

ARTIGO ORIGINAL

Ensaio Pré-Clínico de um Protótipo de Ventilação Mecânica para Situação Emergente de Pandemia, COVID-19

Pre-Clinical Testing of a Mechanical Ventilation Prototype for Emergency Pandemic Situation, COVID-19

Erikson Alcântara^{1,2*}, Sigeo Júnior³, JoãoFonseca³, Leandro Franco⁴, Marcelo Rabahi¹

Afilições

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO), Brasil.

² Faculdade de Fisioterapia, Universidade Estadual de Goiás, Goiânia (GO), Brasil.

³ Escola de Engenharia Elétrica, Mecânica e de Computação da Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO), Brasil.

⁴ Departamento de Medicina Veterinária da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO), Brasil.

Palavras-chave

COVID-19; Infecções por Coronavírus; Insuficiência Respiratória; Lesão do Pulmão; Pandemia; Respiração Artificial; Ventiladores Mecânicos

Keywords

COVID-19; Coronavirus Infections; Lung Injury; Pandemics; Respiration, Artificial; Respiratory Insufficiency; Ventilators, Mechanical

RESUMO

Introdução: Casos graves de COVID-19 necessitam de ventilação mecânica. Foi avaliado o desempenho e segurança de um protótipo de ventilador mecânico para situação emergencial de pandemia da COVID-19.

Métodos: Protocolo experimental *in vivo*, dois animais foram admitidos em dois equipamentos de ventilação pulmonar mecânica (VPM), programados de forma igual e monitorizados os indicadores respiratórios e hemodinâmicos a cada 30 minutos durante 2 horas. A análise estatística baseou-se em testes de hipótese para comparar médias (ANOVA e Welch), com nível de significância de 5%, e TOST para estimar equivalência entre amostras, com índice de equivalência de 10%.

Resultados: Admitindo-se variações de $\pm 10\%$ para volume corrente (VC), ± 2 cmH₂O para PEEP, ± 2 cmH₂O para pressão de *plateau* (PLATO), ± 3 cmH₂O para *driving pressure*, $\pm 0,4$ L/min para volume minuto (VMIN), obtém-se, para cada variável, intervalos de equivalência totalmente contidos dentro do limite admitido, o que indica a equivalência entre os VPM. As variáveis pressão de pico, VC, VMIN, PEEP, pico de fluxo inspiratório, complacência dinâmica, PLATO, SpO₂, PH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃ e pressão arterial sistólica, apresentaram comportamento semelhante entre os VPM, independentemente do animal ventilado.

Conclusão: Houve semelhança no desempenho do protótipo de

VPM. Há equivalência na medida de mecânica ventilatória do volume minuto, da complacência dinâmica, pressão de platô e *driving pressure*. Conformidade entre a SpO₂ e paridade na gasometria arterial (Ph, PaO₂, PaCO₂ e HCO₃). Não houve nenhuma instabilidade hemodinâmica.

ABSTRACT

Introduction: Serious cases of COVID-19 require mechanical ventilation. The performance and safety of a Mechanical Ventilator prototype for the pandemic emergency situation of COVID-19 was evaluated.

Methods: In vivo experimental protocol, two animals were admitted to two Mechanical Pulmonary Ventilation (MPV) equipment, programmed equally and the respiratory and hemodynamic indicators were monitored every 30 minutes for 2 hours. The statistical analysis was based on hypothesis tests to compare means (ANOVA and Welch), with a significance level of 5%, and TOST to estimate equivalence between samples, with an equivalence index of 10%.

Results: Admitting variations of $\pm 10\%$ for tidal volume (VC), ± 2 cmH₂O for PEEP, ± 2 cmH₂O for plateau pressure (PLATO), ± 3 cmH₂O for driving pressure, ± 0.4 L/min for minute volume (VMIN), it is obtained, for each variable, equivalence intervals totally contained within the allowed limit, which indicates the equivalence between the MPV. The variables peak pressure, VC, VMIN, PEEP, peak inspiratory flow, dynamic compliance, PLATO, SpO₂, PH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃ and systolic blood pressure, showed similar behavior between MPV, regardless of the ventilated animal.

