

Ventilação Protetora com Nível Elevado versus Baixo de PEEP Durante Anestesia Geral para Cirurgia em Pacientes Obesos – O Trial Randomizado Controlado PROBESE

PROTOCOLO DE PESQUISA

M. Gama de Abreu¹, T. Bluth¹, H. Wrigge², A. Serpa Neto³, S.N.T. Hemmes⁴, P. Severgnini⁵, G. Cinnella⁶, S. Jaber⁷, J. Canet⁸, M. Hiesmayr⁹, K. Markstaller¹⁰, J.P. Mulier¹¹, L. de Baerdemaeker¹², J. Sprung¹³, M.F. Vidal Melo¹⁴, J. Laffey¹⁵, G. Hedenstierna¹⁶, I. Matot¹⁷, R. Pearse¹⁸, C. Putensen¹⁹, I. Bobek²⁰, R. Rossaint²¹, M.W. Hollmann⁴, J. Schmitt¹, M.J. Schultz⁴ and P. Pelosi²² for the PROBESE Investigators

University Hospital Dresden, Germany

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine

University of Leipzig, Germany

²Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine

Hospital Israelita Albert Einstein, Brazil

³Dept. of Critical Care Medicine

Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

⁴Department of Intensive Care & Laboratory of Experimental Intensive Care and Anesthesiology

University of Insubria, Varese, Italy

⁵Department of Environment, Health and Safety

University of Foggia, Italy

⁶Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine

Saint Eloi University Hospital, Montpellier, France

⁷Department of Critical Care Medicine and Anesthesiology (SAR B)

Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, Barcelona, Spain:

⁸Department of Anesthesiology

Medical University, Vienna, Austria

⁹Division Cardiac-, Thoracic-, Vascular Anesthesia and Intensive Care

¹⁰Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine

AZ Sint Jan Brugge-Oostende AV, Belgium

¹¹Department of Anesthesiology

Ghent University Hospital, Belgium

¹²Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine

Mayo Clinic, USA

- ¹³Department of Anesthesiology
Massachusetts General Hospital, Harvard University, USA
- ¹⁴Department of Anesthesiology and Critical Care
Saint Michael's Hospital, University of Toronto, Canada
- ¹⁵Department of Anesthesiology and Critical Care
University Hospital, Uppsala, Sweden:
- ¹⁶Department of Medical Sciences, Section of Clinical Physiology
Tel Aviv Medical Center, Israel
- ¹⁷Department of Anesthesiology and Critical Care
Queen Mary University of London, UK
- ¹⁸Barts and The London School of Medicine and Dentistry
University of Bonn, Germany
- ¹⁹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine
Semmelweis Egyetem, Hungary
- ²⁰Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika
University of Aachen, Germany
- ²¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine
University of Genoa, Genoa, Italy
- ²²Dept. of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics

Correspondência:

Marcelo Gama de Abreu, MSc MD PhD DESA
Investigador Principal
Hospital Universitário de Dresden
Departamento de Anestesiologia e Terapia Intensiva
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Alemanha
E-mail: mgabreu@uniklinikum-dresden.de

ÍNDICE

1. LISTA DE ABREVIACÕES E DEFINIÇÕES RELEVANTES ..	Erro! Indicador não definido.
2. RESUMO.....	Erro! Indicador não definido.
3. INTRODUÇÃO E RACIONAL.....	7
3.1 Complicações pulmonares pós-operatórias	Erro! Indicador não definido.
3.2 Lesão pulmonar associada ao ventilador	Erro! Indicador não definido.
3.3 Complicações pulmonares pós-operatórias e ventilação mecânica.....	Erro! Indicador não definido.
3.4 Ventilação mecânica em pacientes obesos	7
4. OBJETIVOS E HIPÓTESE	Erro! Indicador não definido.
4.1 Objetivo	9
4.2 Hipótese.....	9
5. DESENHO DO ESTUDO.....	Erro! Indicador não definido.
6. POPULAÇÃO DE ESTUDO	Erro! Indicador não definido.
6.1 População (base)	11
6.2 Critério de inclusão.....	Erro! Indicador não definido.
6.3 Critério de exclusão.....	Erro! Indicador não definido.
6.4 Cálculo do tamanho amostral.....	Erro! Indicador não definido.
6.5 Análise interina	Erro! Indicador não definido.
7. MÉTODOS.....	14
7.1 Desfechos do estudo.....	14
7.1.1 Desfecho primário	14
7.1.2 Desfecho secundário.....	14
7.1.3 Outros desfechos	14
7.2 Procedimentos.....	14
7.2.1 Randomização	14
7.2.2 Ventilação mecânica e manobras de recrutamento.....	15
7.2.3 Procedimentos padrão.....	17
7.2.4 Dados a serem coletados.....	18
7.2.5 Análises de sangue e urina a serem coletadas	23
8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
8.1 Estatística descritiva	24
8.2 Análise	24
8.3 Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança (DSMB).....	24
9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	26
9.1 Regulamentação.....	26
10. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS E PUBLICAÇÃO.....	27
10.1 Armazenamento dos dados e documentos.....	27
11. REFERÊNCIAS	28
12. APÊNDICES.....	30

1. LISTA DE ABREVIÇÕES E DEFINIÇÕES RELEVANTES

EA	Evento Adverso
RA	Reação Adversa
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
IMC	Índice de Massa Corpórea
AC	Autoridade Competente
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
UE	União Européia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VNI	Ventilação Não-Invasiva
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
PEEP	Pressão Positiva ao Final da Expiração
CPP	Complicações Pulmonares Pós-Operatória
VALI	<i>Ventilator-associated lung injury</i>

2. RESUMO

Racional

A insuficiência respiratória aguda no período pós-operatório, especialmente após a cirurgia sob anestesia geral, contribui para a morbidade e mortalidade de pacientes cirúrgicos. Anestesiologistas utilizam a pressão positiva ao final da expiração (PEEP), com ou sem manobras de recrutamento, com objetivo de melhorar a oxigenação e proteger o paciente das complicações pulmonares pós-operatórias (CPP). Além disso, em pacientes obesos, os anestesiologistas tendem a usar PEEP mais elevado do que em pacientes não-obesos. Embora seja incerto se uma estratégia que utiliza níveis mais elevados de PEEP com manobras de recrutamento verdadeiramente impede as CPPs, o uso de níveis mais elevados de PEEP com manobras de recrutamento poderia comprometer a hemodinâmica no intra-operatório.

Objetivos

Comparar uma estratégia de ventilação utilizando níveis elevados de PEEP com manobras de recrutamento a uma utilizando níveis baixos de PEEP sem manobra de recrutamento em pacientes obesos com risco intermediário-a-alto para CPPs.

Hipóteses

Uma estratégia de ventilação intra-operatória utilizando níveis elevados de PEEP com manobras de recrutamento comparado a uma utilizando níveis baixos de PEEP sem manobra de recrutamento previne as CPPs em pacientes obesos com risco intermediário-a-alto para CPP.

Desenho do estudo

Estudo randomizado controlado multicêntrico internacional.

População de estudo

Pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) com risco intermediário-a-alto para CPPs submetidos à cirurgia sob anestesia geral.

