

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

FACULDADE DE MEDICINA - FAMED

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

PNEUMOLÓGICAS

**VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTETORA E INCIDÊNCIA DE
COMPLICAÇÕES PULMONARES PÓS-OPERATÓRIAS EM
PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA VASCULAR PERIFÉRICA.**

André Prato Schmidt

Porto Alegre, RS, Brasil

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

FACULDADE DE MEDICINA - FAMED

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

PNEUMOLÓGICAS

André Prato Schmidt

Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade

(Orientador)

Prof^a. Dr^a. Elaine Aparecida Félix

(Co-orientador)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências

Pneumológicas, como requisito para a obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, Fevereiro de 2018

CIP - Catalogação na Publicação

Schmidt, André Prato

Ventilação mecânica protetora e incidência de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia vascular periférica / André Prato Schmidt. -- 2018.

87 f.

Orientador: Cristiano Feijó Andrade.

Coorientador: Elaine Aparecida Félix.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Ventilação mecânica . 2. Ventilação protetora . 3. Cirurgia vascular . 4. Complicações pulmonares pós-operatórias . I. Andrade, Cristiano Feijó, orient. II. Félix, Elaine Aparecida, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

A minha família, em especial aos meus pais Elizabeth e Sérgio pela sólida formação dada até minha juventude que me proporcionou a continuidade nos estudos até a chegada a este mestrado, e aos meus irmãos Adriana e Daniel, pelo apoio, incentivo e compreensão constantes na busca dos meus objetivos. A todos vocês meus eternos agradecimentos!

Em especial a minha amada esposa Patrícia pela paciência, amor, carinho e intensa participação durante toda a realização deste trabalho.

Ao meu querido orientador Cristiano, por toda sua dedicação, compreensão, amizade, pela confiança em mim depositada, pelos conselhos, questionamentos e discussões que ajudaram na realização deste trabalho.

À Professora Elaine pelo papel efetivo de co-orientadora desta dissertação, pela paciência e disponibilidade de discutir os dados e experimentos, e principalmente por ser sempre um exemplo para mim de profissional ética, competente e responsável.

Aos colegas do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela importante ajuda durante a realização dos trabalhos e pela paciência e disponibilidade em auxiliar na coleta dos dados. Em especial ao meu colega Dr. Clóvis pela amizade, sugestões, e conselhos fundamentais na realização de diversos protocolos presentes nesta dissertação.

Ao Sr. Marco e aos demais integrantes da secretaria de pós-graduação, pelas inúmeras ajudas solicitadas por mim neste período, e que foram sempre eficazmente atendidas.

Aos membros da banca, pela leitura e exame da presente dissertação.

Agradeço, enfim, a Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	06
Lista de tabelas	08
Lista de figuras	09
Resumo	10
Abstract	12
1. Introdução	14
2. Referencial teórico	15
2.1. Definição e impacto das complicações pulmonares pós-operatórias	15
2.2. Fisiopatologia das complicações pulmonares pós-operatórias	18
2.3. Fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias	21
2.4. Estratégias de ventilação protetora no contexto cirúrgico	23
3. Justificativa do estudo	27
4. Hipótese do estudo	28
5. Objetivos	28
5.1. Objetivo primário	28
5.2. Objetivos secundários	29
6. Casuística e Métodos	30
7. Artigo científico	35
8. Discussão dos resultados principais	65
9. Conclusões	69
10. Considerações finais	69

11. Referências bibliográficas	72
12. Apêndices	83

LISTA DE ABREVIATURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

ASA – Classificação de estado físico da Associação Americana de Anestesiologistas

CPP – Complicações pulmonares pós-operatórias

CRF – Capacidade residual funcional

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

FiO₂ – Fração inspirada de oxigênio

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IMC – Índice de massa corporal

PEEP – Pressão positiva expiratória final

SDRA – Síndrome do desconforto respiratório agudo

UTI – Unidade de tratamento intensivo

V/Q – Relação de ventilação e perfusão

ZEEP – Pressão expiratória final em zero

ARTIGO

ASA – American Society of Anesthesiologists

BMI – Body mass index

Cdyn – Dynamic respiratory compliance

CI – Cardiac index

COPD – Chronic obstructive pulmonary disease

CVP – Central venous pressure

EB – Base excess

EtCO₂ – End-tidal carbon dioxide

HCO₃ – Bicarbonate

IPC – Intraoperative pulmonary complications

K – Potassium

MAP – Mean arterial blood pressure

pCO₂ – Partial pressure of carbon dioxide

PEEP – Positive end-expiratory pressure

pO₂ – Partial pressure of oxygen

PPC – Postoperative pulmonary complications

RR – Respiratory rate

SaO₂ – Hemoglobin oxygen saturation

ScvO₂ – Central venous oxygen saturation

SVI – Stroke volume index

SVV – Stroke volume variation

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Table 1 – Demographic data	53
Table 2 – Perioperative pulmonary and extrapulmonary complications	54
Table 3 – Intraoperative ventilation characteristics	55
Table 4 – Intraoperative hemodynamic characteristics	57
Table 5 – Perioperative blood gas analysis data	59

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO

Figure 1 – CONSORT flow diagram for the study

52

RESUMO

(Schmidt AP - Ventilação protetora e incidência de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia vascular periférica)

Introdução: Complicações pós-operatórias após cirurgias de grande porte, principalmente em procedimentos vasculares, estão associadas a aumento significativo de custos e de mortalidade. Há evidência crescente de que a ventilação mecânica com estratégia protetora usando baixo volume corrente, com a utilização de pressão positiva expiratória final (PEEP) e manobras de recrutamento alveolar previnem o aparecimento de complicações pulmonares pós-operatórias (CPP). As cirurgias vasculares periféricas incluem, em sua maioria, cirurgias para revascularização de membros inferiores em pacientes acometidos por obstrução vascular periférica crônica e avançada. Tais procedimentos vasculares são considerados cirurgias de grande porte e estão associados a grande morbidade cardiovascular no perioperatório. Neste grupo específico de pacientes, a presença de CPP está associada a piora de desfechos clínicos com consequente aumento significativo da morbidade perioperatória. **Objetivo:** Neste estudo, objetivamos comparar os efeitos da ventilação mecânica controlada com uso de estratégia protetora (baixo volume corrente associado a PEEP elevado) quando comparado a estratégia ventilatória convencional (volume corrente elevado associado a PEEP reduzido), sobre a taxa de CPP em pacientes submetidos a cirurgia vascular arterial periférica. **Metodologia:** O estudo foi delineado como um ensaio clínico prospectivo e randomizado, comparado a grupo controle (estratégia ventilatória convencional). Avaliadores e pacientes foram cegados durante a coleta de dados. Foram incluídos apenas pacientes adultos ASA II a IV, com idade maior do que 18 anos, agendados para a realização de cirurgia de revascularização arterial em membros

inferiores. Os pacientes agendados para a realização de revascularização de membros inferiores foram alocados aleatoriamente para tratamento com ventilação mecânica convencional (volume corrente entre 9 a 10 mL.kg⁻¹ do peso predito e PEEP entre 3 e 5 cmH₂O - Grupo I ou controle) ou tratamento com ventilação mecânica protetora (volume corrente de 6 a 7 mL.kg⁻¹ do peso predito e PEEP de 6 a 8 cmH₂O - Grupo II ou tratamento). O desfecho primário foi composto de complicações pulmonares pós-operatórias diversas e o desfecho secundário incluiu alterações gasométricas no perioperatório. Análise foi realizada através do método *intention-to-treat*. **Resultados:** Cinquenta e seis pacientes foram alocados aos grupos de estudo. Não houveram perdas durante o seguimento. Após análise dos resultados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto a taxa de complicações pulmonares pós-operatórias ($P > 0.05$). Entretanto, os pacientes submetidos a estratégia protetora de ventilação apresentaram incidência aumentada de intercorrências hemodinâmicas no transoperatório e piora de parâmetros gasométricos ao final do procedimento e no pós-operatório imediato. **Conclusões:** Ventilação protetora com baixo volume corrente associado a PEEP elevado não reduziu a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia vascular arterial periférica sob anestesia geral e esteve associada a piora de parâmetros hemodinâmicos e gasométricos no perioperatório.

Palavras-chave: ventilação mecânica; ventilação protetora; cirurgia vascular periférica; complicações pulmonares pós-operatórias.

ABSTRACT

(Schmidt AP – Protective versus conventional mechanical ventilation for peripheral vascular surgery: a randomized controlled trial)

Background and goal of the study: Postoperative complications following major surgeries are associated with a significant increase in costs and mortality. There is increasing evidence that mechanical ventilation with a protective strategy using low tidal volume prevents postoperative pulmonary complications. Peripheral vascular surgeries include particularly surgeries for arterial revascularization of the lower limbs in patients with advanced peripheral vascular disease. These procedures are strongly associated with major cardiovascular morbidity postoperatively. In this specific group of patients, the presence of postoperative pulmonary complications (PPC) may be associated with worsening of clinical outcomes with a consequent significant increase in perioperative morbidity. **Objective:** In this study, we aimed to compare the effects of controlled mechanical ventilation with the use of a protective strategy (low tidal volume associated with elevated PEEP) when compared to the conventional strategy (higher tidal volume associated with reduced PEEP levels) on the rate of PPC in patients undergoing peripheral vascular surgery. **Methods:** This study was delineated as a prospective, randomized clinical trial, compared to the control group (conventional ventilation strategy). Patients and researchers were blinded during data collection. We included adult patients, ASA status II to IV, aged over 18 years, scheduled to undergo lower limb arterial bypass surgery. Patients were randomized to treatment with conventional mechanical ventilation (tidal volume between 9 to 10 mL.kg⁻¹ of predicted body weight and PEEP between 3 and 5 cmH₂O - Group I or control) or treatment with protective ventilation strategy (tidal volume of 6 to 7 mL.kg⁻¹ of predicted body weight and PEEP of 6 to 8 cmH₂O - Group II or treatment). The

primary outcome was PPC and the secondary endpoint included hemodynamic and metabolic changes perioperatively. Statistical analysis was performed using the intention-to-treat method. **Results and Discussion:** Fifty-six patients were allocated to the study groups. There were no dropouts during follow-up. No statistically significant differences were observed between the groups regarding the rate of PPC ($P > 0.05$). However, we observed an increased incidence of hemodynamic adverse events during surgery and altered perioperative blood gas parameters in patients submitted to protective ventilation. **Conclusions:** In the present study, protective ventilation with low tidal volume and elevated PEEP did not reduce the incidence of PPC in patients undergoing peripheral vascular surgery. Notably, patients submitted to protective ventilation had an increased incidence of perioperative hemodynamic and gasometric adverse events.

Keywords: mechanical ventilation; protective ventilation; vascular surgery; postoperative pulmonary complications.

1. Introdução:

Em torno de 230 milhões de procedimentos de grande porte são realizados mundialmente a cada ano. Complicações pós-operatórias após cirurgias de grande porte, principalmente em procedimentos vasculares, estão associadas a aumento significativo de custos e de mortalidade. Complicações pulmonares pós-operatórias estão relacionadas a impacto significativo sobre a morbidade e mortalidade [Serpa Neto e cols., 2015a].

Há evidência crescente de que a ventilação mecânica com estratégia protetora usando baixo volume corrente, com ou sem a utilização de pressão positiva expiratória final (PEEP) e manobras de recrutamento alveolar previnem o aparecimento de complicações pulmonares pós-operatórias, quando comparados a estratégia ventilatória convencional, caracterizada por volumes correntes mais elevados e baixos níveis de PEEP, sem utilização de manobras de recrutamento alveolar [Serpa Neto e cols., 2015a,b,c; Güldner e cols., 2015; Canet e cols., 2010; Mazo e cols., 2014; Hemmes e cols., 2013; Futier e cols., 2013; Futier e cols., 2014]. No entanto, não há dados disponíveis na literatura avaliando o uso de estratégias ventilatórias protetoras sobre a incidência de complicações ventilatórias e/ou cardiovasculares em pacientes submetidos a cirurgia vascular arterial periférica.

Os resultados desta dissertação de mestrado estão apresentados sob a forma de um artigo científico. Os itens referencial teórico, discussão dos resultados principais e considerações finais encontradas nesta dissertação apresentam interpretações e comentários gerais sobre o artigo científico contido neste trabalho. As Referências Bibliográficas referem-se somente às citações que aparecem nos itens Introdução e Discussão dos resultados principais desta dissertação.

2. Referencial teórico:

Aproximadamente 5% dos pacientes submetidos a procedimentos não-cardíacos irão desenvolver complicações pulmonares pós-operatórias e a mortalidade dos pacientes que desenvolvem complicações pulmonares pós-operatórias chega a 20% em 30 dias. Além disso, o número de complicações pulmonares pós-operatórias está fortemente associado a aumento do período de hospitalização e de mortalidade em longo-prazo [Güldner e cols., 2015; Miskovic e Lumb, 2017].

As cirurgias vasculares periféricas incluem, em sua maioria, cirurgias para revascularização de membros inferiores em pacientes acometidos por obstrução vascular periférica crônica e avançada. Tais procedimentos vasculares são considerados cirurgias de grande porte e estão associados a grande morbidade cardiovascular no perioperatório [Flu e cols., 2010; Bouman e cols., 2014]. A maior parte desses pacientes apresenta grande incidência de comorbidades clínicas e a incidência de distúrbios pulmonares é significativa [Flu e cols., 2010]. Neste grupo específico de pacientes, a presença de complicações pulmonares pós-operatórias está associada a piora de desfechos clínicos com consequente aumento significativo da morbidade perioperatória [Flu e cols., 2010]. No entanto, não há dados disponíveis na literatura avaliando o uso de estratégias ventilatórias protetoras sobre a incidência de complicações ventilatórias e/ou cardiovasculares nessa população.

2.1. Definição e impacto das complicações pulmonares pós-operatórias

O termo complicação pulmonar pós-operatória (CPP) engloba virtualmente qualquer complicação que afete o sistema respiratório após anestesia e cirurgia. Essas complicações são definidas de forma heterogênea, ocorrem comumente, têm efeitos

adversos importantes sobre pacientes e são difíceis de prever [Canet e cols., 2010; Güldner e cols., 2015; Ball e cols., 2016; Miskovic e Lumb, 2017].

