Aline Mela dos Reis

**EFEITOS DA VENTILAÇÃO PRINCIPALMENTE ASSISTIDA *versus*
PARCIALMENTE ASSISTIDA DURANTE AS PRIMEIRAS 48 HORAS DE
VENTILAÇÃO NOS DIAS LIVRES DE VENTILAÇÃO MECÂNICA EM 28
DIAS DE PACIENTES SEM SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

São Paulo
2019

Aline Mela dos Reis

**EFEITOS DA VENTILAÇÃO PRINCIPALMENTE ASSISTIDA *versus*
PARCIALMENTE ASSISTIDA DURANTE AS PRIMEIRAS 48 HORAS DE
VENTILAÇÃO NOS DIAS LIVRES DE VENTILAÇÃO MECÂNICA EM 28
DIAS DE PACIENTES SEM SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ary Serpa Neto

São Paulo
2019

R375e

Reis, Aline Mela dos

Efeitos da ventilação principalmente assistida versus parcialmente assistida durante as primeiras 48 horas de ventilação nos dias livres de ventilação mecânica em 28 dias de pacientes sem síndrome do desconforto respiratório agudo / Aline Mela dos Reis. -- São Paulo, 2019.
xiv, 61 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Effects of mainly versus partially assisted ventilation during the first 48 hours of ventilation in 28-day ventilation-free rate in patients without acute respiratory distress syndrome.*

1. Respiração artificial. 2. Desmame do respirador. 3. Mortalidade hospitalar.
4. Síndrome do desconforto respiratório do adulto.

NLM – WF 145

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Aline Mela dos Reis

**EFEITOS DA VENTILAÇÃO PRINCIPALMENTE ASSISTIDA *versus*
PARCIALMENTE ASSISTIDA DURANTE AS PRIMEIRAS 48 HORAS DE
VENTILAÇÃO NOS DIAS LIVRES DE VENTILAÇÃO MECÂNICA EM 28
DIAS DE PACIENTES SEM SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO**

Presidente da banca: Prof. Dr. Ary Serpa Neto

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti

Dra. Karina Tavares Timenetsky

Membros suplentes:

Dr. Alexandre Luque

Prof. Dr. Eduardo Juan Troster

Aprovada em: 18/10/2019.

Dedicatória

Aos meus queridos pais, Adalberto e Sônia, por todo amor, dedicação, e pelos maiores ensinamentos de vida que adquiri até o presente momento.

Às minhas amadas irmãs, Amanda e Anelise, por todo incentivo, colo e admiração que me prestaram, além do exemplo de maior amizade do mundo.

Aos meus avós, José (*in memorian*), Adélia, Lucas e Sirene (*in memorian*), por todo carinho e cuidado durante a minha vida.

Agradecimentos

Primeiramente ao meu orientador, Prof. Dr. Ary Serpa Neto, por ter acreditado em meu trabalho e ter me guiado de forma constante, presente e ética.

Ao Dr. Rodrigo Deliberato, por sua contribuição e orientação para que esse trabalho pudesse ser executado.

Aos meus pais, Adalberto e Sônia, por estarem sempre ao meu lado, me encorajando diante dos novos desafios escolhidos.

Às minhas irmãs, Amanda e Anelise, por serem meu exemplo de determinação e busca de constante crescimento e evolução.

Ao Gustavo, por seu companheirismo e dedicação constantes, por ser um exemplo de profissional, e pessoa, e por compartilhar a vida comigo.

A todos os que um dia foram meus professores e contribuíram de alguma maneira com a minha formação.

A todos os meus amigos, que de alguma forma se fizeram presentes, e me apoiaram diante das adversidades ao longo da minha jornada.

À Raquel Caserta, Louise Helena e Felipe Farah por me apoiarem nesse caminho profissional e possibilitarem a realização dessa etapa em minha vida.

A toda equipe do Departamento de Pacientes Graves do Hospital Israelita Albert Einstein pelo convívio, descontração, discussão e aprendizados.

A todos os meus pacientes, que me ensinaram e ensinam a buscar o melhor e maior conhecimento possível.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	xi
Lista de abreviaturas	xii
Resumo	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	2
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 Princípios da ventilação mecânica	3
2.2 Ventilação controlada	3
2.3 Ventilação assistida	4
2.4 Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica	4
2.5 História da lesão induzida pelo ventilador mecânico	5
2.5.1 Barotrauma <i>versus</i> volutrauma.....	5
2.5.2 Atelectrauma e biotrauma.....	6
2.6 Disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica.....	6
2.7 Benefícios da ventilação assistida	7
2.8 Malefícios da ventilação assistida	8
3 MÉTODOS	10
3.1 Desenho do estudo	10
3.2 Características dos bancos de dados.....	10
3.3 População do estudo	11
3.4 Coleta e preparação dos dados.....	11
3.5 Desfechos.....	12
3.6 Plano de análise	12
3.7 Análise estatística.....	14
3.8 Aspectos éticos	16
4 RESULTADOS	17
4.1 Pacientes.....	17
4.2 Parâmetros ventilatórios	22

4.3 Desfechos.....	30
4.4 Pareamento entre os grupos principalmente e parcialmente assistida.....	34
4.5 Pareamento entre os grupos assistido e controlado.....	34
5 DISCUSSÃO	50
5.1 Limitações	51
6 CONCLUSÕES	53
7 ANEXOS.....	54
8 REFERÊNCIAS	58
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma dos pacientes selecionados para o estudo no banco de dados MIMIC–III	17
Figura 2. Fluxograma dos pacientes selecionados para o estudo do banco de dados eICU	18
Figura 3. Diferença entre frequência respiratória ajustada e total nos grupos no banco de dados MIMIC–III	22
Figura 4. Diferença entre frequência respiratória ajustada e total nos grupos no banco de dados eICU.....	22
Figura 5. Características ventilatórias nas primeiras 48 horas de ventilação dos pacientes do banco MIMIC–III de acordo com os grupos estudados	25
Figura 6. Características ventilatórias nas primeiras 48 horas de ventilação dos pacientes do banco eICU de acordo com os grupos estudados.....	26
Figura 7. Distribuição cumulativa dos parâmetros ventilatórios dos grupos estudados no banco de dados MIMIC-III	27
Figura 8. Distribuição cumulativa dos parâmetros ventilatórios dos grupos estudados no banco de dados do eICU	28
Figura 9. Combinações de volume corrente, pressão de pico, platô, <i>driving pressure</i> e frequência respiratória no banco de dados MIMIC–III	29
Figura 10. Combinações de volume corrente, pressão de pico, platô, <i>driving pressure</i> e frequência respiratória no banco de dados eICU	29
Figura 11. Dias livre de ventilação mecânica em 28 dias nos grupos estudados antes e após o pareamento e nas bases de dados MIMIC–III e eICU	30
Figura 12. Curva de LOESS demonstrando o impacto do percentual de atividade assistida nas primeiras 48 horas de ventilação mecânica nos dias livres de ventilação mecânica em 28 dias.....	31
Figura 13. Procedimento de pareamento pelo score de propensão balanceado por covariáveis no banco de dados MIMIC-III	40
Figura 14. Procedimento de pareamento pelo score de propensão balanceado por covariáveis no banco de dados eICU	41
Figura 15. Procedimento de pareamento pelo score de propensão balanceado por covariáveis no banco de dados MIMIC-III	46

Figura 16. Procedimento de pareamento pelo escore de propensão balanceado por covariáveis no bando de dados eICU	47
Figura 17. Dias livre de ventilação mecânica em 28 dias nos grupos estudados antes e após o pareamento e nos bancos de dados MIMIC-III e eICU	49

Lista de tabelas

Tabela 1. Exemplo da categorização dos pacientes no presente estudo no banco MIMIC-III.....	13
Tabela 2. Exemplo de categorização dos pacientes no presente estudo no banco eICU	13
Tabela 3. Características basais dos participantes do estudo conforme o grupo de ventilação	19
Tabela 4. Sinais vitais e exames laboratoriais durante os dois primeiros dias conforme grupo de distribuição	21
Tabela 5. Características ventilatórias dos pacientes incluídos conforme grupo	24
Tabela 6. Desfechos primários e secundários	32
Tabela 7. Modelo univariado avaliando o impacto do percentual de tempo com atividade assistida e outros fatores prognósticos importantes nos dias livres de ventilação mecânica	33
Tabela 8. Modelo multivariado avaliando o impacto do percentual de tempo com atividade assistida nos dias livres de ventilação mecânica	34
Tabela 9. Características basais após pareamento dos grupos nos dois bancos de dados.....	36
Tabela 10. Características ventilatórias após pareamento	38
Tabela 11. Sinais vitais e exames laboratoriais nos grupos pareados	39
Tabela 12. Desfechos primário e secundário após pareamento dos grupos	42
Tabela 13. Características basais após pareamento e assistido ou controlado.....	42
Tabela 14. Características ventilatórias após pareamento em assistido ou controlado	44
Tabela 15. Sinais vitais e exames laboratoriais após pareamento em assistido ou controlado.....	45
Tabela 16. Desfechos primários e secundários após pareamento em assistido ou controlado.....	48

Lista de abreviaturas

eICU	Collaborative Research Database
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
IQR	Intervalo interquartil
IRpA	Insuficiência respiratória aguda
MIMIC-III	Medical Information Mart for Intensive Care
MIT	Instituto de Tecnologia de Massachusetts (<i>Massachusetts Institute of Technology</i>)
PaA	Parcialmente assistida
PaCO ₂	Pressão arterial de gás carbônico
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração (<i>Positive End-Expiratory Pressure</i>)
P _{pico}	Pressão de pico
P _{platô}	Pressão de platô
PrA	Principalmente assistida
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SQL	<i>Strucutured query language</i>
UTI	Unidade de terapia intensiva
VIDD	Disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica (<i>Ventilator Induced Diaphragm Dysfunction</i>)
VILI	Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (<i>Ventilator Induced Lung Injury</i>)
V _T	Volume corrente

Resumo

Introdução: A ventilação mecânica invasiva é uma intervenção comumente utilizada na unidade de terapia intensiva. Sabe-se que o mau ajuste dos parâmetros ventilatórios está relacionado com lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica. A estratégia protetora de ventilação mecânica utilizando, principalmente, volume corrente baixo, é tida como uma das medidas mais eficazes para se prevenir a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. Entretanto, para a manutenção de um volume corrente mais baixo muitas vezes é necessário utilizar um modo controlado de ventilação mecânica e este tipo de modalidade está associado com maior desenvolvimento de disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica. **Objetivos:** Comparar o número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias em pacientes adultos sem síndrome do desconforto respiratório agudo ventilados de forma principalmente assistido ou parcialmente assistida nas primeiras 48 horas de ventilação mecânica. **Métodos:** Estudo retrospectivo com os bancos de dados MIMIC–III e eICU. Todos os pacientes foram elegíveis para o estudo, respeitando os critérios de inclusão: 1) idade ≥ 16 anos; e 2) recebendo ventilação mecânica invasiva por pelo menos 48 horas consecutivas. O desfecho primário foi dias livres de ventilação mecânica em 28 dias. A exposição primária foi o percentual do tempo de ventilação mecânica nas primeiras 48 horas em ventilação assistida, avaliada de forma contínua e também dicotomizada em “Principalmente Assistido” (percentual de tempo em ventilação assistida $\geq 50\%$) ou “Parcialmente Assistido” (percentual de tempo em ventilação assistida $< 50\%$). **Resultados:** Ao final do estudo, 2.755 pacientes foram incluídos do MIMIC–III (1.686 no grupo principalmente assistido e 1.069 no grupo parcialmente assistido) e 3.461 do eICU (3.147 no grupo principalmente assistido e 314 no grupo parcialmente assistido). A prática ventilatória foi marcadamente diferente entre os dois bancos estudados, com os pacientes no eICU recebendo frequentemente uma ventilação mais protetora. Em ambos os bancos de dados, houve uma diferença na distribuição cumulativa de volume corrente, pressão de pico, platô e *driving pressure* entre os grupos, com uma porcentagem maior de pacientes no grupo principalmente assistido recebendo maiores volumes correntes mas com menor pressão de pico, platô e *driving pressure*. Após ajustes para covariáveis, um maior percentual de tempo em ventilação assistida nas

primeiras 48 horas associou-se a um maior número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias no elCU (coeficiente- β , 0,65 [IC 95%, 0,13 a 1,17]; $p=0,015$) mas não no MIMIC–III (coeficiente- β , -0,40 [IC 95%, -1,34 a 0,54]; $p=0,263$). **Conclusões:** Um maior percentual de tempo em ventilação assistida nas primeiras 48 horas associou-se a um maior número de dias livres de ventilação mecânica em 28 na base de dados do elCU mas não no MIMIC–III.

Descritores: Respiração artificial; Desmame do respirador; Mortalidade hospitalar; Síndrome do desconforto respiratório do adulto

1 INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica invasiva é uma intervenção comumente utilizada na unidade de terapia intensiva (UTI), principalmente em pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRpA).⁽¹⁾ Devido sua ampla utilização, diversos estudos foram realizados para avaliar seus efeitos nos desfechos clínicos dos pacientes, sendo evidenciada direta associação entre altos volumes correntes (V_T) e a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI – *ventilator induced lung injury*).⁽¹⁻⁷⁾ Além disso, a ventilação mecânica pode ocasionar disfunção diafragmática, conhecida como disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica (VIDD – *ventilator induced diaphragm dysfunction*) decorrente do desuso da musculatura respiratória, com consequente atrofia das fibras musculares.⁽⁸⁾ Uma vez estabelecidas, tanto a VILI quanto a VIDD, podem aumentar o tempo de ventilação mecânica, o tempo de internação na UTI e hospital e também a mortalidade dos pacientes.^(1-3,5)

Os modos ventilatórios controlados e assistidos são bastante comuns durante a ventilação mecânica de pacientes na UTI.^(1,9) Um conceito importante na ventilação controlada (onde não há esforço da musculatura respiratória) é que o pulmão se expande independentemente da influência das pressões extrapulmonares e, devido ao uso de sedativos e analgésicos, pode haver redução do consumo de oxigênio, bem como da ansiedade e agitação.⁽¹⁰⁾ Ao mesmo tempo em que essa modalidade pode trazer benefícios, como otimização da proteção pulmonar e maior controle dos parâmetros ventilatórios, sabe-se que a sua utilização demanda muitas vezes maior uso de sedação e de bloqueadores neuromusculares, podendo aumentar o número de complicações, tais como delirium, disfunção diafragmática e polineuromiopia do doente grave.⁽¹¹⁾ O desenvolvimento destas complicações está diretamente associado a um tempo prolongado de ventilação mecânica, disfunção cognitiva a longo prazo, perda de funcionalidade e maior tempo de internação em UTI e hospital.^(11,12)

A ventilação assistida (onde o paciente apresenta esforço respiratório e interage com o ventilador devido a abertura da válvula inspiratória) está associada à manutenção da atividade neural e mecânica do diafragma, garantindo a contração muscular diafragmática para deflagrar o ciclo respiratório.^(8,13) Apesar de

manter a atividade muscular, o controle sobre o ciclo respiratório ainda é realizado pelo aparelho. Já a ventilação espontânea, aquela em que o paciente mantém a atividade muscular, com capacidade para deflagrar o aparelho e iniciar o ciclo respiratório, além de permitir um fluxo livre, modalidade comumente utilizada conhecida como *Pressure Support Ventilation* (PSV) tem como principais vantagens a redução da necessidade de sedativos e bloqueadores neuromusculares,⁽¹⁰⁾ manutenção da atividade diafragmática e possível redução na ocorrência da VIDD.^(8,13,14) Sabe-se que a VIDD prejudica o desmame ventilatório, pois o paciente perde a capacidade de se manter fora do suporte em decorrência da fraqueza da musculatura respiratória.^(8,10) Entretanto, o uso de modos espontâneos dificulta o controle dos parâmetros ventilatórios, uma vez que os ciclos ventilatórios e, principalmente, o V_T é determinado livremente pelo esforço do paciente e sem controle direto do operador.