Desfechos do estudo

O desfecho primário é a proporção de pacientes com CPPs. Os desfechos secundários incluem complicações intra-operatórias, necessidade de suporte ventilatório no pós-operatório (ventilação invasiva e/ou não invasiva), necessidade de admissão não esperada a UTI ou readmissão a UTI, número de dias livre de hospital e mortalidade no dia 90.

Natureza e extensão dos riscos associados com a participação

No período intra-operatório, o paciente não vai sentir qualquer desconforto devido a anestesia geral. No entanto, a hipotensão pode ocorrer no grupo utilizando PEEP mais elevado, a qual irá ser tratada com infusão de volume ou droga vasoativa. Se a hipótese se revelar verdadeira, os pacientes no grupo de PEEP mais elevada poderão se beneficiar de uma menor incidência de CPP. As amostras de sangue serão coletadas por meio de um cateter intravenoso existente ou através de nova punção venosa, porém, sempre em combinação com a coleta de sangue para exames de rotina; a quantidade adicional de amostras de sangue pode ser considerada mínima. As amostras somente serão utilizadas neste projeto de pesquisa e não serão comercializadas em hipótese alguma. Caso o paciente não autorize que este procedimento seja realizado ele não poderá participar deste projeto.

2. INTRODUÇÃO E RACIONALIDADE

2.1 Complicações pulmonares pós-operatórias

As complicações pulmonares pós-operatórias, especialmente a insuficiência respiratória aguda, contribui para maior morbidade e mortalidade de pacientes cirúrgicos.^{1,2} Um score de ARISCAT ≥ 26 está associado com um risco intermediário-a-alto para complicações pulmonares pós-operatórias (CPPs) independente do IMC.³

2.2 Lesão pulmonar associada ao ventilador

Mesmo a ventilação mecânica sendo uma estratégia indispensável em pacientes com insuficiência respiratória aguda e frequentemente necessária durante a anestesia geral, estudos experimentais⁴⁻⁶ e clínicos⁷⁻⁹ mostram que a ventilação mecânica tem o potencial de agravar ou até mesmo iniciar lesão pulmonar (conhecido como lesão pulmonar associada ao ventilador, VALI). A re-abertura e o colapso repetitivo de unidades pulmonares (atelectrauma) e a hiperdistensão (volutrauma) são possíveis mecanismos responsáveis pela VALI.¹⁰⁻¹² O uso da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) pode minimizar o atelectrauma, e o uso de volumes corrente menores é responsável por reduzir o volutrauma. Uma meta-análise mostrou que o uso de volumes corrente mais baixos está associado a melhores desfechos em pacientes sem lesão pulmonar.¹³ Este estudo incluiu pacientes submetidos a ventilação mecânica para anestesia geral, bem como pacientes graves que necessitaram de ventilação mecânica mais prolongada. Notavelmente, uma meta-análise mais recente demonstrou redução no desenvolvimento de lesão pulmonar, infecção pulmonar e atelectasia em pacientes que receberam ventilação mecânica intra-operatória com volumes corrente mais baixos e níveis mais elevados de PEEP.¹⁴

2.3 Complicações pulmonares pós-operatórias e ventilação mecânica

A ventilação mecânica é frequentemente necessária em pacientes submetidos a cirurgia. Foi demonstrado que uma estratégia de ventilação intra-operatória com menor volume corrente e uso de PEEP pode melhorar a função pulmonar no pós-operatório¹⁵ e até mesmo os desfechos clínicos¹⁶ em pacientes submetidos à cirurgia abdominal aberta. Mais recentemente, uma estratégia similar de ventilação mecânica foi associada a redução na incidência de CPPs e na utilização de recurso em pacientes de risco intermediário-a-alto com um índice de massa corporal (IMC) <

40 kg/m² submetidos a cirurgia abdominal aberta.¹⁷ Um estudo multicêntrico recentemente internacional e randomizado não foi capaz de demonstrar um efeito protetor com uso de nível mais elevado de PEEP e manobras recrutamento contra as CPPs em pacientes com IMC < 40 kg/m².¹⁸ No entanto, a maioria dos pacientes incluídos não eram obesos, ou seja, tinham um IMC < 30 kg/m². Portanto, estes resultados não podem ser extrapolados para pacientes obesos.

2.4 Ventilação mecânica em pacientes obesos

De acordo com Pelosi e Gregoretti,¹⁹ a massa corporal é um importante determinante da função respiratória antes e durante a anestesia em pacientes obesos. O comprometimento pode se manifestar como: 1) redução do volume pulmonar com aumento de atelectasia e/ou fechamento de pequenas vias aéreas; 2) desarranjos na complacência do sistema respiratório, pulmão e do tórax e aumento da resistência; e 3) hipoxemia de moderada a grave. Estas alterações fisiológicas são mais acentuadas em pacientes obesos com hipercapnia ou síndrome de apnéia obstrutiva do sono. A fim de evitar ou reduzir tais complicações, os níveis de PEEP devem, teoricamente, ser maiores em pacientes obesos quando comparado a pacientes não-obesos. No entanto, não há até o momento nenhuma evidência clínica capaz de apoiar tal abordagem. De fato, um estudo observacional realizado em 28 centros na França revelou que a maioria dos pacientes submetidos a cirurgia geral, incluindo obesos, foram ventilados com níveis baixos (≤ 6 cmH₂O) ou mesmo sem PEEP, embora a PEEP média tenha sido maior nos pacientes obesos em comparação aos não obesos.²⁰

3. OBJETIVOS E HIPÓTESE

3.1 Objetivo

O proposto estudo randomizado e controlado tem como objetivo comparar os efeitos de altos níveis de PEEP com manobra de recrutamento versus baixos níveis de PEEP sem manobras de recrutamento em desfechos pulmonares e extra-pulmonares mensurados durante a anestesia geral para cirurgia, assim como determinar o tempo de internação hospitalar para pacientes obesos com risco intermediário-a-alto para CPPs submetidos a ventilação mecânica com baixo volume corrente.

3.2 Hipótese

Uma estratégia de ventilação mecânica intra-operatória utilizando altos níveis de PEEP com manobras de recrutamento comparado a uma estratégia utilizando baixos níveis de PEEP sem manobras de recrutamento previne CPPs em pacientes obesos com risco intermediário-a-alto para CPPs.

4. DESENHO DO ESTUDO

Estudo multicêntrico, internacional, randomizado em pacientes obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) com risco intermediário-a-alto para CPPs submetidos a anestesia geral para cirurgia.

5. POPULAÇÃO DE ESTUDO

5.1 População (base)

Pretendemos recrutar pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) consecutivamente agendados para cirurgia nos hospitais participantes durante um período de 3 anos. Atualmente, espera-se cerca de 60 centros participantes. Os pacientes cirúrgicos nesses centros serão avaliados diariamente. Os dados demográficos dos pacientes avaliados, independentemente de selecionado para o estudo, serão registrados. Serão randomizados aleatoriamente 1912 pacientes internados em centros participantes e esperamos que cada centro participante randomize pelo menos 13 a 14 pacientes que preencham os critérios de inclusão.

