance technique. **J Bras Pneumol**. V.39, n.2, p. 205-213, 2013.

PARSONS, P.E.; MATTHAY, M.A.; WARE, L.B.; EISNER, M.D. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**. V.288, n.3, p. 426-431, 2005.

PAVON, A.; BINQUET, C.; KARA, F. et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. **Crit Care Med**. V.41, n.11, p.2600–2609, 2013.

POZUELO-CARRASCOSA, D. P. et al. Multimodality respiratory physiotherapy reduces mortality but may not prevent ventilator-associated pneumonia or reduce length of stay in the intensive care unit: a systematic review. **Journal of Physiotherapy**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 222–228, 2018.

RANIERI, V.M.; SUTER, P.M.; TORTORELLA, C. et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. **JAMA**. v.282, n.1, p.54-61, 1999.

RENU, B.; GAUDE, G.S. Effect of multimodality chest physiotherapy in prevention of ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. **Indian J Crit Care Med**. V.14, n.2, p.70-76, 2010.

SAVIAN, C.; PARATZ, J.; DAVIES, A. Comparison of the effectiveness of manual and ventilator hyperinflation at different levels of positive end-expiratory pressure in artificially ventilated and intubated intensive care patients. **Heart Lung**. V.35, n.5, p. 334–341, 2006.

SCHMIDT, A.M.; YAN, S.D.; YAN, S.F. et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. **J Clin Invest**. v.108, n.7, p. 949–955, 2001.

SILVA, L. S. et al. Características dos pacientes sob assistência fisioterapêutica na UTI de um hospital universitário: estudo epidemiológico transversal. **Rev Fisioter S Fun.** V.5, n.1, p. 50-58, 2015.

STRINGARI, A. et al. Caracterização dos pacientes com pneumonia associada a ventilação mecânica (pav) internados em uma unidade de terapia intensiva de um município de médio porte da serra catarinense. **Revista Uniplac.** V. 4, n.1, 2016.

STUBER, F.; WRIGGE, H.; SCHROEDER, S. et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. **Intensive Care Med.** V.28, n.7, p. 834-841, 2002.

SU, X.; LOONEY, M.R.; GUPTA, N.; MATTHAY, M.A. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is an indicator of direct lung injury in models of experimental lung injury. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.** V.297, n.1, p. 1-5, 2009.

SWAROOPA, D.; BHASKAR, K.; MAHATHI, T. et al. Association of serum interleukin-6, interleukin-8, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score with clinical outcome in patients with acute respiratory distress syndrome. **Indian J Crit Care Med.**v.20, n.9, p.518-525, 2016.

TAMÁS DOLINAY, YOUNG SAM KIM, JUDIE HOWRYLAK, GARY M. HUNNINGHAKE, CHANG HYEOK AN, L. et al. Inflammasome- regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. **Am J Respir Crit Care Med,** [s. l.], v. 185, n. 11, p. 1225–1234, 2012.

TAN, C.S.; HARROLD, M.; HILL, K. Approaches and adjuncts used by physiotherapists when suctioning adult patients who are intubated and ventilated in intensive care units in Australia and New Zealand: A cross-sectional survey. **Aust Crit Care.**v.17, 2017.

TIMENETSKY, K. T. Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. In: Sarmento GJV. **Princípios e práticas de ventilação mecânica.** 2. ed. Barueri, SP: Manole; 2014.

TOBIN, M.J. Advances in mechanical ventilation. **N Engl J Med.** V.344, n.26, p. 1986-1996, 2001.

TOLSMA, V.; SCHWEBEL, C.; AZOULAY, E. et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. **Chest.** v.146, n.5, p.1205–1213, 2014.

TREMBLAY, L.N.; SLUTSKY, A.S. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. **Intensive care med.** V.32, p. 24–33, 2006.

TURKI, M.; YOUNG, M.P.; WAGERS, S.S.; BATES, J.H. Peak pressure during manual ventilation. **Respir Care.** V.50, n.3, p.340–344, 2005.

UCHIDA, T.; SHIRASAWA, M.; WARE, L.B. et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. **Am J Respir Crit Care Med.** V.173, n.9, p.1008-1015, 2006.

WARE, L.B.; KOYAMA, T.; ZHAO, Z. et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. **Critical Care**. V.17, n.5, 2013.

ZENG, H.; ZHANG, Z.; GONG, Y.; CHEN, M. Effect of chest physiotherapy in patients undergoing mechanical ventilation: a prospective randomized controlled trial. **Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue**. V.29, p.403–406, 2017.

ZINTER, M.S.; ORWOLL, B.E.; SPICER, A.C. et al. Incorporating Inflammation into Mortality Risk in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. **Critical Care Medicine**. V.45, n.5, p.858-866, 2017.

7. ARTIGO

BIOMARCADORES DE LESÃO PULMONAR NA MANOBRA DE HIPERINSUFLAÇÃO NO VENTILADOR MECÂNICO VERSUS HIPERINSUFLAÇÃO MANUAL EM PACIENTES SÉPTICOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

BIOMARKERS OF LUNG INJURY IN HYPERINFLATION VENTILATOR VERSUS MANUAL HYPERINFLATION IN SEPTIC PATIENTS: A CLINICAL TRIAL

Nathalia Silva de Oliveira¹, Wagner da Silva Naue², Silvia Regina Rios Vieira³

¹Fisioterapeuta pela Universidade Feevale, Especialização em Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência pelo Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, Mestranda em Ciências Médicas pela UFRGS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

²Fisioterapeuta pela Universidade de Santa Cruz do Sul, Especialização em Residência integrada em saúde pelo Grupo Hospitalar Conceição. Mestre e Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

³Médica pela UFRGS, Pós-Doutora em Medicina Intensiva pela Université Pierre et Marie Curie. Centro de Terapia Intensiva Adulto, Hospital de Clinicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

Autor para correspondência: Silvia Regina Rios Vieira, Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2385, CEP: 90035-903 – Porto Alegre (RS), Brasil. Celular: (51) 99968.6170. E-mail: srvieira@terra.com.br

RESUMO

Introdução: A fisioterapia respiratória visa reexpansão e remoção de secreções nas vias aéreas. A hiperinsuflação manual e a manobra de hiperinsuflação no ventilador mecânico são muito utilizadas dentro das UTIs. Estas técnicas se caracterizam pelos altos volumes e pela variação de pressão na via aérea, podendo predispor ao biotrauma. **Objetivos:** Avaliar os biomarcadores de lesão pulmonar na manobra de hiperinsuflação com ventilador mecânico *versus* hiperinsuflação manual através das expressões de interleucina 8 (IL-8) e receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE). Comparar as variáveis de mecânica ventilatória e os parâmetros hemodinâmicos antes e após cada manobra e entre grupos. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado. Foram incluídos no estudo pacientes sépticos e sob ventilação mecânica. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: Hiperinsuflação no ventilador mecânico (HVM) e Hiperinsuflação manual (HM). As variáveis coletadas foram: Perfil clínico, mecânica ventilatória, parâmetros hemodinâmicos, IL-8 e RAGE (amostra de sangue) antes e terceira hora pós protocolo. **Resultados:** Foram registrados 40 pacientes, 20 no grupo HVM e 20 no grupo HM. Não houve diferença significativa nos efeitos intragrupos e intergrupos para IL-8 e RAGE. Quanto a mecânica ventilatória, houve melhora significativa da complacência estática para efeito de tempo. HVM (Pré $57,4 \pm 7,5$ e Pós $66 \pm 10,4$) aumento de 15,1%. HM (Pré $62,7 \pm 11,3$ e Pós $79,7 \pm 14$) aumento de 27,1% ($p=0,008$). Não houve diferença estatisticamente significativa para as comparações intragrupos e intergrupos na análise das variáveis hemodinâmicas. **Conclusões:** Houve melhora significativa da complacência estática nos pacientes estudados. Não houve diferença significativa nas expressões de IL-8 e RAGE nas manobras de hiperinsuflação no ventilador mecânico *versus* hiperinsuflação manual, demonstrando que tais técnicas de fisioterapia respiratória não apresentam riscos de provocar biotrauma em decorrência do incremento de volume e pressão.