Em um estudo recente, encontrou-se que a respiração espontânea é comum em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) durante as primeiras 48 horas de ventilação mecânica.⁽¹⁵⁾ Ainda, a respiração espontânea não foi associada com piores desfechos e, inclusive, neste estudo esteve associado com uma liberação mais precoce do ventilador e um tempo menor até a alta da UTI. Entretanto, o impacto da manutenção do *drive* respiratório, através da ventilação assistida em pacientes sem SDRA ainda não é completamente entendido.⁽¹⁵⁾

1.1 Objetivos

1. Avaliar o impacto da ventilação assistida em comparação com a controlada nas primeiras 48 horas de suporte ventilatório no número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias em pacientes adultos sem SDRA;
2. Avaliar o impacto da ventilação assistida em comparação com a controlada em mortalidade em UTI, hospital e 30 dias;
3. Avaliar o impacto da ventilação assistida em comparação com a controlada em tempo de internação em UTI e hospital.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Princípios da ventilação mecânica

O suporte ventilatório mecânico fornece um fluxo de gás nas vias aéreas e pulmões para que ocorra o transporte adequado de oxigênio e a remoção do gás carbônico através da troca gasosa pela membrana alveolocapilar.⁽¹⁶⁾ Sendo assim, o suporte ventilatório invasivo está indicado principalmente para os pacientes com IRpA ou crônica agudizada. Os principais objetivos da ventilação mecânica são: 1) aliviar o trabalho da musculatura respiratória, revertendo ou evitando a fadiga muscular; 2) manter as trocas gasosas adequadas com correção da hipoxemia e hipercapnia; 3) diminuir o consumo de oxigênio, para reduzir o desconforto respiratório; e 4) permitir a aplicação de terapêuticas específicas.⁽¹⁷⁾

Durante a ventilação mecânica, o aparelho libera, através do uso da pressão positiva, um volume de ar nas vias aéreas. O volume de ar que entra a cada ciclo respiratório é denominado V_T . Ainda, nesse ar a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) também é determinada, afim de manter uma oxigenação adequada durante o suporte ventilatório.⁽¹⁷⁾ Entre as possibilidades terapêuticas, o suporte ventilatório pode ser total, quando todo o trabalho respiratório, esforço muscular e controle neural do paciente são substituídos pelo aparelho, também conhecido como modo controlado, ou parcial, quando o aparelho contribui parcialmente com o trabalho respiratório, conhecido também como modo assistido.⁽¹⁶⁾

2.2 Ventilação controlada

Ao mesmo tempo em que essa modalidade ventilatória pode trazer benefícios, entre eles o maior controle dos parâmetros ventilatórios e consequente otimização da proteção pulmonar, a sua utilização demanda muitas vezes maior uso de sedação e de bloqueadores neuromusculares, que por sua vez podem aumentar o número de complicações associadas a ventilação mecânica, como delirium, VIDD e polineuromiopia do doente grave.⁽¹¹⁾ O desenvolvimento destas complicações está diretamente associado a um tempo prolongado de ventilação mecânica, disfunção

cognitiva a longo prazo, perda de funcionalidade, maior tempo de internação em UTI e no hospital e, em alguns casos, maior mortalidade.^(11,12)

2.3 Ventilação assistida

A ventilação assistida está associada à manutenção da atividade neural e mecânica do diafragma, por garantir a contração muscular diafragmática para deflagrar o ciclo respiratório.^(8,13) As principais vantagens com o uso da ventilação assistida são a redução da necessidade de sedativos e bloqueadores neuromusculares,⁽¹⁰⁾ manutenção da atividade diafragmática e possível redução na ocorrência da VIDD,^(8,13,14) uma vez que a manutenção da contração diafragmática previne a atrofia das fibras musculares, perda de força e de resistência das mesmas. Entre diversas complicações, sabe-se que a VIDD prejudica o desmame ventilatório, pois o paciente perde a capacidade de se manter fora de suporte ventilatório em decorrência da fraqueza da musculatura respiratória.^(8,10) Apesar de suas vantagens, a ventilação assistida está associada a menor controle de parâmetros ventilatórios, principalmente do V_T gerado pelo paciente, dificultando a manutenção de uma estratégia protetora durante a ventilação mecânica.⁽¹⁴⁾

2.4 Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica

Apesar de ser uma intervenção frequentemente necessária e capaz de salvar vidas, a ventilação mecânica é uma modalidade terapêutica que pode trazer repercussões negativas para o paciente, muitas vezes ocasionando ou piorando uma condição denominada VILI.⁽¹⁸⁾ Entre os principais fenômenos associados a VILI, o ajuste inadequado dos parâmetros ventilatórios é um dos mais importantes.^(7,18) As chamadas ‘estratégias protetoras’ de ventilação mecânica são estratégias que tem como objetivo prevenir a VILI e dessa forma melhorar os desfechos clínicos de pacientes com e também sem SDRA.⁽¹⁹⁾ A estratégia ideal de ventilação ainda não é totalmente compreendida, entretanto, os principais parâmetros estudados como possíveis componentes da estratégia protetora são o V_T e a pressão positiva ao final da expiração (PEEP – *positive end-expiratory pressure*). Recentemente, outro parâmetro

ventilatório foi descrito como um possível fator contribuinte para as complicações associadas a ventilação mecânica. Em um grande grupo de pacientes com SDRA, a *driving pressure*, definida como a diferença da pressão de platô ($P_{\text{platô}}$) e da PEEP, associou-se de forma importante com maior mortalidade.⁽²⁰⁾

2.5 História da lesão induzida pelo ventilador mecânico

2.5.1 Barotrauma *versus* volutrauma

Diversos estudos demonstraram que a insuflação dos pulmões utilizando pressões elevadas na via aérea durante a ventilação mecânica pode lesar os mesmos e resultar em *air leaks*.⁽²¹⁾ Estas lesões, denominadas *barotrauma*, levam à ruptura alveolar, extravasamento de ar e consequente pneumotórax, pneumomediastino e/ou enfisema subcutâneo.⁽²²⁾ Durante anos, essas lesões foram entendidas como a única condição relevante associada a patogênese da VILI, entretanto, estudos realizados em músicos, durante a prática de instrumentos de sopro, mostraram que a despeito de elevadíssimas pressões na via aérea, nenhuma complicação era observada.⁽²³⁾ Entre as principais razões capazes de explicar esse fenômeno, o mais aceito foi o de que não era a pressão *per se* que levava a lesão e sim a hiperinsuflação alveolar que essa pressão gerava.⁽²⁴⁾

Em um estudo pré-clínico clássico,⁽⁴⁾ onde animais eram ventilados com diferentes V_T mas com pressões similares, foi encontrado que altos V_T , e não altas pressões, eram associados com o desenvolvimento de VILI.⁽⁴⁾ Com a descoberta deste mecanismo, denominado volutrauma, passou-se a entender que este processo era mais importante que o barotrauma isoladamente.⁽¹⁸⁾ Ainda, os pulmões de animais sem lesão pulmonar prévia também parecem ser sensíveis aos malefícios da ventilação com altos V_T , sugerindo que o volutrauma afeta não somente os pacientes com SDRA mas também os pacientes sem lesão pulmonar.⁽²⁵⁾

2.5.2 Atelectrauma e biotrauma

Em paralelo aos achados descritos acima, estudos passaram a investigar os possíveis efeitos da PEEP na prevenção da lesão pulmonar. O uso de níveis muito baixos de PEEP associados a ventilação com baixo V_T , ou até mesmo o não uso da PEEP, foram associados ao desenvolvimento de VILI em diversos estudos.^(4,7) A possível explicação para esses achados é a abertura e fechamento cíclico de unidades alveolares durante o ciclo respiratório, provocando cisalhamento alveolar, disfunção de surfactante e edema reacional.⁽⁷⁾ Este fenômeno de abertura e fechamento cíclico foi denominado atelectrauma.⁽²⁵⁾ O uso de um nível adequado de PEEP é capaz de manter uma pressão acima da pressão crítica de fechamento alveolar na expiração, evitando esta abertura e fechamento cíclico, e pode proteger o pulmão do efeito lesivo do atelectrauma.⁽²⁵⁾

Os mecanismos descritos acima estão relacionados com lesão direta do parênquima pulmonar. Porém, existe a lesão indireta, através da ativação de fatores pró-inflamatórios, que sinalizam e aumentam a inflamação local. Este mecanismo é conhecido como biotrauma.⁽²⁶⁾ Essa resposta foi descrita como sendo capaz de aumentar a quantidade local e sistêmica de mediadores inflamatórios, como à maior segregação de leucócitos nos capilares pulmonares e no espaço intersticial, aumento de plasma e hemoglobina no interstício e estimulação dos pneumócitos tipo I e das células epiteliais, com consequente produção de citocinas inflamatórias capazes de propagar a inflamação local e até provocar inflamação em órgãos distais.^(7,27,28)

2.6 Disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica

Para que o desmame da ventilação mecânica seja realizado com êxito, é necessário a manutenção adequada das trocas gasosas e do trabalho respiratório pelos músculos respiratórios. O diafragma é o principal músculo respiratório e o mais acometido durante a ventilação mecânica invasiva, devido à inatividade muscular nas modalidades controladas.^(8,13,14) A inatividade muscular diafragmática eleva o estresse oxidativo e a concentração de cálcio no citosol, aumentando a atividade de proteases (como as caspases) e levando a desintegração da rede

miofibrilar. Esse fator é conhecido como o início da proteólise e degradação da estrutura muscular.^(8,14)

A alteração estrutural diafragmática é caracterizada por degradação das fibras musculares, expressa por miofibrilas danificadas, mitocôndrias anômalas intramusculares e redução da síntese de proteínas, bem como aumento da atividade proteolítica e remodelamento da fibra muscular. Isso ocorre por alteração da expressão de proteínas específicas, como o fator-1 de determinação miogênica e miogenina.^(8,14)

A inatividade muscular consequente do suporte ventilatório, principalmente nas modalidades controladas, está associada à rápida atrofia das fibras diafragmáticas (tipo I e tipo II) e consequente remodelamento das fibras com depósito de fibrinas e alteração da conformação muscular.^(8,29) Essas alterações comprometem a função muscular, prejudicando o desmame ventilatório. Desta forma, o paciente permanece mais dias em ventilação mecânica e, consequentemente, mais tempo internado na UTI, potencialmente, elevando sua mortalidade.^(8,14)

Sabe-se que o uso de modalidades que permitem a manutenção da atividade muscular está relacionado à prevenção de VIDD em modelos animais,^(13,30) bem como em humanos, estando relacionado a melhores desfechos.⁽³⁰⁾ Mesmo curtos períodos de ventilação controlada podem ocasionar VIDD em humanos⁽³⁰⁾ e, em animais, apenas 12 horas de ventilação controlada pode desencadear a VIDD.^(31,32) Além disso, hipotetiza-se que a VIDD pode ser acelerada por fatores adicionais, como aumento da inflamação sistêmica nos pacientes graves.⁽³³⁾

2.7 Benefícios da ventilação assistida

A ventilação controlada resulta invariavelmente em redistribuição da ventilação pulmonar devido a alteração das pressões transpulmonares.⁽³⁴⁾ Na posição supino e em ventilação controlada, a pressão transpulmonar se caracteriza em maior valor nas regiões anteriores e menor valor na região dorsal, favorecendo a ocorrência de atelectasia nas regiões dependentes do pulmão.⁽³⁴⁾ Essa perda de aeração nas regiões dependentes gera alteração da relação ventilação-perfusão (V/Q) e favorece ao efeito *shunt* intrapulmonar.⁽³⁵⁾ Quando comparada à ventilação controlada, a ventilação assistida está relacionada a redistribuição do V_T para as regiões dependentes e mais

bem perfundidas, melhorando a relação V/Q.^(34,35) Esses efeitos estão relacionados a manutenção da contratilidade diafragmática, principalmente de sua porção posterior.⁽³⁵⁾

Além de estar associada a melhora da atelectasia e da relação V/Q, a ventilação assistida está associada a menor disfunção diafragmática devido a manutenção da atividade elétrica diafragmática e da contratilidade muscular.⁽³⁶⁾ Ademais, em um estudo experimental, a ventilação assistida esteve relacionada à melhora hemodinâmica, maior débito cardíaco e melhora da pressão arterial sistêmica.⁽³⁷⁾ Ainda, em pacientes com SDRA, o uso de ventilação assistida associou-se com menor resistência vascular renal e, conseqüentemente, aumento do fluxo sanguíneo e da filtração glomerular.⁽³⁸⁾ Em porcos, a ventilação assistida também relacionou-se com maior fluxo e perfusão no lobo frontal, hipocampo, sistema nervoso central, cerebelo, medula espinal e no córtex cerebral, quando comparada a ventilação controlada.⁽³⁹⁾ Ainda, a ventilação assistida está relacionada a menor uso de sedativos e de bloqueadores neuromusculares, o que a longo prazo está associado a menor incidência de VIDD e de fraqueza muscular adquirida na UTI,^(10,40,41) bem como menor tempo de ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar.^(8,14,36,42)

Em um estudo recente, encontrou-se que a respiração assistida é comum em pacientes com SDRA durante as primeiras 48 horas de ventilação mecânica.⁽¹⁵⁾ Ainda, a respiração assistida não foi associada com piores desfechos e, inclusive, neste estudo sugeriu que a mesma pode acelerar a liberação do ventilador e a alta da UTI. Entretanto, o impacto em pacientes sem SDRA ainda não é completamente entendido.⁽¹⁵⁾

2.8 Malefícios da ventilação assistida

Apesar de seus potenciais benefícios, a ventilação assistida tem como principal desvantagem a falta de controle preciso do V_T ,⁽³⁴⁾ principalmente na modalidade assisto-controlada à pressão, e essa condição pode provocar a VILI e agravar a condição dos pacientes com e sem SDRA.^(43,44) Além disso, evidências sugerem que os pacientes com SDRA grave podem se beneficiar da ventilação controlada nas primeiras 48 horas de suporte ventilatório invasivo.⁽⁴³⁾ Sabe-se que estratégias ventilatórias protetoras tem sido relatadas como medidas preventivas de

lesão pulmonar, e na ventilação assistida, o uso dessas estratégias é prejudicado devido à dificuldade de manter um V_T controlado.⁽³⁴⁾