5.2 Critérios de inclusão

- Pacientes submetidos para cirurgia eletiva sob anestesia geral
- Risco intermediário-a-alto para CPPs de acordo com o score ARISCAT (maior ou igual a 26) (veja APÊNDICE i)
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

5.3 Critérios de exclusão

- Idade < 18 anos
- $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$
- Cirurgia pulmonar prévia (qualquer)
- Instabilidade hemodinâmica persistente, choque intratável (considerado hemodinamicamente não adequado para o estudo de acordo com o médico assistente)
- História previa de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (ventilação não-invasiva e/ou uso de oxigênio domiciliar, terapia repetida com corticosteroides para exacerbações do DPOC)
- Uso recente de medicação imunossupressora (pacientes recebendo quimioterapia ou radioterapia por até dois meses antes da cirurgia)
- Doença Cardíaca Severa (insuficiência cardíaca classe funcional NYHA III ou IV, síndrome coronariana aguda ou taquiarritmias ventriculares persistentes)
- Ventilação mecânica por mais de 30 minutos nos últimos 30 dias
- Gestação (excluída com exames laboratoriais)
- Síndrome do desconforto respiratório agudo com expectativa de ventilação mecânica pós-operatória prolongada

- Doença neuromuscular (qualquer)
- Necessidade de posição prona ou decúbito lateral durante a cirurgia
- Necessidade de ventilação mono-pulmonar
- Incluído em outro estudo intervencional ou recusa do consentimento informado

5.4 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra inicial foi baseado em nossa hipótese e desfecho primário, e foi baseado em dados provenientes de um ensaio multicêntrico espanhol (ARISCAT) (ver Apêndice I) e um estudo de centro único e pequeno relatando os efeitos do uso de altos níveis de PEEP e manobras de recrutamento no intra-operatória sobre a incidência de dessaturação, infecção e broncoespasmo em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica laparoscópica.²¹

Estes cálculos indicam que 356 pacientes são necessário em cada grupo, assumindo uma significância bi-caudal de 0,05 e um poder de 80%, para detectar uma diferença absoluta esperada de 10% na incidência de CCPs entre o grupo de PEEP elevado (30%) e PEEP baixo (40%) (risco relativo de 0,75). Assumindo uma taxa de perda de 2%, um total de 728 pacientes ($n = 364$ por grupo) precisa ser incluído no estudo.

O tamanho da amostra foi re-estimado com base nas recomendações do DSMB após a análise dos dados sobre os primeiros 618 pacientes revelar que a incidência do desfecho composto foi consideravelmente menor do que o esperado. Nos cálculos revistos, a incidência do desfecho no grupo controle foi considerado 20% (ao invés de 40%), e o tamanho da amostra foi re-calculado para obter-se um poder de 80% a um nível global de significância de 0,05 e para detectar um risco relativo (como inicialmente previsto) de 0,75. Este novo cálculo sugere um número máximo de 1912 pacientes, ajustando para a análise interina de eficácia e futilidade descrita na seção 6.2. Assumindo uma taxa de abandono de 5%, um total de 2013 pacientes será incluído no estudo. O *software* de análise interina *East 6.0* (Cytel, Cambridge, MA, EUA) foi utilizado.

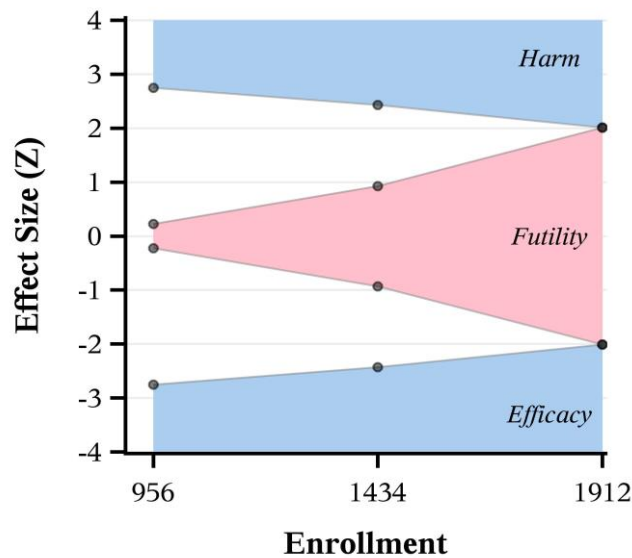
5.5 Análise interina

Análises interinas para eficácia e futilidade serão realizadas em 50% ($N = 956$), 75% ($N = 1434$) e 100% ($N = 1912$) do recrutamento planejado, conforme necessário, usando um design sequencial de grupo não-cego com *gamma spending functions* ($gamma = -4$ para cada um do alfa e beta). A tabela abaixo mostra o gasto alfa e beta durante o estudo, os limites da estatística z para eficácia e futilidade, e as

probabilidades de cruzamento dos limites sob a hipótese alternativa (H1). Os limites correspondentes para o p -valor de eficácia (futilidade entre parênteses) na 1^o, 2^o e análise final são, respectivamente, $p \leq 0,006$ ($p > 0,82$), $p \leq 0,015$ ($p > 0,35$) e $p \leq 0,044$ ($p > 0,044$). A figura abaixo mostra os limites da estatística z para eficácia/dano e futilidade, como uma função do tamanho da amostra acumulados.

Tabela – Limites da estatística z e limites de cruzamento (sob H1);
Poder = 0,80; alpha = 0,05; gamma spending functions (gamma = -4); p1 = 0,20; p2 = 0,15

Análise	Fração de Informação	N	Cumulative Alpha Spent	Cumulative Beta Spent	Z Eficácia	Z Futilidade	Limites de Probabilidade de cruzamento (sob H1)	
							Eficácia	Futilidade
1	0,5	956	0,006	0,024	$\geq 2,75$	$< 0,225$	0,234	0,024
2	0,75	1434	0,018	0,071	$\geq 2,432$	$< 0,929$	0,296	0,047
3	1	1912	0,05	0,2	$\geq 2,012$	$< 2,012$	0,271	0,129



5. METÓDOS

5.6 Desfechos

5.6.1 Desfecho primário

- Complicações pulmonares pós-operatórias

5.6.2 Desfechos secundários

- Complicações intra-operatórias (dessaturação, hipotensão durante manobras de recrutamento, necessidade de vasopressor)
- Necessidade de suporte ventilatório no pós-operatório (invasivo ou não invasivo)
- Admissão inesperada a UTI ou readmissão a UTI
- Dias livres de hospital no dia 90
- Mortalidade no dia 90
- Complicações pulmonares extra-pulmonares
- Cicatrização da ferida operatória

5.6.3 Outros parâmetros

- Níveis sistêmicos de marcadores de inflamação pulmonar
- Níveis sistêmicos de marcadores de lesão pulmonar
- Níveis sistêmicos de marcadores de lesão de órgão distal
 - As presentes coletas serão restritas a centros que participarão de um sub-estudo específico focado em biomarcadores. Nenhum centro brasileiro participará deste estudo

5.7 Procedimentos

Os pacientes cirúrgicos nos centros participantes serão avaliados diariamente. Os dados demográficos dos pacientes selecionados, independentemente da inclusão no estudo, serão documentados (idade, sexo e tipo de cirurgia). Serão randomizados 728 pacientes internados nos centros participantes e esperamos que cada centro participante randomize pelo menos 13-14 pacientes que atenderam os critérios de inclusão.