Palavras-chave: Cuidados críticos; Terapia respiratória; Lesão pulmonar; Interleucina 8; Rage.

ABSTRACT

Background: Respiratory physiotherapy aims at re-expanding and removing airway secretions. Manual hyperinflation and mechanical ventilator hyperinflation maneuver are widely used within ICUs. These techniques are characterized by high volumes and varying airway pressure and may predispose to biotrauma. **Objectives:** To evaluate the biomarkers of lung injury in the mechanical ventilator hyperinflation versus manual hyperinflation maneuver through the expressions of interleukin 8 (IL-8) and receptor for advanced glycation end products (RAGE).

Compare ventilatory mechanics variables and hemodynamic parameters before and after each maneuver and between groups. Methodology: Randomized clinical trial. Septic patients under mechanical ventilation were included in the study. Patients were randomized into two groups: ventilator hyperinflation group (HVM) and manual hyperinflation (MH). The variables collected were: Clinical profile, ventilatory mechanics, hemodynamic parameters, IL-8 and RAGE (blood sample) before and third hour after protocol. Results: Forty patients were registered, 20 in the HVM group and 20 in the HM group. There was no significant difference in intragroup and intergroup effects for IL-8 and RAGE. As for ventilatory mechanics, there was a significant improvement in static compliance for time effect. HVM (Pre 57.4 ± 7.5 and Post 66 ± 10.4) increase of 15.1%. MH (Pre 62.7 ± 11.3 and Post 79.7 ± 14) increase of 27.1% ($p = 0.008$). There was no statistically significant difference for intragroup and intergroup comparisons in the analysis of hemodynamic variables. Conclusions: There was a significant improvement in static compliance in the patients studied. There was no significant difference in IL-8 and RAGE expressions in mechanical ventilator hyperinflation versus manual hyperinflation maneuvers, demonstrating that such respiratory physiotherapy techniques are not at risk of causing biotrauma due to increased volume and pressure.

Keywords: Critical care; Respiratory therapy; Lung injury; Interleukin 8; Rage.

INTRODUÇÃO

A fisioterapia em pacientes críticos tem o objetivo de prevenir e tratar complicações respiratórias. Desta forma, são utilizadas técnicas que objetivam a reexpansão e a remoção de secreções nas vias aéreas (1). Atualmente, uma das técnicas mais utilizadas para promover a higiene brônquica é a utilização da hiperinsuflação manual (HM), aplicada através de uma compressão do reanimador conectado a via aérea artificial do paciente promovendo o aumento do fluxo expiratório e aumento do volume pulmonar (2). Semelhante ao objetivo da hiperinsuflação manual, a manobra de hiperinsuflação no ventilador mecânico (HVM) também é muito utilizada e tem-se demonstrado eficaz. A manobra visa a reexpansão de áreas pulmonares colapsadas e o aumento do pico de fluxo expiratório, resultando na mobilização de secreções (3–5). Quando são aplicadas forças no parênquima pulmonar que promovem estiramento deste além dos limites fisiológicos, pode ocorrer modificação na expressão de moléculas inflamatórias e anti-inflamatórias nos pulmões, como a liberação de mediadores pulmonares, dando início a um processo de inflamação local (6).

Com intuito de melhor conhecer as repercussões destas técnicas a nível celular, este estudo teve por objetivo avaliar dois biomarcadores de lesão pulmonar Interleucina-8 (IL-8) e

Produtos finais de glicação avançada (RAGE) nas manobras de hiperinsuflação no ventilador mecânico *versus* hiperinsuflação manual em pacientes sépticos sob ventilação mecânica.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em um ensaio clínico randomizado com cegamentos aplicados na análise estatística e dos biomarcadores. O estudo foi conduzido no Centro de Tratamento Intensivo Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e o recrutamento foi realizado no período de março de 2018 a setembro de 2019, quando se atingiu a amostra necessária para a realização da pesquisa. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) sob o protocolo de número 2017-0580, pela Plataforma Brasil sob número de CAAE: 78018017.0.0000.5327 e também pelo Clinical Trials sob NCT03464071. Os materiais utilizados nesta pesquisa foram financiados pela FIPE do HCPA.

Foram incluídos pacientes sépticos que estivessem com tempo mínimo de 24h sob ventilação mecânica, acoplados ao tubo orotraqueal (TOT) ou com traqueostomia (TQT) em modo ventilação a pressão controlada (PCV) ou a volume controlado (VCV), hemodinamicamente estáveis com pressão arterial média igual e ou superior a 60 mmHg com doses de noradrenalina inferior a 0,5µg / Kg / minuto.

Não fizeram parte do estudo pacientes com contraindicações ao incremento da pressão positiva (pneumotórax e hemotórax não drenados, enfisema subcutâneo), pacientes com diagnóstico de Síndrome do desconforto respiratório no adulto (SDRA), pacientes neurocirúrgicos que estivessem com monitorização de pressão intracraniana (PIC), pacientes com Pressão de Pico (Ppico) = 40 cmH₂O e/ou PEEP > 10 cmH₂O, pacientes submetidos a circulação extra corpórea (CEC) e aqueles que não fizeram adesão ao termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (APÊNDICE B).

O desfecho principal deste estudo foi a comparação dos biomarcadores de lesão pulmonar (IL-8 e RAGE) entre os grupos. Como desfechos secundários, buscamos avaliar a mudança nas variáveis hemodinâmicas e de mecânica ventilatória intragrupos e intergrupos.

Cálculo amostral

O cálculo amostral foi definido com base no artigo de Ware et al. (7) para detectar uma variação de 10pg/mL para IL-8 e 600 pg/ml para RAGE. Desta forma, foi definido 20 participantes para cada grupo. Foi adotado um nível de significância de 5% e poder estatístico de 80% acrescido de 10% levando-se em conta possíveis perdas de amostra.

Randomização

O esquema de randomização foi gerado pelo site Randomization.com, (<http://www.randomization.com>). Após os critérios de elegibilidade, os pacientes randomizados foram divididos em dois grupos: Grupo hiperinsuflação com ventilador mecânico (HVM) e grupo hiperinsuflação manual (HM).

Procedimentos

Foi realizada uma triagem semanal com a finalidade de detectar pacientes elegíveis para aplicação do estudo conforme os critérios de inclusão e exclusão, e, após, randomizados para alocação nos grupos.