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Este estudo é uma análise de dados de pacientes admitidos nas UTI de um total de 59 hospitais nos EUA, incluindo o *Beth Israel Deaconess Medical Center* (BIDMC), Boston, MA, no banco de dados *Medical Information Mart for Intensive Care* (MIMIC)^{III(45)} e mais 58 outros hospitais no banco de dados Collaborative Research Database (eICU).⁽⁴⁶⁾

3.2 Características dos bancos de dados

O banco de dados do MIMIC–III v1.4 é um banco de dados de acesso livre e de tamanho conveniente que contém informações de alta resolução de sistemas de monitoramento hospitalar (incluindo dados laboratoriais, medicação e dados administrativos do hospital) e de sistemas de monitoramento multi-paramétricos (sinais vitais, notas dos cuidadores, relatórios de radiologia). Esta base de dados é hospedada pelo Laboratório de Fisiologia Computacional do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT – *Massachusetts Institute of Technology*) e contém dados de mais de 50.000 internações de-identificadas de pacientes admitidos as UTI do BIDMC de 2001 a 2012.⁽⁴⁵⁾

O Programa Philips eICU é um programa de Telessaúde de cuidados intensivos que fornece informações necessárias aos profissionais de saúde, capacitando-as para cuidar dos pacientes e arquivando os dados utilizados pelos cuidadores remotos para fins de pesquisa. Através deste trabalho, foi gerado um grande banco de dados com potencial para facilitar iniciativas adicionais de pesquisa, tendências e outros protocolos de melhores práticas atualmente em uso na maioria das unidades de saúde. O *Philips eICU Research Institute* (eRI) e o Laboratório de Fisiologia Computacional do MIT, que mantém os dados, contribuíram generosamente para o banco de dados de pesquisa colaborativa eICU descrito aqui. O eICU v1.2 é preenchido com dados de uma combinação de muitas UTI em todo o território dos

EUA. Os dados incluem 200.678 pacientes adultos que foram admitidos em 208 UTI entre 2014 e 2015.⁽⁴⁶⁾

3.3 População do estudo

Todos os pacientes das bases de dados MIMIC–III v1.4 e eICU v1.2 foram elegíveis para o presente estudo. Os critérios de inclusão foram: 1) Pacientes adultos (idade ≥ 16 anos); e 2) Recebendo ventilação mecânica invasiva por pelo menos 48 horas consecutivas. Foram excluídos os pacientes: 1) Ventilados através de cânula de traqueostomia em qualquer momento nas primeiras 48 horas; 2) Extubados nas primeiras 48 horas; 3) Que evoluíram a óbito nas primeiras 48 horas; e 4) Diagnosticados com SDRA nas primeiras 48 horas de suporte ventilatório. Foram analisados apenas os dados da primeira admissão em UTI e hospitalar. Para a base de dados eICU foram utilizados os seguintes critérios adicionais de exclusão: 1) Hospitais com menos 10% de pacientes com pressão de pico (P_{pico}) documentada nas primeiras 24 horas de permanência na UTI; e 2) Hospitais com menos de 10 pacientes admitidos no total.

3.4 Coleta e preparação dos dados

Todas as variáveis ventilatórias foram extraídas como valores máximos e mínimos a cada seis horas durante as primeiras 48 horas de ventilação. A presença de SDRA nas primeiras 48 horas de ventilação foi definida de acordo com a definição de Berlim.⁽⁴⁷⁾ Os dados foram extraídos das bases de dados utilizando *structured query language* (SQL). O SQL é uma linguagem de pesquisa declarativa padrão para bases de dados relacional.

Todos os dados foram avaliados quanto a sua consistência e completude. Os *outliers*, definidos como uma observação acima de 1.5 x intervalo interquartil (IQR),⁽⁴⁸⁾ retirados e substituídos pelos valores do percentil 5 ou 95 conforme padrão de limpeza do banco de dados.⁽⁴⁸⁾ O V_T foi coletado como valor absoluto (ml) e depois normalizado pelo peso predito (ml/kg PBW). O PBW foi calculado como $50 + 0,91 (\text{altura [em cm]} - 152,4)$ em homens e como $45,5 + 0,91$

(altura [em cm] – 152,4) em mulheres.⁽⁴⁹⁾ Os pacientes com qualquer outro registro além de investimento total no final da estadia da UTI foram considerados como pacientes com limitação de suporte. No eICU, os cálculos de mortalidade em 30 dias e de dias livre de ventilação mecânica foram realizados considerando apenas mortalidade hospitalar e tempo de internação, uma vez que não há *follow-up* fixo no dia 28 ou 30 nessa base de dados. A *driving pressure* foi calculada através da diferença da $P_{\text{platô}}$ coletada no banco de dados e o valor de PEEP registrado ($P_{\text{platô}} - \text{PEEP}$).

3.5 Desfechos

O desfecho primário foi o número de dias livre da ventilação mecânica em 28 dias, definido como o número de dias fora do ventilador mecânico até o dia 28; pacientes que morreram ou não foram extubados até o dia 28 foram considerados como não tendo dias livre da ventilação. Os desfechos secundários incluíram mortalidade em UTI, hospitalar e no dia 30 e o tempo de internação em UTI e hospital. Como forma de melhor descrição do desfecho dias livres de ventilação mecânica, incluímos também como desfecho a duração de ventilação mecânica em sobreviventes.⁽⁵⁰⁾

3.6 Plano de análise

A cada seis horas durante as primeiras 48 horas de ventilação mecânica, os pacientes foram categorizados em presença de atividade assistida ou ausência de atividade assistida, através da avaliação da frequência respiratória (FR). No MIMIC-III, os pacientes foram considerados sem atividade assistida quando a FR mínima ajustada era igual a FR mínima total ($\text{FR mínima ajustada} = \text{FR mínima total}$) e quando a FR máxima ajustada era igual à FR máxima total ($\text{FR máxima ajustada} = \text{FR máxima total}$). Os pacientes foram considerados como presença de atividade assistida quando a FR mínima total era maior que a FR mínima ajustada ($\text{FR mínima total} > \text{FR mínima ajustada}$) e quando a FR máxima total era maior que a FR máxima ajustada ($\text{FR máxima total} > \text{FR máxima ajustada}$). Os momentos em que não houve valores exatos às definições descritas acima foram excluídos para evitar situações que poderiam ter sido categorizadas em diferentes cenários (Tabela 1).

No banco eICU, os pacientes foram considerados sem atividade assistida quando a FR total era igual a FR ajustada (FR total = FR ajustada) e como presença de atividade assistida quando a FR total fosse maior que a FR ajustada (FR total > FR ajustada) (Tabela 2). No presente estudo foi considerado como atividade assistida os pacientes que apresentaram *drive* respiratório e esforço muscular suficiente para disparar o ventilador, evidenciado pela diferença das FR (ajustada *versus* total).

Tabela 1. Exemplo da categorização dos pacientes no presente estudo no banco MIMIC-III

ID	Momento	Frequência respiratória mínima		Frequência respiratória máxima		Atividade assistida	Percentual de atividade assistida
		Ajustada	Total	Ajustada	Total		
01	1	10	10	23	23	Não	$\frac{N_M AA}{N_O} \therefore \left(\frac{3}{6}\right) \times 100 = 50\%$
01	2	9	9	25	25	Não	
01	3	10	12	29	31	Sim	
01	4	13	13	25	28	Excluído	
01	5	12	14	22	25	Sim	
01	6	12	14	24	24	Excluído	
01	7	12	15	23	24	Sim	$\frac{N_M AA}{N_O} \therefore \left(\frac{0}{7}\right) \times 100 = 00\%$
01	8	10	10	21	21	Não	
02	1	10	10	22	23	Excluído	
02	2	14	14	25	25	Não	
02	3	17	17	28	28	Não	
02	4	9	9	25	25	Não	
02	5	11	11	24	24	Não	
02	6	10	10	26	26	Não	
02	7	11	11	29	29	Não	
02	8	12	12	30	30	Não	

N_M AA: número de momentos em atividade assistida; N_O : número de observações disponíveis.

Tabela 2. Exemplo de categorização dos pacientes no presente estudo no banco eICU

ID	Momento	Frequência respiratória		Atividade assistida	Percentual de atividade assistida
		Ajustada	Total		
01	1	10	10	Não	$\frac{N_M AA}{N_O} \therefore \left(\frac{3}{6}\right) \times 100 = 50\%$
01	2	9	9	Não	
01	3	10	12	Sim	
01	4	NA	13	Excluído	
01	5	12	14	Sim	
01	6	12	NA	Excluído	
01	7	12	15	Sim	$\frac{N_M AA}{N_O} \therefore \left(\frac{0}{7}\right) \times 100 = 00\%$
01	8	10	10	Não	
02	1	10	NA	Excluído	
02	2	14	14	Não	
02	3	17	17	Não	
02	4	9	9	Não	
02	5	11	11	Não	
02	6	10	10	Não	
02	7	11	11	Não	
02	8	12	12	Não	

ID: identificador único; N_M AA: número de momentos em atividade assistida; N_O : número de observações disponíveis; NA: *missing*.

Após essa primeira categorização, o percentual dos momentos com e sem atividade assistida nas primeiras 48 horas de ventilação foi calculada de acordo como o total de observações disponíveis (variando de 1 [6 horas] até 8 [48 horas] observações). Então, os pacientes foram divididos arbitrariamente em duas coortes, a principalmente assistida (PrA), percentual de tempo com atividade assistida nas primeiras 48 horas $\geq 50\%$ e a parcialmente assistida (PaA), percentual de tempo com atividade assistida nas primeiras 48 horas $< 50\%$).

3.7 Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão e as variáveis categóricas como número total e percentual. As proporções foram comparadas utilizando o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher e as variáveis contínuas foram comparadas através do teste *t*-Student ou Mann-Whitney, conforme distribuição dos dados. Os pacientes são sempre reportados de acordo com a coorte analisada, MIMIC-III ou eICU.

Em uma primeira avaliação, o percentual de momentos nas primeiras 48 horas de ventilação mecânica com a presença de atividade assistida foi utilizado como variável contínua em um modelo de regressão multivariada considerando uma distribuição Gaussiana. As covariáveis relevantes conhecidas por predizer desfecho clínico neste grupo de pacientes foram inseridas no modelo multivariado se um valor- $p < 0,1$ foi encontrado no modelo univariado e quando o percentual de dados faltantes foi menor que 10%. O mesmo modelo foi validado no eICU. As variáveis não disponíveis no eICU foram excluídas (como a escala de comorbidade de Elixhauser) e foi utilizado o escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHEIV)⁽⁵¹⁾ em vez do *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II).⁽⁵²⁾ O uso de bloqueador neuromuscular nos primeiros dois dias de ventilação foi incluído de forma forçada nos modelos univariados. Adicionalmente, o impacto do percentual de momentos nas primeiras 48 horas de ventilação mecânica com a presença de atividade assistida nos dias livres de ventilação mecânica em 28 dias foi avaliado através de um *locally estimated scatterplot smoothing* (LOESS) utilizando um *span* de 0,75, uma regressão polinomial com 1 grau de liberdade e uma função de

ajuste tricúbica, de forma que as observações mais distantes do ponto de interesse receberam um peso menor.

Em uma segunda avaliação, os pacientes da coorte PrA foram pareados com os pacientes da coorte PaA utilizando o escore de propensão de balanceamento de covariância (CBPS).⁽⁵³⁾ No modelo do CBPS, as co-variáveis relevantes conhecidas por predizer desfechos neste grupo de pacientes foram incluídas, não considerando variáveis com mais de 10% de dados faltantes. Além disso, as variáveis ventilatórias não foram incluídas no modelo, pois estão intimamente relacionadas aos modos de ventilação estudados e podem mediar a relação entre eles e os desfechos. Ao final, foram consideradas as seguintes variáveis no processo de pareamento: idade, gênero, peso, diagnóstico inicial, escore de comorbidade de Elixhauser (somente em MIMIC–III), uso de vasopressor no primeiro dia, limitação de suporte, SAPS II (no MIMIC–III), APACHE IV (no eICU), OASIS, SOFA no dia 1, frequência cardíaca no dia 1 e 2, pressão arterial média no dia 1 e 2 e relação SpO_2/FiO_2 nos dias 1 e 2, $PaCO_2$ nos dias 1 e 2. A CBPS foi estimada para cada paciente com regressão logística utilizando as variáveis citadas. Pacientes com dados incompletos foram excluídos desta análise. Com base nos estimadores ponderados do CBPS, uma coorte pareada pelo CBPS foi construída usando o pareamento por *nearest neighbor* sem substituição, com cada paciente da coorte PrA sendo pareado a um paciente da coorte PaA. Para o pareamento foi usado um *caliper* de 0,1 do desvio padrão do logit do CBPS.

Em uma análise de sensibilidade afim de diminuir a heterogeneidade dos achados, consideramos pacientes na coorte assistida somente quando o percentual de momentos com atividade assistida foi igual a 100% do tempo de ventilação mecânica nas primeiras 48 horas e pacientes na coorte *controlada* quando o percentual de momentos com atividade assistida foi igual a 0% do tempo de ventilação mecânica nas primeiras 48 horas. O pareamento pelo CBPS foi reavaliado nessas novas coortes.

A significância estatística foi considerada para um valor-p bicaudal $<0,05$. Todas as análises foram realizadas com R v.3.4.1.

3.8 Aspectos éticos

O trabalho foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) (CAAE: 2.353.827 em 27 de outubro de 2017) (aprovação no Apêndice).

O CEP do BIDMC (2001-P-001699/14) e do MIT (No. 0403000206) aprovaram o uso do banco de dados do MIMIC–III. O banco de dados do eICU foi dispensado de aprovação do CEP devido a característica retrospectiva, ausência de intervenções diretas aos pacientes e ao esquema de segurança, onde o risco de re-identificação foi certificado como de acordo com os padrões de segurança de Privacert (Cambridge, MA) (Health Insurance Portability and Accountability Act Certification no. 1031219-2).

Por se tratarem de bancos de dados secundários, os dados são coletados de forma anônima, sem nenhuma informação pessoal dos participantes. É importante ressaltar que esses bancos de dados não possuem informações como: nome, telefone residencial, telefone comercial, endereço, endereço eletrônico, registros e até mesmo informação de datas. Tanto o banco MIMIC–III quanto o eICU seguem os padrões internacionais de de-identificação, não havendo assim nenhuma possibilidade de contato e/ou identificação dos participantes dessa pesquisa.

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes

Após aplicar os critérios de exclusão, 2.755 pacientes foram incluídos do MIMIC–III (1.686 no grupo PrA e 1.069 no grupo PaA) (Figura 1) e 3.461 pacientes foram incluídos do eICU (3.147 no grupo PrA e 314 no grupo PaA) (Figura 2).

Figura 1. Fluxograma dos pacientes selecionados para o estudo no banco de dados MIMIC–III

Figura 2. Fluxograma dos pacientes selecionados para o estudo do banco de dados eICU

As características basais em ambos os grupos estão descritas na tabela 3. Os pacientes de ambos os grupos são diferentes, sendo os do grupo PrA mais idosos e com menor escore SOFA, além da menor necessidade de vasopressor no primeiro dia. Os sinais vitais e testes laboratoriais são mostrados na tabela 4.