As complicações pulmonares pós-operatórias são usualmente consideradas como um desfecho composto. Em 2015, diretrizes europeias foram publicadas para uma melhor definição deste desfecho clínico perioperatório [Jammer e cols., 2015]. O consenso europeu considerou infecção respiratória documentada, insuficiência ventilatória, derrame pleural, atelectasia, pneumotórax, broncoespasmo e pneumonite aspirativa como componentes do desfecho e definiu pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e embolia pulmonar como suas consequências mais graves. Uma revisão sistemática demonstrou que quase 60% dos estudos incluídos usaram uma combinação de pneumonia e insuficiência respiratória para definir CPP [Smetana e cols., 2006]. É importante ressaltar que o desfecho composto avaliado neste estudo inclui condições não pulmonares como doenças pleurais e insuficiência respiratória por múltiplas causas. Portanto, o termo *stricto sensu* mais apropriado para descrever este desfecho seria “complicações respiratórias pós-operatórias”. Entretanto, devido ao amplo uso na literatura, o termo “complicações pulmonares pós-operatórias” será o termo adotado ao longo da presente dissertação.

A incidência de CPP varia de menos de 1% até aproximadamente 40% dependendo do estudo e da população incluída [Miskovic e Lumb, 2017; Bablekos e cols., 2014; Yang e cols., 2015; Kor e cols., 2011; McAlister e cols., 2005; Fisher e cols., 2002; Smith e cols., 2010; Canet e cols., 2015]. Vários estudos têm demonstrado que complicações pulmonares parecem ser mais comuns do que as complicações cardíacas [Khan e cols., 2006; Lawrence e cols., 2002; Lawrence e cols., 1995] e insuficiência respiratória pós-operatória com hipoxemia é o tipo mais comum de CPP [Mazo e cols., 2014; Canet e cols., 2015]. Portanto, os estudos prévios demonstram importantes variações de incidências com taxas de

morbimortalidade variadas que podem diferir significativamente de acordo com as definições estabelecidas de CPP [Mazo e cols., 2014; Yang e cols., 2015; Canet e cols., 2015; McAlister e cols., 2005; Smith e cols., 2010].

A mortalidade é aumentada tanto no curto quanto em longo prazo em pacientes que desenvolvem uma CPP. Em torno de um a cada cinco pacientes que apresenta algum tipo de CPP morrerá dentro de 30 dias após uma cirurgia de grande porte quando comparado a 0,2% a 3% dos pacientes sem complicações pulmonares [Smith e cols., 2010]. A mortalidade em 90 dias mostrou-se significativamente aumentada naqueles pacientes com algum tipo de CPP (24,4% versus 1,2%) [Canet e cols., 2010]. Um estudo observacional de duas grandes bases de dados também demonstrou diferenças significativas em longo prazo nas taxas de mortalidade de pacientes com ou sem CPP (45,9% versus 8,7% em 1 ano de seguimento ou 71,4% versus 41,1% em 5 anos de seguimento) [Khuri e cols., 2005].

A morbidade também encontra-se aumentada quando relacionada a algum tipo de CPP. O tempo de internação mostrou-se prolongado por até 17 dias em estudos prévios [Smith e cols., 2010; Nafiu e cols., 2011]. Insuficiência ventilatória no período pós-operatório exigindo reintubação não planejada está significativamente associada a um aumento considerável em morbidade e tempo de internação hospitalar [Ramachandran e cols., 2011; Nafiu e cols., 2011]. Desenvolver uma CPP também está relacionado a aumento de custos, principalmente como resultado do aumento no tempo de internação [Fisher e cols., 2002]. Estudo recente demonstrou que a presença de CPP esteve relacionada a um custo adicional de US\$ 25.498 por admissão de paciente após cirurgias gastrointestinais [Fleisher e Linde-Zwirble, 2014]. Em tempos de restrições financeiras crescentes, redução significativa nas taxas de CPP representa um potencial significativo para economia de custos. Portanto, anestesiólogos e cirurgiões devem estar atentos aos

pacientes associados a maior risco de CPP e devem adotar medidas preventivas que possam reduzir a morbidade, mortalidade e o custo dos procedimentos cirúrgicos [Miskovic e Lumb, 2017].

2.2. Fisiopatologia das complicações pulmonares pós-operatórias

Diversos eventos intraoperatórios estão relacionados a modificações no sistema respiratório e estão intimamente relacionados a ocorrência de CPP. Os efeitos adversos respiratórios da anestesia geral começam logo que o paciente perde a consciência [Teppema e Baby, 2011]. O controle respiratório central é deprimido, causando apneia profunda e prolongada seguida por um retorno da ventilação espontânea com uma redução dose-dependente do volume-minuto. As respostas ventilatórias à hipercapnia e à hipóxia são significativamente prejudicadas mesmo em baixas doses de fármacos anestésicos [Teppema e Baby, 2011]. Como resultado, a hipercapnia e hipoxemia se estabelecem a menos que seja instituída uma estratégia ventilatória adequada.

De forma importante, o funcionamento dos músculos ventilatórios é modificado imediatamente após a indução. Ocorre obstrução das vias aéreas, há curvatura aumentada da coluna vertebral e deslocamento cefálico do diafragma em áreas dependentes. As mudanças no tônus muscular ventilatório ocorrem independentemente se o paciente recebe ou não um bloqueador neuromuscular e levam a uma redução da capacidade residual funcional (CRF) em até 20% em comparação a um indivíduo acordado em posição supina [Teppema e Baby, 2011]. A CRF reduzida, juntamente com a distribuição regional anormal das trocas gasosas e o débito cardíaco reduzido durante a ventilação com pressão positiva intermitente, leva a alterações significativas das relações de ventilação e perfusão (V/Q). Há conseqüente aumento nas áreas com alta e baixa relações V/Q, contribuindo para

aumento do espaço morto alveolar, dificuldade para eliminação de CO₂ e para oxigenação adequada.

Um efeito mais significativo da redução do volume pulmonar em relação à ocorrência de CPP é o desenvolvimento de atelectasias. Isso ocorre em mais de 3/4 dos pacientes que recebem anestesia geral [Lundquist e cols., 1995]. Fatores fisiológicos que contribuem para a formação de atelectasias incluem a compressão direta do tecido pulmonar pelo diafragma deslocado, quando a CRF reduz pelo fechamento das vias aéreas a níveis inferiores ao volume de oclusão e a rápida absorção de gases de alvéolos nas regiões pulmonares onde as vias aéreas apresentam calibres reduzidos ou encontram-se fechados. O último desses fatores é exacerbado pelo uso de frações inspiradas de oxigênio (FiO₂) elevadas, particularmente em valores de 100%. Por exemplo, pré-oxigenações com FiO₂ de 100%, 80%, ou 60% estão relacionados a uma incidência de 5,6, 1,3 e 0,2% na formação de atelectasias, respectivamente, alguns minutos após a indução anestésica e instituição de ventilação mecânica controlada [Edmark e cols., 2003]. Apesar dessas diferenças dramáticas na indução, é importante ressaltar que não existe evidência de que o uso de FiO₂ elevadas (em torno de até 80%) ao longo de um procedimento sob anestesia geral com o objetivo de reduzir a infecção do local cirúrgico resulta em mais atelectasias após a cirurgia [Hovaguimian e cols., 2013]. Portanto, esses achados sugerem que até mesmo 20% de nitrogênio em gás inspirado é útil no sentido de prevenir significativamente o colapso alveolar. As estratégias que podem ser usadas para minimizar a atelectasia envolvem evitar o uso de oxigênio em FiO₂ de 100% e manter moderados níveis de pressão positiva das vias aéreas durante a expiração com intuito de manter a permeabilidade das vias aéreas. Uma vez que a atelectasia se estabelece, manobras de recrutamento alveolar acabam sendo necessárias para reexpandir os alvéolos colapsados [Tusman e cols., 1999].

Além dos eventos intraoperatórios previamente descritos, múltiplos fatores estão relacionados ao desenvolvimento de hipoxemia e episódios de dessaturação no período pós-operatório. Dessaturação pós-operatória com hipoxemia significativa é evento relativamente frequente após cirurgias de grande porte ou em pacientes suscetíveis e é considerada por muitos estudos como uma CPP *per se* [Grosse-Sundrup e cols., 2012]. Tais fatores incluem efeitos residuais de anestésicos, opioides e bloqueadores neuromusculares, obstrução de vias aéreas e prejuízo nas respostas ventilatórias a hipercapnia e a hipóxia [Pandit J, 2002].

A CRF reduzida e a oxigenação prejudicada normalmente vistas durante a anestesia geralmente retornam ao normal dentro de algumas horas depois de procedimentos cirúrgicos menores, mas este não é o caso após uma cirurgia de grande porte ou em pacientes de alto risco. Atelectasias normalmente ainda estão presentes na sala de recuperação anestésica. Em um pequeno estudo de 30 pacientes sob anestesia geral, tomografias computadorizadas foram realizadas 20 min após a extubação e mostraram que áreas significativas de atelectasias ainda estavam presentes, evento significativamente pior nos pacientes que foram submetidos a FiO_2 de 100% durante o processo de despertar e extubação [Benoit e cols., 2002]. Outro estudo com pacientes submetidos a hernioplastias e colecistectomias demonstrou evidências tomográficas de atelectasia em 90% dos indivíduos 1h após a cirurgia e em 50% dos pacientes 24h após a cirurgia [Strandberg e cols., 1986]. Mais evidências indiretas de atelectasia na sala de recuperação podem ser obtidas através da mensuração da oxigenação, mais especificamente através da diferença de oxigênio alvéolo-arterial, que permanece substancialmente elevada 1h após a extubação em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte [Lumb e cols., 2015].

O controle respiratório pode ser anormal algumas semanas após o procedimento anestésico-cirúrgico com respostas ventilatórias reduzidas à hipercapnia e hipóxia [Nieuwenhuijs e cols., 2012]. Isso tem grandes implicações para superar a obstrução das vias aéreas quando o paciente está adormecido e provavelmente explica os desafios particulares enfrentados pelos pacientes com apneia obstrutiva do sono no pós-operatório de cirurgias de grande porte. Em estudo prévio, as respostas ainda foram ligeiramente prejudicadas em até 6 semanas após a cirurgia [Nieuwenhuijs e cols., 2012]. Esses achados sugerem certo grau de plasticidade nos mecanismos de controle respiratório diretamente relacionada ao procedimento anestésico-cirúrgico e que leva algum tempo para voltar ao normal [Miskovic e Lumb, 2017]. A retenção de escarro é outro evento comum após procedimentos cirúrgicos. Anestesia geral, particularmente com o uso do tubo traqueal e ventilação artificial, causa comprometimento de transporte mucociliar nas vias aéreas, podendo persistir no pós-operatório [Keller e Brimacombe, 1998]. Portanto, a combinação de CRF reduzida, presença de atelectasias residuais, tosse e expectoração ineficaz e controle ventilatório anormal, constitui em situação ideal para o desenvolvimento de CPP.

2.3. Fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias

Estudos sobre os fatores de risco para desenvolvimento de CPP começaram a ser publicados há aproximadamente 15 anos, sendo que cerca de 50 fatores de risco foram identificados e discutidos em revisões prévias [Canet e Gallart, 2013; Canet e Gallart, 2014; Smetana e cols., 2006]. Os pesos desses fatores são atribuídos de forma variada em diferentes estudos, de modo que muitas possíveis combinações de CPP podem ser utilizadas. A maioria dos autores tem direcionado sua atenção para fatores preditores que possam ser identificados no período pré-operatório, quando pacientes e equipes clínicas têm

tempo e recursos para se dedicar a atenuar o risco [Mazo e cols., 2013; Lakshminarasimhachar e Smetana, 2016]

Os preditores de risco podem ser divididos em fatores relacionados ao paciente e aqueles relacionados ao procedimento cirúrgico, cada um contabilizando por aproximadamente 50% dos preditores previamente validados [Gallart e cols., 2015]. Muitos preditores têm sido descritos, mas a maior parte dos preditores não apresenta nível de evidência suficientemente adequado, necessitando de maior validação, sendo que os escores de estratificação de risco para CPP enfatizam sua aplicação sobre os fatores mais definidos e validados.

Os fatores de risco relacionados ao paciente e que apresentam um bom nível de evidência incluem: idade avançada, dependência funcional, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), pacientes com classificação de status funcional (ASA) maior ou igual a 2. Fatores de risco relacionados ao paciente que apresentam menos evidências incluem: perda de peso, déficit de consciência ou cognitivo, tabagismo e etilismo. Outros fatores de risco mais recentemente descritos incluem: infecção respiratória no último mês, sintomas respiratórios, refluxo gastresofágico, diabetes, apneia obstrutiva do sono, índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 40 kg/m², doença hepática, sepse, câncer e hipertensão [Canet e Gallart, 2013].

Os preditores de risco relacionados ao procedimento *per se* e que apresentam bom nível de evidência incluem: anestesia geral, tempo cirúrgico prolongado, procedimentos em caráter de emergência e cirurgias aórticas, abdominais altas, torácicas, de cabeça e pescoço, vasculares e neurocirurgia. Preditores com nível de evidência mais reduzido ou indeterminados incluem: transfusão de hemocomponentes, hiperóxia, “*driving pressure*”,

quantidade de cristaloides, tempo de internação hospitalar, número de anestésicos utilizados [Canet e Gallart, 2013].

Apesar dos desfechos relacionados a CPP terem sido atualizados e definidos de maneira mais objetiva nos últimos anos [Jammer e cols., 2015], muitos dos escores preditivos de CPP desenvolvidos até o momento precisam de maior validação externa, assim como parte dos fatores de risco descritos mais recentemente [Gallart e cols., 2015]. Portanto, novos estudos clínicos ainda devem ser realizados, principalmente focando em fatores de risco mais específicos e modificáveis.

2.4. Estratégias de ventilação protetora no contexto cirúrgico

No contexto do cuidado de pacientes críticos, ao longo das últimas duas décadas, tem havido uma mudança de paradigma, transferindo o foco no tratamento da lesão pulmonar para o estabelecimento de estratégias de prevenção da lesão pulmonar, visando reduzir os danos da ventilação mecânica [Slutsky e Ranieri, 2013]. Mais recentemente, tem sido cada vez mais reconhecido que pacientes cirúrgicos com pulmões previamente hígidos também podem ser beneficiados por estratégia ventilatória similar aplicada a pacientes críticos [Serpa Neto e cols., 2012].