Previamente a aplicação de cada técnica, todos os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal (DD) com a cabeceira elevada em 30 graus e aspirados pela equipe de enfermagem uma única vez com sonda número nº 14 e com vácuo de -40cmH₂O. Cinco minutos após, foi coletada uma amostra de sangue do participante do estudo para análise de biomarcadores de lesão pulmonar (IL-8 e RAGE). Imediatamente após a coleta da amostra, alíquotas de 5 mL de sangue contendo EDTA foram centrifugadas a 1000 g por 15 minutos e o plasma foi aspirado e estocado a -80°C para análise posterior.

Os pacientes randomizados para o grupo HVM tiveram ajustes no ventilador mecânico utilizado na instituição (SERVO-s[®]; MAQUET Critical Care AB, Suécia). A PEEP foi setada em 7 cmH₂O enquanto a pressão de suporte (sPEEP) foi gradualmente aumentada até atingir uma pressão de pico inspiratória (Ppico) de 40 cmH₂O, ou então quando a *driving pressure* chegasse no máximo de 15 cmH₂O. Foi reduzida a frequência respiratória (FR) para 12 irpm com a finalidade de permitir a exalação e, assim, evitar a Auto-PEEP, já que o incremento de pressão positiva pode aumentar o VC (5).

Para o grupo HM, foi utilizado o ressuscitador manual autoinflável (SPUR[®]; Ambu, Ballerup, Dinamarca), com capacidade de 1.500 mL. O ressuscitador manual foi conectado ao sistema de oxigênio com fluxo de 5l/min (cinco litros por minuto) e também a um manômetro com auxílio de uma peça T para determinar o pico de pressão nas vias aéreas. A válvula expiratória foi ajustada para a posição aberta, apenas sendo fechada manualmente durante a inspiração. Os participantes deste grupo foram desconectados do ventilador e então a manobra iniciou-se com uma insuflação lenta e uma pausa inspiratória de 2 segundos com pico de pressão máximo de 40 cmH₂O, seguida de uma rápida liberação do ressuscitador para promover a exalação passiva com altas taxas de fluxo expiratório, segundo recomendação de especialistas (8,9). Foram realizados doze (12) ciclos/minuto, em cinco (5) séries com intervalo de um (1) minuto entre cada série. A manobra foi realizada pela pesquisadora e teve duração de cinco (5) minutos.

Foram coletados dados quanto a mecânica ventilatória (complacência dinâmica, complacência estática, frequência respiratória, pressão de pico, pressão platô) e parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca) no aparelho de monitorização hemodinâmica IntelliVue MP60 (Philips Medizin Systeme Böblingen GmbH, Böblingen, Alemanha) antes de cada protocolo e três (3) horas após sua aplicação, sendo os dados anotados na ficha de coleta de dados (APÊNDICE A). Para obtenção dos dados de mecânica respiratória, além do paciente estar sob sedação, as condições de ventilação foram mantidas durante todas as medidas realizadas, para permitir sua interpretação de forma comparativa.

Após este período de três horas, foi novamente coletado uma amostra de sangue do paciente para análise dos biomarcadores de lesão pulmonar, repetindo o processo já descrito anteriormente. Os biomarcadores foram ensaiados em unicatas através do plasma das amostras coletadas utilizando o kit Luminex Human Magnetic Assay (R & D Systems, Minneapolis, MN) por um colaborador cegado. Os resultados foram transcritos para a ficha de coleta de dados.

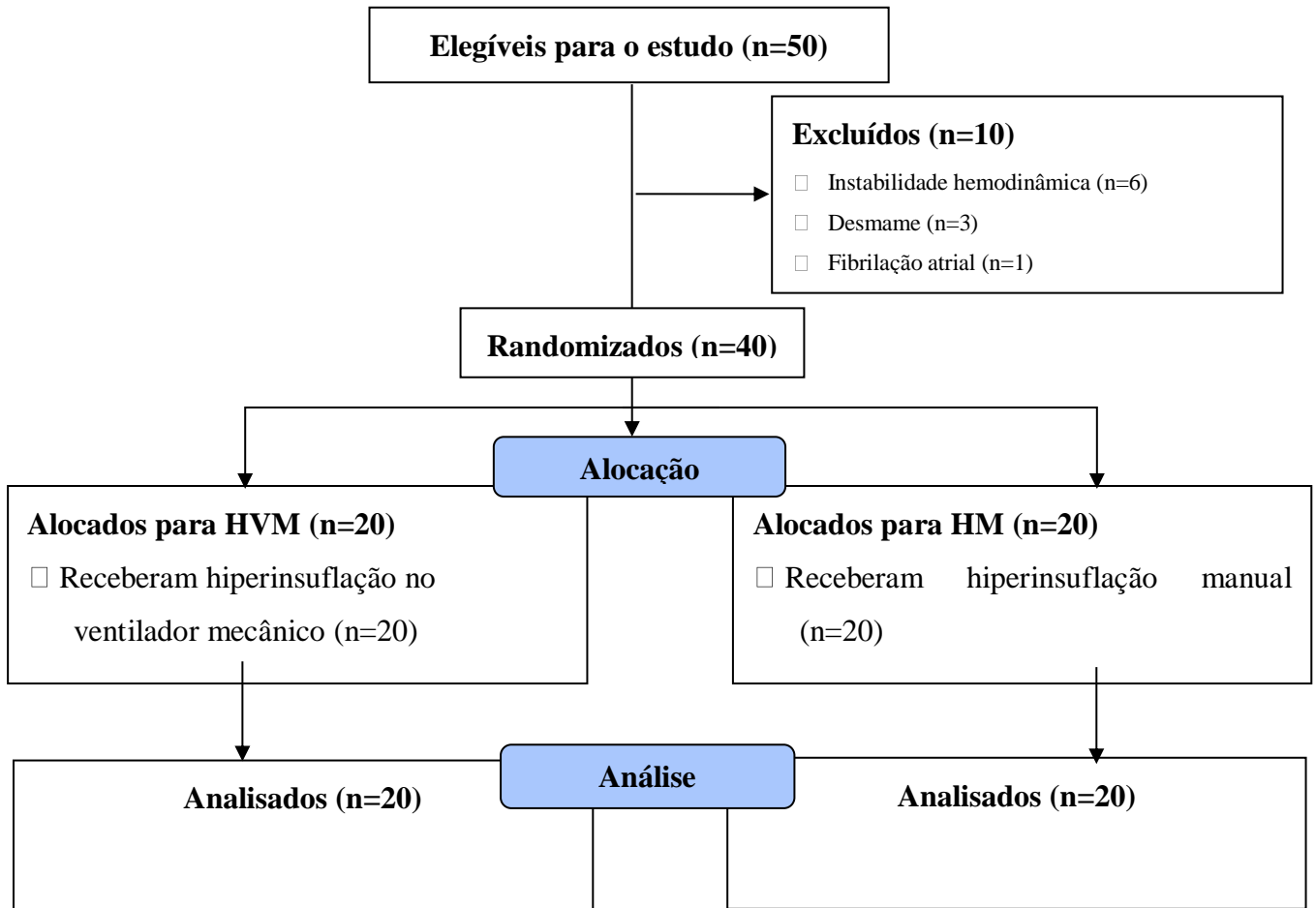
Análise Estatística

Os dados foram analisados através do software Statistical Package for Social Sciences (versão 22.0). Foi utilizada estatística descritiva para caracterização da amostra através de frequências absolutas (n) e relativas (%) para as variáveis categóricas. A normalidade dos dados quantitativos foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk, e os mesmos foram expressos em média \pm DP ou então mediana com intervalos interquartis em caso de assimetria. A diferença entre os grupos foi representada pelo seu valor absoluto, seguido do intervalo de confiança 95%.