Conclusions: There was a similarity in the performance of the VPM prototype. There is equivalence in the measurement of ventilatory mechanics of minute volume, dynamic compliance, plateau pressure and driving pressure. Conformity between SpO₂ and parity in arterial blood gases (Ph, PaO₂, PaCO₂ and HCO₃). There was no hemodynamic instability.

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Erikson Custódio Alcântara

Morada: Av. T-13, nº. 1033, Edifício Borges Landeiro Classic, Apt. 1601 (Mozart), Setor Bueno, CEP: 74230-050, Goiânia (GO), Brasil.

E-mail: eriksonalcantara@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2, denominada *coronavirus disease 2019* (COVID-19), impactou de forma inesperada grande parte do mundo. As pessoas diagnosticadas com o vírus manifestam níveis diferentes de sintomas respiratórios, que vão de leve a graves, e podem precisar de suporte de ventilação mecânica.¹ É neste cenário pandêmico que a quantidade de ventiladores pulmonares mecânicos (VPM) se tornou insuficiente.^{1,2}

A ideia de construir um VPM precisa de uma metodologia rigorosa. A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)³ destaca que, por mais nobre e altruísta que sejam os objetivos para desenvolver um VPM, é necessário considerar que este é um dispositivo complexo, que possui diversos sistemas de controle, proteção e que exige a necessidade de testar o desempenho e segurança do equipamento.

Neste sentido, surgiram algumas iniciativas de construção de VPM alternativos, dentre as quais se pode citar o projeto PNEUMA/UFG, desenvolvido de acordo com as características funcionais obrigatórias exigidas por Normas Técnicas³⁻⁵ cuja principal relevância consiste na proposta de uma alternativa capaz de reduzir os impactos da escassez de equipamentos de ventilação pulmonar em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs).

Este estudo tem como objetivo avaliar o desempenho e a segurança do VPM alternativo denominado PNEUMA/UFG. Para isso, criou-se um protocolo de ensaio pré-clínico com o objetivo de analisar comparativamente o desempenho do equipamento proposto frente a um modelo comercial bem estabelecido no mercado, o Leistung PR4-g *Touch*.

MATERIAL E MÉTODOS

Protocolo experimental *in vivo*:

Numa etapa anterior à apresentada neste estudo, foram executados dois testes em peças anatómicas de pulmões de suínos obtidos de frigorífico conforme parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - MB 035/20).

Todavia, nesse modelo não foi possível avaliar as repercussões de mecânica respiratória, hemodinâmicas e de gases sanguíneos, exequível apenas no modelo *in vivo*. Após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Goiás (UFG), sob o número: 049/20, 02 suínos (75,6 e 80,0 kg) foram anestesiados, instrumentados e ventilados mecanicamente no Centro Cirúrgico do Hospital Veterinário da UFG.

O protocolo anestésico foi cetamina 10%, dose 10 mg/kg, via de administração intramuscular, medicação de ação pré-anestésica. Propofol 1%, dose 4,0 mg/kg, via de administração intravenosa, para indução anestésica. Propofol 1%, dose 0,3 mg/kg/min, via de administração intravenosa, para manutenção anestésica durante todo o período de ventilação mecânica.

Após intubação orotraqueal, o animal manteve-se, durante toda a experiência, sem *drive* respiratório e em decúbito dorsal. Os animais permaneceram anestesiados e ventilados durante 40 minutos na estação de anestesia Fabius® Plus (Dräger Medical, São Paulo, Brasil), para garantir estabilização hemodinâmica e respiratória. Em seguida foi realizada a aspiração de via aérea para equiparar os grupos, em relação à resistência da via aérea.