Consentimento informado

Todos os pacientes ou responsáveis legais deverão fornecer o consentimento informado de acordo com regulações locais antes da inclusão no estudo.

5.7.1 Randomização

Procedimento de randomização

A randomização será realizada através de um website dedicado e será equilibrada por centro. A randomização irá levar em conta o risco de desenvolvimento de complicações pulmonares (ARISCAT , ver APÊNDICE i).

Braços de randomização

Os pacientes serão divididos aleatoriamente em ventilação mecânica com PEEP de 2-6 cmH₂O sem manobras de recrutamento ("estratégia de PEEP baixo") ou de ventilação mecânica com PEEP de 12-16 cmH₂O com o uso de manobras de recrutamento ("estratégia de PEEP alto"). Os níveis de PEEP podem variar dentro do intervalo da respectiva estratégia para evitar hipoxemia ou instabilidade hemodinâmica, como descrito na sub-seção "terapia de resgate". Ambas as estratégias foram escolhidas levando-se em conta uma recente pesquisa nacional francesa,²² os ensaios clínicos randomizados mais recentes em ventilação mecânica de pacientes obesos submetidos a cirurgia²³⁻²⁵ e em consenso de especialistas, que foi realizado durante uma reunião da Subcomissão de Respiração em Euroanaesthesia 2013, em Barcelona, Espanha.

5.7.2 Ventilação mecânica e manobras de recrutamento

Ventilação mecânica

A ventilação mecânica será administrada através dos ventiladores para anestesia em uso em cada centro participante do estudo. Os pacientes serão submetidos à ventilação mecânica controlada a volume com a fração de oxigênio menor possível para manter uma saturação de oxigênio de 92% ou superior (pelo menos, 0,4), uma relação inspiração:expiração (I:E) de 1:2 e uma frequência respiratória ajustada a normocapnia (pressão parcial de dióxido de carbono exalado entre 35 e 45 mmHg). É deixado ao critério do anestesiológista responsável usar uma fração maior de oxigênio inspirado.

O volume corrente será definido em 7 ml/kg peso corporal ideal (PI) . O PI é calculado de acordo com uma fórmula pré-definida: $50 + 0,91 \times (\text{centímetros de altura} - 152,4)$ para os homens e $45,5 + 0,91 \times (\text{centímetros de altura} - 152,4)$ para o sexo feminino. O volume corrente ao longo deste protocolo refere-se ao volume corrente inspirado real no circuito do ventilador.

O nível de PEEP é selecionado de acordo com o grupo de randomização, ou seja, 2-6 cmH₂O com a estratégia de PEEP mais baixa, e 12-16 cmH₂O com a estratégia de PEEP mais alta.

Manobras de recrutamento

A manobra de recrutamento, como parte da estratégia de proteção, será realizada logo após a indução da anestesia, após qualquer desconexão do ventilador mecânico, e diretamente antes da extubação, numa situação de estabilidade hemodinâmica, a julgar pelo anestesiológico. A manobra de recrutamento não é facilmente aplicável com os ventiladores disponíveis para anestesia uma vez que nem todas as máquinas têm uma função de pausa inspiratória e instalações adequadas. Para obter-se a normalização entre os centros, as manobras de recrutamento serão realizadas em ventilação controlada a volume, como segue:

1. Selecionar limite de pressão inspiratória em 50 cmH₂O
2. Selecionar o volume corrente em 7 ml/kg PI e a frequência respiratória em 6 ou mais movimentos/minutos enquanto o PEEP será mantido entre 12-16 cmH₂O
3. Selecionar uma relação I:E em 3:1
4. Aumentar o volume corrente em etapas de 4 ml/kg PI até a pressão de platô atingir 35-40 cmH₂O
5. Permitir três respirações mantendo uma pressão de platô entre 35-40 cmH₂O
6. Selecionar a frequência respiratória, I:E, pausa inspiratória e volume corrente prévios a manobra de recrutamento mantendo o PEEP entre 12-16 cmH₂O

Violações de protocolo

Os anestesiólogos podem desviar do protocolo de ventilação em qualquer momento que o cirurgião solicitar ou qualquer risco ao paciente surgir.

Se uma das seguintes complicações ocorrer e não for responsiva a terapia convencional específica, o PEEP pode ser modificado de acordo com o julgamento do anestesiólogo:

- Pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg por mais de três minutos e não responsiva a volume ou droga vasoativa
- Novas arritmias não responsivas ao tratamento sugerido pelas diretrizes da ACLS²⁶
- Necessidade de dosagem elevada de drogas vasoativas, julgado pelo anestesiólogo
- Necessidade de transfusão maciça para manter um HT > 21% (Hb > 7 g/dL)
- Complicações cirúrgica com risco de vida

Terapia de resgate (no braço em uso de PEEP baixa)

Em caso de dessaturação ($SpO_2 < 90\%$) em um paciente em uso da estratégia convencional, após a exclusão de problemas na via aérea, instabilidade hemodinâmica severa e mal-funcionamento do ventilador, uma estratégia de resgate é sugerida de acordo com a seguinte tabela:

Passo	FiO ₂	PEEP
1	0.5	2 – 6 cmH ₂ O
2	0.6	2 – 6 cmH ₂ O
3	0.7	2 – 6 cmH ₂ O
4	0.8	2 – 6 cmH ₂ O
5	0.9	2 – 6 cmH ₂ O
6	1.0	2 – 6 cmH ₂ O
7	1.0	6 – 8 cmH ₂ O (+RM)
(+RM), manobra de recrutamento opcional <i>Todos os valores entre os limites de PEEP são permitidos</i>		

Terapia de resgate (no braço em uso de PEEP alta)

Em caso de dessaturação ($SpO_2 < 90\%$) em um paciente em uso da estratégia convencional, após a exclusão de problemas na via aérea, instabilidade hemodinâmica severa e mal-funcionamento do ventilador, uma estratégia de resgate é sugerida de acordo com a seguinte tabela:

Passo	FiO ₂	PEEP
1	0.5	12 – 16 cmH ₂ O (+RM)
2	0.6	12 – 16 cmH ₂ O (+RM)
3	0.7	12 – 16 cmH ₂ O (+RM)
4	0.8	12 – 16 cmH ₂ O (+RM)
5	0.9	12 – 16 cmH ₂ O (+RM)
6	1.0	12 – 16 cmH ₂ O (+RM)
7	1.0	10 – 12 cmH ₂ O
8	1.0	8 – 10 cmH ₂ O
9	1.0	< 8 cmH ₂ O
(+RM), manobra de recrutamento opcional <i>Todos os valores entre os limites de PEEP são permitidos</i>		

5.7.3 Procedimentos padrão

O início da cirurgia será definido como o momento da incisão para a cirurgia aberta ou inserção de trocartes para a cirurgia laparoscópica. O fim de cirurgia é o momento do fechamento da ferida cirúrgica.