Tabela 3. Características basais dos participantes do estudo conforme o grupo de ventilação

Dados demográficos	MIMIC-III				eICU			
	Principalmente assistida (n=1.686)	Parcialmente assistida (n=1.069)	SMD	Valor-p	Principalmente assistida (n=3.147)	Parcialmente assistida (n=314)	SMD	Valor-p
Idade, anos	64,6 ± 17,1	60,2 ± 18,7	0,244	< 0,001	61,5 ± 16,3	58,5 ± 16,7	0,181	0,002
Gênero, masculino	927 (55,0)	619 (57,9)	0,059	0,142	1764 (56,1)	185 (58,9)	0,058	0,360
Peso, kg	81,2 ± 20,8	83,8 ± 21,6	0,123	0,002	86,9 ± 28,0	90,7 ± 30,6	0,128	0,025
Altura, cm	169 ± 10	170 ± 9	0,050	0,292	170 ± 11	171 ± 10	0,073	0,223
Índice de massa corporal, kg/m ²	28,5 ± 6,5	29,4 ± 7,1	0,132	0,005	30,0 ± 9,5	31,0 ± 9,6	0,101	0,088
Peso predito, kg	63,6 ± 10,9	64,2 ± 10,6	0,052	0,271	64,1 ± 11,5	65,0 ± 11,4	0,071	0,233
Classificação da admissão			0,094	0,064			0,157	0,016
Cirurgia eletiva	112 (6,6)	81 (7,6)			320 (10,2)	24 (7,6)		
Cirurgia de urgência	77 (4,6)	31 (2,9)			109 (3,5)	20 (6,4)		
Clínica	1497 (88,8)	957 (89,5)			2718 (86,4)	270 (86,0)		
Local de admissão			0,186	< 0,001			0,155	0,127
Sala de emergência	849 (50,4)	565 (52,9)			1614 (51,3)	182 (58,0)		
Centro cirúrgico	171 (10,1)	105 (9,8)			800 (25,4)	70 (22,3)		
Enfermaria	213 (12,6)	172 (16,1)			572 (18,2)	45 (14,3)		
Transferência de outro hospital	436 (25,9)	226 (21,1)			158 (5,0)	16 (5,1)		
Outros	17 (1,0)	1 (0,1)			3 (0,1)	1 (0,3)		
Diagnóstico inicial			0,130	0,053			0,266	0,008
Sepse (incluindo pneumonia)	363 (21,5)	191 (17,9)			864 (31,4)	61 (25,8)		
Doença cardiovascular	388 (23,0)	292 (27,3)			319 (11,6)	32 (13,6)		
Outra condição respiratória	242 (14,4)	142 (13,3)			395 (14,3)	46 (19,5)		
Afecção neurológica	337 (20,0)	221 (20,7)			710 (25,8)	44 (18,6)		
Afecção renal	19 (1,1)	8 (0,7)			25 (0,9)	4 (1,7)		
Outros	337 (20,0)	215 (20,1)			440 (16,0)	49 (20,8)		
DPOC	91 (5,4)	59 (5,5)	0,005	0,959	665 (21,1)	76 (24,2)	0,073	0,233
Tabagismo	782 (47,0)	515 (49,5)	0,074	0,173	---	---	---	---
Escore de comorbidade Elixhauser	7,3 ± 7,2	6,8 ± 7,1	0,079	0,045	---	---	---	---
Suporte nas primeiras 24 horas								
Vasopressor	790 (46,9)	605 (56,6)	0,196	< 0,001	1707 (55,3)	211 (68,3)	0,270	< 0,001
Terapia de substituição renal	83 (4,9)	48 (4,5)	0,020	0,668	---	---	---	---
Limitação de suporte	427 (27,0)	212 (21,2)	0,136	0,001	101 (3,3)	4 (1,4)	0,131	0,093
Gravidade da doença								
SAPS II	44,1 ± 15,3	43,8 ± 15,7	0,014	0,727	---	---	---	---
APACHE IV	---	---	---	---	85,0 ± 29,1	88,5 ± 32,8	0,112	0,047

continua...

...continuação

OASIS	38,6 ± 8,1	37,5 ± 8,0	0,138	< 0,001	36,3 ± 8,3	36,2 ± 9,0	0,007	0,905
SOFA	6,1 ± 3,8	6,6 ± 3,9	0,123	0,002	7,2 ± 3,4	8,0 ± 3,4	0,222	< 0,001

Os dados são apresentados em média ± desvio padrão ou N (%). DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; OASIS: *Oxford Acute Severity of Illness Score*; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SMD: diferença media padronizada; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Tabela 4. Sinais vitais e exames laboratoriais durante os dois primeiros dias conforme grupo de distribuição

Variáveis coletadas	MIMIC-III				eICU			
	Principalmente assistida (n=1.686)	Parcialmente assistida (n=1.069)	SMD	Valor-p	Principalmente assistida (n=3.147)	Parcialmente assistida (n=314)	SMD	Valor-p
Primeiro dia de ventilação								
SAS	3,0 ± 0,7	2,8 ± 0,8	0,242	< 0,001	---	---	---	---
Frequência cardíaca, bpm	92,8 ± 15,6	91,6 ± 15,2	0,080	0,042	93,9 ± 17,6	89,6 ± 17,2	0,245	< 0,001
Pressão arterial média, mmHg	81,8 ± 13,0	82,7 ± 12,7	0,070	0,076	83,9 ± 12,9	83,8 ± 12,3	0,006	0,916
SpO ₂ , %	95,8 ± 3,4	95,8 ± 3,8	0,023	0,559	94,7 ± 3,9	95,1 ± 3,9	0,091	0,133
Temperatura, °C	37,2 ± 0,7	36,9 ± 0,7	0,280	< 0,001	36,8 ± 1,1	36,4 ± 1,4	0,354	< 0,001
pH	7,38 ± 0,07	7,36 ± 0,07	0,284	< 0,001	7,35 ± 0,09	7,31 ± 0,09	0,427	< 0,001
PaO ₂ /FiO ₂	289,3 ± 122,4	293,8 ± 124,0	0,037	0,357	249,5 ± 139,4	247,7 ± 161,4	0,012	0,839
SpO ₂ /FiO ₂	185,2 ± 42,9	181,1 ± 43,1		0,006	186,9 ± 67,6	178,8 ± 73,6		0,018
PaCO ₂ , mmHg	39,7 ± 8,4	41,4 ± 9,0	0,196	< 0,001	42,1 ± 11,5	45,4 ± 12,1	0,283	< 0,001
Segundo dia de ventilação								
SAS	3,1 ± 0,8	2,9 ± 0,9	0,246	< 0,001	---	---	---	---
Frequência cardíaca, bpm	91,2 ± 14,9	88,9 ± 14,8	0,151	< 0,001	90,6 ± 16,9	87,1 ± 17,0	0,210	< 0,001
Pressão arterial média, mmHg	82,0 ± 11,4	82,4 ± 11,0	0,030	0,438	82,9 ± 11,5	82,2 ± 10,3	0,066	0,288
SpO ₂ , %	96,4 ± 2,9	96,5 ± 3,1	0,018	0,652	95,7 ± 3,1	96,1 ± 3,0	0,124	0,042
Temperatura, °C	37,3 ± 0,6	37,2 ± 0,6	0,219	< 0,001	37,0 ± 0,8	36,7 ± 1,1	0,332	< 0,001
pH	7,40 ± 0,1	7,40 ± 0,06	0,003	0,937	7,39 ± 0,08	7,38 ± 0,08	0,103	0,124
PaO ₂ /FiO ₂	261,7 ± 90,1	263,7 ± 89,3	0,023	0,574	237,3 ± 113,5	221,8 ± 106,3	0,141	0,041
SpO ₂ /FiO ₂	212,0 ± 41,2	211,4 ± 39,8		0,699	231,5 ± 64,5	220,4 ± 74,2		0,011
PaCO ₂ , mmHg	39,2 ± 8,2	39,62 ± 7,8	0,055	0,177	38,9 ± 9,4	39,6 ± 8,9	0,073	0,277

Os dados são expressos em média ± desvio padrão. SAS: escala de sedação e agitação; SpO₂: oximetria de pulso; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; SMD: diferença média padronizada; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

4.2 Parâmetros ventilatórios

As figuras 3 e 4 mostram a diferença entre as FR ajustada e total entre os grupos em ambas as bases de dados, confirmando a excelente discriminação entre os grupos criados.

Figura 3. Diferença entre frequência respiratória ajustada e total nos grupos no banco de dados MIMIC-III

Figura 4. Diferença entre frequência respiratória ajustada e total nos grupos no banco de dados eICU

Nos dois primeiros dias de ventilação, o V_T foi semelhante entre os grupos, enquanto a P_{pico} , a PEEP e a *driving pressure* foram menores nos pacientes do grupo PrA (Tabela 5 e Figuras 5 e 6). A prática ventilatória foi marcadamente diferente entre os dois bancos de dados estudados, com os pacientes no eICU recebendo frequentemente uma ventilação mais protetora. Ainda, há uma diferença na distribuição cumulativa de V_T , P_{pico} , $P_{\text{platô}}$ e *driving pressure* entre os grupos, com uma porcentagem maior de pacientes no grupo PrA recebendo maiores V_T , mas com menor P_{pico} , $P_{\text{platô}}$ e *driving pressure* (Figuras 7 e 8). As combinações de V_T , P_{pico} , $P_{\text{platô}}$, *driving pressure* e FR foram semelhantes entre os grupos (Figuras 9 e 10).

Tabela 5. Características ventilatórias dos pacientes incluídos conforme grupo

Parâmetros ventilatórios	MIMIC-III				eICU			
	Principalmente assistida (n=1.686)	Parcialmente assistida (n=1.069)	SMD	Valor-p	Principalmente assistida (n=3.147)	Parcialmente assistida (n=314)	SMD	Valor-p
Primeiro dia de ventilação								
Volume corrente, mL/kg PBW	9,1 ± 1,7	9,0 ± 1,6	0,046	0,331	8,1 ± 2,2	7,8 ± 1,4	0,133	0,054
PEEP, cmH ₂ O	6,5 ± 2,1	7,1 ± 2,5	0,243	< 0,001	6,2 ± 2,2	6,8 ± 2,7	0,235	< 0,001
Pressão de pico, cmH ₂ O	25,3 ± 5,8	27,6 ± 5,8	0,400	< 0,001	24,5 ± 6,3	26,9 ± 7,0	0,363	< 0,001
<i>Driving pressure</i> , cmH ₂ O*	14,2 ± 4,0	14,6 ± 3,8	0,105	0,008	14,4 ± 4,9	15,7 ± 5,2	0,265	< 0,001
Frequência respiratória, rpm	21,4 ± 5,6	19,6 ± 4,4	0,374	< 0,001	19,8 ± 4,9	20,5 ± 4,9	0,147	0,014
<i>Mechanical power</i> , J/min	25,7 ± 11,7	25,22 ± 10,9	0,044	0,262	19,2 ± 7,9	21,3 ± 8,3	0,260	0,001
Volume minuto, L/min	12,7 ± 3,8	11,5 ± 3,5	0,314	< 0,001	10,2 ± 3,0	10,2 ± 2,7	0,029	0,646
FiO ₂ , %	56,6 ± 12,4	58,1 ± 12,7	0,118	0,003	60,8 ± 16,1	63,9 ± 17,2	0,187	0,001
Segundo dia de ventilação								
Volume corrente, mL/kg PBW	8,8 ± 1,6	8,8 ± 1,6	0,011	0,822	7,9 ± 2,2	7,6 ± 1,3	0,183	0,009
PEEP, cmH ₂ O	6,8 ± 2,7	7,4 ± 3,2	0,183	< 0,001	6,3 ± 2,3	7,1 ± 2,9	0,314	< 0,001
Pressão de pico, cmH ₂ O	24,9 ± 6,0	27,2 ± 5,8	0,381	< 0,001	23,9 ± 6,4	26,6 ± 6,5	0,421	< 0,001
<i>Driving pressure</i> , cmH ₂ O*	13,8 ± 3,9	14,2 ± 3,7	0,097	0,013	14,1 ± 4,7	15,1 ± 4,9	0,212	0,003
Frequência respiratória, rpm	20,3 ± 4,6	18,5 ± 4,2	0,420	< 0,001	19,8 ± 5,0	20,8 ± 5,1	0,193	0,001
<i>Mechanical power</i> , J/min	22,6 ± 9,3	22,2 ± 8,5	0,043	0,275	18,2 ± 7,8	20,1 ± 8,1	0,229	0,002
Volume minuto, L/min	11,6 ± 3,0	10,5 ± 2,8	0,367	< 0,001	9,9 ± 3,1	10,0 ± 2,5	0,035	0,584
FiO ₂ , %	47,8 ± 10,1	48,1 ± 10,5	0,032	0,415	46,4 ± 15,3	50,3 ± 18,8	0,233	< 0,001

Os dados são expressos em média ± desvio padrão. PEEP: pressão positiva ao final da expiração; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; PBW: peso predito; rpm: respirações por minuto; SMD: diferença média padronizada. *: calculada quando a pressão de platô estava disponível e considerada como pressão de platô – PEEP. **: calculada quando a pressão de platô esteve disponível como: 0,098*volume corrente*frequência respiratória *(pressão de pico – *driving pressure*/2); MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Figura 5. Características ventilatórias nas primeiras 48 horas de ventilação dos pacientes do banco MIMIC-III de acordo com os grupos estudados

Figura 6. Características ventilatórias nas primeiras 48 horas de ventilação dos pacientes do banco eICU de acordo com os grupos estudados

Figura 7. Distribuição cumulativa dos parâmetros ventilatórios dos grupos estudados no banco de dados MIMIC-III

Figura 8. Distribuição cumulativa dos parâmetros ventilatórios dos grupos estudados no banco de dados do eICU

Figura 9. Combinações de volume corrente, pressão de pico, platô, *driving pressure* e frequência respiratória no banco de dados MIMIC-III

Figura 10. Combinações de volume corrente, pressão de pico, platô, *driving pressure* e frequência respiratória no banco de dados eICU

4.3 Desfechos

Os desfechos clínicos dos pacientes e o efeito não ajustado do tipo de ventilação estão apresentados na tabela 6. Na análise não ajustada, os pacientes no grupo PrA tiveram um menor número de dias livre de ventilação mecânica no MIMIC-III e um maior número de dias livres de ventilação mecânica no eICU (Figura 11). Os resultados dos modelos univariados são mostrados na tabela 7 e a curva de LOESS na figura 12. Após ajuste na análise multivariada, o percentual de tempo com atividade assistida nas primeiras 48 horas de ventilação mecânica esteve associado com um maior número de dias livre de ventilação mecânica, mas apenas no banco eICU (Tabela 8).