O animal foi posicionado em decúbito dorsal com a cabeceira elevada a 30°, a aspiração se deu pelo sistema de aspiração aberto, com o vácuo em -40 cmH₂O de pressão. O suíno permaneceu nesta posição e angulação durante todo o período da intervenção.

Logo após a randomização por envelope não transparente, o primeiro animal foi conectado no ventilador pulmonar PR4-G *Touch* e permaneceu em ventilação pulmonar por 2 horas.

A monitorização aconteceu em cinco momentos diferentes, T0 (tempo zero), T30, T60, T90 e T120 minutos após início da ventilação pulmonar. Depois de 2 horas aconteceu a transição para o protótipo de ventilação pulmonar PNEUMA/UFG. Os suínos receberam assistência ventilatória nos dois ventiladores pulmonares.

Configurações dos ventiladores:

As configurações dos ventiladores foram iguais: modo assistido/controlado VCV (ventilação controlada por volume), volume corrente de 6 mL/kg, fluxo inspiratório de 45 L/min, tipo de onda quadrada, PEEP fixada em 8 cmH₂O, frequência respiratória 16 rpm, relação I:E 1:3 e sensibilidade inspiratória de 3 cmH₂O.

Indicadores clínicos e funcionais:

Para medir os indicadores clínicos e funcionais do sistema respiratório e hemodinâmico, foi traçada uma linha temporal de duas horas de VPM para cada equipamento. T0 representa a linha temporal basal, T30, T60, T90 e T120 minutos o intervalo de cada mensuração dos indicadores. No final de 2 horas o animal foi conectado no protótipo de ventilação pulmonar PNEUMA/UFG.

Foram considerados indicadores respiratórios: pressão pico, volume corrente, volume minuto, PEEP medido, tempo inspiratório e expiratório, I:E, frequência respiratória, pico de fluxo inspiratório, complacência dinâmica e estática, pressão de platô, *driving pressure*, EtCO₂, SpO₂ e gasometria arterial. Como indicadores hemodinâmicos, a pressão arterial sistólica e diastólica não invasiva, pressão arterial média, frequência cardíaca e incluiu-se também a monitorização da temperatura corporal. A Fig. 1 demonstra o fluxograma do experimento.