A rotina para anestesia geral, o manejo da dor pós-operatória, procedimentos fisioterapêuticos e manejo volêmico será realizado no período intra-operatório e/ou pós-operatório de acordo com conhecimentos específicos de cada centro e da rotina clínica. No entanto, os investigadores sugerem:

- Usar CPAP ou VNI durante a indução anestésica
- Usar sevoflurano ou desflurane inalatório, propofol intravenoso, remifentanil ou sufentanil e cisatracúrio, atracúrio ou rocurônio (conforme necessário)
- Usar solução balanceada de prostigmina e atropina para descurarização guiada por monitorização funcional neuromuscular (exemplo, TOF)
- Realizar manejo e controle da dor no pós-operatório afim de atingir um score de dor VAS menor que 3. Analgesia regional ou neuro-axial podem ser usadas quando indicado
- Utilizar fisioterapia e mobilização precoce, exercícios respiratórios com ou sem espirometria e estimulação de tosse durante o pós-operatório
- Evitar sobrecarga volêmica (de acordo com o anestesista)
- Utilizar antibiotico profilático quando indicado

A rotina de monitorização intra-operatória deve incluir medidas não-invasivas de pressão arterial, oximetria de pulso, fração de dióxido de carbono ao final da expiração e eletrocardiografia. Cada paciente deve receber pelo menos um cateter venoso periférico para permitir a fluidoterapia adequada e assegurar normovolemia durante o período de estudo. Sonda nasogástrica, cateteres vesicais e/ou outros cateteres intravenosos, bem como outras monitorizações mais invasivas podem ser utilizadas de acordo com a prática local.

Outros procedimentos devem seguir o Seguro Checklist Cirurgia (ver www.who.int/patientsafety/safesurgery/en/index.html).

5.7.4 Dados a serem coletados

Variáveis pré-operatórias

As variáveis pré-operatorias devem ser coletadas na visita pre-anestésica, ou antes,= da indução anestésia:

- Gênero e idade; masculino + anos

- Peso e altura; kg e cm
- Status funcional; independente, parcialmente dependente *ou* totalmente dependente
- Status físico; de acordo com o ASA
- Status cardíaco: insuficiência cardíaca de acordo com o NYHA, síndrome coronariana aguda *ou* taquiarritmias ventriculares persistente
- Em pacientes com AOS não conhecida, STO-Bang score
- Em pacientes com AOS conhecida, índice de apneia-hipopneia (AHI)
- DPOC com terapia inalatória e/ou corticosteroides; se sim: especifique
- Infecção respiratória no último mês; se sim: especificar infecção de trato respiratório alto ou baixo
- Status tabágico; nunca, prévio (nos últimos três meses) *ou* atual
- História de neoplasia ativa; se sim, especificar tipo de câncer, classificação e terapia
- Perda de peso maior que 10% nos últimos seis meses; sim *ou* não
- História de diabetes mellitus; se sim: medicação oral *ou* insulina
- História de hipertensão; se sim: tipo de medicação
- Risco para tromboembolismo pulmonar, definido como história de eventos trombóticos, presença de tromboembolismo venoso, filtro de veia cava prévio e/ou histórico ou achados físicos de estase venosa, incluindo ulcerações típicas e sinais de insuficiência venosa crônica
- Score de deambulação acumulada (CAS)²⁷ para avaliar mobilidade, veja Apêndice ii
- Status alcoólico nas últimas duas semanas; 0-2 drinks/dia *ou* > 2 drinks/dia
- Uso de antibiótico nos últimos três meses; se sim, especificar indicação e droga
- Uso de estatina; se sim, especificar tipo e dose
- Uso de antidiabéticos orais; se sim, especificar tipo e dose
- Uso de suporte ventilatório não invasiva; se sim, especificar CPAP ou BiPAP, duração e intensidade
- Tipo de cirurgia agendada; emergência *ou* não-emergência
- Procedimento cirúrgico; biliar, gástrico, pancreático, colônico, retal, bexiga, rim, vascular, hepática *ou* outra

- Transfusão (concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e/ou plaquetas) nas seis horas prévias a cirurgia; se sim, especificar tipo e número de unidades
- Avaliação de função orgânica atual
 - Frequência respiratória
 - SpO₂ (e mar ambiente e posição supina); %
 - Espirometria na beira-do-leito (CVF e FEV1) – não mandatório
 - Escala visual analógica (10 cm): avaliação de dispneia e dor torácia e abdominal
 - Score de secreção de via aérea: peça ao paciente para tossir e subjetivamente avalie a presença e consistência da secreção; se sim, purulento ou não
 - RX tórax – não mandatório
 - Pressão arterial sistólica, diastólica e média não invasiva; mmHg
 - Frequência cardíaca; bpm
 - Temperatura timpânica; °C
 - Glicose, uréia, creatinina, TGO, TGP, bilirrubina, Hb, plaquetas, TP, TTPA e leucócitos

Variáveis durante a indução

Durante a indução anestésica o uso de CPAP ou BiPAP será documentado.

Variáveis intra-operatórias

Durante o período intra-operatório, as seguintes variáveis serão documentadas (as variáveis deverão ser mensuradas após a indução, de hora em hora e imediatamente antes e depois das manobras de recrutamento):

- Duração do procedimento anestésico: medido do momento da intubação até a extubação *ou* saída do centro cirúrgico em caso de pacientes mantidos em ventilação mecânica; minutos
- Duração do procedimento cirúrgico: medido do momento da incisão até fechamento; minutos
- Classificação cirúrgica; limpa, limpa-contaminada, contaminada ou suja, de acordo com Berard e Gandon²⁸

- Abordagem cirúrgica: cirurgia laparoscópica (especificar pressão intra-abdominal), laparoscópica assistida (especificar pressão intra-abdominal), aberta, conversão de laparoscópica para aberta
- Posição do paciente durante a cirurgia: supina, Trendelenburg, Trendelenburg reverso, litotomia e sentado
- Tipo e dose total de anestésicos; inalatório, intravenoso ou balanceado
- Anestesia neuroaxial; se sim: especificar torácica ou lombar
- Anestesia regional periférica; se sim: especificar tipo
- Profilaxia antimicrobiana; se sim: especificar regime
- Parâmetros ventilatórios, de hora em hora:
 - Pressão de pico e platô; cmH₂O
 - PEEP; cmH₂O
 - Volume corrente; ml
 - Frequência respiratória
 - Razão inspiração : expiração
 - Fração inspirada de oxigênio; %
 - Saturação periférica de oxigênio; %
 - Fração expirada final de CO₂; mmHg
- Pressão arterial sistólica, diastólica e média não-invasiva; mmHg
- Drogas vasoativas; se sim: especificar tipo e dose
- Frequência cardíaca
- Temperatura ao final da cirurgia; °C
- Infusão de fluídos (cristalóides, colóides artificiais e albumina; especificar tipo e quantidade)
- Transfusão de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e/ou plaquetas; se sim: especificar tipo e número de unidades transfundidas
- Perda sanguínea; ml por toda a cirurgia
- Débito urinário; ml por toda a cirurgia

Complicações intra-operatórias possivelmente relacionadas a manobra de recrutamento:

- Qualquer SpO₂ < 90% ou fração expirada final de CO₂ > 45 mmHg por mais de três minutos

- Qualquer queda da pressão arterial sistólica para < 90 mmHg por três minutos ou mais
- Qualquer necessidade de droga vasoativa; se sim: especificar
- Qualquer nova arritmia
- Qualquer necessidade de droga anti-arritmica; se sim: especificar

Variáveis pós-operatórias

Os pacientes serão avaliados no primeiro, terceiro e quinto dia após a cirurgia, bem como no último dia antes da alta hospitalar. Dados clínicos e a presença de complicações pulmonares ou extra-pulmonares pós-operatórias serão documentadas bem como a data do desenvolvimento de qualquer complicação (para definições veja APÊNDICE iii).