A ventilação mecânica é mandatória em pacientes submetidos a anestesia geral. Há evidência inequívoca de estudos experimentais e clínicos que a ventilação mecânica em pacientes criticamente doentes tem o potencial de agravar ou mesmo iniciar lesões pulmonares. Maiores volumes correntes podem distender excessivamente os alvéolos de pulmões hígidos, em particular, áreas pulmonares não-dependentes. Durante os procedimentos cirúrgicos, tais fenômenos podem lesar o tecido pulmonar, provocando inflamação local [Choi e cols., 2006; Wolthuis e cols., 2008]. Estudos clínicos prévios

demonstraram que volume corrente reduzido é benéfico em pacientes que precisam de ventilação mecânica em longo prazo, mas não apresentam lesão pulmonar significativa estabelecida [Gajic e cols., 2004; Determann e cols., 2010]. Estudos retrospectivos e prospectivos também demonstraram possíveis efeitos benéficos de menores volumes correntes em pacientes que estão em ventilação mecânica de curto prazo relacionada a procedimentos cirúrgicos [Schultz M, 2008; Sundar e cols., 2011]. Além disso, a pressão expiratória final em zero (ZEEP) ou baixos níveis de pressão expiratória final positiva (PEEP) podem promover a atelectasia, resultando em colapso repetitivo e reabertura de tecido pulmonar dependente. O papel de PEEP e do volume corrente reduzido (a denominada estratégia pulmonar protetora) durante o período intraoperatório com objetivo de evitar danos pulmonares e CPP ainda não está claramente definido para todas as situações clínicas [Schultz e cols., 2015].

Com base nos estudos em pacientes críticos com SDRA e em pacientes sem SDRA que recebem ventilação mecânica prolongada, podemos especular que os pacientes que precisam de ventilação de curta duração, por exemplo, durante a anestesia geral para cirurgias não cardíacas, também se beneficiam da limitação do volume corrente. Além disso, os pacientes que recebem anestesia geral frequentemente desenvolvem atelectasias intraoperatórias que podem persistir após a cirurgia, aumentando o risco de desenvolver CPP. Portanto, prevenção de atelectasia intraoperatória usando um determinado nível de PEEP poderia também reduzir a ocorrência de CPP.

O uso de ventilação com elevado volume corrente durante a cirurgia sob anestesia geral foi padrão áureo por muitos anos. O raciocínio básico considerava que, usando altos volumes correntes, o tecido pulmonar colapsado ao final da expiração seria reaberto com cada nova incursão inspiratória, evitando a ocorrência de shunt ventilatório e, portanto, sem

a necessidade de concentrações mais altas de oxigênio na mistura de ar inspirada [Bendixen e cols., 1963]. Entretanto, ao longo da última década, vários estudos sugeriram benefício da ventilação com volume corrente reduzido sobre a incidência de CPP em diferentes contextos clínicos [Severgnini e cols., 2013; Futier e cols., 2013; Neto e cols., 2015; Neto e cols., 2016; Park S, 2016; Serpa Neto e cols., 2014a,b; Serpa Neto e cols., 2015a,b,c]. Um ensaio clínico com pacientes agendados para cirurgia abdominal aberta, que utilizou uma estratégia ventilatória baseada em volume corrente de 7 mL.kg^{-1} do peso predito, apresentou significativa redução no índice de disfunção pulmonar pós-operatória e resultou em menores escores de infecção pulmonar clínica [Severgnini e cols., 2013]. Um estudo prospectivo multicêntrico em pacientes agendados para cirurgia abdominal de grande porte (o estudo 'IMPROVE') confirmou esses achados, demonstrando que a redução do volume corrente ventilatório de 10 a 12 mL.kg^{-1} para 6 a 8 mL.kg^{-1} do peso predito poderia reduzir significativamente a frequência de CPP [Futier e cols., 2013]. A ventilação com volume corrente reduzido no pós-operatório também pode beneficiar pacientes cirúrgicos. Um grande estudo observacional, avaliando a ventilação mecânica após cirurgia cardíaca, demonstrou que ventilação com baixos volumes correntes (menor que 10 mL.kg^{-1} do peso predito) em comparação com a altos volumes correntes (maior que 10 mL.kg^{-1} do peso predito) esteve associada a melhores desfechos em relação à duração da ventilação e necessidade de reintubação, bem como sobre a duração da permanência na UTI, entre outros benefícios mensurados [Lellouche e cols., 2012].

A maioria das pesquisas prospectivas realizadas, investigando a estratégia ventilatória no perioperatório, estudou os efeitos de um pacote completo de configurações de ventilação. Este pacote é usualmente representado pela inclusão de baixos volumes correntes com níveis mais elevados de PEEP, com ou sem a aplicação de manobras de

recrutamento alveolar [Schultz e cols., 2015; Futier e cols., 2013; Simonis e cols., 2015; El Tahan e cols., 2017; de la Gala e cols., 2017; Ruzskai e cols., 2017]. O raciocínio embasando esta estratégia é que a limitação do volume corrente a níveis demasiadamente baixos poderia induzir atelectasias, aumentando o risco de lesão pulmonar após a abertura e fechamento alveolar repetidos em cada ciclo respiratório, principalmente em zonas pulmonares dependentes. Neste contexto, a utilização de um nível mais elevado de PEEP poderia estabilizar os alvéolos e evitar o colapso e reabertura dos mesmos de maneira recorrente. Um grande estudo retrospectivo sugeriu que o uso de baixos volumes correntes associados a níveis muito baixos de PEEP durante a anestesia geral estaria associado a piores desfechos clínicos [Levin e cols., 2014]. Um grande ensaio clínico multicêntrico recente, incluindo pacientes não obesos submetidos a cirurgia abdominal e com risco elevado para a ocorrência de CPP, comparou um baixo nível de PEEP (menor ou igual a 2 cmH₂O) com um alto nível de PEEP (12 cmH₂O) associados a ventilação com baixo volume corrente (6 a 8 mL.kg⁻¹ do peso predito, o estudo 'PROVHILO') [Prove network, 2014]. A incidência de CPP não foi diferente entre os grupos estudados. Entretanto, a estratégia com PEEP elevado esteve fortemente associada com maior incidência de hipotensão durante a cirurgia, necessitando de maior ressuscitação hídrica e uso mais frequente de vasopressores. Os resultados do estudo 'PROVHILO' sugeriram que os anesthesiologistas não devem usar níveis demasiadamente elevados de PEEP em pacientes cirúrgicos sem SDRA, pelo menos em pacientes não obesos submetidos a cirurgia abdominal aberta.

Em suma, há provas crescentes e convincentes de que uso de baixos volumes correntes durante a ventilação intraoperatória protege contra a ocorrência de CPP assim como o uso similar de baixo volumes correntes em pacientes críticos, com ou sem a

presença de SDRA. Em pacientes não obesos agendados para a realização de procedimentos cirúrgicos abdominais, a evidência atual sugere que os anesthesiologistas devem ventilar os pacientes com volume corrente entre 6 e 8 mL.kg⁻¹ de peso predito, associado a utilização de um determinado nível de PEEP. Os níveis adequados de PEEP e a utilização de manobras de recrutamento alveolar ainda carecem de maior evidência inequívoca. Finalmente, é importante avançar na coleta de evidências da aplicação de estratégias ventilatórias protetoras no contexto cirúrgico de cirurgias não-abdominais e não-torácicas, justamente para compreender se tais benefícios podem ser mais amplos do que previamente descritos.

3. Justificativa do estudo:

Complicações pós-operatórias após cirurgias de grande porte estão associadas a aumento significativo de custos e de morbimortalidade. As cirurgias vasculares periféricas incluem, em sua maioria, cirurgias para revascularização arterial de membros inferiores em pacientes acometidos por obstrução vascular periférica crônica e avançada. Tais procedimentos vasculares são considerados cirurgias de grande porte e estão associados a grande morbidade cardiovascular no perioperatório. Neste grupo específico de pacientes, a presença de CPP está associada a piora de desfechos clínicos com consequente aumento significativo da morbidade perioperatória. Considerando a evidência crescente de que a ventilação mecânica com estratégia protetora usando baixo volume corrente é capaz de prevenir o aparecimento de complicações pulmonares pós-operatórias (CPP), objetivamos comparar os efeitos da ventilação mecânica protetora quando comparado a estratégia ventilatória convencional sobre a taxa de CPP em pacientes submetidos a cirurgia vascular arterial periférica. Estudos avaliando o potencial de desta estratégia de ventilação mecânica

em pacientes submetidos a cirurgia vascular arterial inexistem até o momento. Portanto, é importante avançar na coleta de evidências da aplicação de estratégias ventilatórias protetoras no contexto cirúrgico de cirurgias vasculares, justamente para compreender se tais benefícios podem ser mais amplos do que previamente descritos em procedimentos abdominais.

4. Hipótese do estudo:

Neste estudo, objetivamos comparar os efeitos da ventilação mecânica controlada com uso de estratégia protetora (baixo volume corrente associado a PEEP elevado) quando comparado a estratégia ventilatória convencional (volume corrente elevado associado a PEEP reduzido), sobre a taxa de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia vascular arterial periférica. Considerando as evidências prévias e os potenciais benefícios da estratégia protetora em diversos contextos clínicos, esperamos observar uma redução significativa no índice de complicações pulmonares pós-operatórias e em outros parâmetros de morbidade pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membros inferiores.

5. Objetivos:

5.1. Objetivo primário:

Avaliar os efeitos da ventilação mecânica transoperatória com estratégia protetora (grupo tratamento – baixo volume corrente e PEEP elevado) em relação à ventilação mecânica convencional (grupo controle – volume corrente elevado e PEEP reduzido) sobre a incidência de complicações pulmonares (desfecho primário composto: insuficiência respiratória leve/hipoxemia, insuficiência respiratória grave, infecção pulmonar suspeita,

atelectasia, lesão pulmonar aguda, barotrauma, infiltrado pulmonar, derrame pleural, broncoespasmo, edema cardiopulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo - SDRA) no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membros inferiores (para definição completa dos desfechos, veja apêndice 1).

5.2. Objetivos secundários:

5.2.1. Avaliar os efeitos da ventilação mecânica transoperatória com estratégia protetora (grupo tratamento – baixo volume corrente e PEEP elevado) em relação à ventilação mecânica convencional (grupo controle – volume corrente elevado e PEEP reduzido) sobre a incidência de complicações cardiovasculares (desfecho secundário composto de eventos síndromes coronarianas, infarto não-fatal e/ou choque cardiogênico) no perioperatório de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membros inferiores.

5.2.2. Avaliar os efeitos da ventilação mecânica transoperatória com estratégia protetora (grupo tratamento – baixo volume corrente e PEEP elevado) em relação à ventilação mecânica convencional (grupo controle – volume corrente elevado e PEEP reduzido) sobre a incidência de complicações hemodinâmicas (desfecho secundário composto por choque distributivo ou hipotensão persistente com necessidade de utilização de drogas vasoativas) no perioperatório de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membros inferiores.

5.2.3. Avaliar os efeitos da ventilação mecânica transoperatória com estratégia protetora (grupo tratamento – baixo volume corrente e PEEP elevado) em relação à ventilação mecânica convencional (grupo controle – volume corrente elevado e PEEP reduzido) sobre a incidência de complicações ventilatórias menores relacionadas à

estratégia de ventilação (dessaturação) no intraoperatório de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membros inferiores.

5.2.4. Avaliar os efeitos da ventilação mecânica transoperatória com estratégia protetora (grupo tratamento – baixo volume corrente e PEEP elevado) em relação à ventilação mecânica convencional (grupo controle – volume corrente elevado e PEEP reduzido) sobre parâmetros fisiológicos pulmonares e gasométricos no perioperatório de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membros inferiores.

5.2.5. Avaliar os efeitos da ventilação mecânica transoperatória com estratégia protetora (grupo tratamento – baixo volume corrente e PEEP elevado) em relação à ventilação mecânica convencional (grupo controle – volume corrente elevado e PEEP reduzido) sobre parâmetros hemodinâmicos no perioperatório de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membros inferiores.

5.2.6. Avaliar os efeitos da ventilação mecânica transoperatória com estratégia protetora (grupo tratamento – baixo volume corrente e PEEP elevado) em relação à ventilação mecânica convencional (grupo controle – volume corrente elevado e PEEP reduzido) sobre a incidência de complicações extrapulmonares diversas (veja apêndice 2), mortalidade intrahospitalar, tempo permanência na sala de recuperação pós-anestésica, e tempo de internação hospitalar em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membros inferiores.

6. Casuística e métodos:

Este estudo foi submetido à aprovação pela comissão de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG #16-0606) e a coleta adequada do consentimento informado do paciente foi realizada anteriormente à aplicação dos testes (ver apêndice 3).

Neste estudo prospectivo e randomizado, foram incluídos apenas pacientes adultos ASA II a IV [Doyle e Garmon, 2017], com idade maior do que 18 anos, agendados para a realização de cirurgia de revascularização arterial em membros inferiores no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram excluídos do estudo pacientes com índice de massa corpórea acima de 40 kg/m^2 , submetidos a cirurgias de emergência, com história de cirurgia pulmonar, instabilidade hemodinâmica persistente no período pré-operatório, história de asma ou uso crônico de corticoterapia, história de tuberculose ou sequelas associadas, história de bronquiectasias ou pacientes com história de distúrbio neuromuscular. Foram incluídos no estudo apenas pacientes portadores de doença vascular arterial periférica apresentando isquemia crítica e sintomática em membros inferiores e agendados para realização de revascularização arterial de membros inferiores eletiva, sendo excluídos todos os pacientes portadores de obstrução vascular aguda ou apresentando outras complicações vasculares associadas.

Para calcular o tamanho amostral, considerando um intervalo de confiança de 95% e um poder de 80% e visando detectar uma diferença estatística na incidência de complicações pulmonares de 40% entre não expostos à ventilação mecânica com estratégia protetora (grupo controle) e 20% entre expostos à ventilação mecânica com estratégia protetora (grupo tratamento), estimou-se uma amostra total mínima de 43 pacientes, divididos em 2 grupos (tratamento e controle). O desfecho principal considerado para o cálculo do tamanho amostral foi a presença de complicações pulmonares no período pós-operatório (7).