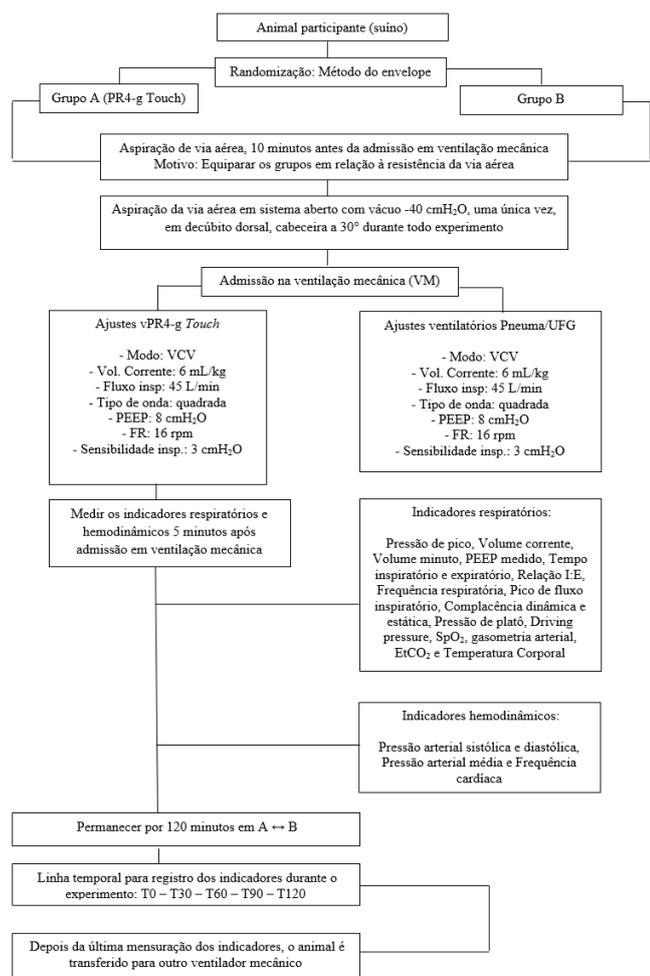


Figura 1. Fluxograma do ensaio pré-clínico

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

A análise estatística baseou-se em testes de hipótese para comparar médias e admitiu-se que cada amostra segue uma distribuição normal.

O teste de Levene foi utilizado para identificar homocedasticidade entre as variáveis pareadas.

As variáveis classificadas como homocedásticas foram submetidas ao teste t pareado e ANOVA, já aquelas classificadas como heterocedásticas foram submetidas ao teste de Welch. Em ambos os testes citados considerou-se um nível de significância de 5%.

A partir de uma análise baseada em indicações de faixas de variação, previstas em normas internacionais,⁶⁻¹⁰ as variáveis associadas à pressão nas vias aéreas e volume corrente foram submetidas ao teste de equivalência *two-one-sided t test* (TOST) com nível de significância $\alpha = 0,1$.

Por fim, o teste TOST também foi aplicado às variáveis hemodinâmicas que apresentaram nos testes ANOVA e Welch, *p*-valor insuficiente para aceitar a hipótese nula de igualdade entre médias, permitindo-se avaliar a semelhança dos ventiladores também para faixas de variações admitidas.

Tabela 1. Indicadores de mecânica respiratória e hemodinâmica do Animal 1 obtidos por meio de testes para igualdade entre médias com $\alpha = 0,05$

Variável	Estatística Descritiva Média (DP)		Testes de hipótese para igualdade entre médias		
	PR4-g	PNEUMA	Teste Levene's	ANOVA	Welch
PIP [cmH ₂ O]	24,2 (1,10)	25,6 (0,89)	0,26	0,06	-
VC [mL]	480 (0,00)	467,4 (1,52)	*	*	*
VMIN [l/min]	7,7 (0,0)	7,46 (0,05)	*	*	*
PEEP [cmH ₂ O]	8,0 (0,0)	9,2 (0,45)	*	*	*
T_INS [s]	0,9 (0,0)	0,8 (0,0)	*	*	*
T_EXP [s]	3,0 (0,0)	3,0 (0,0)	*	*	*
I:E [1:___]	3,0 (0,0)	3,8 (0,0)	*	*	*
FR [RPM]	16 (0,0)	16 (0,0)	*	*	*
PFI [L/min]	34 (1,41)	35,6 (0,55)	0,01	0,05	0,06
C_DYN [mL/cmH ₂ O]	27,4 (0,89)	28,4 (1,34)	0,79	0,73	-
C_ST [mL/cmH ₂ O]	53 (1,73)	45,2 (1,79)	0,83	0,02	0,02
PLATO [cmH ₂ O]	20,6 (0,55)	19,4 (0,55)	1,00	0,01	0,01
DP [cmH ₂ O]	12,6 (0,55)	10,6 (0,89)	0,22	0,00	*
SpO ₂ [%]	97,6 (0,89)	97,4 (1,14)	0,62	0,77	-
PH	7,43 (0,04)	7,37 (0,04)	0,80	0,07	-
PaO ₂ [mmHg]	325,8 (53,16)	321,2 (101,13)	0,11	0,93	-
PaCO ₂ [mmHg]	52,92 (5,76)	57,98 (5,09)	0,89	0,18	-
HCO ₃ [mmol/L]	34,26 (0,17)	33,38 (1,62)	0,00	-	0,29
BE	8,2 (1,03)	6,24 (1,69)	0,14	0,06	-
EtCO ₂ [mmHg]	44,4 (0,55)	61,4 (4,51)	0,04	0,00	0,00
PAS [mmHg]	113,8 (8,11)	124,4 (3,97)	0,24	0,03	*
PAD [mmHg]	54,8 (7,26)	80,6 (14,47)	0,07	0,01	*
PAM [mmHg]	78,8 (13,9)	99,2 (10,73)	0,76	0,03	*
FC [BPM]	77,6 (2,07)	79,2 (8,41)	0,12	0,69	-
T [°C]	38,6 (0,21)	38,62 (0,11)	0,19	0,86	-