Figura 11. Dias livre de ventilação mecânica em 28 dias nos grupos estudados antes e após o pareamento e nas bases de dados MIMIC-III e eICU

Figura 12. Curva de LOESS demonstrando o impacto do percentual de atividade assistida nas primeiras 48 horas de ventilação mecânica nos dias livres de ventilação mecânica em 28 dias

Tabela 6. Desfechos primários e secundários

Desfechos	MIMIC-III				eICU			
	Principalmente assistida (n=1.686)	Parcialment e assistida (n=1.069)	Estimativa não ajustada (IC 95%)	Valor-p	Principalmente assistida (n=3.147)	Parcialmente assistida (n=314)	Estimativa não ajustada (IC 95%)	Valor-p
Dias livres de ventilação em 28 dias	14,1 ± 10,8	15,0 ± 10,3	-0,90	0,028	15,2 ± 10,8	12,9 ± 11,1	2,24	< 0,001
Mediana (IQR)	19 (0 – 24)	20 (0 – 24)	(-1,70 a -0,09) ^a		21 (0 – 24)	17 (0 – 24)	(0,96 a 3,53) ^a	
Duração de ventilação mecânica, dias*	7,2 ± 6,1	7,7 ± 6,6	-0,43	0,143	6,5 ± 5,8	8,8 ± 20,7	-2,20	0,137
			(-1,02 a 0,15) ^a				(-5,12 a 0,70) ^a	
Mortalidade na UTI	452 (26,8)	245 (22,9)	1,08	0,022	779 (24,8)	104 (33,1)	0,96	0,001
			(1,01 a 1,15) ^b				(0,93 a 0,98) ^b	
Mortalidade hospitalar	539 (32,0)	286 (26,8)	1,10	0,003	954 (30,3)	117 (37,3)	0,97	0,011
			(1,03 a 1,17) ^b				(0,94 a 0,99) ^b	
Mortalidade no dia 30	532 (31,6)	285 (26,7)	1,09	0,006	932 (29,6)	117 (37,3)	0,97	0,004
			(1,03 a 1,16) ^b				(0,94 a 0,99) ^b	
Tempo de internação em UTI	12,5 ± 10,2	12,8 ± 10,6	-0,31	0,450	9,0 ± 7,2	10,2 ± 20,4	-1,18	0,305
			(-1,10 a 0,49) ^a				(-3,47 a 1,09) ^a	
Tempo de internação hospitalar	19,0 ± 15,6	19,4 ± 16,5	-0,37	0,554	13,6 ± 11,0	13,4 ± 21,0	0,13	0,907
			(-1,61 a 0,87) ^a				(-2,22 a 2,49) ^a	

Os dados são apresentados por média ± desvio padrão ou N(%). ^a: a estimativa de efeito é a diferença média. ^b: a estimativa de efeito é o risco relativo. *: somente em sobreviventes. UTI: unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Tabela 7. Modelo univariado avaliando o impacto do percentual de tempo com atividade assistida e outros fatores prognósticos importantes nos dias livres de ventilação mecânica

Fatores prognósticos	MIMIC-III			eICU		
	Coeficiente β (IC 95%)	Valor-p	Porcentagem de perda	Coeficiente β (IC 95%)	Valor-p	Porcentagem de perda
Idade	-1,77 (-2,16 a -1,38)	< 0,001	0	-0,92 (-1,28 a -0,56)	< 0,001	0
Índice de massa corporal	0,35 (-0,13 a 0,82)	0,155	32,8	0,02 (-0,34 a 0,38)	0,913	1,0
Necessidade de vasopressor primeiro dia	-1,45 (-2,24 a -0,65)	< 0,001	0	-4,23 (-4,95 a -3,51)	< 0,001	1,9
Necessidade de TSR primeiro dia	-1,94 (-3,80 a -0,07)	0,042	0	---	---	---
Escore prognóstico*	-2,66 (-3,05 a -2,28)	< 0,001	0	-2,75 (-3,10 a -2,40)	< 0,001	0
OASIS	-2,38 (-2,76 a -1,99)	< 0,001	0	-1,60 (-1,96 a -1,25)	< 0,001	0
Escore de comorbidade Elixhauser	-1,08 (-1,47 a -0,68)	< 0,001	0	---	---	---
SOFA	-1,55 (-1,94 a -1,15)	< 0,001	0	-2,14 (-2,50 a -1,79)	< 0,001	0
SAS	2,41 (1,95 a 2,86)	< 0,001	29,4	---	---	---
pH	0,74 (0,34 a 1,14)	< 0,001	2,6	1,07 (0,68 a 1,46)	< 0,001	15,2
PaO ₂ /FiO ₂	0,29 (-0,11 a 0,70)	0,156	4,8	0,55 (0,16 a 0,94)	0,006	14,6
Pressão arterial média	0,21 (-0,19 a 0,61)	0,301	0	0,08 (-0,28 a 0,45)	0,644	0,1
Temperatura	1,16 (0,76 a 1,56)	< 0,001	3,0	1,69 (1,33 a 2,05)	< 0,001	0,5
PaCO ₂	0,05 (0,01 a 0,10)	0,012	2,6	0,01 (-0,02 a 0,05)	0,418	11,3
SpO ₂ /FiO ₂	0,82 (0,42 a 1,22)	< 0,001	2,3	1,55 (1,18 a 1,92)	< 0,001	7,4
Uso de bloqueador neuromuscular	-2,50 (-3,86 a -1,13)	< 0,001	0	-1,53 (-2,61 a -0,5)	0,005	0
Percentual de atividade espontânea	-0,36 (-0,76 a 0,03)	0,073	0	0,81 (0,46 a 1,17)	< 0,001	0

Coeficientes das variáveis contínuas foram calculados após centralização. *: SAPS II no MIMIC-III e APACHE IV no eICU. IC: intervalo de confiança; SAPS-II: *Simplified Acute Physiology Score II*; OASIS: *Oxford Acute Severity of Illness Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; SpO₂: oximetria de pulso; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; TSR: terapia de substituição renal; SAS: escala de sedação e agitação; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Tabela 8. Modelo multivariado avaliando o impacto do percentual de tempo com atividade assistida nos dias livres de ventilação mecânica

Variáveis modelo	MIMIC-III		eICU	
	Coeficiente β (IC 95%)	Valor-p	Coeficiente β (IC 95%)	Valor-p
Idade	-0,72 (-1,22 a -0,23)	0,004	-0,38 (-0,92 a 0,16)	0,172
Necessidade de vasopressor primeiro dia	0,66 (-0,28 a 1,60)	0,170	-1,89 (3,09 a -0,69)	0,002
Necessidade de TSR primeiro dia	-0,28 (-2,23 a 1,66)	0,777	---	---
Escore prognóstico*	-1,60 (-2,38 a -0,81)	< 0,001	-1,57 (-2,53 a -0,60)	0,002
OASIS	-1,03 (-1,58 a -0,47)	< 0,001	-0,11 (-0,84 a 0,61)	0,756
Escore de comorbidade Elixhauser	-0,37 (-0,79 a 0,04)	0,080	---	---
SOFA	0,30 (-0,39 a 0,98)	0,398	0,29 (-0,48 a 1,06)	0,463
pH	-0,13 (-0,61 a 0,34)	0,585	---	---
Temperatura	0,57 (0,15 a 1,00)	0,008	1,17 (0,62 a 1,72)	< 0,001
PaCO ₂	0,02 (-0,03 a 0,07)	0,349	0,63 (0,07 a 1,19)	0,029
SpO ₂ /FiO ₂	0,65 (0,20 a 1,09)	0,004	0,96 (0,41 a 1,51)	0,001
Uso de bloqueador neuromuscular	-2,85 (-4,38 a -1,33)	< 0,001	-0,65 (-1,79 a 0,50)	0,269
Percentual de atividade espontânea	-0,39 (-0,81 a 0,03)	0,067	0,65 (0,13 a 1,17)	0,015

Coeficientes das variáveis contínuas foram calculados após centralização. *: SAPS II no MIMIC-III e APACHE IV no eICU. IC: intervalo de confiança; SAPS-II: *Simplified Acute Physiology Score II*; OASIS: *Oxford Acute Severity of Illness Score*; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SpO₂: oximetria de pulso; TSR: terapia de substituição renal; SAS: Escala de Sedação e Agitação; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

4.4 Pareamento entre os grupos principalmente e parcialmente assistida

As características basais, os sinais vitais, os exames laboratoriais e as variáveis ventilatórias dos grupos após o pareamento pelo CBPS estão apresentados nas tabelas 9, 10 e 11. Os pacientes foram bem equilibrados após o procedimento em ambos os conjuntos de dados (Figuras 13 e 14). O número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias e todos os outros desfechos secundários foram semelhantes entre os grupos após o procedimento de pareamento (Tabela 12 e Figura 11).

4.5 Pareamento entre os grupos assistido e controlado

As características basais, os sinais vitais, os exames laboratoriais e as variáveis ventilatórias dos grupos após o pareamento pelo CBPS estão apresentados nas tabelas 13, 14 e 15. Os pacientes foram bem equilibrados após o

procedimento em ambos os conjuntos de dados (Figuras 15 e 16). O número de dias livres de ventilação e todos os outros desfechos secundários também foram semelhantes entre os grupos após o procedimento de pareamento (Tabela 16 e Figura 17).

Tabela 9. Características basais após pareamento dos grupos nos dois bancos de dados

Dados demográficos	MIMIC-III				eICU			
	Principalmente assistida (n=947)	Parcialmente assistida (n=947)	SMD	Valor-p	Principalmente assistida (n=199)	Parcialmente assistida (n=199)	SMD	Valor-p
Idade, anos	62,3 ± 17,4	60,7 ± 18,8	0,093	0,043	60,3 ± 17,2	58,2 ± 17,6	0,117	0,243
Gênero masculino	535 (56,5)	554 (58,5)	0,041	0,403	121 (60,8)	117 (58,8)	0,041	0,759
Peso, kg	83,4 ± 21,1	83,8 ± 21,7	0,020	0,658	87,7 ± 25,7	90,5 ± 29,8	0,102	0,309
Altura, cm	170 ± 10	170 ± 10	0,001	0,988	171 ± 11	171 ± 11	0,073	0,466
Índice de massa corporal, kg/m ²	29,0 ± 6,5	29,4 ± 7,1	0,057	0,303	29,8 ± 8,6	31,1 ± 9,7	0,133	0,186
Peso predito, kg	64,1 ± 10,9	64,1 ± 10,7	0,006	0,918	65,6 ± 11,8	64,8 ± 11,8	0,070	0,488
Classificação da admissão			0,069	0,323			0,159	0,287
Cirurgia eletiva	73 (7,7)	71 (7,5)			21 (10,6)	14 (7,0)		
Cirurgia de urgência	40 (4,2)	28 (3,0)			9 (4,5)	14 (7,0)		
Clínico	834 (88,1)	848 (89,5)			169 (84,9)	171 (85,9)		
Local de admissão			0,164	0,013			0,263	0,148
Sala de emergência	479 (50,6)	506 (53,4)			89 (44,7)	109 (54,8)		
Centro cirúrgico	112 (11,8)	92 (9,7)			64 (32,2)	44 (22,1)		
Enfermaria	105 (11,1)	136 (14,4)			36 (18,1)	36 (18,1)		
Transferência de outro hospital	245 (25,9)	212 (22,4)			10 (5,0)	9 (4,5)		
Outros	6 (0,6)	1 (0,1)			0 (0,0)	1 (0,5)		
Diagnóstico inicial			0,067	0,833			0,065	0,995
Sepse (incluindo pneumonia)	169 (17,8)	172 (18,2)			52 (26,1)	50 (25,1)		
Doença cardiovascular	268 (28,3)	251 (26,5)			28 (14,1)	26 (13,1)		
Outra condição respiratória	130 (13,7)	124 (13,1)			42 (21,1)	44 (22,1)		
Afecção neurológica	181 (19,1)	199 (21,0)			38 (19,1)	37 (18,6)		
Afecção renal	11 (1,2)	8 (0,8)			2 (1,0)	3 (1,5)		
Outros	188 (19,9)	193 (20,4)			37 (18,6)	39 (19,6)		
DPOC	47 (5,0)	57 (6,0)	0,046	0,364	47 (23,6)	49 (24,6)	0,023	0,907
Tabagismo	439 (46,9)	461 (49,8)	0,119	0,038	---	---	---	---
Escore de comorbidade Elixhauser	7,0 ± 7,2	6,7 ± 7,1	0,043	0,347	---	---	---	---
Suporte nas primeiras 24 horas								
Vasopressor	516 (54,5)	520 (54,9)	0,008	0,890	121 (60,8)	119 (59,8)	0,021	0,918
Terapia de substituição renal	51 (5,4)	42 (4,4)	0,044	0,395	---	---	---	---
Limitação de suporte	223 (23,5)	202 (21,3)	0,053	0,271	4 (2,0)	3 (1,5)	0,038	1,000

...continua

...continuação

Gravidade da doença								
SAPS II	43,6 ± 15,3	43,5 ± 15,4	0,010	0,834	---	---	---	---
APACHE IV	---	---	---	---	81,2 ± 28,8	80,0 ± 29,4	0,041	0,684
OASIS	37,7 ± 7,8	37,5 ± 7,9	0,028	0,548	35,8 ± 8,3	35,1 ± 9,0	0,075	0,457
SOFA	6,5 ± 3,8	6,5 ± 3,8	0,008	0,858	7,2 ± 3,5	7,3 ± 3,4	0,022	0,828

Dados foram expressos em média ± desvio padrão ou N (%). O pareamento considerou: idade, gênero, peso, diagnóstico inicial, escore de comorbidade Elixhauser (apenas no MIMIC–III), uso de vasopressor no primeiro dia, limitação de suporte terapêutico, SAPS II (apenas no MIMIC–III), APACHE IV (apenas no eICU), OASIS, SOFA no primeiro dia, frequência cardíaca no primeiro e segundo dia, pressão arterial no primeiro e segundo dia, e relação SpO₂/FiO₂ no primeiro e segundo dia. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; OASIS: *Oxford Acute Severity of Illness Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; SMD: diferença media padronizada; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Tabela 10. Características ventilatórias após pareamento