O estudo foi delineado como um ensaio clínico prospectivo, comparado a grupo controle (estratégia ventilatória convencional). Os pacientes agendados para a realização de revascularização de membros inferiores foram alocados aleatoriamente para tratamento

com ventilação mecânica convencional (volume corrente de 9 a 10 mL.kg⁻¹ do peso predito e PEEP entre 3 e 5 cmH₂O - Grupo I ou controle) ou tratamento com ventilação mecânica protetora (volume corrente de 6 a 7 mL.kg⁻¹ do peso predito e PEEP de 6 a 8 cmH₂O - Grupo II ou tratamento). O protocolo ventilatório do estudo consistiu no uso de ventilação mecânica controlada a volume (Primus, Dräger, Alemanha), instituída imediatamente após a indução anestésica e intubação endotraqueal. Em ambos os grupos, a relação de tempo inspiratório:expiratório foi de 1:2 e a fração inspiratória de oxigênio utilizada foi 0.4 (diluído em ar comprimido). Manobras de recrutamento alveolar eram permitidas em ambos os grupos, mas não foram rotineiramente aplicadas.

A amostragem foi realizada por conveniência incluindo pacientes atendidos rotineiramente no centro cirúrgico deste hospital e que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão deste estudo. A alocação dos pacientes foi realizada através de tabela de números randômicos gerada previamente ao início do protocolo. O processo de randomização dos pacientes nos grupos foi realizado através de blocos randômicos (blocos com utilização de diferentes tamanhos de blocos randômicos) e coordenado por um profissional não envolvido com a coleta de dados. O método para cegamento do estudo foi realizado através da utilização de envelopes selados e incluiu o cegamento dos pacientes, pesquisadores, avaliadores e responsáveis pela análise estatística, mas não incluiu o cegamento do médico assistente.

A técnica anestésica rotineira em nossa instituição para a realização de cirurgia de revascularização de membros inferiores é a anestesia geral. A técnica anestésica foi padronizada para todos os pacientes, à exceção dos pacientes que apresentassem alguma contraindicação aos fármacos padronizados, os quais seriam excluídos do estudo. A indução anestésica consistiu na administração intravenosa de propofol (1.5 a 2.5 mg/kg),

associado a remifentanil (0.3 a 0.6 mg/kg/min por 3 a 5 min) e rocurônio (0.6 mg/kg) para realização da intubação endotraqueal. Durante a manutenção anestésica, os pacientes receberam opioide por via intravenosa contínua (remifentanil 0.3 a 0.6 mg/kg/min) associada a sevoflurano por via inalatória como fármaco hipnótico. As doses foram tituladas pelo médico anesthesiologista assistente de acordo com a necessidade anestésica no intraoperatório e guiadas através do uso de índice bispectral de profundidade anestésica (BISTM, Covidien, EUA). Todos os pacientes foram monitorizados com cateter venoso central de triplo-lúmen com oximetria venosa central contínua (PreSep Oximetry Catheter, Vigileo, Edwards Lifesciences, EUA) e com monitor de pressão arterial invasiva (FloTrac System, Vigileo, Edwards Lifesciences, EUA). Todos os parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios foram registrados em ficha de coleta de dados com registro a cada 10 min para posterior comparação entre os grupos. Após o término da anestesia, os parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios foram avaliados em intervalos de 1h nas primeiras 6h após a cirurgia, 12h e 24h após o término do procedimento. O paciente foi avaliado continuamente (avaliações diárias) durante todo o período de internação hospitalar até o momento da alta para a ocorrência de complicações pulmonares.

A coleta de amostra de sangue arterial para avaliação gasométrica foi realizada no período perioperatório nos seguintes tempos: 1. Após a indução anestésica e estabilização da estratégia ventilatória proposta (dentro dos primeiros 30 min pós-indução anestésica); 2. Ao final do procedimento cirúrgico, antes da extubação traqueal; 3. Na sala de recuperação anestésica, aproximadamente 60 minutos após a realização da extubação traqueal. Coletas adicionais a critério da equipe assistente puderam ser realizadas no perioperatório e foram registradas e analisadas no estudo.

Os pacientes receberam analgesia pós-operatória padrão com dipirona (1 g, por via intravenosa, regimes fixos de 6/6h) e opioides (morfina, por via intravenosa, dose única fixa no final do procedimento a 0,05 mg/kg associada a 3 mg se necessário até de 1/1h no pós-operatório). Morfina por via intravenosa foi utilizada como fármaco de resgate para dor pós-operatória de acordo com a necessidade do paciente e as doses de todos os fármacos utilizados foram consideradas e registradas. O regime de profilaxia antiemética consistiu em administração profilática de dexametasona 4 mg e ondansetrona 4 mg por via intravenosa para todos os pacientes no período intraoperatório. No pós-operatório, o regime antiemético foi prescrito se necessário com o fármaco ondansetrona na dose de 4 mg 8/8h e metoclopramida na dose de 10 mg 8/8h. Os demais componentes da técnica anestésica e do período perioperatório foram os mesmos utilizados rotineiramente para todos os procedimentos realizados na instituição.

Os dados foram armazenados em Excel e analisados estatisticamente através de software STATA 12.0. A abordagem estatística foi realizada através do modelo “*intention-to-treat*”. A avaliação dos parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos entre os grupos foi realizada através de teste *t* de Student para dados paramétricos ou teste de Wilcoxon para dados não paramétricos. Para variáveis categóricas utilizamos teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado. ANOVA de medidas repetidas foi utilizada para avaliação dos desfechos entre os grupos de tratamento ao longo do tempo de seguimento. Resultados foram considerados estatisticamente significativos quando erro tipo I (*P*) foi menor do que 0.05.

7. Artigo científico:

Protective mechanical ventilation does not reduce the incidence of postoperative pulmonary complications in patients undergoing peripheral vascular surgery: a randomized controlled trial.

André P. Schmidt^{1,2,3,4}(✉), Aécio C. Fagundes^{2,3}, Alice J. Marques², Amanda R. Reinstein², Clovis T. Bevilacqua Filho², Elaine A. Félix², Cristiano F. Andrade¹.

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ²Serviço de Anestesiologia e Medicina Perioperatória, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil. ³Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ⁴Serviço de Anestesia, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

(✉) André P. Schmidt

Avenida Ramiro Barcelos, 2600-Anexo

Zip code: 90035-003

Porto Alegre - RS - Brazil

Phone: (55-51) 33165557 / 33165558

Fax: (55-51) 33165540 / 33165535

E-mail: aschmidt@ufrgs.br

Running title: Protective ventilation in vascular surgery.

Abstract

Background and goal of the study: There is increasing evidence that mechanical ventilation with a protective strategy using low tidal volume prevents postoperative pulmonary complications. In patients undergoing peripheral vascular surgery, the presence of postoperative pulmonary complications (PPC) may be associated with worsening of clinical outcomes with a consequent increase in perioperative morbidity. **Objective:** In this study, we aimed to compare the effects of controlled mechanical ventilation with the use of a protective strategy (low tidal volume associated with elevated PEEP) when compared to the conventional strategy (higher tidal volume associated with reduced PEEP levels) on the rate of PPC in patients undergoing peripheral vascular surgery. **Methods:** This study was delineated as a prospective, randomized clinical trial, compared to the control group (conventional ventilation strategy). We included adult patients, ASA status II to IV, scheduled to undergo elective lower limb arterial bypass surgery. Patients were randomized to treatment with conventional mechanical ventilation (tidal volume between 9 to 10 mL.kg⁻¹ of predicted body weight and PEEP between 3 and 5 cmH₂O) or treatment with protective ventilation strategy (tidal volume of 6 to 7 mL.kg⁻¹ of predicted body weight and PEEP of 6 to 8 cmH₂O). The primary outcome was incidence of PPC and secondary endpoints included hemodynamic and blood gas changes perioperatively. **Results and Discussion:** Fifty-six patients were allocated to the study groups. There were no dropouts during follow-up. No statistically significant differences were observed between the groups regarding the rate of PPC ($P > 0.05$). However, we observed an increased incidence of hemodynamic adverse events during surgery and altered perioperative blood gas parameters in patients submitted to protective ventilation. **Conclusions:** In the present study, protective ventilation with low tidal volume and elevated PEEP did not reduce the incidence of PPC

in patients undergoing peripheral vascular surgery. Notably, patients submitted to protective ventilation had an increased incidence of perioperative hemodynamic and gasometric adverse events.

Keywords: mechanical ventilation; protective ventilation; vascular surgery; postoperative pulmonary complications.

Introduction

Postoperative pulmonary complications (PPC) include almost any complication affecting the respiratory system after surgery [Miskovic and Lumb, 2017]. Postoperative pulmonary complications occur relatively commonly after major procedures and are related to important adverse events on surgical patients [Serpa Neto et al., 2014]. Since PPC are usually defined as a composite outcome measure, guidelines for its definition have been published elsewhere [Jammer et al., 2015]. Respiratory infection, pleural effusion, atelectasis, pneumothorax, bronchospasm, aspiration pneumonitis and respiratory failure are usually considered as composite measures, leading to adverse outcomes such as pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and pulmonary embolism [Jammer et al., 2015]. Studies evaluating PPC also use different combinations of these individual outcomes and the overall incidence of PPC after major procedures may vary significantly [Miskovic and Lumb, 2017; Prove network, 2014]. It is well known that PPC, especially postoperative respiratory failure, are significantly associated to short- and long-term morbidity and mortality after major surgery [Mazo et al., 2014; Serpa Neto et al., 2014]. Owing to extensive comorbidities and technically challenging surgical revascularization procedures, patients treated for peripheral arterial occlusive disease are at great risk for major adverse cardiovascular and respiratory events [Flu et al., 2010]. However, little is known about the actual incidence and severity of PPC, potential adverse events related to PPC and measures to reduce their consequences in patients undergoing peripheral vascular procedures with general anesthesia.

Mechanically ventilated patients are at risk for ventilator-induced lung injury [Slutsky and Ranieri, 2013]. There is unequivocal evidence that mechanical ventilation

with low tidal volume and positive end-expiratory pressure (PEEP) improve clinical outcomes in critically ill patients with ARDS [ARDS network, 2000]. The use of small tidal volumes to avoid volutrauma and positive end-expiratory pressure (PEEP) to avoid atelectrauma are well known strategies to minimize ventilator-induced lung injury [Hemmes et al., 2013; Serpa Neto et al., 2015a,b; Güldner et al., 2015; Schultz et al., 2015]. In anesthetized patients without lung injury, low tidal volumes (6 to 8 mL.kg⁻¹ of predicted body weight) may also reduce the incidence of PPC [Serpa Neto 2014; 2015]. Use of PEEP is of potential benefit in patients without lung injury, but the exact intraoperative PEEP level and its effects on lung mechanics and clinical outcomes are incompletely understood [Prove network, 2014].

In the present study, we aimed to compare the effects of controlled mechanical ventilation with the use of a protective strategy (low tidal volume associated with elevated PEEP levels) when compared to a conventional strategy (high tidal volume associated with reduced PEEP levels) on the rate of PPC in patients undergoing peripheral vascular surgery.

Methods

Ethics, study design and population

A prospective, randomized, clinical trial of adult patients was performed in a tertiary care hospital in South Brazil. The protocol was evaluated and approved by the Institution's Research and Ethics Committee. Participants received a written and oral explanation of the study and signed an informed consent form.

After power analysis (confidence interval of 95% and power of 80%), a total of sixty-six patients of both genders were initially considered eligible and subsequently enrolled into the study, with ASA status II–IV, aged 18 years or older, being excluded the

illiterate or who do not understand Portuguese language, those who had a body-mass index (BMI) higher than 35 kg/m^2 , had severe pulmonary comorbidities or another disorder that might compromise a safe trial procedure and those who refused to participate of the study or who had already participated in other studies. This study enrolled only patients displaying peripheral occlusive arterial disease and scheduled to undergo an elective peripheral artery bypass surgery. In total, fifty-six patients satisfactorily completed the study (28 in the protective ventilation group – intervention and 28 in the conventional ventilation group – control). Two patients of each group were excluded after initial allocation. In all four cases, the anesthetic or surgical initial plan was modified before procedure not following the study's protocol. Figure 1 describes a CONSORT flow diagram for the present study.

Anesthetic management

The routine anesthetic technique in our institution for peripheral artery bypass surgery is general anesthesia. The anesthetic technique was standardized for all patients, with the exception of patients who presented with some contraindication to the standardized drugs, which would be excluded from the study. After admission to the operating room, they were monitored using pulse oximetry, non-invasive arterial pressure monitor, 5-lead electrocardiogram, and continuous ST segment analysis in a multiparametric monitor (Siemens monitor SC 9000 Infinity XL, Germany). Peripheral venous puncture was obtained in the upper limb with a 14 or 16G catheter. Anesthetic induction consisted of intravenous administration of propofol (1.5 to 2.5 mg.kg^{-1}), associated with remifentanyl (0.3 to $0.6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ for 3 to 5 min) and rocuronium (0.6 mg.kg^{-1}) for endotracheal intubation. During anesthesia maintenance, patients received a continuous intravenous opioid infusion

(remifentanyl 0.3 to 0.6 mg.kg⁻¹.min⁻¹) associated with inhaled sevoflurane as a hypnotic agent. The doses were titrated by the assistant anesthesiologist according to the anesthetic need in the intraoperative period and guided by the use of bispectral index (BISTM, Covidien, USA) of anesthetic depth. All patients were monitored with triple-lumen venous catheter with continuous central venous oximetry (PreSep Oximetry Catheter, Vigileo, Edwards Lifesciences, USA) positioned at the internal jugular vein and with invasive blood pressure monitor (FloTrac System, Vigileo, Edwards Lifesciences, USA) positioned at the left radial artery. All hemodynamic and respiratory parameters were recorded every 10 minutes for later comparison between the groups. Intraoperative variables, including the length of surgery, blood loss, anesthetic and surgical complications were registered. After the end of the anesthesia, the patient was eventually discharged to the postanesthesia care unit (PACU), and the hemodynamic and respiratory parameters were evaluated at intervals of one hour in the first 6h after surgery, and every two hours up to 24h after the end of the procedure. The patient was evaluated continuously throughout the hospital stay until the time of discharge for the occurrence of PPC according to the data collection form. Other aspects of general anesthesia and fluid administration were implemented according to the institutional routine.

Patients received standard postoperative analgesia with dipyron (1 g intravenously, fixed regimens of 6/6 h) and opioids (morphine, intravenously, a single dose fixed at the end of the procedure at 0.05 mg.kg⁻¹ associated with 3 mg if necessary up to 1 hour interval in the postoperative period). Morphine intravenously was used as a rescue drug for postoperative pain according to the need of the patient and the doses of all drugs used were considered and recorded. The antiemetic prophylaxis regimen consisted of prophylactic administration of dexamethasone 4 mg and ondansetron 4 mg intravenously for all patients in the intraoperative period. In the postoperative period, the antiemetic regimen was prescribed

if necessary with the drug ondansetron at the dose of 4 mg and metoclopramide at the dose of 10 mg up to an eight hours interval.