LEGENDA:

PIP: pressão inspiratória de pico, VC: volume corrente, VMIN: volume minuto, PEEP: pressão positiva expiratória final, T_INS, T_EXP: tempo expiratório, I:E: relação inspiração/expiração, FR: frequência respiratória, PFI: pico de fluxo inspiratório, C_DYN: complacência dinâmica, C_ST: complacência estática, PLATO, DP: *driving pressure*, SpO₂: saturação periférica de oxigênio, PH: potencial de hidrogênio, PaO₂: pressão parcial de oxigênio, PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico, HCO₃: bicarbonato, BE: excesso de base, EtCO₂: medida do gás carbônico no final de expiração, PAS: pressão arterial, PAD: pressão arterial diastólica, PAM: pressão arterial média, FC: frequência cardíaca, T: temperatura.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos para o ensaio pré-clínico do Animal 1, enquanto os resultados do Animal 2 são representados na Tabela 2.

As células marcadas com asterisco (*) indicam as variáveis caracterizadas pela ausência de variação nos dados das amostras (variância e desvio padrão iguais a zero), condição necessária para a execução dos testes ANOVA e Welch.

Analisando-se a Tabela 1, observa-se que os resultados indicam igualdade entre as médias para as variáveis PIP, PFI, C_DYN, SpO₂, PH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, BE, FC e T, enquanto para as variáveis C_ST, PLATO, DP, EtCO₂, PAS, PAD e PAM, rejeita-se a hipótese de igualdade entre médias. Já para a Tabela 2, observa-se que os resultados indicam igualdade entre as médias para as variáveis PIP, PFI, C_DYN,

Tabela 2. Indicadores de mecânica respiratória e hemodinâmica do Animal 2 obtidos por meio de testes para igualdade entre médias com $\alpha = 0,05$

Variável	Estatística Descritiva Média (DP)		p-valor para Homocedasticidade		p-valor para Médias iguais
	PR4-g	PNEUMA	Teste Levene's	ANOVA	Welch
PIP [cmH ₂ O]	22,6 (0,55)	23,6 (1,14)	0,26	0,06	-
VC [mL]	450 (0,00)	420,8 (1,30)	*	*	*
VMIN L/min]	7,2 (0,0)	6,7 (0,05)	*	*	*
PEEP [cmH ₂ O]	8,0 (0,0)	9,0 (0,45)	*	*	*
T_INS [s]	0,8 (0,0)	0,8 (0,0)	*	*	*
T_EXP [s]	3,0 (0,0)	3,1 (0,0)	*	*	*
I:E [1:]	3,0 (0,0)	3,8 (0,0)	*	*	*
FR [RPM]	16 (0,0)	16 (0,0)	*	*	*
PFI [L/min]	35,8 (1,10)	35,8 (0,84)	0,01	0,05	0,06
C_DYN [mL/cmH ₂ O]	27,6 (0,89)	28,96 (2,35)	0,79	0,73	-
C_ST [mL/cmH ₂ O]	49,8 (1,92)	50,14 (3,11)	0,83	0,02	0,02
PLATO [cmH ₂ O]	17,4 (0,55)	17,4 (0,55)	1,00	0,01	0,01
DP [cmH ₂ O]	9,4 (0,55)	8,4 (0,89)	0,22	0,00	*
SpO ₂ [%]	97,0 (1,00)	95,0 (1,58)	0,62	0,77	-
PH	7,38 (0,02)	7,32 (0,07)	0,80	0,07	-
PaO ₂ [mmHg]	346,3 (66,05)	304,4 (90,10)	0,11	0,93	-
PaCO ₂ [mmHg]	52,52 (1,16)	56,10 (8,45)	0,89	0,18	-
HCO ₃ [mmol/l]	34,74 (1,65)	28,34 (1,54)	0,00	-	0,29
BE	4,36 (1,73)	1,80 (1,40)	0,14	0,06	-
EtCO ₂ [mmHg]	50,00 (1,22)	65,8 (8,61)	0,04	0,00	0,00
PAS [mmHg]	122,2 (6,10)	121,4 (7,57)	0,24	0,03	*
PAD [mmHg]	60,0 (6,24)	55,4 (8,32)	0,07	0,01	*
PAM [mmHg]	85,6 (8,26)	77,8 (7,12)	0,76	0,03	*
FC [BPM]	125,2 (7,05)	94,8 (16,77)	0,12	0,69	-
T [°C]	38,96 (0,15)	38,26 (0,40)	0,19	0,86	-