Parâmetros ventilatórios	MIMIC-III				eICU			
	Principalmente assistida (n=947)	Parcialmente assistida (n=947)	SMD	Valor-p	Principalmente assistida (n=199)	Parcialmente assistida (n=199)	SMD	Valor-p
Porcentagem de AA	91,3 ± 17,4	4,63 ± 10,7	5,998	< 0,001	91,4 ± 14,8	24,0 ± 14,9	4,542	< 0,001
Primeiro dia de ventilação								
Volume corrente, mL/kg PBW	9,2 ± 1,8	9,1 ± 1,6	0,062	0,263	7,9 ± 1,4	7,7 ± 1,3	0,116	0,252
PEEP, cmH ₂ O	6,6 ± 2,2	7,1 ± 2,5	0,197	< 0,001	6,3 ± 2,4	6,7 ± 2,8	0,136	0,176
Pressão de pico, cmH ₂ O	25,6 ± 5,8	27,7 ± 5,8	0,367	< 0,001	24,2 ± 6,2	26,5 ± 7,1	0,343	0,001
<i>Driving pressure</i> , cmH ₂ O	14,3 ± 3,9	14,7 ± 3,8	0,081	0,079	14,4 ± 5,0	15,1 ± 4,8	0,144	0,255
Frequência respiratória, rpm	21,5 ± 6,1	19,5 ± 4,0	0,380	< 0,001	19,7 ± 5,0	20,3 ± 5,0	0,136	0,180
<i>Mechanical power</i> , J/min	26,5 ± 12,7	25,2 ± 10,5	0,112	0,016	19,5 ± 8,6	20,0 ± 7,8	0,056	0,677
Volume minuto, L/min	12,9 ± 4,0	11,5 ± 3,2	0,377	< 0,001	10,2 ± 3,2	9,9 ± 2,5	0,074	0,464
FiO ₂ , %	56,9 ± 11,9	57,6 ± 12,5	0,057	0,219	60,2 ± 16,0	63,1 ± 17,8	0,171	0,089
Segundo dia de ventilação								
Volume corrente, mL/kg PBW	8,8 ± 1,6	8,8 ± 1,6	0,024	0,672	7,7 ± 1,4	7,5 ± 1,3	0,144	0,156
PEEP, cmH ₂ O	7,0 ± 2,9	7,4 ± 3,2	0,130	0,005	6,3 ± 2,4	7,1 ± 2,9	0,293	0,004
Pressão de Pico, cmH ₂ O	25,2 ± 6,0	27,2 ± 5,8	0,342	< 0,001	23,6 ± 6,1	26,6 ± 6,7	0,475	< 0,001
<i>Driving pressure</i> , cmH ₂ O	14,0 ± 3,9	14,2 ± 3,7	0,069	0,133	13,7 ± 4,7	15,0 ± 5,3	0,253	0,045
Frequência respiratória, rpm	20,2 ± 4,6	18,5 ± 4,2	0,383	< 0,001	19,4 ± 4,7	20,5 ± 5,1	0,227	0,025
<i>Mechanical power</i> , J/min	22,9 ± 9,3	22,3 ± 8,5	0,072	0,119	18,2 ± 8,0	19,6 ± 7,8	0,180	0,172
Volume minuto, L/min	11,7 ± 3,0	10,6 ± 2,8	0,375	< 0,001	9,7 ± 3,1	9,8 ± 2,5	0,016	0,876
FiO ₂ , %	47,8 ± 10,1	48,0 ± 10,3	0,018	0,703	46,5 ± 14,2	48,9 ± 18,5	0,147	0,144

Os dados são expressos em média ± desvio padrão. O pareamento considerou: idade, gênero, peso, diagnóstico inicial, escore de comorbidade Elixhauser (apenas no MIMIC-III), uso de vasopressor no primeiro dia, limitação de suporte terapêutico, SAPS II (apenas no MIMIC-III), APACHE IV (apenas no eICU), OASIS, SOFA no primeiro dia, frequência cardíaca no primeiro e segundo dia, pressão arterial no primeiro e segundo dia, e relação SpO₂/FiO₂ no primeiro e segundo dia. AA: atividade assistida; PEEP: pressão positiva ao final da expiração; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; PBW: peso predito; rpm: respirações por minuto. *: calculada quando a pressão de platô esteve disponível e considerada como pressão de platô – PEEP. **: calculada quando a pressão de platô esteve disponível como: 0,098*volume corrente*frequência respiratória *(pressão de pico – *driving pressure*/2); MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Tabela 11. Sinais vitais e exames laboratoriais nos grupos pareados

Parâmetros ventilatórios	MIMIC-III				eICU			
	Principalmente assistida (n=947)	Parcialmente assistida (n=947)	SMD	Valor-p	Principalmente assistida (n=199)	Parcialmente assistida (n=199)	SMD	Valor-p
Primeiro dia de ventilação								
SAS	3,0 ± 0,7	2,8 ± 0,8	0,195	< 0,001	---	---	---	---
Frequência cardíaca, bpm	91,9 ± 15,6	91,7 ± 15,1	0,013	0,784	92,2 ± 17,0	92,0 ± 17,1	0,015	0,884
Pressão arterial média, mmHg	82,5 ± 13,2	82,7 ± 12,6	0,013	0,776	83,2 ± 12,1	82,4 ± 11,8	0,072	0,474
SpO ₂ , %	95,6 ± 3,6	95,8 ± 3,7	0,033	0,474	95,0 ± 3,9	95,3 ± 3,9	0,075	0,454
Temperatura, °C	37,1 ± 0,7	36,9 ± 0,7	0,262	< 0,001	36,9 ± 0,8	36,9 ± 0,8	0,030	0,768
pH	7,37 ± 0,07	7,36 ± 0,07	0,255	< 0,001	7,35 ± 0,10	7,32 ± 0,09	0,342	0,002
PaO ₂ /FiO ₂	285,7 ± 122,3	295,6 ± 125,5	0,080	0,085	237,6 ± 130,6	250,0 ± 172,4	0,081	0,452
SpO ₂ /FiO ₂	183,2 ± 36,3	182,0 ± 37,3	0,034	0,457	188,0 ± 53,7	181,6 ± 57,4	0,115	0,252
PaCO ₂ , mmHg	39,7 ± 8,3	41,4 ± 9,0	0,192	< 0,001	42,8 ± 13,4	46,2 ± 12,6	0,259	0,015
Segundo dia de ventilação								
SAS	3,1 ± 0,8	2,9 ± 0,9	0,223	< 0,001	---	---	---	---
Frequência cardíaca, bpm	89,3 ± 14,7	89,0 ± 14,7	0,020	0,666	88,4 ± 16,2	88,1 ± 17,3	0,019	0,847
Pressão arterial média, mmHg	82,5 ± 11,5	82,3 ± 11,0	0,010	0,830	80,2 ± 11,4	78,3 ± 10,0	0,185	0,066
SpO ₂ , %	96,5 ± 2,8	96,5 ± 3,0	0,003	0,947	95,8 ± 3,0	96,2 ± 2,9	0,121	0,230
Temperatura, °C	37,3 ± 0,6	37,2 ± 0,6	0,227	< 0,001	37,0 ± 0,7	37,0 ± 0,8	0,080	0,428
pH	7,40 ± 0,06	7,40 ± 0,06	0,033	0,487	7,39 ± 0,07	7,39 ± 0,07	0,029	0,814
PaO ₂ /FiO ₂	260,1 ± 90,0	263,1 ± 89,2	0,033	0,481	240,3 ± 119,3	230,2 ± 108,3	0,089	0,455
SpO ₂ /FiO ₂	212,0 ± 41,5	211,5 ± 40,5	0,012	0,789	228,8 ± 59,4	226,0 ± 75,8	0,042	0,675
PaCO ₂ , mmHg	39,1 ± 7,8	39,7 ± 7,8	0,067	0,156	40,1 ± 9,5	39,9 ± 9,1	0,024	0,838

Dados são expressos em média ± desvio padrão. Opareamento considerou: idade, gênero, peso, diagnóstico inicial, escore de comorbidade Elixhauser (apenas no MIMIC-III), uso de vasopressor no primeiro dia, limitação de suporte terapêutico, SAPS II (apenas no MIMIC-III), APACHE IV (apenas no eICU), OASIS, SOFA no primeiro dia, frequência cardíaca no primeiro e segundo dia, pressão arterial no primeiro e segundo dia, e relação SpO₂/FiO₂ no primeiro e segundo dia. SAS: escala de sedação e agitação; SpO₂: oximetria de pulso; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; SMD: diferença média padronizada; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Figura 13. Procedimento de pareamento pelo escore de propensão balanceado por covariáveis no banco de dados MIMIC-III

Figura 14. Procedimento de pareamento pelo escore de propensão balanceado por covariáveis no banco de dados eICU

Tabela 12. Desfechos primário e secundário após pareamento dos grupos

Desfechos	MIMIC-III				eICU			
	Principalmente assistida (n=947)	Parcialmente assistida (n=947)	Estimativa ajustada (95% CI)	Valor-p	Principalmente assistida (n=199)	Parcialmente assistida (n=199)	Estimativa ajustada (95% CI)	Valor-p
Dias livres de ventilação em 28 dias	14,7 ± 10,6	15,1 ± 10,3	-0,40	0,403	16,3 ± 10,5	15,1 ± 10,6	1,18	0,263
Mediana (IQR)	20 (0 – 24)	20 (0 – 24)	(-1,34 a 0,54) ^a		22 (0 – 25)	21 (0 – 24)	(-0,89 a 3,26) ^a	
Duração da ventilação mecânica, dias*	7,4 ± 6,3	7,8 ± 6,8	-0,44	0,209	6,1 ± 5,2	7,3 ± 6,5	-1,11	0,109
			(-1,13 a 0,24) ^a				(-2,47 a 0,25) ^a	
Mortalidade em UTI	234 (24,7)	213 (22,5)	1,06	0,255	43 (21,6)	47 (23,6)	0,94	0,631
			(0,96 a 1,18) ^b				(0,74 a 1,20) ^b	
Mortalidade hospitalar	274 (28,9)	252 (26,6)	1,06	0,259	51 (25,6)	55 (27,6)	0,94	0,650
			(0,96 a 1,17) ^b				(0,75 a 1,19) ^b	
Mortalidade do dia 30	267 (28,2)	246 (26,0)	1,06	0,277	51 (25,6)	55 (27,6)	0,95	0,650
			(0,96 a 1,17) ^b				(0,75 a 1,19) ^b	
Tempo de internação em UTI	12,9 ± 10,1	13,1 ± 10,7	-0,29	0,539	9,5 ± 7,3	9,6 ± 7,4	-0,01	0,983
			(-1,23 a 0,64) ^a				(-1,46 a 1,43) ^a	
Tempo de internação hospitalar	19,6 ± 14,8	19,7 ± 16,8	-0,10	0,886	14,1 ± 9,5	13,2 ± 8,5	0,98	0,274
			(-1,53 a 1,32) ^a				(-0,78 a 2,76) ^a	

Os dados são apresentados por média ± desvio padrão ou N (%). O pareamento considerou: idade, gênero, peso, diagnóstico inicial, escore de comorbidade Elixhauser (apenas no MIMIC-III), uso de vasopressor no primeiro dia, limitação de suporte terapêutico, SAPS II (apenas no MIMIC-III), APACHE IV (apenas no eICU), OASIS, SOFA no primeiro dia, frequência cardíaca no primeiro e segundo dia, pressão arterial no primeiro e segundo dia, e relação SpO₂/FiO₂ no primeiro e segundo dia. ^a: A estimativa de efeito é a diferença média. ^b: A estimativa de efeito é o risco relativo. *: em sobreviventes. UTI: unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts; eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Tabela 13. Características basais após pareamento e assistido ou controlado

Dados demográficos	MIMIC-III				eICU			
	Assistido (n=764)	Controlado (n=764)	SMD	Valor-p	Assistido (n=39)	Controlado (n = 39)	SMD	Valor-p
Idade, anos	62,6 ± 16,9	61,0 ± 18,9	0,089	0,081	63,6 ± 16,2	58,8 ± 19,0	0,272	0,233
Gênero, masculino	420 (55,0)	442 (57,9)	0,058	0,279	21 (53,8)	20 (51,3)	0,051	1,000
Peso, kg	83,1 ± (20,7)	83,7 ± 21,6	0,027	0,603	85,8 ± 27,6	91,8 ± 26,4	0,222	0,330
Altura, cm	169 ± 10	170 ± 10	0,051	0,407	170 ± 11	169 ± 10,9	0,023	0,920
Índice de massa corporal, kg/m ²	29,0 ± 6,7	29,4 ± 7,0	0,047	0,445	29,6 ± 8,4	32,1 ± 9,8	0,272	0,234
Peso predito, kg	63,5 ± 10,7	64,0 ± 10,7	0,055	0,376	63,8 ± 12,0	63,4 ± 11,7	0,029	0,898

continua...

...continuação								
Classificação da admissão			0,116	0,078			0,386	0,247
Cirurgia eletiva	60 (7,9)	61 (8,0)			6 (15,4)	3 (7,7)		
Cirurgia de urgência	34 (4,5)	18 (2,4)			1 (2,6)	4 (10,3)		
Clínica	670 (87,7)	685 (89,7)			32 (82,1)	32 (82,1)		
Local de admissão			0,173	0,023			0,286	0,816
Sala de emergência	390 (51,0)	403 (52,7)			14 (35,9)	16 (41,0)		
Centro cirúrgico	92 (12,0)	79 (10,3)			13 (33,3)	12 (30,8)		
Enfermaria	81 (10,6)	113 (14,8)			10 (25,6)	9 (23,1)		
Transferência de outro hospital	196 (25,7)	168 (22,0)			2 (5,1)	1 (2,6)		
Outros	5 (0,7)	1 (0,1)			0 (0,0)	1 (2,6)		
Diagnóstico inicial			0,055	0,947			0,578	0,305
Sepse (incluindo pneumonia)	150 (19,6)	140 (18,3)			6 (15,4)	12 (30,8)		
Doença cardiovascular	199 (26,0)	206 (27,0)			6 (15,4)	5 (12,8)		
Outra afecção respiratória	109 (14,3)	102 (13,4)			7 (17,9)	8 (20,5)		
Afecção neurológica	149 (19,5)	161 (21,1)			11 (28,2)	4 (10,3)		
Afecção renal	4 (0,5)	4 (0,5)			2 (5,1)	1 (2,6)		
Outros	153 (20,0)	151 (19,8)			7 (17,9)	9 (23,1)		
DPOC	44 (5,8)	45 (5,9)	0,006	1,000	8 (20,5)	12 (30,8)	0,237	0,437
Tabagismo	343 (45,6)	356 (47,8)	0,112	0,095	---	---	---	---
Escore de comorbidade Elixhauser	7,0 ± 7,4	6,8 ± 7,1	0,032	0,534	---	---	---	---
Suporte nas primeiras 24 horas								
Vasopressor	395 (51,7)	407 (53,3)	0,031	0,573	21 (53,8)	21 (53,8)	< 0,001	1,000
Terapia de substituição renal	44 (5,8)	32 (4,2)	0,072	0,196	---	---	---	---
Limitação de suporte	177 (23,2)	165 (21,6)	0,038	0,500	4 (10,3)	0 (0,0)	0,478	0,124
Gravidade da doença								
SAPS II	44,3 ± 15,9	43,8 ± 15,7	0,031	0,545	---	---	---	---
APACHE IV	---	---	---	---	80,6 ± 30,6	81,3 ± 31,2	0,022	0,924
OASIS	37,7 ± 8,1	37,6 ± 7,9	0,006	0,909	35,1 ± 9,1	33,6 ± 10,1	0,160	0,482
SOFA	6,5 ± 4,0	6,5 ± 3,9	0,006	0,902	6,8 ± 3,5	7,1 ± 4,0	0,062	0,786