A documentação irá aderir a faixa de tempo no APÊNDICE iv.

- Continuação de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva fora do centro cirúrgico diretamente após a cirurgia; se sim: especificar indicação e duração
- Qualquer novo requerimento de CPAP ou BiPAP; se sim: especificar indicação, duração e intensidade
- Qualquer novo requerimento de ventilação mecânica invasiva; se sim: especificar indicação, duração e intensidade
- Qualquer admissão não programada a UTI após a cirurgia; se sim: especificar razão
- Qualquer nova admissão ou re-admissão a UTI em qualquer período durante o pós-operatório; se sim: especificar a razão
- Falência respiratória (veja APÊNDICE iii); se sim, especificar causa:
 - Suspeita de infecção pulmonar (veja APÊNDICE iii)
 - Infiltrado pulmonar (veja APÊNDICE iii)
 - Anormalidades no RX de tórax (veja APÊNDICE iii)
 - Presença ou ausência de broncoespasmo (veja APÊNDICE iii)
 - Pneumonite aspirativa (veja APÊNDICE iii)
 - Edema pulmonar (veja APÊNDICE iii)
- Frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio em ar ambiente; posição supina
- Avaliação de dispneia, dor torácica e abdominal por VAS

- Presença ou ausência de secreção em via aérea (peça ao paciente para tossir e subjetivamente avalie a presença e consistência da secreção; se sim: purulento ou não)
- Pressão arterial sistólica, diastólica e média não-invasiva
- Frequência cardíaca (batimentos por minuto)
- Necessidade de fluídos no pós-operatório (cristalóides, colóides artificiais, ou albumina; especificar tipo e quantidade)
- Transfusão pós-operatória de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e/ou plaquetas; se sim: especificar tipo e número de unidades transfundidas
- Espirometria beira-leito (CVF, FEV1) – não mandatório
- Temperatura timpânica; °C
- Cicatrização da ferida operatória: a cicatrização inadequada será definida como uma interrupção da recuperação predita da integridade do tecido lesado²⁹
- Infecção extra-pulmonar; se sim: especificar localização (superficial *ou* profunda, orgânica *ou* não-orgânica)³⁰
- Complicações cirúrgicas; se sim, especificar
- Glicose, uréia, creatinina, TGO, TGP, bilirrubina, Hb, plaquetas, TP, TTPA, leucócitos (EXCLUSIVAMENTE para avaliação de parâmetros que serão verificados durante o protocolo de estudo).
 - Náuse e vômitos
 - CAS²⁷ para avaliar mobilidade, veja APÊNDICE ii
 - Data de alta hospitalar

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

6.1 Estatística descritiva

Os pacientes serão comparados e descritos utilizando a estatística apropriada.

6.2 Análise

Variáveis com distribuição normal serão expressas pela sua média e desvio padrão; variáveis não normalmente distribuídas serão expressas por suas medianas e intervalos interquartis. As variáveis categóricas serão expressas como n (%).

O teste t de Student será utilizado para testar os grupos de variáveis contínuas normalmente distribuídas. Inversamente, em dados contínuos não distribuídos normalmente, o teste de Mann-Whitney U será usado. As variáveis categóricas serão comparadas com o teste do qui-quadrado, teste exato de Fisher ou, eventualmente, como risco relativo.

Variáveis tempo dependente serão analisadas utilizando o modelo de risco proporcional ajustado para possíveis desbalanços nas características basais dos pacientes.

A significância estatística é considerada com um valor de p de 0,05. Onde apropriado, intervalos de confiança de 95% serão reportados. As análises serão realizadas com o SPSS ver. 18.1.

6.3 Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança (DSMB)

O DSMB será composto por cinco indivíduos, e um deles será considerado o organizador.

- A primeira reunião do DSMB será após a inclusão dos primeiros 100 pacientes.
- Após, o DSMB irá se reunir por vídeo-conferência a cada seis meses.
- Todos os eventos adversos serão reportados ao DSMB para revisão. Todos os eventos adversos sérios serão reportados nas primeiras 24 horas após recebimento do coordenador do centro. Eventos não sérios serão reportados na primeira semana após recebimento.
- Todos os eventos adversos inesperados relacionados ou possivelmente relacionados com o estudo serão relatados ao DSMB. Os efeitos adversos incluem, mas não estão limitados a: morte inesperada, extubação acidental, instabilidade hemodinâmica durante uma manobra de recrutamento ou ajuste de PEEP, hipoxemia inesperada, hipercapnia ou um pneumotórax durante mudanças na configuração ventilatória no grupo controle ou grupo de tratamento.

- O DSMB irá monitorar o estado do estudo: número de pacientes incluídos no total e por centro, aderência ao protocolo e resultados de análises interinas.
- Os seguintes indivíduos farão parte do DSMB:
 - Prof. J. Wiener-Kronish, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
 - Prof. J. Hunter, Universidade de Liverpool, Liverpool, UK
 - Prof. J. L. Vincent, Universidade Erasme, Brussels, Belgium
 - Prof. A. Hoeft, University Hospital of Bonn, Germany
 - Prof. D. Sessler, Outcomes Research/ P77 Cleveland Clinic 9500 Euclid Avenue Cleveland, OH, USA

7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

7.1 Regulamentação

O estudo será conduzido em acordo com os princípios da da Declaração de Helsinki, princípios das Boas Práticas Clínicas e regulamentação nacional pertinente.

8. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS E PUBLICAÇÃO

8.1 Armazenamento de dados e documentos

Todos os pacientes inscritos receberão um código de identificação de paciente aleatório. O livro de códigos será armazenado digitalmente, criptografado com uma senha e como uma cópia impressa a sete chaves. Todos os dados serão armazenados durante o estudo e depois, conforme exigido pela legislação local ou para nova publicação. Todo o manuseio de dados pessoais será em conformidade com a lei local.