Primary and secondary outcomes

The main outcome was the presence of any pulmonary complication (composite endpoint) after surgery and until discharge. These pulmonary complications included severe hypoxemia, suspected pulmonary infection, documented atelectasis or pulmonary infiltrate, bronchospasm, pulmonary edema, pleural effusion, pneumothorax, or development of ARDS.

Secondary outcomes were intraoperative complications, which included: oxyhemoglobin saturation (SpO₂) less than 90% and needing rescue; hypotension (i.e., systolic arterial blood pressure < 90 mmHg for more than 5 min); any need for continuous vasoactive drugs; any new arrhythmias needing intervention; need for transfusion of packed-red-blood cells; and any surgical complication. Another secondary endpoint was the presence of any postoperative extrapulmonary complication until discharge, which included: development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS); sepsis, severe sepsis, or septic shock; extrapulmonary infection; coma; acute myocardial infarction; acute renal failure; and impaired wound healing. Finally, a surrogate endpoint included significant alterations in the blood gas analysis perioperatively.

Study interventions and assessment of outcome

Randomization was performed according to a computer-generated random list. Patients were allocated in a double-blind manner, using random numbers, to receive mechanical ventilation with either a protective strategy (tidal volumes of 6 to 7 mL.kg⁻¹ of

predicted body weight associated with PEEP of 6 to 8 cmH₂O) or a conventional strategy (tidal volumes of 9 to 10 mL.kg⁻¹ of predicted body weight associated with PEEP of 3 to 5 cmH₂O) until the end of procedure and extubation. The study's respiratory protocol consisted of the use of a volume-assisted mechanical ventilation mode (Primus, Dräger, Germany), instituted immediately after anesthetic induction and endotracheal intubation. In both groups, the inspiration:expiration ratio was 1:2 and the inspiratory fraction of oxygen 0.4 (diluted in air) to target SpO₂ of 94% or higher. We adjusted the respiratory rate to maintain end-tidal partial pressure of carbon dioxide (EtCO₂) between 35 and 45 mmHg. Alveolar recruitment maneuvers were used as a rescue strategy in both groups for managing intraoperative hypoxemia as needed. We designated a rescue strategy for patients in whom SpO₂ measured by pulse oximetry fell to less than 94% without evidence of airway problems, ventilator malfunction or severe hemodynamic compromise. The strategy included a stepwise increase of FiO₂, a progressive rise in PEEP levels, and recruitment maneuvers. The rescue approach was implemented sequentially to return SpO₂ to 94% or higher.

One investigator not involved in patient evaluation undertook blinding and randomization. The anesthesiologist responsible for the procedure was not blinded to the intervention, being responsible for application of the protocol and registration of intraoperative hemodynamic and respiratory parameters. Other individuals involved in the patients' care and data collection were unaware of which treatment group the patient was in.

Blood sample collection for gasometric evaluation was performed in the perioperative period in the following time-points: i. After anesthetic induction and stabilization of the proposed respiratory strategy (within the first 30 min after anesthetic

induction); ii. At the end of the surgical procedure, before tracheal extubation; iii. At the PACU, approximately 60 minutes after tracheal extubation. Additional blood samples in the perioperative period were collected at the discretion of the anesthesiologist and were recorded and further analyzed.

Statistical analysis

A power analysis was performed using the incidence of PPC as the primary outcome measure. Considering that the estimated incidence of PPC is 40% [Prove network, 2014], the sample size was calculated so that a mean difference of 20% between the groups would permit a type 1 error probability of $\alpha = 0.05$ (two-tailed test) with reduced incidence of PPC in the intervention group (protective ventilation), and a null hypothesis of $\beta = 0.20$. This indicated that at least 43 patients would have to be allocated to the present study. A higher number of patients were included to allow more adequate control of the potential confounding effect of variables and potential dropouts.

Data were stored in Excel software and analyzed by STATA 12.0. Numerical variables were given as mean \pm standard deviation (SD). Non-parametric data were expressed as median and interquartile ranges (IQR 25% and 75%). Categorical data were expressed as absolute numbers and percentage. Numerical data were submitted to Shapiro-Wilk test for normality evaluation. Statistical analysis between groups was performed using unpaired student *t* test for parametric data. Non-parametric data were analyzed by using two-sample Wilcoxon rank-sum test. Differences in proportions between studied groups were tested by means of Pearson's X^2 test with Yates continuity correction in univariate analysis (or by Fisher's exact test when the number of expected observations was five or less in at least one cell). To compare the two experimental groups (protective and

conventional ventilation) in terms of blood gas analysis changes over time, two-way analysis of variance (two-way ANOVA) with repeated measures was used, with the treatment group as the grouping factor and time as the repeated measure. Alternatively, we did a post-hoc analysis on the primary outcome, discarding patients that displayed hypoxemia exclusively from the composite endpoint of PPC. We analyzed data by intention to treat. $P < 0.05$ was considered for statistically significant differences.

Results:

The patient details are summarized in Table 1. The average age of patients was 66.3 years (SD \pm 9.5) and the average predicted body weight was 60.8 Kg (SD \pm 7.4). There was no difference in demographic characteristics between groups (Table 1). There was a trend for a higher incidence of coronary disease in the protective ventilation group, but it was not statically significant ($P = 0.09$). Taken together, the baseline incidence of comorbidities and health status before treatment showed no statistically significant difference between groups. (Table 1). There were no dropouts during follow-up evaluations (Figure 1).

As depicted in Table 2, we did not find a significant difference between groups in the incidence of PPC ($P = 0.27$). Additionally, the incidence of intraoperative hypoxemia with need for rescue maneuvers was quite similar between groups ($P = 0.69$, Table 2). After a post-hoc analysis excluding hypoxemia from the composite primary endpoint, we found only 3 cases of more severe PPC, 2 cases in the protective ventilation group (i. severe respiratory failure associated with suspected pulmonary infection; ii. severe respiratory failure associated with cardiopulmonary edema and presence of atelectasis) and 1 case in the control group (iii. severe respiratory failure associated with suspected pulmonary infection) ($P = 0.55$). Table 3 shows main differences between groups regarding

intraoperative ventilation parameters. As expected, we observed significant differences in ventilation parameters, especially related to important variances in tidal volume and PEEP between groups. These differences are responsible for remarkable changes in driving pressures, respiratory rate, minute ventilation and EtCO₂. Notably, the dynamic respiratory compliance and peak/plateau pressures remained quite similar between groups (Table 3).

Relevant episodes of sustained hypotension during surgery (> 5 min) happened more frequently in patients submitted to protective ventilation strategy ($P < 0.01$; Tables 2 and 4). Additionally, patients assigned to the protective ventilation group had a greater need for continuous vasopressors intraoperatively ($P = 0.007$, Table 2) and received more fluids during surgery than did individuals allocated to the conventional group (Table 4). However, in the postoperative period, the incidence of hypotension and need for continuous vasopressors was similar between groups (Table 2). Perioperative blood loss, surgical complications, urine output, bypass thrombosis and need for amputation did not differ between groups (Tables 2 and 4). Length of surgery, administration of anesthesia, transfusion of blood products, and incidence of serious arrhythmias were also comparable between groups (data not shown).

Table 5 shows data from the blood gas analysis during surgery (early after anesthesia induction and before the end of the procedure) and in the first hour after extubation. We observed that the partial pressure of carbon dioxide (pCO₂) was statistically significant higher in patients submitted to a protective ventilation strategy in all time points (Table 5). Additionally, we showed a reduced pH and a slight increase in potassium levels at the end of surgery and postoperatively in the blood gas analysis of patients undergoing protective ventilation (Table 5).

Discussion and conclusions:

The findings of our randomized study show that, in patients undergoing peripheral bypass surgery under general anesthesia with mechanical ventilation, the incidence of PPC is comparable between patients receiving a protective ventilation strategy (low tidal volume and high PEEP) and those receiving a conventional ventilation strategy (high tidal volume and low PEEP). This is the first study to investigate the potential effects of a protective ventilation strategy in patients undergoing peripheral vascular procedures.

Our composite endpoint of PPC included hypoxemia, which was largely the most common complication. The incidence of PPC in our trial was substantially higher than in previous studies [Canet et al., 2010; Severgnini et al., 2013; Futier et al., 2013], which might have been attributable to inclusion of hypoxemia as a category of PPC [Prove network, 2014] and the allocation of high-risk patients who are supposed to display a higher risk for PPC compared with individuals enrolled to other studies [Flu et al., 2010]. Because the recorded incidence of complications was high (approximately 40%), our trial had sufficient statistical power to detect a difference in the frequency of postoperative pulmonary complications of around 17.5%. However, it is still possible that a type II error has occurred and a larger sample size might be able to detect a lower difference in the incidence of hypoxemia and other PPC between treatment groups. Restricting our analysis to more severe PPC did not change the study results, suggesting that the low tidal volume ventilation with high PEEP did not alter the risk of more severe pulmonary complications in the vascular surgery population. Notably, it is important to emphasize that our study seems to be underpowered to detect any difference in the incidence of other forms of PPC excluding severe hypoxemia, since we observed only 3 additional cases of severe PPC (overall incidence of approximately 5%). Considering these findings, a minimum sample

size of 164 patients would be necessary to detect an absolute difference of 4% in the incidence of more severe PPC in patients submitted to protective ventilation as compared to a conventional ventilation strategy undergoing peripheral bypass surgery.

Mechanical ventilation with a low tidal volume in association with high PEEP is a well-known strategy to reduce the incidence of pulmonary complications in both critically ill and health patients submitted to surgery [Hemmes et al., 2013; Futier et al., 2014; Serpa Neto et al., 2015a,b; Serpa Neto et al., 2016; Treschan et al., 2017]. The use of elevated PEEP is potentially related to a better dynamic compliance of the respiratory system, suggesting an increased capacity for alveolar recruitment and a lower incidence of atelectasis [Severgnini et al., 2013; Prove network, 2014; Miskovic and Lumb, 2017]. However, elevated levels of PEEP may lead to hemodynamic collapse with a higher incidence of hypotension and increased use of hemodynamic pharmacological support [Prove network, 2014]. Although our protective ventilation strategy included relatively lower levels of PEEP as compared to other studies in the field [Weingarten et al., 2010; Severgnini et al., 2013; Prove network, 2014; Bluth et al., 2017], we still observed that mean PEEP levels between 6 and 8 mmHg were importantly related to episodes of hypotension and hemodynamic compromise. Such results may be due to the application of such strategy in a population based on high-risk patients, displaying an increased incidence of cardiovascular comorbidities as compared to studies focused on abdominal surgery [Severgnini et al., 2013]. The incidence of perioperative hypotension in this population seems to be relatively high, potentially due to a high incidence of a systemic inflammatory response after arterial reperfusion. Additionally, the need for a relatively narrow arterial pressure control after bypass release may accomplish for the high incidence of the use of continuous vasopressors in our study.

Drugs used for general anesthesia in our protocol, especially propofol, inhaled anesthetics and remifentanyl, may induce peripheral vascular smooth muscle relaxation, decrease the arterial pressure and impair cardiac contractility [Morris et al., 2009]. However, neither administration of hypnotic drugs nor intravenous opioids differed between study groups. Thus, the increased incidence of intraoperative hemodynamic adverse events noted in the protective ventilation group, particularly arterial hypotension, was probably associated with a reduction of venous return attributable to increased intrathoracic pressure with higher PEEP levels. Even though those events responded well to intravascular volume expansion and use of vasoactive drugs, they might be life-threatening in patients with ischemic cardiac disease and other comorbidities [Luecke et al., 2005]. Considering all these findings, future studies investigating protective ventilation in vascular surgery patients may apply even lower levels of PEEP in addition to a low tidal volume strategy.

In the present study, we did not show any evidence of improved oxygenation at the blood gas analysis in all time-points perioperatively. We observed an increase of the pCO₂ in the protective ventilation group (expected degree of permissive hypercapnia), in the beginning of the procedure, at the end of surgery and during the first hour after extubation. The increase in pCO₂ was potentially related to a statistically significant decrease in the arterial blood pH and increased serum levels of potassium observed in patients submitted to protective ventilation. However, it is important to note that the difference between groups regarding pH, pCO₂ and potassium levels seems to be essentially statistical, since these blood gas analysis changes were not related to clinically relevant respiratory acidosis, permissive hypercapnia and hyperkalemia, respectively.

This study was pragmatic in its design and our results seem to be more generalizable. However, it is important to emphasize that this study presents significant limitations. Firstly, the use of a composite endpoint could be considered a limitation, but we have provided some insight into the incidence of more severe postoperative pulmonary events. Additionally, it is a clinical trial with a reduced sample size that, even though it has adequate power to detect episodes of hypoxemia in the postoperative period, does not present adequate power for the detection of other pulmonary outcomes, as well as for comparison of other impact cardiovascular or extrapulmonary outcomes. Notably, the difference between groups regarding ventilation parameters (tidal volume and PEEP) is relatively low as compared to previous studies that found more significant beneficial effects of the protective ventilation strategies [Weingarten et al., 2010; Futier et al., 2013; Bluth et al., 2017], a fact that might be fundamentally related to the absence of benefit of the protective ventilation in the present study.

In summary, this study has demonstrated that mechanical ventilation with low tidal volume and high PEEP, as compared with ventilation with high tidal volume and low PEEP, did not reduce the incidence of postoperative pulmonary complications in patients undergoing peripheral vascular bypass surgery. Additionally, no other benefits of a protective ventilation strategy over extrapulmonary complications and blood gas analysis have been observed. Notably, we have observed an increased incidence of intraoperative hemodynamic instability and need for vasopressors in patients submitted to protective ventilation, an effect potentially related to higher levels of PEEP in a susceptible population. Considering that previous studies have shown significant beneficial effects of protective ventilation in both critically ill and surgical patients, new clinical trials are still warranted to determine if any protective strategy is effective and safe in patients

undergoing vascular procedures. These studies should include larger samples and might apply different ventilation strategies to better determine the impact of low tidal volume ventilation on postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing peripheral vascular surgeries.