Para as comparações intergrupos e intragrupos das variáveis hemodinâmicas (PAS, PAD, PAM e FC), de mecânica ventilatória (Ppico, Pplatô, Cdyn, FR e Cst) e de lesão pulmonar (IL-8 e RAGE), foi utilizado o modelo de estimação de equações de estimativas generalizadas (GEE) com ajuste pelo teste de Bonferroni. Para os dados com distribuição simétrica, o modelo linear foi aplicado. Em caso de assimetria, o modelo Gama foi utilizado. Para fins de significância estatística foi adotado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Ao todo, foram registrados 50 pacientes aptos a participarem do estudo no período da pesquisa. Destes, 6 pacientes foram excluídos por apresentarem instabilidade hemodinâmica, 3 pacientes por terem plano de desmame e 1 por apresentar fibrilação atrial, sendo 40 pacientes no total randomizados para o estudo. Não houveram perdas. (Figura 3).

Figura 1. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

Fonte: Elaborado pela autora (2019)

Foram incluídos neste estudo 40 pacientes sépticos sob ventilação mecânica. Destes, 20 pacientes faziam parte do grupo HVM e 20 pacientes do grupo HM. A tabela 1 apresenta as características da amostra.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes estudados.

Variáveis	HVM (n=20)	HM (n=20)	p
Idade (anos) - média ± DP	67,9 ± 10,6	66,1 ± 15,9	0,675
Gênero – n (%)			0,333
Masculino	14 (70)	10(50)	
Feminino	6 (30)	10 (50)	

Dias UTI – mediana (P25 - P75)	2 (1 – 3)	3 (1 – 4)	0,565
Causa intubação n (%)			0,349
Queda sensório	10 (50)	11 (55)	
IRpA	8 (40)	9 (45)	
Outra	2 (10)	0 (0)	
Dias VM – mediana (P25 - P75)	3 (1 – 5)	3 (1 – 6)	0,659
Comorbidades – n (%)			
HAS	13 (65)	10 (50)	0,522
DM	5 (25)	6 (30)	1,000
Dislipidemia	2 (10)	0 (0)	0,487
ICC	5 (25)	1 (5)	0,182
Outro	12 (60)	14 (70)	0,866
Foco séptico – n (%)			0,361
Renal	2 (10)	6 (30)	
Pulmonar	13 (65)	9 (45)	
Abdominal	1 (5)	2 (10)	
Outro	4 (20)	3 (15)	

HVM= hiperinsuflação no ventilador mecânico; HM= hiperinsuflação manual; UTI: unidade de terapia intensiva; IRpA= insuficiência respiratória aguda; VM= ventilação mecânica; P25= percentil 25; P75= percentil 75; DM= diabetes melitus; HAS= hipertensão arterial sistêmica; ICC= insuficiência cardíaca congestiva; DP= desvio padrão; n= número; VM= ventilação mecânica; p= significância.

Dentre as comorbidades alocadas na categoria “outros”, pertencem ao grupo HVM: (3) neoplasia, (2) DPOC, (2) doença renal crônica, (1) fibrilação atrial crônica, (1) HIV/AIDS, (1) hepatite C, (1) hipotireoidismo, e (1) hemiparesia por sequela de AVE.

No grupo HM: (3) DPOC, (2) doença renal crônica, (2) neoplasia, (2) HIV/AIDS, (2) fibrilação atrial crônica, (1) esquizofrenia, (1) hipotireoidismo e (1) doença de parkinson.

Na categoria “outros” do Foco Séptico, pertencem ao grupo HVM: (2) foco cutâneo, (1) cateter e (1) prótese. No grupo HM: (2) sem foco definido e (1) foco cutâneo.

A tabela 2 apresenta os valores pré e pós de IL-8 e RAGE no grupo HVM e HM, onde também foi analisado o delta entre os grupos. Não houve efeito significativo nas análises intra e intergrupos para os biomarcadores de lesão pulmonar IL-8 e RAGE.

Tabela 2. Análise dos biomarcadores de lesão pulmonar.

Variáveis	HVM média ± EP (n=20)	HM média ± EP (n=20)	Efeito (valor - p)		
			tempo	grupo	tempo x grupo
IL-8			0,131	0,958	0,146
Pré	1008 ± 499	1130 ± 500			
Pós	1673 ± 699	1265 ± 579			
Diferença (IC 95%)	665 (-208 a 1538)	135 (-131 a 401)			
RAGE			0,189	0,752	0,721
Pré	4750 ± 864	5164 ± 716			
Pós	4602 ± 879	4887 ± 636			
Diferença (IC 95%)	-147 (-707 a 413)	-276 (-538 a -14,4)			

HVM= hiperinsuflação no ventilador mecânico; HM= hiperinsuflação manual; EP= erro padrão; IC= intervalo de confiança;

IL-8= interleucina 8; RAGE= receptores finais de glicação avançada; n= número; p=significância.

As variáveis de mecânica ventilatória foram analisadas intragrupos através dos valores pré e pós e também entre os grupos, analisando a diferença entre os deltas. Houve uma melhora da complacência estática independente do grupo quando comparado a aferição pré e pós (p=0,008). Não houve diferença estatisticamente significativa para as análises intragrupos e intergrupos nas demais variáveis analisadas (Tabela 3).

Tabela 3. Análise das variáveis de mecânica ventilatória.

Variáveis	HVM média ± EP (n=20)	HM média ± EP (n=20)	Efeito (valor - p)		
			tempo	grupo	tempo x grupo
CDYN			0,128	0,991	0,128
Pré	35,5 ± 7,1	33,4 ± 4,2			
Pós	35,2 ± 7,1	37,3 ± 4,1			
Diferença (IC 95%)	0,0 (-2,8 a 2,8)	3,9 (-0,1 a 7,9)			
CST			0,008	0,526	0,489
Pré	57,4 ± 7,5	62,7 ± 11,3			
Pós	66,0 ± 10,4	79,7 ± 14,0			
Diferença (IC 95%)	8,7 (-1,7 a 19,0)	17 (-0,6 a 34,5)			
PPICO			0,442	0,702	0,161
Pré	22,3 ± 1,2	22,4 ± 1,3			
Pós	22,6 ± 1,5	21,2 ± 1,3			
Diferença (IC 95%)	0,3 (-1,3 a 2,0)	-1,2 (-2,6 a 0,2)			
PPLATO			0,064	0,889	0,472

Pré	15,9 ± 1,1	16,0 ± 1,0			
Pós	15,3 ± 1,1	14,8 ± 1,0			
Diferença (IC 95%)	-0,6 (-2,1 a 0,9)	-1,2 (-2,4 a 0,1)			
FR			0,171	0,880	0,628
Pré	19,2 ± 0,9	19,3 ± 1,3			
Pós	20,3 ± 1,2	19,8 ± 1,1			
Diferença (IC 95%)	1,1 (-0,49 a 2,5)	0,5 (-1,2 a 2,2)			

HVM= hiperinsuflação no ventilador mecânico; HM= hiperinsuflação manual; EP= erro padrão; IC= intervalo de confiança; CDYN= complacência dinâmica; CST= complacência estática; PPICO= pressão de pico; PPLATO= pressão platô; FR= frequência respiratória; n= número; p=significância.