9. REFERÊNCIAS

1. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF: Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 2000; 232: 242-53
2. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE: Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144: 581-95
3. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Valles J, Castillo J, Sabate S, Mazo V, Briones Z, Sanchis J: Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113: 1338-50
4. Tremblay LN, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS: Injurious ventilatory strategies increases cytokines and c-fos expression in an isolated rat lung. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-952
5. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323
6. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS: Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2104-2112
7. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61
8. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno A, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L: Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 160-166
9. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, Faggiano C, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri VM: Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009; 111: 826-835
10. dos Santos CC, Slutsky AS: Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1645-1655
11. dos Santos CC, Slutsky A: The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 585-618
12. Duggan M, Kavanagh BP: Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005; 102: 838-54
13. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Esposito DC, Pasqualucci Mde O, Damasceno MC, Schultz MJ: 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: 1651-9
14. Hemmes SN, Neto AS, Schultz MJ: Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26: 126-33
15. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoret C, de Abreu MG, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P: Protective Mechanical Ventilation during General Anesthesia for Open Abdominal Surgery Improves Postoperative Pulmonary Function. *Anesthesiology* 2013: 1307-1321
16. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ: Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26: 126-33
17. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong

- A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S, Group IS: A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369: 428-37
18. Hemmes SN, Severgnini P, Jaber S, Canet J, Wrigge H, Hiesmayr M, Tschernko EM, Hollmann MW, Binnekade JM, Hedenstierna G, Putensen C, de Abreu MG, Pelosi P, Schultz MJ: Rationale and study design of PROVHILO - a worldwide multicenter randomized controlled trial on protective ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery. *Trials* 2011; 12: 111
 19. Pelosi P, Gregoretti C: Perioperative management of obese patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 211-25
 20. Jaber S, Coisel Y, Marret E, Malinovsky JM, Bouaziz H: Ventilatory management during general anesthesia: A multicenter observational study, Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, 2006
 21. Talab HF, Zabani IA, Abdelrahman HS, Bukhari WL, Mamoun I, Ashour MA, Sadeq BB, El Sayed SI: Intraoperative ventilatory strategies for prevention of pulmonary atelectasis in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg* 2009; 109: 1511-6
 22. Jaber S, Tassaux D, Sebbane M, Pouzeratte Y, Battisti A, Capdevila X, Eledjam JJ, Jolliet P: Performance characteristics of five new anesthesia ventilators and four intensive care ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study. *Anesthesiology* 2006; 105: 944-52
 23. Schumann R: Anaesthesia for bariatric surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25: 83-93
 24. Bein B, Scholz J: Anaesthesia for adults undergoing non-bariatric surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25: 37-51
 25. Aldenkortt M, Lysakowski C, Elia N, Brochard L, Tramer MR: Ventilation strategies in obese patients undergoing surgery: a quantitative systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2012; 109: 493-502
 26. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, Lavonas EJ, Link MS, Neumar RW, Otto CW, Parr M, Shuster M, Sunde K, Peberdy MA, Tang W, Hoek TL, Bottiger BW, Drajer S, Lim SH, Nolan JP, Advanced Life Support Chapter C: Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010; 122: S345-421
 27. Kristensen MT, Jakobsen TL, Nielsen JW, Jorgensen LM, Nienhuis RJ, Jonsson LR: Cumulated Ambulation Score to evaluate mobility is feasible in geriatric patients and in patients with hip fracture. *Dan Med J* 2012; 59: A4464
 28. Berard F, Gandon J: Postoperative Wound Infections: The Influence of Ultraviolet Irradiation of the Operating Room and of Various Other Factors. *Ann Surg* 1964; 160: 1-192
 29. Franz MG, Steed DL, Robson MC: Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Curr Probl Surg* 2007; 44: 691-763
 30. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR: Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999; 27: 97-132

10. APÊNDICES

APÊNDICE i.

Tabela 6. Escore ARISCAT

	Análise Bivariada	Análise Multivariada*	Coeficiente β	Escore de Risco§
	OR (95% CI) n = 1627	OR (95% CI) N = 1624		
Idade (yr)				
≤ 50	1	1		
51 – 80	3.1 (1.5 – 6.7)	1.4 (0.6 - 3.3)	0.331	3
> 80	8.8 (3.8 – 20.3)	5.1 (1.9 - 13.3)	1.619	16
SpO ₂ pré-operatório, %				
≥ 96	1	1		
91 – 95	3.1 (1.8 - 5.3)	2.2 (1.2 - 4.2)	0.802	8
≤ 90	15.2 (7.2 – 32.5)	10.7 (4.1 - 28.1)	2.375	24
Infecção respiratória no último mês	6.1 (3.4- 11.1)	5.5 (2.6 - 11.5)	1.698	17
Anemia pré-operatória (≤ 10 g/dL)	4.4 (2.4 – 8.01)	3.0 (1.4 - 6.5)	1.105	11
Incisão cirúrgica				
Periférica	1	1		
Abdominal alta	6.9 (4.0 – 11.9)	4.4 (2.3 - 8.5)	1.480	15
Intratorácica	16.9 (8.4 - 34.1)	11.4 (4.9 - 26.0)	2.431	24
Duração da cirurgia, h				
≤ 2	1	1		
> 2 to 3	6.1 (3.2 – 11.3)	4.9 (2.4 - 10.1)	1.593	16
> 3	11.2 (6.3 – 20.1)	9.7 (4.7 - 19.9)	2.268	23
Procedimento de emergência	2.1 (1.2 - 3.7)	2.2 (1.04 - 4.5)	0.768	8

Abreviações: CI, intervalo de confiança; OR, odds ratio; SpO₂, saturação periférica de oxigênio

Risco intermediário ou alto de complicações pulmonares pós-operatória após cirurgia abdominal: escore de risco de ARISCAT ≥ 26

APÊNDICE ii.

Escore de deambulação acumulada (CAS)

O paciente é avaliado em uma das seguintes funções:

- . Passar da posição supina para sentado e para supina
- . Passar da posição sentada para em pé e para sentada (da cadeira)
- . Andar

Cada função é avaliada como:

- . Capaz de realizar independentemente – 2
- . Somente capaz de realizar as funções com assistência de uma ou duas pessoas – 1
- . Incapaz de realizar as funções mesmo com ajuda – 0

O CAS é calculado como a soma dos valores.

APÊNDICE iii.

DEFINIÇÕES de complicações pulmonares pós-operatória

- “Falência respiratória leve”:
 $PaO_2 < 60$ mmHg ou $SpO_2 < 90\%$ e em ambiente de ar ambiente mas não respondente a oxigênio suplementar (excluir hipoventilação)
- “Falência respiratória severa”:
 Necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva ou $PaO_2 < 60$ mmHg ou $SpO_2 < 90\%$ a despeito de oxigênio suplementar (excluir hipoventilação)
- SDRA:
 Leve, moderada ou severa de acordo com a definição de Berlin
- Suspeita de infecção pulmonar:
 Quando o paciente recebe antibióticos e preenche pelo menos um dos seguintes critérios: escarro novo ou alterado, opacidades novas ou alteradas na radiografia de tórax, quando clinicamente indicado, temperatura timpânica $> 38.3^{\circ}C$, leucócitos $> 12,000/\mu l$
- Infiltrado pulmonar:
 Raio X de tórax demonstrando opacificações pulmonares uni ou bilateralmente
- Derrame pleural:
 Radiografia de tórax demonstrando embotamento do ângulo costofrênico, perda da silhueta afiada da cúpula diafragmática ipsilateral em posição vertical, e evidência de deslocamento de estruturas adjacentes, ou anatômicas (em decúbito dorsal) a uma opacidade em um hemitórax com sombras vasculares preservadas
- Atelectasia:
 Sugerida por opacificação pulmonar com desvio do mediastino, hilo ou hemidiafragma para o lado afetado
- Pneumotorax:
 Definido com ar no espaço pleural sem nenhum leito vascular
- Broncoespasmo:
 Definido como a detecção nova de sibilos expiratórios tratados com broncodilatador
- Pneumonite aspirativa:
 Definida como falência respiratória após a inalação de conteúdo gástrico regurgitado
- Edema pulmonar:
 Definido como sinais clínicos de congestão, incluindo dispnéia, edema, estertores e distensão venosa jugular, com o raio-X de tórax demonstrando aumento da trama vascular e infiltrados intersticiais alveolares