Figure 1 (CONSORT flow diagram for the study)

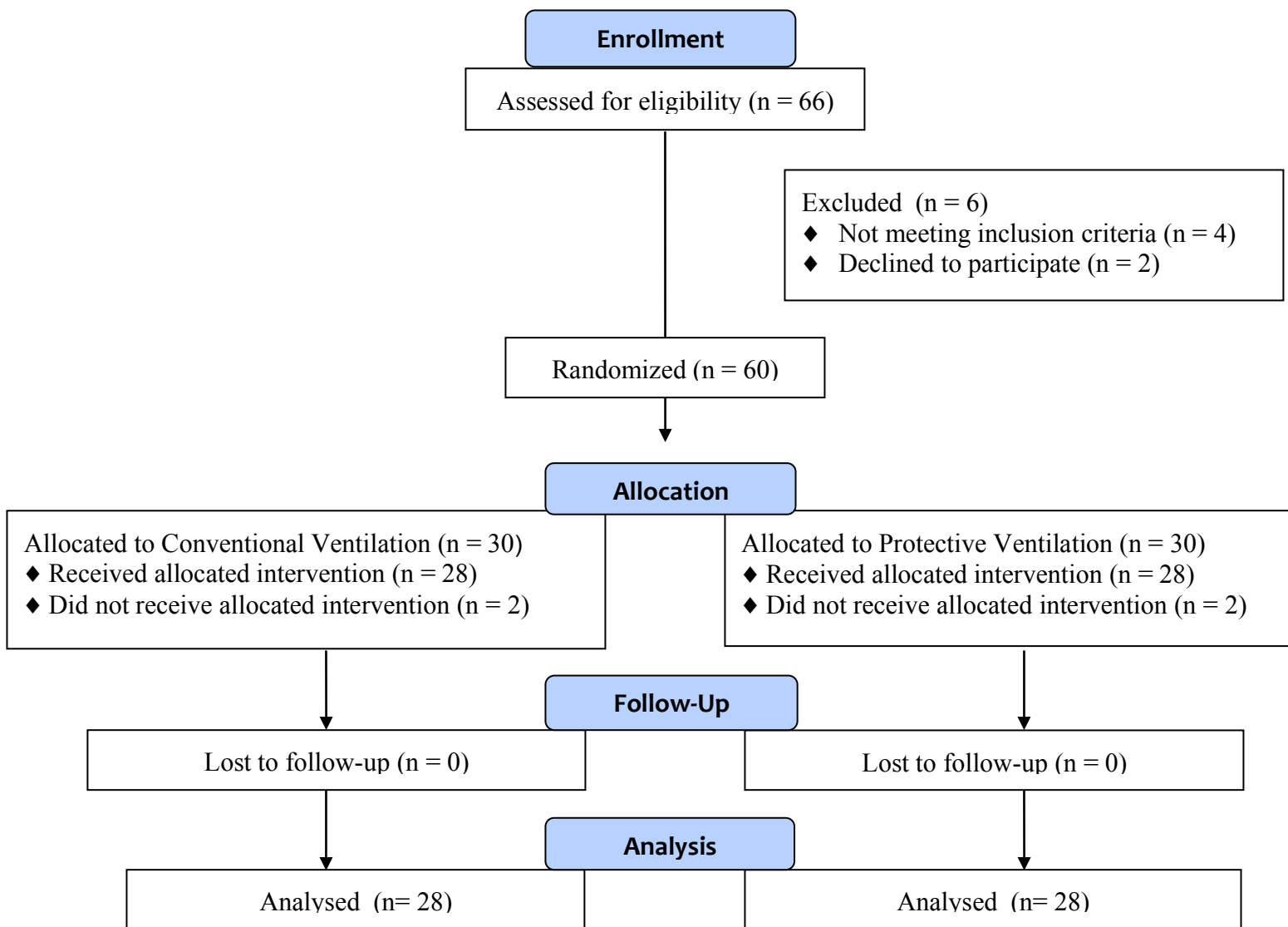


Table 1: Demographic data

Variables	Groups (treatment)		<i>P</i>
	Protective Ventilation	Conventional Ventilation	
Age (years)	68.4 (8)	64.1 (10)	0.09
Weight (kg)	71.9 (12)	70.2 (14)	0.62
BMI (kg/m ²)	25.3 (4.3)	25.7 (4.9)	0.71
Gender - male (n - %)	23 (82)	18 (64)	0.13
Hypertension (n - %)	22 (76)	25 (89)	0.28
Diabetes type 2 (n - %)	12 (43)	11 (39)	0.79
Coronary disease (n - %)	12 (43)	6 (21)	0.09
Stroke (n - %)	3 (11)	5 (18)	0.45
CKD (n - %)	2 (7)	1 (4)	0.55
COPD (n - %)	7 (25)	4 (14)	0.31
Active Smoking (n - %)	24 (86)	22 (76)	0.48
ASA status (n - %)			0.48
II	7 (25)	10 (36)	
III	10 (36)	11 (39)	
IV	11 (39)	7 (25)	

Data are shown as mean (\pm SD) or absolute values (percentiles). $P < 0.05$ was considered statistically significant; Student *t* test for parametric data; Wilcoxon rank-sum test for non-parametric data; Pearson's X^2 test or Fisher's exact test for categorical data (n = 28 for protective ventilation group and n = 28 for conventional ventilation group). BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ASA: American Society of Anesthesiologists.

Table 2: Perioperative pulmonary and extrapulmonary complications

Variable	Groups (treatment)		<i>P</i>
	Protective Ventilation	Conventional Ventilation	
PPC (n - %)	9 (32)	13 (46)	0.27
IPC (n - %)	3 (11)	4 (14)	0.69
Intraop. hypotension [#] (n - %)	18 (64)	8 (29)	0.007*
Postop. hypotension ^{##} (n - %)	18 (64)	13 (46)	0.18
Bypass thrombosis [§] (n - %)	3 (11)	3 (11)	1.0
Amputation ^{§§} (n - %)	1 (4)	0 (0)	0.31

Data are shown as absolute values (percentiles). * $P < 0.05$ was considered statistically significant; Pearson's X^2 test or Fisher's exact test for categorical data (n = 28 for protective ventilation group and n = 28 for conventional ventilation group). PPC: postoperative pulmonary complications; IPC = intraoperative pulmonary complications; Intraop. hypotension[#] = intraoperative vasoplegia treated with continuous vasoactive drugs; Postop. hypotension^{##} = postoperative vasoplegia treated with continuous vasoactive drugs; Bypass thrombosis[§] = surgical reintervention for bypass thrombosis; Amputation^{§§} = amputation after failed arterial bypass.

Table 3: Intraoperative ventilation characteristics

Variables	Groups (treatment)		<i>P</i>
	Protective Ventilation	Conventional Ventilation	
Tidal volume (mL)	406 (50)	561 (77)	<0.001*
PEEP (cmH ₂ O)	7 (6 - 8)	4 (3 - 5)	<0.001*
RR (breaths.min ⁻¹)	16 (02)	12 (01)	<0.001*
Minute ventilation (L.min ⁻¹)	6.3 (1.0)	6.9 (1.1)	<0.001*
Peak pressure (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	20.8 (3.1)	20.8 (3.3)	0.96
After 1h	19.9 (2.9)	20.5 (3.1)	0.55
Before extubation	21.4 (3.3)	20.8 (3.3)	0.56
Plateau pressure (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	17.1 (2.2)	17.3 (3.5)	0.62
After 1h	16.6 (1.8)	16.9 (3.3)	0.66
Before extubation	17.7 (2.5)	17.4 (3.5)	0.76
Driving pressure (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	10.0 (2.9)	13.3 (3.5)	<0.001*
After 1h	09.6 (1.8)	13.0 (3.3)	<0.001*
Before extubation	10.7 (2.5)	13.4 (3.5)	<0.01*
Calculated Cdyn (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	44.1 (7.3)	45.9 (11.6)	0.23
After 1h	45.3 (6.7)	46.8 (11.9)	0.55
Before extubation	42.9 (8.1)	46.5 (11.7)	0.19
EtCO ₂ (mmHg)	33.0 (3.0)	30.5 (3.1)	<0.001*
After 1h	32.6 (2.5)	31.0 (3.2)	0.04*
Before extubation	33.2 (3.1)	30.1 (2.9)	<0.001*

Data are shown as mean (\pm SD) or median (IQR). Tidal volumes, PEEP, RR and minute ventilation are described as average scores throughout the procedure. Additional ventilation parameters are described as average scores throughout the procedure, 1h after anesthesia induction and immediately before extubation, respectively. * $P < 0.05$ was considered statistically significant; Student *t* test for parametric data; Wilcoxon rank-sum test for non-parametric data (n = 28 for protective ventilation group and n = 28 for conventional ventilation group). PEEP = positive end-expiratory pressure; RR = respiratory rate; Cdyn =

dynamic respiratory compliance, calculated as volume tidal / ([peak pressure] – PEEP);
EtCO₂ = end-tidal carbon dioxide.

Table 4: Intraoperative hemodynamic characteristics

Variables	Groups (treatment)		<i>P</i>
	Protective Ventilation	Conventional Ventilation	
MAP (mmHg)	75 (09)	86 (11)	<0.001*
After 1h	76 (09)	85 (10)	<0.001*
Before extubation	73 (07)	86 (11)	<0.001*
Heart rate (bpm)	73 (12)	72 (09)	0.30
After 1h	70 (12)	69 (08)	0.97
Before extubation	77 (12)	74 (08)	0.30
CVP (mmHg)	12 (2)	11 (3)	0.20
After 1h	12 (2)	11 (3)	0.14
Before extubation	12 (2)	12 (3)	0.60
CI (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	2.4 (0.5)	2.9 (0.5)	<0.001*
After 1h	2.4 (0.5)	2.8 (0.6)	0.02*
Before extubation	2.5 (0.5)	3.0 (0.5)	<0.001*
SVI (mL.m ⁻² /beat)	35 (06)	43 (08)	<0.001*
After 1h	36 (07)	42 (07)	<0.01*
Before extubation	36 (06)	44 (07)	<0.001*
SVV (%)	13 (05)	09 (05)	<0.001*
After 1h	11 (06)	09 (05)	0.14
Before extubation	15 (05)	08 (04)	<0.001*
ScvO ₂ (%)	79 (06)	79 (07)	0.81
After 1h	79 (05)	79 (08)	0.72
Before extubation	80 (06)	79 (07)	0.52
Crystalloids given (mL)	2467 (836)	1977 (685)	0.01*
Urine output (mL)	705 (533)	527 (400)	0.24
Blood loss (mL)	334 (543)	168 (217)	0.80

Data are shown as mean (\pm SD) or absolute values (percentiles). Intraoperative hemodynamic parameters are described as average scores throughout the procedure, 1h

after anesthesia induction and immediately before extubation, respectively. $*P < 0.05$ was considered statistically significant; Student t test for parametric data; Wilcoxon rank-sum test for non-parametric data; Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test for categorical data ($n = 28$ for protective ventilation group and $n = 28$ for conventional ventilation group). MAP = mean arterial blood pressure; CVP = central venous pressure; CI = cardiac index; SVI = stroke volume index; SVV = stroke volume variation; ScvO₂ = central venous oxygen saturation.

Table 5: Perioperative blood gas analysis data

Variables	Groups (treatment)		<i>P</i>
	Protective Ventilation	Conventional Ventilation	
Baseline (postanesthesia induction)			
pH	7.37 (0.06)	7.39 (0.04)	0.10
pCO ₂ (mmHg)	42.5 (5.6)	38.9 (3.8)	0.01*
pO ₂ (mmHg)	192 (58)	196 (75)	0.82
HCO ₃ (mEq.L ⁻¹)	23.7 (2.4)	22.9 (1.9)	0.18
BE	-1.2 (2.7)	-1.4 (2)	0.79
SaO ₂ (%)	98.7 (0.6)	98.6 (1.3)	0.73
Lactate (mmol.L ⁻¹)	1.2 (0.4)	1.2 (0.5)	0.88
K (mEq.L ⁻¹)	4.0 (0.6)	3.9 (0.6)	0.64
End of surgery (before extubation)			
pH	7.34 (0.05)	7.38 (0.04)	0.004*
pCO ₂ (mmHg)	43.6 (6.0)	38.6 (4.3)	0.001*
pO ₂ (mmHg)	198 (67)	179 (51)	0.26
HCO ₃ (mEq.L ⁻¹)	23.0 (3.0)	22.4 (1.7)	0.36
BE	-2.2 (3)	-1.9 (2)	0.66
SaO ₂ (%)	98.5 (1.1)	98.6 (1.2)	0.75
Lactate (mmol.L ⁻¹)	1.8 (1.2)	1.7 (0.9)	0.72
K (mEq.L ⁻¹)	4.2 (0.7)	3.9 (0.4)	0.04*
After surgery (1h after extubation)			
pH	7.35 (0.04)	7.38 (0.04)	0.003*
pCO ₂ (mmHg)	42.1 (3.9)	39.1(3.5)	0.004*
pO ₂ (mmHg)	102 (35)	100 (27)	0.73
HCO ₃ (mEq.L ⁻¹)	22.8 (2.7)	22.6 (1.8)	0.75
BE	-2.2 (3)	-1.7 (2)	0.42
SaO ₂ (%)	95.9 (2.4)	95.9(2.8)	0.98
Lactate (mmol.L ⁻¹)	2.1 (1.2)	1.9 (0.7)	0.33
K (mEq.L ⁻¹)	4.2 (0.6)	3.9 (0.4)	0.03*

Data are shown as mean (\pm SD). * $P < 0.05$ was considered statistically significant; Student t test for parametric data; Wilcoxon rank-sum test for non-parametric data (n = 28 for protective ventilation group and n = 28 for conventional ventilation group). pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; pO₂: : partial pressure of oxygen; HCO₃ = bicarbonate; EB = base excess; SaO₂ = hemoglobin oxygen saturation; K = potassium.

References:

1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. 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.
2. Bluth T, Teichmann R, Kiss T, et al.; PROBESE investigators; and the PROtective VEntilationNetwork (PROVENet); Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology (ESA). Protective intraoperative ventilation with higher versus lower levels of positive end-expiratory pressure in obese patients (PROBESE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18(1):202.
3. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al., and the ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113:1338-50.
4. D'Antini D, Huhle R, Herrmann J, et al. Respiratory System Mechanics During Low Versus High Positive End-Expiratory Pressure in Open Abdominal Surgery: A Substudy of PROVHILO Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2018; 126(1):143-9.
5. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al.; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369(5):428-37.
6. Futier E, Constantin JM, Jaber S. Protective lung ventilation in operating room: A systematic review. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80:726-35.
7. Flu HC, Ploeg AJ, Marang-van de Mheen PJ, et al. Patient and procedure-related risk factors for adverse events after infrainguinal bypass. *J Vasc Surg* 2010; 51:622-7.

8. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology* 2015; 123:692-713.
9. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilator strategies to prevent postoperative pulmonary complications: A meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26:126-33.
10. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:88-105.
11. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005; 9:607-21.
12. Mazo V, Sabate S, Canet J, et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014; 121:219-31.
13. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications *Br J Anaesth* 2017; 118(3):317-34.
14. Morris C, Perris A, Klein J, et al. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia* 2009; 64(5):532-9.
15. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2016; 4(4):272-80.

16. PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9942):495-503.
17. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al.; PROVE Network investigators. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2:1007-15.
18. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al; PROVE Network Investigators. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data metaanalysis. *Anesthesiology* 2015; 123:66-78.
19. Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama de Abreu M. Intraoperative ventilation strategies to prevent postoperative pulmonary complications: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 29(3):331-40.
20. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2013; 118:1307-21.
21. Schultz MJ, Abreu MG, Pelosi P. Mechanical ventilation strategies for the surgical patient. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21(4):351-7.
22. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369:2126-36.
23. Treschan TA, Schaefer M, Kemper J, et al.; PROVE Network Investigators. Ventilation with high versus low peep levels during general anaesthesia for open abdominal surgery

does not affect postoperative spirometry: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(8):534-43.

24. Weingarten TN, Whalen FX, Warner DO, et al. Comparison of two ventilator strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104(1):16-22.

8. Discussão dos resultados principais:

Neste estudo, 56 pacientes foram randomizados para o tratamento proposto, 28 pacientes foram alocados para o tratamento com ventilação mecânica convencional e 28 pacientes alocados para o tratamento com ventilação mecânica protetora. A média geral de idade dos pacientes incluídos no estudo foi de $66,3 \pm 9,5$ anos. No processo de alocação e randomização dos pacientes, é importante ressaltar que não observamos diferenças estatisticamente significativas em termos de características demográficas dos pacientes distribuídos nos grupos em estudo. Observamos apenas uma discreta tendência a maior incidência de pacientes portadores de cardiopatia isquêmica no grupo de pacientes submetidos a ventilação em estratégia protetora. Uma distribuição desigual de pacientes em termos de fatores de risco maiores para síndromes coronarianas poderia influenciar de forma relevante os resultados, principalmente no contexto de resposta hemodinâmica e complicações extrapulmonares relacionadas a fatores como PEEP elevado utilizado no presente estudo [Flu e cols., 2010]. No entanto, tal diferença não foi estatisticamente significativa e provavelmente está relacionada ao tamanho amostral e não a falha no processo de randomização, visto que as demais características clínicas e demográficas avaliadas parecem amplamente balanceadas entre os grupos de estudo. Adicionalmente, observamos que a incidência de síndromes coronarianas no pós-operatório dos pacientes estudados foi pequena e semelhante entre os grupos.

Vinte e dois pacientes, aproximadamente 39% da amostra, apresentaram algum tipo de complicação pulmonar pós-operatória em ambos os grupos estudados, sendo que a maior parte constituiu em episódios de hipoxemia no pós-operatório (19 pacientes – 86%). No presente estudo, em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização arterial de membros inferiores, a administração de ventilação mecânica com utilização de baixo

volume corrente e PEEP elevado (estratégia protetora), quando comparada à ventilação mecânica com elevado volume corrente e PEEP reduzido, não esteve relacionada a redução significativa na incidência de complicações pulmonares pós-operatórias. O desfecho primário deste estudo foi composto de diversas complicações pulmonares, incluindo episódios de hipoxemia, achado mais frequentemente observado dentre os eventos primários. Devido à inclusão de hipoxemia no desfecho primário composto, a incidência global de complicações pulmonares pós-operatórias em nosso estudo foi substancialmente maior do que em trabalhos prévios [Serpa Neto e cols., 2015a,b,c; Hemmes e cols., 2013], fato que conferiu maior poder estatístico para inclusão de amostra relativamente reduzida de pacientes neste protocolo. Quando analisada isoladamente, não houve diferença significativa na incidência de hipoxemia no pós-operatório entre os grupos ($P > 0.05$). Apenas 3 pacientes apresentaram complicações pulmonares diversas aos episódios de hipoxemia severa, sendo dois casos no grupo de pacientes submetidos à estratégia protetora de ventilação (i. insuficiência respiratória grave associada a infecção pulmonar suspeita; ii. insuficiência respiratória grave associada a edema cardiopulmonar e presença de atelectasias) e um caso no grupo de pacientes submetido a ventilação convencional (iii. insuficiência respiratória grave associada a infecção pulmonar suspeita).

O uso de PEEP mais elevado junto a estratégia protetora de ventilação mecânica possui amplo embasamento em estudos prévios [Serpa Neto e cols., 2015a,b,c; Hemmes e cols., 2013; Prove Network, 2014; Treschan e cols., 2017; D'Antini e cols., 2018]. O uso de PEEP elevado está potencialmente relacionado a uma melhor complacência dinâmica do sistema respiratório, sugerindo uma maior capacidade de recrutamento alveolar e menor incidência de atelectasias [Prove Network, 2014; D'Antini e cols., 2018]. Entretanto, elevados níveis de PEEP podem ocasionar colapso hemodinâmico com maior incidência de

episódios de hipotensão e aumento do uso de suporte farmacológico hemodinâmico [Prove Network, 2014; D'Antini e cols., 2018]. Em nosso estudo, níveis de PEEP médios entre 6 e 8 mmHg não estiveram relacionados a qualquer evidência de melhores níveis de oxigenação. Na avaliação intraoperatória dos pacientes submetidos a ventilação mecânica no presente estudo, foram observados efeitos adversos hemodinâmicos significativos relacionados à instituição de ventilação com baixo volume corrente e PEEP elevado. Observamos um aumento na incidência de hipotensão e choque intraoperatório com necessidade de suporte vasopressor e maior expansão volêmica no grupo de pacientes submetido à estratégia protetora de ventilação mecânica. Este achado tem sido evidenciado em estudos prévios [Serpa Neto e cols., 2015a,b,c; Hemmes e cols., 2013; Prove Network, 2014; Treschan e cols., 2017; D'Antini e cols., 2018], fato potencialmente relacionado aos níveis mais elevados de PEEP.

Através da análise gasométrica perioperatória, observamos um aumento significativo na $p\text{CO}_2$ dos pacientes submetidos à estratégia protetora de ventilação logo após o início da ventilação mecânica, ao final do procedimento e na primeira hora pós-operatória. Adicionalmente, houve uma redução estatisticamente significativa nos níveis de pH do sangue arterial e aumento dos níveis séricos de potássio nos pacientes submetidos a estratégia protetora de ventilação mecânica ao final do procedimento e na primeira hora após a extubação. Não foram observadas outras alterações estatisticamente significativas nas comparações dos demais dados fisiológicos e metabólico estudados. O estabelecimento de hipercapnia permissiva relacionado ao aumento nos níveis $p\text{CO}_2$ no perioperatório está potencialmente relacionado a queda estatisticamente significativa do pH arterial e à discreta mobilização extracelular de potássio observada nos pacientes submetidos à ventilação mecânica com estratégia protetora. Entretanto, é importante ressaltar que a diferença

observada entre os grupos parece ser essencialmente numérica e estatística, visto que os níveis de pH em torno de 7,34 e 7,35, pCO₂ entre 42 e 44 mmHg e níveis séricos de potássio de 4,2 mEq.L⁻¹ observados ao final do procedimento e no pós-operatório imediato dos pacientes em estratégia ventilatória protetora não estão relacionados a acidose respiratória, hipercapnia e hipercalemia clinicamente relevantes [Contreras e cols., 2015]. Os demais desfechos anestésicos e cirúrgicos, principalmente taxa de amputação e obstrução do enxerto arterial com necessidade de reintervenção cirúrgica, foram similares entre os grupos estudados, assim como a taxa de sangramento perioperatório e demais variáveis cirúrgicas e anestésicas.

Durante o processo de desenvolvimento do protocolo de pesquisa para este estudo, procuramos estabelecer uma estratégia pragmática de formatação de suas diretrizes no sentido de aumentar a validade externa do mesmo. Esta estratégia objetivou aumentar significativamente o grau de generalização para a população de alto risco e elevada incidência de comorbidades e complicações perioperatórias usualmente submetida a procedimentos para revascularização arterial periférica. No entanto, é importante ressaltar que o presente estudo apresenta limitações significativas. Primeiramente, trata-se de um ensaio clínico com tamanho amostral reduzido que, mesmo apresentando poder adequado para detecção de episódios de hipoxemia no período pós-operatório, não apresenta poder adequado para detecção de outros desfechos pulmonares mais graves, principalmente considerando que a incidência de outros eventos pulmonares foi de aproximadamente 5%. Dentro deste contexto, a utilização de um desfecho composto pode ser considerada uma limitação, pois inclui diversas complicações com etiologias relativamente diferentes dentro de um mesmo desfecho. Adicionalmente, os parâmetros ventilatórios utilizados nos grupos estudados apresentam uma diferença reduzida em termos de valores (volume corrente e

PEEP) quando comparados a estudos prévios que encontraram efeitos mais significativos das estratégias de ventilação protetora observadas [Weingarten e cols., 2010; Futier e cols., 2013; Bluth e cols., 2017], fato que pode estar relacionado fundamentalmente a ausência de resultados significativos evidenciados neste estudo.

9. Conclusões:

A aplicação de uma estratégia protetora de ventilação mecânica baseada na utilização de volume corrente reduzido e PEEP elevado não causou redução significativa na incidência de complicações pulmonares pós-operatórias e esteve associada a aumento da incidência de episódios de hipotensão prolongada com necessidade aumentada de vasopressores e expansão hídrica no período intraoperatório em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização arterial em membros inferiores.

10. Considerações finais:

A estratégia protetora de ventilação mecânica utilizada no presente estudo esteve associada a aumento da incidência de episódios de hipotensão prolongada e não causou redução significativa na incidência de complicações pulmonares pós-operatórias em submetidos a cirurgia de revascularização arterial periférica. Portanto, considerando a literatura prévia e os achados do presente estudo, sugerimos a aplicação rotineira de uma estratégia ventilatória com volumes correntes reduzidos (6 a 8 mL.kg^{-1}) associado e presença de PEEP relativamente reduzido, provavelmente em torno de 3 a $5 \text{ cmH}_2\text{O}$, durante a cirurgia em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização arterial em membros inferiores sob anestesia geral.

Considerando a significativa quantidade de estudos prévios demonstrando benefício da aplicação de diferentes estratégias protetoras de ventilação amplamente embasadas na utilização de volumes correntes reduzidos, novos estudos em populações de alto risco cardiovascular ainda devem ser realizados. Estes estudos devem considerar a inclusão de uma amostra populacional maior e possivelmente instituir a utilização de níveis de PEEP mais conservadores, mesmo que associados a volumes correntes reduzidos. Manobras de recrutamento alveolar podem ser consideradas, mas também devem ser utilizados com extrema cautela nesta população mais suscetível a eventos cardiovasculares. Considerando todas as evidências mais recentes sobre o uso de estratégias protetoras de ventilação em pacientes cirúrgicos e os resultados do presente estudo, sugerimos aos anesthesiologistas a aplicação rotineira de uma estratégia ventilatória com volumes correntes reduzidos (6 a 8 mL.kg⁻¹) associado e presença de PEEP relativamente reduzido, significativamente menor do que o utilizado em nosso grupo de intervenção, provavelmente com valores em torno de 3 a 5 cmH₂O.

Finalmente, como perspectiva mais ampla e em longo prazo, pretendemos realizar um novo protocolo de estudo para a continuidade desta linha de pesquisa. Na mesma amostra populacional de pacientes submetidos a cirurgias de revascularização arterial periférica, pretendemos avaliar os efeitos da anestesia regional em pacientes sob ventilação espontânea, quando comparada a técnicas de anestesia geral em pacientes sob ventilação mecânica controlada, sobre a incidência de complicações pulmonares e extrapulmonares pós-operatórias. Trata-se de tema ainda controverso, onde não há evidências contundentes de benefício das técnicas regionais em comparação à anestesia geral nesta população. Este estudo será mais amplo e contará com uma amostra populacional maior e com necessidade de tempo estendido de coleta devido à necessidade de ampliação significativa dos critérios

de exclusão do novo estudo. Esperamos com este protocolo de pesquisa adicional solidificar essa linha de pesquisa clínica dentro de nossa instituição.

11. Referências bibliográficas:

1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. 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; 342:1301-8.
2. Bablekos GD, Michaelides SA, Analitis A, et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy on lung function: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20:17603-17.
3. Ball L, Battaglini D, Pelosi P. Postoperative respiratory disorders. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:379-85.
4. Ball L, Costantino F, Orefice G, et al. Intraoperative mechanical ventilation: state of the art. *Minerva Anesthesiol* 2017; 83:1075-88.
5. Ball L, Dameri M, Pelosi P. Modes of mechanical ventilation for the operating room. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 29:285-99.
6. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. a concept of atelectasis. *N Engl J Med* 1963; 269:991-6.
7. Benoit Z, Wicky S, Fischer J-F, et al. The effect of increased Fio₂ before tracheal extubation on postoperative atelectasis. *Anesth Analg* 2002; 95:1777-81.
8. Bouman E, Dortangs E, Buhre W, et al. Current techniques and strategies for anesthesia in patients undergoing peripheral bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 2014; 55:207-16.
9. Bluth T, Teichmann R, Kiss T, et al.; PROBESE investigators; and the PROtective VEntilationNetwork (PROVENet); Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology (ESA). Protective intraoperative ventilation with higher versus

lower levels of positive end-expiratory pressure in obese patients (PROBESE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18:202.

10. Canet J, Gallart L. Predicting postoperative pulmonary complications in the general population. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26:107e15.

11. Canet J, Gallart L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20:56e62.

12. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al., and the ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113:1338-50.

13. Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology* 2006; 105:689-95.

14. Contreras M, Masterson C, Laffey JG. Permissive hypercapnia: what to remember. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28:26-37.