LEGENDA:

PIP: pressão inspiratória de pico, VC: volume corrente, VMIN: volume minuto, PEEP: pressão positiva expiratória final, T_INS, T_EXP: tempo expiratório, I:E: relação inspiração/expiração, FR: frequência respiratória, PFI: pico de fluxo inspiratório, C_DYN: complacência dinâmica, C_ST: complacência estática, PLATO; DP: *driving pressure*, SpO₂: saturação periférica de oxigênio, PH: potencial de hidrogênio, PaO₂: pressão parcial de oxigênio, PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico, HCO₃: bicarbonato, BE: excesso de base, EtCO₂: medida do gás carbônico no final de expiração, PAS: pressão arterial, PAD: pressão arterial diastólica, PAM: pressão arterial média, FC: frequência cardíaca, T: temperatura.

PLATO, PH, PaO₂, PaCO₂, PAS, PAD e PAM, enquanto para as variáveis DP, SpO₂, HCO₃ e BE, C_ST, EtCO₂, FC e T, rejeita-se a hipótese de igualdade entre médias.

Finalmente, as variáveis associadas à pressão nas vias aéreas e volume corrente (VC, VMIN, PEEP, C_ST, PLATO e DP), bem como as variáveis hemodinâmicas sobre as quais rejeitaram-se as hipóteses de igualdade entre médias (EtCO₂, PAD e PAM, para o Animal 1; SpO₂, HCO₃, BE, EtCO₂, FC e T para o Animal 2) foram submetidas ao teste de equivalência TOST com um nível de significância $\alpha = 0,1$.

A Tabela 3 apresenta os resultados do teste de equivalência aplicado às variáveis mencionadas, admitindo-se faixas de $\pm 10\%$ para VC, $\pm 0,4$ L/min para VMIN, ± 2 cmH₂O para PEEP, ± 5 mL/cmH₂O para C_ST, ± 2 cmH₂O para PLATO, ± 3 cmH₂O para DP, $\pm 5\%$ para SpO₂, ± 5 mmol/L para HCO₃,

Tabela 3. Resultados estatísticos obtidos por meio do teste TOST com $\alpha = 0,1$