Na tabela 4 observamos os valores pré e pós das variáveis hemodinâmicas de cada grupo e seus respectivos deltas. Não houve diferença estatisticamente significativa para as análises intragrupos e intergrupos.

Tabela 4. Análise das variáveis hemodinâmicas.

Variáveis	HVM média ± EP (n=20)	HM média ± EP (n=20)	Efeito (valor - p)		
			tempo	grupo	tempo x grupo
FC			0,220	0,722	0,439
Pré	93 ± 2,8	90,3 ± 3,4			
Pós	93,7 ± 3,3	93,4 ± 3,6			
Diferença (IC 95%)	0,7 (-3,5 a 4,9)	31 (-1,3 a 7,5)			
PAS			0,370	0,136	0,289
Pré	110,7 ± 3,7	115,5 ± 5,0			
Pós	104,2 ± 4,6	116,0 ± 4,9			
Diferença (IC 95%)	-6,5 (-15,5 a 2,5)	0,5 (-8,8 a 8,9)			
PAD			0,250	0,593	0,570
Pré	58,5 ± 2,6	59,5 ± 4,4			
Pós	55,2 ± 2,4	58,4 ± 2,4			
Diferença (IC 95%)	-3,3 (-7,5 a 1,0)	-1,1 (-7,2 a 5,0)			
PAM			0,390	0,318	0,345
Pré	75,7 ± 2,2	77,2 ± 4,4			
Pós	71,4 ± 2,6	77,4 ± 2,9			
Diferença (IC 95%)	-4,3 (-10 a 1,4)	0,2 (-7,2 a 7,6)			

HVM= hiperinsuflação no ventilador mecânico; HM= hiperinsuflação manual; EP= erro padrão; IC= intervalo de confiança; FC=frequência cardíaca; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAM=pressão arterial média; n= número; p=significância.

DISCUSSÃO

Os principais achados em relação ao perfil da amostra nos mostram que maior parte dos pacientes eram idosos do sexo masculino com comorbidades associadas, sendo HAS predominante. Além disso, a queda sensório-motora foi o principal motivo pelo qual estes pacientes foram submetidos a ventilação mecânica invasiva e a sepse de foco pulmonar a mais observada.

Porcentagens elevadas de atendimento de pacientes com idade acima de 60 anos têm sido relatadas em publicações relacionadas com UTI. Mont'Alverne et. al (10) verificaram que cerca de 52% das vagas de uma UTI eram preenchidas por indivíduos acima de 60 anos de idade com predominância do sexo masculino. O estudo de Melo et. al (11) analisou o perfil de pacientes sob ventilação mecânica e observou-se uma faixa etária predominante igual ou superior a 60 anos e, novamente, o sexo masculino foi prevalente, com 62,8%. Em contrapartida, os resultados encontrados nestes estudos não demonstraram grandes disparidades referentes ao sexo, mostrando não existir diferença estatisticamente significativa.

Dados demográficos (12) revelam que 10,97% da população brasileira total é composta por indivíduos idosos, caracterizando, assim, o Brasil, como país envelhecido. No Rio Grande do Sul 15,8% da população é de idosos. Embora os idosos ainda representem uma parcela menor da população geral, observa-se mudanças no perfil epidemiológico, como vimos nos estudos supracitados, em que estes têm apresentado maior demanda nos leitos de unidades de terapia intensiva.

Em um estudo que analisou a epidemiologia da sepse em 4.271 hospitais brasileiros, foi observado que de 2006 a 2015, a incidência de casos de sepse nos idosos e na faixa etária muito avançada aumentou 72,2% e 86,7%, respectivamente (13). Em relação ao foco séptico, a infecção pulmonar foi a mais observada em nosso estudo, totalizando 22 casos (55%). Indo ao encontro com os nossos resultados, um grande estudo (14) realizado na Inglaterra que analisou a epidemiologia da sepse nas unidades de terapia intensiva, observou que o foco pulmonar foi o local de infecção mais comum das quatro coortes de sepse analisadas. Baykara et. al (15) realizaram um estudo multicêntrico em 94 hospitais e verificaram que o foco pulmonar era a causa de 81,7% dos paciente com choque séptico. Silva et. al (16) também reforçam nossos achados ao observarem em seus estudos que a origem pulmonar de sepse foi prevalente no total de casos, representando 30,39%.

Dentre as comorbidades presentes nos pacientes sépticos do nosso estudo, a hipertensão arterial sistêmica foi predominante, estando presente em 55% dos pacientes. Paoli et. al (17) corroboram com nosso achado ao afirmarem que em seu estudo 50,9% dos pacientes sépticos internados apresentavam HAS, sendo este número ainda maior naqueles que não tinham diagnóstico de sepse na admissão hospitalar: 57,4%.

No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação aos parâmetros de mecânica ventilatória. Entretanto, no efeito de tempo (pré e pós) observou-se um aumento significativo da complacência estática (Cst). Diversos autores têm utilizado a Cst como desfecho clínico para avaliar os efeitos terapêuticos da HM ou com HVM (3,18–21).

Berney e Denehy(18) realizaram ensaio duplo-cruzado comparando as manobras HM e HVM, sendo a HVM realizada no modo volume controlado. O volume corrente foi aumentado em incrementos de 200 ml até atingir um pico de pressão nas vias aéreas de 40 cmH₂O. Uma vez atingida essa pressão, o tratamento consistiu em seis séries de seis respirações, durando 20 minutos. Já a manobra de HM consistiu em uma inspiração lenta por 3s para um pico de pressão de 40 cmH₂O na via aérea. Uma pausa inspiratória final de 2 s foi seguida por uma expiração. O tratamento consistiu em seis séries de seis respirações, também com duração de 20 minutos. As autoras observaram que as duas manobras de hiperinsuflação melhoraram significativamente a complacência pulmonar estática. A hiperinsuflação manual produziu uma melhora média de 11,47% e 9,75% na Cst imediatamente e 30 minutos após a aplicação do protocolo.

Blattner et al. (20) buscaram verificar os efeitos da HM associada à PEEP na Cst de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Os autores observaram um aumento de 13,94% (p=0,03) logo após aplicação do protocolo. Hodgson et al. (21) ao analisarem os efeitos da HM na Cst, observaram um aumento de 28,76% (p=0,009) após 20 minutos de protocolo. Em nosso estudo, a Cst aumentou 27,1% pós HM e 15,1% na HVM na terceira hora (p=0,008).