Dados foram expressos em média ± desvio padrão ou N (%). O pareamento considerou: idade, gênero, peso, diagnóstico inicial, escore de comorbidade Elixhauser (apenas no MIMIC-III), uso de vasopressor no primeiro dia, limitação de suporte terapêutico, SAPS II (apenas no MIMIC-III), APACHE IV (apenas no eICU), OASIS, SOFA no primeiro dia, frequência cardíaca no primeiro e segundo dia, pressão arterial no primeiro e segundo dia, e relação SpO₂/FiO₂ no primeiro e segundo dia. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; OASIS: *Oxford Acute Severity of Illness Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; SMD: diferença media padronizada; bpm: batimentos por minuto; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Tabela 14. Características ventilatórias após pareamento em assistido ou controlado

Parâmetros ventilatórios	MIMIC-III				eICU			
	Assistido (n=764)	Controlado (n=764)	SMD	Valor-p	Assistido (n=39)	Controlado (n=39)	SMD	Valor-p
Percentual de atividade espontânea	100,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	---	< 0,001	100,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	---	< 0,001
Primeiro dia de ventilação								
Volume corrente, mL/kg PBW	9,2 ± 1,7	9,0 ± 1,6	0,124	0,044	7,8 ± 1,1	7,6 ± 1,6	0,093	0,683
PEEP, cmH ₂ O	6,6 ± 2,2	7,1 ± 2,5	0,219	< 0,001	6,5 ± 2,5	7,0 ± 2,9	0,188	0,411
Pressão de pico, cmH ₂ O	25,4 ± 5,7	27,7 ± 5,9	0,405	< 0,001	23,3 ± 6,4	28,1 ± 8,5	0,638	0,010
<i>Driving pressure</i> , cmH ₂ O*	14,2 ± 3,9	14,7 ± 3,8	0,105	0,041	12,6 ± 4,3	16,0 ± 4,2	0,790	0,005
Frequência respiratória, rpm	21,3 ± 4,9	19,3 ± 3,8	0,463	< 0,001	18,4 ± 4,6	23,4 ± 6,2	0,900	< 0,001
<i>Mechanical power</i> , J/min	26,0 ± 11,3	24,9 ± 10,2	0,105	0,042	16,7 ± 6,9	22,2 ± 8,2	0,732	0,015
Volume minuto, L/min	12,7 ± 3,5	11,3 ± 3,0	0,430	< 0,001	9,1 ± 3,0	10,8 ± 2,6	0,603	0,010
FiO ₂ , %	56,5 ± 12,3	57,6 ± 12,7	0,086	0,093	56,0 ± 16,3	65,4 ± 17,9	0,550	0,018
Segundo dia de ventilação								
Volume corrente, mL/kg PBW	9,0 ± 1,6	8,8 ± 1,5	0,125	0,042	7,7 ± 1,2	7,4 ± 1,7	0,239	0,294
PEEP, cmH ₂ O	7,0 ± 3,0	7,5 ± 3,2	0,148	0,004	6,5 ± 2,3	7,6 ± 3,1	0,393	0,088
Pressão de Pico, cmH ₂ O	25,2 ± 5,9	27,4 ± 5,8	0,378	< 0,001	21,8 ± 5,6	27,8 ± 6,5	0,981	< 0,001
<i>Driving pressure</i> , cmH ₂ O*	13,9 ± 4,0	14,3 ± 3,7	0,107	0,036	12,6 ± 4,3	15,2 ± 4,5	0,591	0,035
Frequência respiratória, rpm	20,4 ± 4,7	18,6 ± 4,3	0,397	< 0,001	19,0 ± 4,7	23,6 ± 6,0	0,847	< 0,001
<i>Mechanical power</i> , J/min	23,3 ± 9,3	22,4 ± 8,4	0,098	0,055	16,4 ± 7,8	22,0 ± 7,3	0,742	0,013
Volume minuto, L/min	11,8 ± 3,1	10,6 ± 2,8	0,415	< 0,001	9,5 ± 3,2	10,6 ± 2,5	0,409	0,075
FiO ₂ , %	47,9 ± 10,2	48,3 ± 10,6	0,034	0,506	42,0 ± 12,0	50,6 ± 19,0	0,543	0,019

Dados foram expressos em média ± desvio padrão. * Pareamento considerou: idade, gênero, peso, diagnóstico inicial, escore de comorbidade Elixhauser (apenas no MIMIC-III), uso de vasopressor no primeiro dia, limitação de suporte terapêutico, SAPS II (apenas no MIMIC-III), APACHE IV (apenas no eICU), OASIS, SOFA no primeiro dia, frequência cardíaca no primeiro e segundo dia, pressão arterial no primeiro e segundo dia, e relação SpO₂/FiO₂ no primeiro e segundo dia. PEEP: pressão positiva ao final da expiração; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; PBW: peso predito; rpm: respirações por minuto. *: calculada quando a pressão de platô esteve disponível e considerado como pressão de platô – PEEP. **: calculada quando a pressão de platô esteve disponível como: 0,098*volume corrente*frequência respiratória *(pressão de pico – *driving pressure*/2); MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Tabela 15. Sinais vitais e exames laboratoriais após pareamento em assistido ou controlado

Parâmetros ventilatórios	MIMIC-III				eICU			
	Assistido (n=764)	Controlado (n=764)	SMD	Valor-p	Assistido (n=39)	Controlado (n=39)	SMD	Valor-p
Primeiro dia de ventilação								
SAS	3,0 ± 0,7	2,8 ± 0,8	0,195	0,001	---	---	---	---
Frequência cardíaca, bpm	91,4 ± 15,5	91,5 ± 15,2	0,007	0,885	90,6 ± 17,4	95,3 ± 17,0	0,270	0,237
Pressão arterial médica, mmHg	82,5 ± 13,3	82,4 ± 12,7	0,006	0,910	83,7 ± 13,8	80,5 ± 10,2	0,260	0,255
SpO ₂ , %	95,6 ± 3,5	95,7 ± 3,8	0,026	0,606	94,0 ± 4,0	95,3 ± 3,0	0,392	0,088
Temperatura, °C	37,2 ± 0,7	36,9 ± 0,7	0,304	< 0,001	36,8 ± 0,9	37,0 ± 0,9	0,241	0,291
pH	7,38 ± 0,07	7,36 ± 0,07	0,272	< 0,001	7,36 ± 0,09	7,28 ± 0,09	0,846	0,002
PaO ₂ /FiO ₂	289,4 ± 124,6	296,1 ± 125,8	0,054	0,299	256,0 ± 140,9	223,3 ± 112,7	0,256	0,292
SpO ₂ /FiO ₂	184,3 ± 37,4	181,9 ± 37,8	0,064	0,211	197,7 ± 60,2	176,8 ± 59,3	0,349	0,128
PaCO ₂ , mmHg	39,6 ± 8,5	41,3 ± 8,7	0,192	< 0,001	40,1 ± 10,7	49,4 ± 14,0	0,746	0,003
Segundo dia de ventilação								
SAS	3,1 ± 0,8	2,9 ± 0,9	0,248	< 0,001	---	---	---	---
Frequência cardíaca, bpm	89,3 ± 14,7	89,6 ± 14,8	0,021	0,687	87,9 ± 16,3	88,3 ± 13,5	0,027	0,907
Pressão arterial médica, mmHg	82,1 ± 11,4	82,2 ± 11,1	0,010	0,843	79,2 ± 11,3	78,0 ± 9,6	0,117	0,606
SpO ₂ , %	96,4 ± 2,8	96,5 ± 3,0	0,012	0,813	95,5 ± 2,9	96,3 ± 2,1	0,321	0,161
Temperatura, °C	37,3 ± 0,6	37,2 ± 0,6	0,205	< 0,001	36,9 ± 0,5	36,9 ± 1,0	0,070	0,757
pH	7,40 ± 0,06	7,39 ± 0,06	0,047	0,371	7,41 ± 0,07	7,37 ± 0,08	0,439	0,116
PaO ₂ /FiO ₂	258,1 ± 89,3	261,0 ± 89,8	0,033	0,539	218,1 ± 87,0	208,2 ± 90,6	0,112	0,674
SpO ₂ /FiO ₂	211,5 ± 40,8	210,7 ± 41,0	0,020	0,698	246,9 ± 56,5	222,4 ± 79,8	0,355	0,121
PaCO ₂ , mmHg	39,0 ± 8,0	39,7 ± 7,5	0,079	0,135	37,9 ± 6,4	41,2 ± 9,5	0,404	0,142

Dados expressos em média ± desvio padrão. O pareamento considerou: idade, gênero, peso, diagnóstico inicial, escore de comorbidade Elixhauser (apenas no MIMIC-III), uso de vasopressor no primeiro dia, limitação de suporte terapêutico, SAPS II (apenas no MIMIC-III), APACHE IV (apenas no eICU), OASIS, SOFA no primeiro dia, frequência cardíaca no primeiro e segundo dia, pressão arterial no primeiro e segundo dia, e relação SpO₂/FiO₂ no primeiro e segundo dia. SAS: escala de sedação e agitação; SpO₂: oximetria de pulso; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; SMD: diferença média padronizada; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Figura 15. Procedimento de pareamento pelo escore de propensão balanceado por covariáveis no banco de dados MIMIC-III

Figura 16. Procedimento de pareamento pelo escore de propensão balanceado por covariáveis no bando de dados eICU

Tabela 16. Desfechos primários e secundários após pareamento em assistido ou controlado

Desfechos	MIMIC-III				eICU			
	Assistido (n=764)	Controlado (n=764)	Estimativa ajustada (IC 95%)	Valor-p	Assistido (n=39)	Controlado (n=39)	Estimativa ajustada (IC 95%)	Valor-p
Dias livres de ventilação em 28 dias	14,9 ± 10,6	15,0 ± 10,3	-0,07 (-1,12 a 0,97) ^a	0,888	15,0 ± 10,9	18,5 ± 9,3	-3,49 (-8,07 a 1,08) ^a	0,132
Mediana (IQR)	20 (0 – 24)	19 (0 – 24)			20 (0 – 24)	23 (18 – 24)		
Duração da ventilação mecânica*, dias	7,3 ± 6,5	7,7 ± 6,5	-0,45 (-1,21 a 0,30) ^a	0,235	6,3 ± 4,9	6,5 ± 6,8	-0,17 (-3,20 a 2,86) ^a	0,911
Mortalidade em UTI	185 (24,2)	175 (22,9)	1,04 (0,92 a 1,16) ^b	0,546	9 (23,1)	6 (15,4)	1,26 (0,77 a 2,05) ^b	0,388
Mortalidade hospitalar	221 (28,9)	209 (27,4)	1,04 (0,93 a 1,16) ^b	0,494	12 (30,8)	6 (15,4)	1,48 (0,96 a 2,27) ^b	0,106
Mortalidade do dia 30	210 (27,5)	203 (26,6)	1,02 (0,91 a 1,14) ^b	0,686	12 (30,8)	6 (15,4)	1,48 (0,96 a 2,27) ^b	0,106
Tempo de internação em UTI	12,9 ± 10,5	13,05 ± 10,6	-0,12 (-1,18 a 0,92) ^a	0,810	8,5 ± 5,0	10,5 ± 10,0	-1,96 (-5,54 a 1,61) ^a	0,276
Tempo de internação hospitalar	20,1 ± 17,5	19,1 ± 14,6	1,01 (-0,60 a 2,63) ^a	0,219	12,1 ± 6,9	14,5 ± 10,0	-2,42 (-6,31 a 1,47) ^a	0,219

Dados expressos em média ± desvio padrão ou N (%). O pareamento considerou: idade, gênero, peso, diagnóstico inicial, escore de comorbidade Elixhauser (apenas no MIMIC-III), uso de vasopressor no primeiro dia, limitação de suporte terapêutico, SAPS II (apenas no MIMIC-III), APACHE IV (apenas no eICU), OASIS, SOFA no primeiro dia, frequência cardíaca no primeiro e segundo dia, pressão arterial no primeiro e segundo dia, e relação SpO₂/FiO₂ no primeiro e segundo dia. ^a: A estimativa de efeito é a diferença média. ^b: A estimativa de efeito é o risco relativo. *: em sobreviventes. UTI: unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; MIMIC-III: banco de dados do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Medical Information Mart for Intensive Care); eICU: banco de dados Collaborative Research Database.

Figura 17. Dias livre de ventilação mecânica em 28 dias nos grupos estudados antes e após o pareamento e nos bancos de dados MIMIC-III e eICU

5 DISCUSSÃO

No presente estudo foi demonstrado que: 1) o uso de ventilação assistida nas primeiras 48 horas de ventilação mecânica variou amplamente nos bancos de dados estudadas, com o banco mais recente (eICU) apresentando um maior número de pacientes recebendo mais ventilação assistida no período estudado; 2) apesar de uma tendência a um V_T ligeiramente maior em pacientes com mais atividade assistida, esse grupo foi ventilado com um nível marcadamente menor de P_{Pico} , $P_{Platô}$ e *driving pressure*; 3) o uso de mais atividade assistida nas primeiras 48 horas foi associado a uma melhor oxigenação, avaliada pela relação SpO_2/FiO_2 ; 4) também, um percentual maior de atividade assistida nas primeiras 48 horas foi associado a um maior número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias após o ajuste para vários fatores prognósticos, mas apenas no conjunto de dados mais recentes do eICU; 5) após o pareamento por CBPS, nenhuma diferença nos desfechos foi encontrada de acordo com a presença de atividade assistida nas primeiras 48 horas de ventilação.

Os pontos fortes dessa análise são que os bancos de dados MIMIC-III e eICU contêm dados abrangentes e de alta qualidade durante todo o curso hospitalar de um grande grupo de pacientes de UTIs bem definidas e caracterizados em 59 hospitais diferentes dos EUA, com diferentes práticas ventilatórias e de diferentes períodos, abrangendo desde 2001 até 2015. Além disso, a análise aproveita a disponibilidade de sinais vitais com registro de tempo, resultados laboratoriais e variáveis ventilatórias para construir modelos que incorporam as características dinâmicas da ventilação invasiva. Este é o primeiro estudo clínico abordando a ventilação assistida em pacientes sem SDRA com esse nível de resolução e granularidade dos dados. Em vez de definir o tipo de ventilação de acordo com uma avaliação única diária dos parâmetros de ventilação, como na maioria dos estudos, na presente investigação o tipo de ventilação recebida foi definida a cada seis horas, aumentando o poder dos achados. Ainda, o critério de inclusão de intervalo de tempo de 48 horas garantiu que todos os pacientes foram expostos a ventilação invasiva por um período de tempo suficiente.

Nossos resultados foram similares a um estudo recente em pacientes com SDRA,⁽¹⁵⁾ onde pacientes com presença de atividade espontânea tiveram mais dias livres de ventilação mecânica e alta da UTI mais precoce quando

comparados a pacientes com ventilação mecânica controlada. Ainda, neste mesmo estudo, o V_T também foi maior no grupo com atividade espontânea, apesar da P_{pico} , da *driving pressure* e da $P_{\text{platô}}$ também terem sido menores quando comparados com o grupo ventilação mecânica controlada, achados semelhantes ao do presente estudo.

