

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	Erro! Indicador não definido.
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	Erro! Indicador não definido.
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	Erro! Indicador não definido.
10. ANEXOS E/OU APÊNDICES	28
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	28
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	29
ANEXO A – CONSORT 2010 CHECKLIST	32

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 (BEITLER, 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).

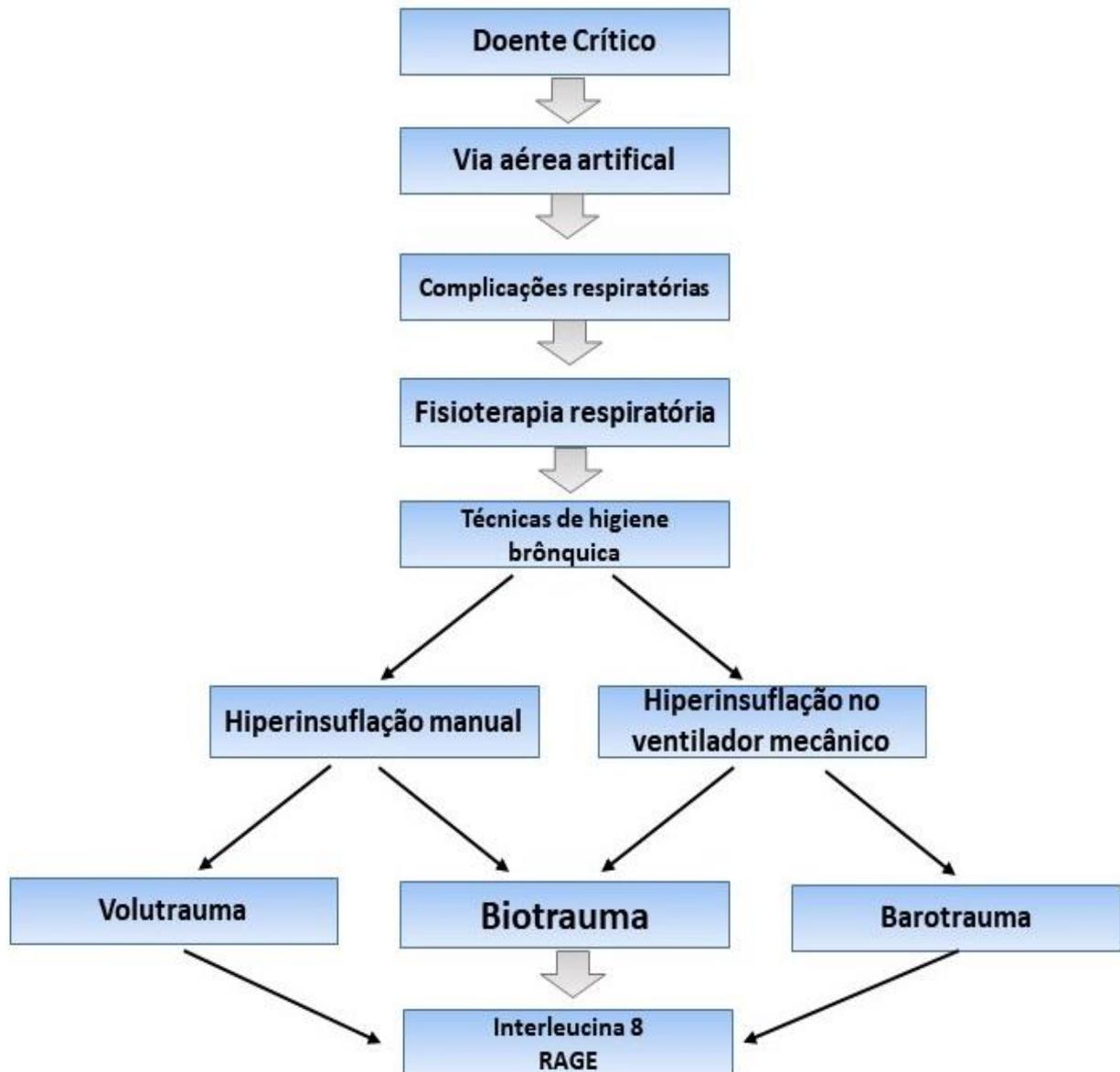
RAGE é altamente expresso em muitos tecidos do embrião humano em desenvolvimento, mas essa expressão diminui em todos os tecidos, à medida que o organismo entra na vida adulta, exceto no pulmão (BIERHAUS et al., 2005). A expressão de RAGE no pulmão está localizada principalmente na superfície basal das 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.

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: _____

ANEXO A – CONSORT 2010 CHECKLIST

 **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 Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	13
	2b	Specific objectives or hypotheses	22
Methods Trial design	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: Sequence generation	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
Allocation concealment mechanism	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