Outros dois estudos avaliaram a Cst em pacientes que receberam HVM. Lemes et al. (3) realizaram a HVM no modo PSV, com aumento da pressão total até 40cmH₂O, associada ao posicionamento em decúbito lateral. Os autores observaram aumento de 13,8% na Cst (p< 0.001). Já para Chicayban (22), a HVM com ajuste de tempo inspiratório aumentou a Cst em 14% na comparação com o pré (< 0,001).

Em relação a C_{dyn}, P_{pico} e P_{platô}, nosso estudo não apresentou efeitos significativos intragrupos e intergrupos. Corroborando com nosso achados, o estudo de Dennis et al. (4), que comparou variáveis de mecânica ventilatória nas manobras de HM e HVM, observaram um aumento de 7,9% na C_{dyn} após o protocolo de HVM e 0,9% no grupo HM, porém sem efeitos significativos intragrupos e intergrupos.

Em contrapartida, Ahmed et al. (23) que compararam os efeitos da HM e da HVM em 30 pacientes no pós-operatório troca de válvula mitral, observaram um aumento significativo de 6,6% na C_{dyn} no primeiro minuto pós protocolo de HVM (p=0,001). Neste estudo, não foi

analisado o efeito intergrupos. A Cdyn também teve aumento significativo no estudo de Naue et al. (5), no grupo que recebeu compressão torácica associada à HVM (acrécimo de 10 cmH₂O na pressão inspiratória positiva inicial) em comparação ao grupo controle que foi apenas aspirado (p=0,018).

Dentre nossas buscas na literatura, apenas o estudo de Blattner et al. (20) e Chaves et al. (24) que procuraram analisar as manobras de HM e HVM, respectivamente, para as variáveis Ppico e Platô, onde não foram encontradas alterações significativas após a aplicação de cada protocolo.

Em nosso estudo, não foram observadas alterações significativas nos parâmetros hemodinâmicos intragrupos e intergrupos. Estudos têm demonstrado que as manobras de HM e HVM promovem melhora da mecânica respiratória, porém sem promover alterações hemodinâmicas (3,4,25,26).

Lemes et. al (3) mostraram que nenhum participante teve alteração suficiente na FC e na PAM após aplicação da HVM. Embora a PAM tenha diminuído significativamente durante a intervenção (p < 0.001), a magnitude da alteração foi de apenas 4 mmHg, sendo clinicamente sem importância. Um estudo em pacientes sépticos (25) avaliou os riscos da HM sobre os parâmetros hemodinâmicos e constatou-se que os efeitos são relativamente pequenos e parecem estar relacionados ao estado cardiovascular antes da aplicação do protocolo.

Os estudos de Savian et. al (26) e Dennis et al. (4), corroboram com estes achados, observando que também não houveram alterações importantes na frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial média nos pacientes que receberam as duas técnicas.

Elencamos como desfecho principal a comparação dos biomarcadores de lesão pulmonar IL-8 e RAGE nas manobras de HM e HVM. Contudo, não há estudos disponíveis que compare os biomarcadores com técnicas específicas de fisioterapia respiratória. Desta forma, direcionamos a discussão dos nossos achados com estudos disponíveis na literatura atual envolvendo temas com desfechos semelhantes.

Como visto, não houve efeito significativo nas comparações intra e intergrupos para os biomarcadores de lesão pulmonar IL-8 e RAGE. Apesar de não ter efeito significativo, ressalta-se que o grupo HVM apresentou um aumento de 66% e o grupo HM um aumento de 12% na expressão de IL-8 após a aplicação do protocolo (p=0,131).

Malbouisson et al. (27) analisaram o comportamento de IL-8 após uma manobra de hiperinsuflação com um ventilador não invasivo, utilizando dois níveis de pressão (Bilevel). Os pacientes atingiram uma pressão máxima de 40 cmH₂O nas vias aéreas durante 10 ciclos

respiratórios. Houve um aumento discreto na expressão de IL-8, porém sem relevância estatística.

Por outro lado, Diehl et al. (28) analisaram IL-8 em pacientes com SDRA ventilados com altos valores de PEEP (sem ultrapassar uma P_{platô} de 30 cmH₂O) e observaram uma significativa diminuição na expressão após o terceiro dia sob esta ventilação: Dia 0= 23 (3–102) e dia 3= 12 (0–39) p=0,02. Outro estudo utilizando PEEP como parâmetro, observou que pacientes mecanicamente ventilados com altas pressões de PEEP (acima de 12 cmH₂O) no transoperatório de cirurgia abdominal apresentaram um aumento em 170% de IL-8 no pós operatório imediato p<0,001 (29).

Em nosso estudo, os valores de RAGE apresentaram uma redução de 3% no grupo HVM e 5,3% no grupo HM na terceira hora pós protocolo, sem efeito significativo intra e intergrupos. Jabaudon et al. (30) procuraram investigar se uma manobra de recrutamento no ventilador mecânico poderia alterar a expressão da isoforma solúvel de RAGE. A manobra consistiu na aplicação de 40 cmH₂O de pressão positiva contínua nas vias aéreas por 40 segundos. Os autores observaram que a manobra de recrutamento induziu uma diminuição significativa no biomarcador (-1,598 ± 859 pg / ml) na primeira hora pós protocolo (p = 0,043).

Não foram encontrados estudos clínicos que comparassem RAGE e IL-8 na mesma amostra. Porém, encontramos na literatura estudos que avaliaram estes biomarcadores e concluíram que ambos são marcadores específicos para dano pulmonar, tendo capacidade para diagnóstico de lesão pulmonar aguda e fator prognóstico para SDRA (7,31–33).

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, não é possível generalizar os dados devido ao fato de ter sido realizado em centro único e também pela amostra ter um perfil clínico específico. Além disto, não foi possível realizar cegamento de alocação e na aplicabilidade dos protocolos pelo fato de todos os procedimentos serem realizados pela investigadora do estudo.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, de acordo com os resultados obtidos, que não há diferença nos os níveis de Interleucina 8 e RAGE nas manobras de hiperinsuflação no ventilador mecânico *versus* hiperinsuflação manual, demonstrando que tais técnicas de fisioterapia respiratória não demonstram riscos para biotrauma em decorrência do incremento de volume e pressão. Além disso, podemos concluir que houve uma melhora da complacência estática independente do grupo quando comparado a aferição pré e pós.