No presente estudo os resultados foram diferentes de acordo com as bases de dados estudadas, o que pode ser explicado por diferenças marcantes entre a prática ventilatória dos pacientes incluídos em cada uma delas. Primeiro, esta diferença pode ser explicada pelo período de inclusão dos pacientes, sendo este muito mais recente na base do eICU e, desta forma, um maior entendimento sobre os riscos da ventilação mecânica e do potencial benéfico da estratégia protetora já era conhecido. Nesta base de dados, os parâmetros ventilatórios se adequaram mais com parâmetros de ventilação protetora, mesmo nos pacientes em ventilação assistida, conforme caracterizado por um menor V_T , menor P_{pico} e menor *mechanical power*. No MIMIC-III, por sua vez, todos os pacientes foram expostos a uma ventilação mecânica com maior potencial lesivo, podendo ter diluído o potencial impacto benéfico da estratégia com ventilação assistida, uma vez que a ventilação protetora tem associação com melhores desfechos mesmo nos pacientes sem SDRA.⁽⁴²⁾

Embora não tenha sido possível determinar a modalidade ventilatória, através da diferença da FR ajustada e total, pudemos determinar presença de atividade assistida, caracterizada pela presença de *drive* respiratório, sendo este capaz de disparar o ventilador e deflagrar novos ciclos respiratórios. E essa manutenção da atividade muscular diafragmática é capaz de gerar menos comprometimento pulmonar e diafragmático, mesmo em modalidades assistidas.⁽⁵⁴⁾

5.1 Limitações

A natureza retrospectiva observacional do estudo deve ser levada em consideração ao considerar os achados. O confundimento residual também pode afetar os achados, embora tenhamos tentado minimizar isso através de vários ajustes e modelos. Além disso, tentamos minimizar a interação ou a modificação do efeito limitando nossa análise à primeira internação do paciente na UTI e excluímos pacientes que realizaram uma traqueostomia ou que haviam sido submetidos a um procedimento de traqueostomia durante as primeiras 72 horas de internação na UTI. Foram

considerados apenas os pacientes que receberam ventilação invasiva por pelo menos 48 horas, com o objetivo de selecionar pacientes mais graves e também aqueles pacientes que haviam sido expostos à exposição primária de interesse por um período de tempo suficiente. No entanto, os presentes achados não podem ser traduzidos para pacientes que foram extubados ou morreram antes das primeiras 48 horas. Além disso, devido à limitação nos conjuntos de dados, não coletamos os modos ventilatórios. Por fim, a FR total foi comparada com a FR ajustada para determinar se os pacientes tinham *drive* respiratório, o que foi classificado como atividade assistida. No entanto, por não ter sido utilizado monitorização de pressão esofágica, alguns pacientes podem ter apresentado esforço muscular mas em nível insuficiente para disparar o ventilador.

6 CONCLUSÕES

1. Os pacientes com maior percentual de tempo com atividade assistida nas primeiras 48 horas de ventilação mecânica foram ventilados com menor P_{pico} , $P_{\text{platô}}$ e *driving pressure*, sendo esse percentual associado a um maior número de dias livres de ventilação mecânica após o ajuste para vários fatores de prognóstico, mas apenas no conjunto de dados mais recentes do eICU;

2. Após o pareamento pelo CBPS, os resultados clínicos foram semelhantes entre os grupos em ambas as bases de dados e independentemente do percentual de atividade assistida no período.

7 ANEXOS

Anexo 1. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da ventilação controlada e espontânea em pacientes sem Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Pesquisador: Ary Serpa Neto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79373317.1.0000.0071

Instituição Proponente: SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.353.827

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO: A ventilação mecânica invasiva (VM) é uma intervenção comumente utilizada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), principalmente em pacientes com insuficiência respiratória aguda. Diversos estudos foram realizados para avaliar seus efeitos no desfecho clínico dos pacientes ventilados, sendo evidenciada direta associação entre altos volumes correntes e lesão pulmonar induzida pela VM (VILI). O uso de modalidades controladas pode ser benéfico por otimizar a estratégia protetora de ventilação mecânica e facilitar a manutenção de baixos volumes correntes, porém, pode favorecer a disfunção diafragmática induzida pela VM (VIDD) e prolongar o tempo de VM. A modalidade espontânea promove a manutenção da atividade diafragmática, potencialmente reduzindo a perda de força dessa musculatura, entretanto, de forma geral é mais difícil controlar o volume corrente em cada ciclo respiratório. **OBJETIVO:** Comparar o número de dias livres de ventilação mecânica no dia 28 em pacientes sem Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ventilados de forma espontânea ou de forma controlada. **MÉTODOS:** Será realizado um estudo retrospectivo com análise de um banco de dados prospectivo hospedado pelo Laboratório de Fisiologia Computacional no Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) que contém dados de mais de 50.000 pacientes. Serão utilizados os seguintes critérios de inclusão: idade 16 anos, pacientes recebendo ventilação mecânica por 48 horas consecutivas, que estejam na sua primeira internação na UTI e hospitalar. Serão utilizados os seguintes critérios de exclusão:

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP

Continuação do Parecer: 2.353.827

diagnóstico de SDRA nas primeiras 48 horas de ventilação; pacientes recebendo ventilação mecânica invasiva através de uma cânula de traqueostomia em qualquer momento durante as primeiras 48 horas de ventilação e pacientes que possuam conjunto de dados incompletos ou sem aferições confiáveis de variáveis ventilatórias.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar o número de dias livres de ventilação mecânica no dia 28 em pacientes ventilados de forma assistida ou de forma controlada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Mínimos. A perda de confidencialidade é um risco possível mas improvável, uma vez que todos os dados já estão de-identificados no banco de dados.

Benefícios:

A identificação da melhor forma de ventilação neste grupo de pacientes é imperativa para o melhor tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto ancorado em um grande banco de dados do MIT, onde estão dados de pacientes que fizeram ventilação controlada e ventilação espontânea em pacientes sem a síndrome do desconforto respiratório agudo. A hipótese de trabalho é que a ventilação assistida espontânea leva a melhores resultados clínicos com menos tempo de ventilação assistida, menos sedação e preservação da força respiratória pós ventilação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com a solicitação de isenção de TCLE.

Recomendações:

É atribuição do CEP “acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa”. Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP Einstein os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Segundo a Resolução CNS 466/2012 o pesquisador responsável deve prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

**HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP**

Continuação do Parecer: 2.353.827

participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, os seguintes itens foram Aprovados:

- 1-Projeto de Pesquisa - Versão 2017;
- 2-Isenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Considerações Finais a critério do CEP:

DOCUMENTAÇÃO APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REGIME AD-REFERENDUM.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Pesquisadores	TermoResponsabilidadePesquisador.pdf	27/10/2017 08:12:01	LETICIA FONSECA DA COSTA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1021642.pdf	26/10/2017 21:59:29		Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	26/10/2017 21:59:18	Ary Serpa Neto	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	26/10/2017 21:59:03	Ary Serpa Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Isencao_TCLE.pdf	26/10/2017 21:57:57	Ary Serpa Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Espontaneo.pdf	26/10/2017 21:57:47	Ary Serpa Neto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	26/10/2017 21:57:20	Ary Serpa Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP

Continuação do Parecer: 2.353.827

SAO PAULO, 27 de Outubro de 2017

Assinado por:
Fabio Pires de Souza Santos
(Coordenador)

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

8 REFERÊNCIAS

1. Serpa Neto A, Barbas CS, Simonis FD, Artigas-Raventós A, Canet J, Determann RM, et al.; PROVENT; PROVE Network investigators. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PROVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):882–93.
2. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1817–24.
3. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):950–7.
4. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):294–323.
5. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al.; PROtective Ventilation Network Investigators. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and individual patient data analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2155–63.
6. Fuller BM, Mohr NM, Drewry AM, Carpenter CR. Lower tidal volume at initiation of mechanical ventilation may reduce progression to acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Crit Care*. 2013;17(1):R11.
7. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126–36.
8. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1327–35.
9. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al.; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788–800.
10. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Von Spiegel T, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):43–9.
11. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al.; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1306–16.
12. Morandi A, Jackson JC, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(1):43–58.
13. Futier E, Constantin JM, Combaret L, Mosoni L, Roszyk L, Sapin V, et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care*. 2008;12(5):R116.

14. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):364–71.
15. van Haren F, Pham T, Brochard L, Bellani G, Laffey J, Dres M, et al.; Large observational study to UNderstand the Global impact of Severe Acute respiratory FailurE (LUNG SAFE) Investigators. Spontaneous breathing in early acute respiratory distress syndrome: insights from the large observational study to UNderstand the global impact of severe acute respiratory FailurE study. *Crit Care Med*. 2019;47(2):229–38.
16. Azevedo LC, Taniguchi LU, Ladeira JP, editores. *Medicina intensiva: abordagem prática*. Barueri: Manole; 2013.
17. Carvalho CR, Toufen Junior C, Franca SA. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. *J Bras Pneumol*. 2007;33(Suppl 2):S54-60.
18. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(1 Suppl):9S–15S.
19. Serpa Neto A, Nagtzaam L, Schultz MJ. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(1):25–32.
20. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld, et al.. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55.
21. Baker AB. Artificial respiration, the history of an idea. *Med Hist*. 1971;15(4):336–51.
22. MacKlin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine (Baltimore)*. 1944;23(4):281–358.
23. Bouhuys A. Physiology and musical instruments. *Nature*. 1969;221(5187):1199–204.
24. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(5):1159–64.
25. Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Roelofs JJ, Juffermans NP, Schultz MJ. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice. *Crit Care*. 2009;13(1):R1.
26. Suter PM. MV causes lung inflammation and systemic immune depression. A balance of fire and ice. *Intensive Care Med*. 2002;28(4):383–5.
27. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1721–5.
28. Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(1):19–25.
29. Jung B, Constantin JM, Rossel N, Le Goff C, Sebbane M, Coisel Y, et al. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an in vivo and in vitro study. *Anesthesiology*. 2010;112(6):1435–43.

30. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92(5):1851–8.
31. Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92(6):2585–95.
32. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest*. 2007;131(5):1541–9.
33. Gama de Abreu M, Güldner A, Pelosi P. Spontaneous breathing activity in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(2):148–55.
34. Yoshida T, Rinka H, Kaji A, Yoshimoto A, Arimoto H, Miyaichi T, et al. The impact of spontaneous ventilation on distribution of lung aeration in patients with acute respiratory distress syndrome: airway pressure release ventilation versus pressure support ventilation. *Anesth Analg*. 2009;109(6):1892–900.
35. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(2):513–21.
36. Räsänen J, Downs JB, Stock MC. Cardiovascular effects of conventional positive pressure ventilation and airway pressure release ventilation. *Chest*. 1988;93(5):911–5.
37. Hering R, Wrigge H, Vorwerk R, Brensing KA, Schröder S, Zinserling J, et al. The effects of prone positioning on intraabdominal pressure and cardiovascular and renal function in patients with acute lung injury. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1226–31.
38. Kreyer S, Putensen C, Berg A, Soehle M, Muders T, Wrigge H, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on cerebral and spinal cord perfusion in experimental acute lung injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(4):323–9.
39. Lipshutz AK, Gropper MA. Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2013;118(1):202–15.
40. Chambers MA, Moylan JS, Reid MB. Physical inactivity and muscle weakness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2009;37(10 Suppl):S337–46.
41. Puthuchery Z, Harridge S, Hart N. Skeletal muscle dysfunction in critical care: wasting, weakness, and rehabilitation strategies. *Crit Care Med*. 2010;38(10 Suppl):S676–82.
42. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci MO, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(16):1651–9.
43. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8.
44. Serpa Neto A, Pereira VG, Espósito DC, Damasceno MC, Schultz MJ. Neuromuscular blocking agents in patients with acute respiratory distress syndrome: a summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):33–40.
45. Johnson AE, Pollard TJ, Shen L, Lehman LW, Feng M, Ghassemi M, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Sci Data*. 2016;3(1):160035.

46. Pollard TJ, Johnson AE, Raffa JD, Celi LA, Mark RG, Badawi O. The eICU Collaborative Research Database, a freely available multi-center database for critical care research. *Sci Data*. 2018;5(1):180178.
47. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al.; ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
48. Johnson AE, Kramer A, Clifton GD. Data preprocessing and mortality prediction: the Physionet/CinC 2012 challenge revisited. *Comput Cardiol*. 2014;41:157-60.
49. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8.
50. Yehya N, Harhay MO, Curley MA, Schoenfeld DA, Reeder RW. Re-appraisal of ventilator-free days in critical care research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;rccm.2010-2050CP.
51. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
52. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–63.
53. Imai K, Ratkovic M. Covariate balancing propensity score. *J R Stat Soc B*. 2014;76(1):243–63.
54. Putensen C, Wrigge H. Clinical review: biphasic positive airway pressure and airway pressure release ventilation. *Crit Care*. 2004;8(6):492–7.

Abstract

Introduction: Invasive mechanical ventilation is a common intervention performed in the intensive care unit. The poor adjustment of ventilatory parameters is related to mechanical ventilation-induced lung injury and mechanical ventilation-induced diaphragmatic injury. The lung-protective strategy of mechanical ventilation, mainly using low tidal volume, is considered one of the most effective measures to prevent ventilation-induced lung injury. However, to maintain a lower tidal volume, the use of controlled mode of mechanical ventilation is often necessary. This type of modality is associated with higher development of mechanical ventilation-induced diaphragmatic injury. **Purpose:** To compare number of days free of mechanical ventilation at 28 days among adult patients without acute respiratory distress syndrome ventilated either with mainly assisted or partially assisted ventilation within the first 48 hours of mechanical ventilation. **Methods:** This was a retrospective study including data from the MIMIC-III and the eICU databases. Inclusion criteria were patients aged ≥ 16 years and who were receiving invasive mechanical ventilation for at least 48 consecutive hours. Primary outcome was days free of mechanical ventilation at 28 days. The primary exposure was the percentage of mechanical ventilation time within the first 48 hours in assisted ventilation, continuously evaluated and also dichotomized in “mainly assisted” (when the percentage of time with assisted activity within the first 48 hours of ventilation was $\geq 50\%$) and the “partially assisted” (percentage of time in mechanical ventilation $< 50\%$). **Results:** In the end of the study, 2,755 patients were included in MIMIC-III (1,686 in the mainly assisted group and 1,069 in the partially assisted group) and 3,461 in the eICU (3,147 in the mainly assisted group and 314 in the partially assisted group). Ventilation practice was marked different between the two database studied including patients from the eICU who received more often the protective ventilation. Both databases showed difference in the cumulative frequency distribution of tidal volume, peak pressure, plateau and driving pressure between groups. There was a higher percentage of patients in the mainly assisted group receiving higher tidal volumes, but with lower peak pressure, plateau and driving pressure. After adjusting for covariates, a higher percentage of time in assisted ventilation within the first 48 hours was associated with a greater number of free days of mechanical ventilation at 28 days in the eICU (β -coefficient, 0.65 [95% CI, 0.13 to 1.17]; $p=0.015$) but there was no association in

MIMIC-III (β -coefficient, -0.40 [95% CI, -1.34 to 0.54], $p=0.403$). **Conclusions:** A higher percentage of time in assisted ventilation within the first 48 hours was associated with a greater number of days free of mechanical ventilation at 28 days in the eICU database but not in MIMIC-III dataset.

Keywords: Respiration, artificial; Ventilator weaning; Hospital mortality; Respiratory distress syndrome, adult