15. Costa Leme A, Hajjar LA, Volpe MS, et al. Effect of Intensive vs Moderate Alveolar Recruitment Strategies Added to Lung-Protective Ventilation on Postoperative Pulmonary Complications: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:1422-32.

16. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: A preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R1.

17. D'Antini D, Huhle R, Herrmann J, et al. Respiratory System Mechanics During Low Versus High Positive End-Expiratory Pressure in Open Abdominal Surgery: A Substudy of PROVHILO Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2018; 126:143-9.

18. Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class) [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>
19. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 28-33.
20. El Tahan MR, Pasin L, Marczin N, et al. Impact of Low Tidal Volumes During One-Lung Ventilation. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31:1767-73.
21. Fernandez-Bustamante A, Frenzl G, et al. Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA Surg* 2017; 152:157-66.
22. Fisher BW, Majumdar SR, McAlister FA. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. *Am J Med* 2002; 112: 219-25.
23. Fleisher LE, Linde-Zwirble WT. Incidence, outcome, and attributable resource use associated with pulmonary and cardiac complications after major small and large bowel procedures. *Perioper Med* 2014; 3:7.
24. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al.; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369:428-37.
25. Futier E, Constantin JM, Jaber S. Protective lung ventilation in operating room: A systematic review. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80:726-35.
26. Flu HC, Ploeg AJ, Marang-van de Mheen PJ, et al. Patient and procedure-related risk factors for adverse events after infrainguinal bypass. *J Vasc Surg* 2010; 51:622-7.

27. Futier E, Jaber S. Lung-protective ventilation in abdominal surgery. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20:426-30.
28. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817-24.
29. de la Gala F, Piñeiro P, Reyes A, et al. Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anaesthesia. *Br J Anaesth* 2017; 119:655-63.
30. Gallart L, Canet J. Post-operative pulmonary complications: Understanding definitions and risk assessment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 29:315-30.
31. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *Br Med J* 2012; 345:e6329.
32. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology* 2015; 123:692-713.
33. Hartland BL, Newell TJ, Damico N. Alveolar recruitment maneuvers under general anesthesia: a systematic review of the literature. *Respir Care* 2015; 60:609-20.
34. Hedenstierna G. Small tidal volumes, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers during anesthesia: good or bad? *Anesthesiology* 2015; 123:501-3.

35. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilator strategies to prevent postoperative pulmonary complications: A meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26:126-33.
36. Hoegl S, Zwissler B, Eltzschig HK, et al. Acute respiratory distress syndrome following cardiovascular surgery: current concepts and novel therapeutic approaches. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29:94-100.
37. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013; 119:303-16.
38. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:88-105.
39. Keller C, Brimacombe J. Bronchial mucus transport velocity in paralyzed anesthetized patients: a comparison of the laryngeal mask airway and cuffed tracheal tube. *Anesth Analg* 1998; 86:1280-2.
40. Khan NA, Quan H, Bugar JM, et al. Association of postoperative complications with hospital costs and length of stay in a tertiary care center. *J Gen Intern Med* 2006; 21:177-80.
41. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242:326-41.
42. Kor DJ, Warner DO, Alsara A, et al. Derivation and diagnostic accuracy of the surgical

- lung injury prediction model. *Anesthesiology* 2011; 115:117-28.
43. Lakshminarasimhachar A, Smetana GW. Preoperative Evaluation: Estimation of Pulmonary Risk. *Anesthesiol Clin* 2016; 34:71-88.
44. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, et al. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med* 1995; 10:671-8.
45. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med* 2002; 162:2053-7.
46. Lellouche F, Dionne S, Simard S, et al. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2012; 116:1072-82.
47. Levin MA, McCormick PJ, Lin HM, et al. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP is associated with increased mortality. *Br J Anaesth* 2014; 113:97-108.
48. Lumb AB, Bradshaw K, Gamlin FMC, et al. The effect of coughing at extubation on oxygenation in the postanesthesia care unit. *Anaesthesia* 2015; 70:416-20.
49. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, et al. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol* 1995; 36:626-32.
50. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005; 9:607-21.
51. Mazo V, Sabate S, Canet J. A race against time: planning postoperative critical care. *Anesthesiology* 2013; 119:498e500.
52. Mazo V, Sabate S, Canet J, et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014; 121:219-31.
53. McAlister FA, Bertsch K, Man J, et al. Incidence of and risk factors for pulmonary

- complications after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:514-7.
54. Michelet P, D'Journo X, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy. *Anesthesiology* 2006; 105:911-9.
55. Mills GH. Respiratory complications of anaesthesia. *Anaesthesia* 2018; 73 Suppl 1:25-33.
56. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017; 118: 317-34.
57. Morris C, Perris A, Klein J, et al. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia* 2009; 64:532-9.
58. Nafiu OO, Ramachandran SK, Ackwerh R, et al. Factors associated with and consequences of unplanned post-operative intubation in elderly vascular and general surgery patients. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28:220-4.
59. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2016; 4:272-80.
60. Neto AS, Schultz MJ. Low tidal volumes during intraoperative ventilation: beneficial or harmful? *Br J ANaesth* 2015; 114:521.
61. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, et al. 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; 43:2155-63.
62. Nieuwenhuijs D, Bruce J, Drummond GB, et al. Ventilatory responses after major

- surgery and high dependency care. *Br J Anaesth* 2012; 108:864-71.
63. Pandit JJ. The variable effect of low-dose volatile anaesthetics on the acute ventilator response to hypoxia in humans: a quantitative review. *Anaesthesia* 2002; 57:632-43.
64. Park SH. Perioperative lung-protective ventilation strategy reduces postoperative pulmonary complications in patients undergoing thoracic and major abdominal surgery. *Korean J Anesthesiol* 2016; 69:3-7.
65. Park SJ, Kim BG, Oh AH, et al. Effects of intraoperative protective lung ventilation on postoperative pulmonary complications in patients with laparoscopic surgery: prospective, randomized and controlled trial. *Surg Endosc* 2016; 30:4598-606.
66. PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384:495-503.
67. Ramachandran SK, Nafiu OO, Ghaferi A, et al. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 115:44-53.
68. Ruscic KJ, Grabitz SD, Rudolph MI, et al. Prevention of respiratory complications of the surgical patient: actionable plan for continued process improvement. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017; 30:399-408.
69. Ruzskai Z, Kiss E, László I, et al. Effects of intraoperative PEEP optimization on postoperative pulmonary complications and the inflammatory response: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18:375.
70. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, 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; 308:1651-9.

71. Serpa Neto A, Hemmes SN, de Abreu MG, et al. Protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis of benefit of so-called lung-protective ventilation settings in patients under general anesthesia for surgery. *Syst Rev* 2014a; 3:2.

72. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al.; PROVE Network investigators. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Respir Med* 2014b; 2:1007-15.

73. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al; PROVE Network Investigators. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data metaanalysis. *Anesthesiology* 2015a; 123:66-78.

74. Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama de Abreu M. Intraoperative ventilation strategies to prevent postoperative pulmonary complications: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015b; 29:331-40.

75. Serpa Neto A, Schultz MJ, Slutsky AS. Current concepts of protective ventilation during general anaesthesia. *Swiss Med Wkly* 2015c; 145:w14211.

76. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2013; 118:1307-21.

77. Schultz MJ: Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: A review of clinical studies. *Med Sci Monit* 2008; 14:RA22-26.

78. Schultz MJ, Abreu MG, Pelosi P. Mechanical ventilation strategies for the surgical patient. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:351-7.
79. Simonis FD, Binnekade JM, Braber A, et al. PReVENT--protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16:226.
80. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369: 2126-36.
81. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for non cardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144:581-95.
82. Smith PR, Baig MA, Brito V, Bader F, Bergman MI, Alfonso A. Postoperative pulmonary complications after laparotomy. *Respiration* 2010; 80:269-74.
83. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, et al. Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30:154-8.
84. Sundar S, Novack V, Jervis K, et al. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2011; 114:1102-10.
85. Teppema LJ, Baby S. Anesthetics and control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 177:80-92.
86. Treschan TA, Schaefer M, Kemper J, et al.; PROVE Network Investigators. Ventilation with high versus low peep levels during general anaesthesia for open abdominal surgery does not affect postoperative spirometry: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:534-43.

87. Treschan TA, Kaisers W, Schaefer M, et al. Ventilation with low tidal volume during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. *Br J Anaesth* 2012; 109:263-71.
88. Tusman G, Böhm SH, Vazquez de Anda GF, et al. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:8-13.
89. Tusman G, Böhm SH, Warner DO, et al. Atelectasis and preoperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25:1-10.
90. Weingarten TN, Whalen FX, Warner DO, et al. Comparison of two ventilator strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104:16-22.
91. Wolthuis EK, Choi G, Delsing MC, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology* 2008; 108:46-54.
92. Yang CK, Teng A, Lee DY, et al. Pulmonary complications after major abdominal surgery: national surgical quality improvement program analysis. *J Surg Res* 2015; 198:441-9.
93. Zhang Z, Hu X, Zhang X, et al. Lung protective ventilation in patients undergoing major surgery: a systematic review incorporating a Bayesian approach. *BMJ Open* 2015; 5:e007473.

12. Apêndices:

Apêndice 1:

Definições de complicações pulmonares pós-operatórias:

- Insuficiência respiratória leve/hipoxemia: $PaO_2 < 60$ mmHg ou $SpO_2 < 90\%$ em ar ambiente, mas respondendo a oxigênio suplementar (excluindo hipoventilação);
- Insuficiência respiratória grave: necessidade de ventilação não invasiva ou invasiva mecânica ou uma $PaO_2 < 60$ mmHg ou $SpO_2 < 90\%$, apesar de oxigênio suplementar (excluindo hipoventilação);
- Infecção pulmonar suspeita: através de um dos seguintes critérios - escarro novo ou modificado, opacidades pulmonares novas ou alteradas em radiografia de tórax quando for clinicamente indicado, temperatura axilar $> 38.3^{\circ}C$, contagem de leucócitos $> 12.000/mm^3$;
- Infiltrado pulmonar: radiografia de tórax demonstrando infiltrado monolateral ou bilateral;
- Derrame pleural: radiografia de tórax demonstrando velamento do ângulo costofrênico, perda da silhueta da cúpula diafragmática ipsilateral na posição vertical, evidência do deslocamento de estruturas anatômicas adjacentes, ou (em decúbito dorsal) opacidade em um hemitórax com sombras vasculares preservadas;
- Atelectasia: sugerida pela opacificação pulmonar com desvio do mediastino, hilo, ou hemidiafragma para a área afetada, e hiperinsuflação compensatória no pulmão não-atelectásico adjacente;
- Pneumotórax: ar no espaço pleural sem leito vascular em torno do pleura visceral;
- Broncoespasmo: sibilância expiratória nova detectada e tratada com broncodilatadores;

- Edema cardiopulmonar: Definido como sinais clínicos de congestão, incluindo dispneia, edema, estertores e distensão venosa jugular, com radiografia do tórax demonstrando aumento em marcas vasculares e infiltrados intersticiais alveolares difusos;
- Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA): Critérios previamente estabelecidos por consenso internacional.

Apêndice 2:

Definições de complicações extrapulmonares perioperatórias:

- Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS): Presença de duas ou mais das seguintes características: temperatura corporal $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$; frequência cardíaca > 90 bpm; frequência respiratória > 20 mpm; $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; contagem de leucócitos < 4.000 células/ mm^3 ou > 12.000 células/ mm^3 ou $> 10\%$ de formas jovens;
- Sepsis: SIRS em resposta a um processo infeccioso confirmado; infecção pode ser suspeita ou comprovada;
- Choque séptico: sepsis com anormalidades como hipotensão ou hipoperfusão arterial refratária, apesar da reanimação adequada com fluidos; sinais de hipoperfusão sistêmica ou disfunção de órgãos-alvo ou lactato sérico superior a 4 mmol.L^{-1} . Outros sinais incluem oligúria e estado mental alterado;
- Infecção extrapulmonar: infecção da ferida operatória ou qualquer outra infecção;
- Coma: pontuação na escala de coma de Glasgow < 8 na ausência de coma terapêutico ou sedação;
- Infarto agudo do miocárdio: Detecção de subida e/ou queda de marcadores cardíacos (troponina) com pelo menos um valor acima do percentil 99 do limite de referência superior, em conjunto com: sintomas de isquemia, alterações do ECG indicativas de nova isquemia, desenvolvimento de ondas Q patológicas, nova anormalidade de movimento de parede regional ou morte cardíaca súbita, envolvendo uma parada cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia cardíaca;
- Insuficiência renal aguda: A insuficiência renal documentada como se segue: aumento da creatinina ou taxa de filtração glomerular (TFG) diminuição $> 25\%$ ou a produção de urina $< 0,5 \text{ mL.kg}^{-1} / 6 \text{ h}$;

Apêndice 3 - Ficha de coleta de dados:

Número do caso: _____ Grupo: _____

Nome: _____

Prontuário: _____ Data do procedimento: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Idade: _____ Sexo: _____ ASA: _____

Peso real: _____ Peso predito: _____ Altura: _____ IMC: _____

Comorbidades:

Fármacos em uso:

Tabagismo: _____

Etilismo: Questionário CAGE: _____

(1) pensou em largar a bebida?

(2) ficou aborrecido quando outras pessoas criticaram o seu hábito de beber?

(3) se sentiu mal ou culpado pelo fato de beber?

(4) bebeu pela manhã para ficar mais calmo ou se livrar de uma ressaca (abrir os olhos?).

Drogas Ilícitas: _____

Efeitos adversos com o tratamento proposto:

Complicações ventilatórias no intra-operatório:

Complicações ventilatórias no pós-operatório:

Complicações cardiovasculares no intra-operatório:

Complicações cardiovasculares no pós-operatório:

Tempo de internação na SR: _____

Tempo de internação hospitalar: _____

Fármacos e doses utilizadas no intra-operatório:

Propofol: _____

Sevoflurano: _____

Remifentanil: _____

Rocurônio: _____

Outros: _____

Fármacos e doses utilizadas no pós-operatório:

Morfina - Dose total: _____

Outros fármacos no pós-operatório: _____

Náuseas: () Sim () Não

Números de episódios - Total: _____

Vômitos: () Sim () Não

Números de episódios - Total: _____

Outras complicações ou eventos adversos no perioperatório: _____

Óbito intra-hospitalar: () Sim () Não

Observações adicionais: _____