REFERÊNCIAS

1. Jerre G, Beraldo MA, Silva T de J, Gastaldi A, Kondo C, Leme F, et al. Fisioterapia no paciente sob ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(3):399–407.
2. Tan CSL, Harrold M, Hill K. Approaches and adjuncts used by physiotherapists when suctioning adult patients who are intubated and ventilated in intensive care units in Australia and New Zealand: A cross-sectional survey. *Aust Crit Care* [Internet]. 2017;30(6):307–13. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aucc.2017.01.002>
3. Lemes DA, Zin WA, Guimarães FS. Hyperinflation using pressure support ventilation improves secretion clearance and respiratory mechanics in ventilated patients with pulmonary infection: A randomised crossover trial. *Aust J Physiother* [Internet]. 2009;55(4):249–54. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514\(09\)70004-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514(09)70004-2)
4. Dennis D, Jacob W, Budgeon C. Ventilator versus manual hyperinflation in clearing sputum in ventilated intensive care unit patients. 2012;40(1):142–9.
5. da Silva Naue W, Alberto Forgiarini Junior L, Simões Dias A, Regina Rios Vieira S. Compressão torácica com incremento da pressão em ventilação com pressão de suporte: efeitos na remoção de secreções, hemodinâmica e mecânica pulmonar em pacientes em ventilação mecânica* Chest compression with a higher level of pressure support ventilatio. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2014;40(1):55–60. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/>
6. Timenetsky KT. Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. In: Sarmento GJV, organizador. *Princípios e práticas de ventilação mecânica*. 2d ed Barueri, SP.; 2014.
7. L.B. W, T. K, Z. Z, D.R. J, N. W, G.R. B, et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(5). Available at: <http://ccforum.com/content/17/5/R253%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013718227>
8. Ortiz TDA, Forti G, Volpe MS, Roberto C, Carvalho R, Brito M, et al. Original Article. 2013;39(July 2012):205–13.
9. Berney S, Denehy L, Pretto J. Head-down tilt and manual hyperinflation enhance sputum clearance in patients who are intubated and ventilated. *Aust J Physiother*. 2004;50(1):9–

- 14.
10. Mont'alverne D, Medeiros A, Silva A, Carvalho E. Características dos pacientes sob assistência fisioterapêutica na UTI de um hospital universitário : estudo epidemiológico transversal. 2016;
11. Melo EM, Moreira A, Silveira FMM, Sombra LS, Alves RL, Lima VF. ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE / ORIGINALE Clinical and demographic characteristics of patients on mechanical ventilation in the intensive care unit. 2015;4(3):36–41.
12. IBGE. Censo demográfico 2010. População residente, por grupos de idade, segundo os municípios e o sexo. [Internet]. 2010 [citado 25 de novembro de 2019]. p. 1. Available at: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse>
13. Japiassu M, Alfredo R, Neira Q, Hamacher S. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence , lethality , costs , and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. 2018;1–15.
14. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: Comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):626–36.
15. Baykara N, Akal H, Kemal M, Hanc V, Kahveci F. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey : a multicenter , point-prevalence study. 2018;1–14.
16. Pereira E, Duarte C, Soares MM, Tayane A, Melo M De, Calife ER, et al. Short Communication Survival analysis of patients with sepsis in Brazil. 2019;1–4.
17. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level*. 2013;(5):1889–97.
18. Berney S, Centre RM. A comparison of the effects of manual and ventilator hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. 2002;7(2):100–8.
19. Ahmed F, Shafeeq AM, Moiz JA, Geelani MA. Comparison of effects of manual versus ventilator hyperinflation on respiratory compliance and arterial blood gases in patients undergoing mitral valve replacement. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2010;39(5):437–43.

20. Blattner N, Bini CA, Renon A. Efeitos da manobra de hiperinsuflação manual associada à pressão positiva expiratória final em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. 2010;22(1):40–6.
21. Hodgson C, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Santamaria J, Carroll S. Original Papers An Investigation of the Early Effects of Manual Lung Hyperinflation in Critically Ill Patients. 2000;255–61.
22. Chicayban L. Acute effects of ventilator hyperinflation with increased inspiratory time on respiratory mechanics : randomized crossover clinical trial. 2019;31(2):289–95.
23. Ahmed F, Shafeeq AM, Moiz JA, Geelani MA. Comparison of effects of manual versus ventilator hyperinflation on respiratory compliance and arterial blood gases in patients undergoing mitral valve replacement. *Hear Lung J Acute Crit Care* [Internet]. 2010;39(5):437–43. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.10.006>
24. Chaves MJ, Ramalho Pedreira MJ, Felix JE, Alcino Filho C, Baptista AF. a Hiperinsuflação Pulmonar Induzida Pelo Ventilador Mecânico Em Paciente Intubados Como Terapia De Higiêne Brônquica. *Rev Pesqui em Fisioter*. 2016;6(3).
25. Jellema WT, Groeneveld ABJ, Van Goudoever J, Wesseling KH, Westerhof N, Lubbers MJ, et al. Hemodynamic effects of intermittent manual lung heperinflation in patients with septic shock. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2000;29(5):356–66.
26. Savian C, Paratz J, Davies A. Comparison of the effectiveness of manual and ventilator hyperinflation at different levels of positive end-expiratory pressure in artificially ventilated and intubated intensive care patients. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2006;35(5):334–41.
27. Malbouisson LMS, De Souza ELS, Barbalho L, Massoco CDO, Carmona MJC, Auler JOC. Avaliação do impacto da aplicação de manobra de hiperinsuflação pulmonar sobre a resposta inflamatória sistêmica e colapso pulmonar em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos sob ventilação espontânea. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60(3):247–58.
28. Diehl JL, Coolen N, Faisy C, Osman D, Prat G, Sebbane M, et al. Growth-arrest-specific 6 (GAS6) protein in ARDS patients: Determination of plasma levels and influence of PEEP setting. *Respir Care*. 2013;58(11):1886–91.

29. Neto AS, Campos PPZA, Hemmes SNT, Bos LD, Bluth T, Ferner M, et al. Kinetics of plasma biomarkers of inflammation and lung injury in surgical patients with or without postoperative pulmonary complications. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):229–38.
30. Jabaudon M, Hamroun N, Roszyk L, Guérin R, Bazin JE, Sapin V, et al. Effects of a recruitment maneuver on plasma levels of soluble RAGE in patients with diffuse acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized crossover study. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):846–55.
31. Fremont RD, Koyama T, Calfee CS, Wu W, Dossett LA, Bossert FR, et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *J Trauma.* maio de 2010;68(5):1121–7.
32. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, Kojima K, Hata Y, Makita K, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1008–15.
33. Guo WA, Knight PR, Raghavendran K. The receptor for advanced glycation end products and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1588–98.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo trouxe como tema duas técnicas de fisioterapia respiratória difundidas nas UTIs, onde são comumente utilizadas pelos profissionais fisioterapeutas. Mesmo com literatura disponível acerca da capacidade para higiene brônquica, ainda sim nota-se necessidade de compreender outros aspectos relacionados ao uso destas técnicas, como a influência a nível celular, conforme abordado e discutido neste estudo. É de suma importância que tenhamos propriedade das bases fisiológicas dos instrumentos que são utilizados pelo fisioterapeuta para que se oriente a prática clínica, aprimorando um atendimento de qualidade e segurança para os pacientes.

Por fim, são necessários estudos futuros para se ter maior propriedade do comportamento destes e outros biomarcadores de lesão pulmonar em distintas populações para que se reforce como seguras as técnicas de fisioterapia analisadas nesta pesquisa.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir dos resultados obtidos nesse estudo que avaliou os biomarcadores de lesão pulmonar na manobra de hiperinsuflação com ventilador mecânico *versus* hiperinsuflação manual através das alterações dos níveis celulares de IL-8 e RAGE, há interesse em:

- Reconhecer os efeitos a nível celular destas técnicas de fisioterapia respiratória, orientando a prática clínica e reforçando um atendimento fisioterapêutico seguro, contribuindo para a qualificação do atendimento nas UTIs.
- Ampliar o tempo de coletas para que seja possível a obtenção de uma amostra maior;
- Realização de mais estudos na área devido à escassez do tema.