DEFINIÇÕES de complicações extra-pulmonares pós-operatória

- **Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS):**
 Presença de dois ou mais dos seguintes achados: temperatura corporal $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$; frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto; frequência respiratória > 20 respirações por minuto ou uma $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ (4,3 kPa); leucócitos < 4.000 células/mm³ ou > 12.000 células/mm³ ou formas jovens $> 10\%$
- **Sepse:**
 SIRS em resposta a um processo infeccioso confirmado; infecção pode ser suspeitada ou provada (por cultura ou reação em cadeia da polimerase (PCR)), ou uma síndrome clínica patognomônica para infecção. Provas específicas para a infecção incluem leucócitos em fluido normalmente estéril (por exemplo, urina ou líquido cefalorraquidiano (LCR), a evidência de uma víscera perfurada (ar livre no raio-x ou tomografia computadorizada abdominal, sinais de peritonite aguda), raio-x tórax anormal consistente com pneumonia (com opacificação focal), ou petéquias, púrpura ou púrpura fulminans
- **Sepse grave:**
 Sepses com disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão
- **Choque séptico:**
 Sepses com hipotensão arterial refratária ou anormalidades de hipoperfusão, apesar de reposição volêmica adequada, sinais de hipoperfusão sistêmica (disfunção de órgãos-alvo ou lactato superior a 4 mmol/dL). Outros sinais incluem oligúria e estado mental alterado. Os pacientes são definidas como tendo choque séptico se eles têm sepses mais hipotensão após fluido-terapia agressiva, geralmente 40 ml/kg de cristalóide
- **Infecção extra-pulmonar:**
 Infecção de ferida operatória+ qualquer outra infecção
- **Coma:**
 Score de Coma de Glasgow ≤ 8 na ausência de sedação ou coma terapêutico
- **Infarto agudo do miocárdio:**
 Detecção do aumento e / ou diminuição dos marcadores cardíacos (de preferência troponina) com pelo menos um valor acima do percentil 99 do limite superior de referência, juntamente com: sintomas de isquemia, alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia nova, desenvolvimento de ondas Q patológicas, ou evidência de imagem nova de perda de miocárdio viável ou nova parede com movimento anormal ou: morte cardíaca súbita, envolvendo parada cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia cardíaca (mas a morte ocorre antes do aparecimento de marcadores cardíacos no sangue)
- **Insuficiência renal aguda:**
 Documentada como: 1) risco, se aumento da creatinina > 1.5 vezes ou diminuição da TFG $> 25\%$ ou débito urinário $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ por seis horas; 2) lesão, se aumento da creatinina > 2 ou

diminuição da TFG > 50% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 12 horas; 3) falência, se aumento da creatinina > 3 vezes ou diminuição da TFG > 75% ou débito urinário < 0,3 ml/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas; 4) perda, se insuficiência renal aguda persistente (perda completa da função renal por mais de quatro semanas)

- **Coagulação intra-vascular disseminada:**

Escore de DIC: Plaqueta < 50 (2 pontos), < 100 (1 ponto), or \geq 100 (0 pontos) – D-dímero > 4 μ g/ml (2 pontos), > 0.39 μ g/ml (1 ponto) or \leq 0.39 μ g/ml (0 pontos) – tempo de protrombina > 20.5 segundos (2 pontos), > 17.5 segundos (1 ponto) or \leq 17.5 segundos (0 pontos); se \geq 5 pontos: DIC

- **Falência gastro-intestinal:**

Sangramento gastro-intestinal

Escore de Falência Gastro-intestinal (GIF): 0 = função gastrointestinal normal; 1 = alimentação enteral com menos de 50% das necessidades calculadas ou nenhuma alimentação em 3 dias após a cirurgia abdominal; 2 = intolerância alimentar ou hipertensão intra-abdominal (HIA), 3 = intolerância alimentar e HIA, e 4 = síndrome compartimental abdominal (SCA)

- **Falência hepática:**

Bilirrubina sérica > 2 mg/dL com elevação de transaminases e DHL duas vezes acima o valor normal

APÊNDICE iv.

Coleta de dados	Antes da Cirurgia	Durante a cirurgia (a cada hora)	Final da Cirurgia	Dia 1	Dia 3	Dia 5	Dia de Alta Hospitalar
Todos os pacientes submetidos a cirurgia abdominal não-laparoscópica							
Avaliação e randomização							
Avaliação diária	X						
Dados demográficos (registro)	X						
Score ARISCAT	X						
Critério de exclusão	X						
TCLE	X						
Randomização	X						
Pacientes randomizados							
Antes da cirurgia							
Dados demográficos	X						
Exame físico	X						
SpO ₂ em ar ambiente	X						
Critério de VAS para dispneia	X						
Score de secreção de via aérea	X						
História de transfusão de sangue	X						
RX tórax	X						
Amostra sanguínea	X						
Durante a cirurgia							
Variáveis respiratórias							
Pressão de Platô e Pico		X					
PEEP		X					
Volume corrente		X					
Frequência respiratória		X					
Relação inspiração : expiração		X					
Fração inspirada de oxigênio		X					
Saturação periférica de oxigênio		X					
Fração expirada de CO ₂		X					
Variáveis hemodinâmicas							
Pressão arterial não-invasiva		X					
Drogas vasoativas		X					
Frequência cardíaca		X					
Final da cirurgia							
Desvio de protocolo?			X				
Terapia de resgate?			X				
Variáveis anestésicas							
Duração da anestesia			X				
Tipo e dose total de anestésicos			X				
Anestesia epidural			X				
Complicações relacionadas as MR			X				
Variáveis cirúrgicas							
Duração da cirurgia			X				
Classificação cirúrgica			X				
Profilaxia antibiótica			X				
Temperatura ao final da cirurgia			X				
Variáveis gerais							
Necessidade de fluidos no intra-operatório			X				
Débito urinário			X				
Perda sanguínea			X				
Transfusão de hemocomponentes			X				
Continuação da ventilação mecânica após a cirurgia			X				
Admissão não esperada a UTI no pós-operatório			X				
Seguimento							
Exame físico				X	X	X	
Mobilidade atual				X	X	X	
SpO ₂ em ar ambiente				X	X	X	
Critério de VAS para dispneia				X	X	X	
Critério VAS de dor torácica e abdominal				X	X	X	
Score de secreção de via aérea				X	X	X	
História de transfusão de sangue				X	X	X	
RX tórax				X	X	X	
Necessidade de fluido no pós-operatório				X	X	X	
Histórico de transfusão sanguínea				X	X	X	
Necessidade de ventilação mecânica				X	X	X	
Admissão ou re-admissão a UTI				X	X	X	X
Falência respiratória (veja APPENDIX iii)				X	X	X	X
Falência orgânica extra-pulmonar (veja APPENDIX iii)				X	X	X	X
Data de alta hospitalar							X