10. ANEXOS E/OU APÊNDICES

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

Paciente: _____ Nº _____

Data: ____/____/____

Protocolo utilizado: () HVM () HM

1. Idade: _____	idade __ __
2. Sexo: (0) feminino (1) masculino	sexo __ __
3. Dias de internação na UTI: _____	uti __ __
4. Causa da intubação: (0) Queda sensório-motora (1) IRpA (2) PCR (3) Outra. Qual? _____	causain __ __
5. Dias de VM: _____	diasvm __ __
6. Traqueostomia: (0) sim (1) não	traqueo __ __
7. Comorbidades: (0)HAS (1)DM (2)Dislipidemia (3)ICC (4)Outro: _____	comorb __ __
8. Foco séptico: (0)Renal (1)Pulmonar (2)Abdominal (3)Outro: _____	focosep __ __
PRÉ PROTOCOLO	
10. FC: _____ bpm	fc __ __ __
11. PAS: _____ mmHg	pas __ __ __
12. PAD: _____ mmHg	pad __ __ __
13. PAM: _____ mmHg (PAM= PAD+[(PAS - PAD)]/3)	pam __ __ __
14. FR: _____ irpm	fr __ __
15. Cdyn: _____ mL/cmH ₂ O	cdyn __ __, __ __
16. Cst: _____ mL/cmH ₂ O	cst __ __, __ __
17. Ppico: _____ cmH ₂ O	ppico __ __
18. Pplatô: _____ cmH ₂ O	pplato __ __
19. FiO ₂ : _____ %	Fio2 __ __
20. SpO ₂ : _____ %	Spo2 __ __
21. Noradrenalina: _____ mL/h	nora __ __
22. IL-8: _____ pg/mL	Il8 __ __
23. RAGE: _____ pg/mL	rage __ __ __ __
PÓS PROTOCOLO	
24. FC: _____ bpm	fc __ __ __
25. PAS: _____ mmHg	pas __ __ __
26. PAD: _____ mmHg	pad __ __ __
27. PAM: _____ mmHg (PAM= PAD+[(PAS - PAD)]/3)	pam __ __ __
28. FR: _____ irpm	fr __ __
29. Cdyn: _____ mL/cmH ₂ O	cdyn __ __, __ __
30. Cst: _____ mL/cmH ₂ O	cst __ __, __ __
31. Ppico: _____ cmH ₂ O	ppico __ __
32. Pplatô: _____ cmH ₂ O	pplato __ __
33. FiO ₂ : _____ %	Fio2 __ __
34. SpO ₂ : _____ %	Spo2 __ __
35. Noradrenalina: _____ mL/h	nora __ __
36. IL-8: _____ pg/mL	Il8 __ __
37. RAGE: _____ pg/mL	rage __ __ __ __
38. Eventos adversos:	

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE: 78018017.0.0000.5327

Título do projeto: “BIOMARCADORES DE LESÃO PULMONAR NA MANOBRA DE HIPERINSUFLAÇÃO NO VENTILADOR MECÂNICO VERSUS HIPERINSUFLAÇÃO MANUAL EM PACIENTES SÉPTICOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”

Você (ou a pessoa pela qual você é responsável) está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar duas técnicas de fisioterapia respiratória utilizadas em unidades de terapia intensiva, através de substâncias já presentes no sangue que servem como marcadores de possível lesão pulmonar. Esta pesquisa estará avaliando duas técnicas para higiene brônquica comumente utilizadas na rotina assistencial e que fazem parte dos procedimentos realizados durante a fisioterapia respiratória.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

1) você receberá uma destas técnicas, que será definida através de um sorteio e que serão realizadas por um dos pesquisadores do estudo. As técnicas são as seguintes:

a) Hiperinsuflação manual com ambú: Através da compressão manual da bolsa de ressuscitação com a utilização do oxigênio, a manobra aumentará o volume de ar oferecido aos pulmões.

b) Hiperinsuflação no ventilador mecânico: Nesta técnica será aumentado o volume de ar oferecido aos pulmões através de ajuste de pressão ou volume no ventilador mecânico.

2) Coleta de sangue para análise de duas substâncias presentes no sangue, que estão usualmente relacionadas com lesão pulmonar (Interleucina 8 e RAGE). Será coletado 4,5 mL (equivalente a uma (1) colher de chá) antes do procedimento realizado e uma nova coleta após o procedimento, através do acesso venoso que você já possui.

3) Autorizar a consulta de dados clínicos registrados no seu prontuário.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, tendo em vista que nenhum procedimento diferente do cotidiano será implantado para desenvolvimento da mesma, apresentando assim riscos já existentes a todos os pacientes sob ventilação mecânica que se encontram em UTIs.

Caso ocorram alterações clínicas durante a participação que possam agravar o quadro do participante em estudo durante a aplicação das técnicas as mesmas serão imediatamente interrompidas e será aguardado o próximo dia para dar prosseguimento a pesquisa. Para minimizar estes riscos, o pesquisador verificará suas condições hemodinâmicas juntamente com a equipe multiprofissional antes de iniciar a coleta de dados, conforme o procedimento de rotina da assistência fisioterapêutica.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e poderá beneficiar futuros pacientes. Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Manteremos em arquivo, sob nossa guarda, por 5 anos, todos os dados e documentos da pesquisa.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será rubricado em todas as folhas e assinado em duas vias, permanecendo uma com você e a outra deverá retornar aos pesquisadores.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Silvia Regina Rios Vieira (51) 3359-8636, com o pesquisador Wagner da Silva Nauê pelo telefone (51) 3359-8636, com a pesquisadora Nathalia Silva de Oliveira pelo telefone (51) 3214-8296, ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Declaro que li o TCLE: concordo com o que me foi exposto e aceito participar da pesquisa proposta.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura (se aplicável)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	01
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	07
Introduction	2a	Scientific background and explanation of rationale	13
	2b	Specific objectives or hypotheses	22
Methods	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	31/32
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	não se aplica
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	31
	4b	Settings and locations where the data were collected	31
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	32
	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	33
Sample size	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	não se aplica
	7a	How sample size was determined	31
Randomisation:	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	não se aplica
	8a	Method used to generate the random allocation sequence	31/32
Sequence generation	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	31/32
	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	não se aplica
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	41
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	33

	assessing outcomes) and how	
	11b If relevant, description of the similarity of interventions	não se aplica
Statistical methods	12a Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	33
	12b Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	33
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	31
Recruitment	13b For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	não se aplica
	14a Dates defining the periods of recruitment and follow-up	31
	14b Why the trial ended or was stopped	não se aplica
Baseline data	15 A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	34/35
Numbers analysed	16 For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	34
Outcomes and estimation	17a For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	35/36/37
	17b For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	não se aplica
Ancillary analyses	18 Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	não se aplica
Harms	19 All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	não se aplica
Discussion		
Limitations	20 Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	41
Generalisability	21 Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	41
Interpretation	22 Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	37/38/39/40/41
Other information		
Registration	23 Registration number and name of trial registry	31
Protocol	24 Where the full trial protocol can be accessed, if available	não se aplica
Funding	25 Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	31