Variável	TOST (Animal 1)		TOST (Animal 2)	
	Equivalência	Range admitido	Equivalência	Range admitido
VC	[11,23 13,97]	+48 mL	[28,11 30,28]	+45 mL
VMIN	[0,19 0,29]	+0,4 L/min	-	-
PEEP	[0,83 1,57]	+2 cmH ₂ O	-	-
C_ST	[1,05 5,35]	+5 mL/cmH ₂ O	[1,96 7,92]	+5 mL/cmH ₂ O
PLATO	[0,55 1,84]	+2 cmH ₂ O	-	-
DP	[1,13 2,87]	+3 cmH ₂ O	[0,36 1,64]	+3 cmH ₂ O
SpO ₂	-	-	[0,41 3,58]	+5%
HCO ₃	-	-	[0,53 4,27]	+5 mmol/L
BE	-	-	[0,71 4,40]	+2 mmol/L
EtCO ₂	[13,22 20,77]	+10 mmHg	[7,96 23,64]	+10 %
PAS	[-18,44 -2,75]	+20 mmHg	-	-
PAD	[-39,87 -11,73]	+20 mmHg	-	-
PAM	[5,79 35,00]	+20 mmHg	-	-
FC	-	-	[15,27 45,53]	+10 bpm
T	-	-	[0,34 1,05]	+2°C

LEGENDA:

VC: volume corrente, VMIN: volume minuto, PEEP: pressão positiva expiratória final, C_ST: complacência estática, PLATO: pressão de platô, DP: *driving pressure*, SpO₂: saturação periférica de oxigênio, HCO₃: bicarbonato, BE: excesso de base, EtCO₂: medida do gás carbônico no final de expiração, PAS: pressão arterial, PAD: pressão arterial diastólica, PAM: pressão arterial média, FC: frequência cardíaca, T: temperatura.

± 2 mmol/L para BE, $\pm 10\%$ para EtCO₂, ± 20 mmHg para PAS, PAD, e PAM, ± 10 BPM para FC e $\pm 2^\circ\text{C}$ para T. As células nas quais o intervalo de equivalência obtido está totalmente contido dentro do limite admitido foram destacadas em cor verde, enquanto aquelas cujo intervalo de equivalência ultrapassam os limites do *range* admitido foram destacadas em vermelho.

Assim, é possível afirmar estatisticamente que as variáveis PIP, VC, VMIN, PEEP, PFI, C_DYN, PLATO, SPO₂, PH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, PAS e T, apresentaram comportamento semelhante entre os VPM, independentemente do animal ventilado.

Para as variáveis BE e FC, observou-se semelhança estatística somente para a condição de ventilação do Animal 1. Já para as variáveis DP, PAD e PAM, observou-se semelhança apenas para a condição de ventilação do Animal 2.

Por outro lado, não é possível afirmar semelhança estatística entre os equipamentos investigados para as variáveis C_ST e EtCO₂.

DISCUSSÃO

O protótipo de ventilação mecânica PNEUMA/UFG, não pretende substituir a demanda de VPM comercial, trata-se de um projeto científico com intenções de contribuir para o momento de pandemia da COVID-19. Para elaboração do protótipo seguiram-se as recomendações do documento de especificação "Rapidly Manufactured Ventilator System",

publicado pela Medicines and Healthcare Regulatory Agency¹⁰ da Nota Técnica sobre características mínimas de aparelhos ventiladores artificiais no suporte ao paciente com COVID-19 da AMIB (Associação de Medicina Intensiva Brasileira),⁵ Nota Técnica da ANVISA, RDC nº349/2020⁴ e ABNT³ prática recomendada para elaboração de VPM para cuidados críticos.

A escolha do modo VCV se deu porque as evidências disponíveis são insuficientes para confirmar superioridade do modo PCV sobre o VCV na melhoria dos resultados para pessoas com disfunção pulmonar aguda.¹¹

Na análise inicial, notou-se que algumas variáveis do sistema, como monitoração de pressão nas vias aéreas e volume corrente, possuem indicações de faixas de variação previstas em norma. Por exemplo, a ABNT NBR EN ISO 80601-2-12-2014⁷ indica que “para volumes entregues maiores que 50 mL, a precisão do equipamento de monitoração de volume liberado deve estar dentro de $\pm(4,0 \text{ mL} + 15\% \text{ do volume liberado real})$ ” e que “sobre condições de regime permanente, a pressão nas vias aéreas indicada deve ser precisa dentro de $\pm(2 \text{ cmH}_2\text{O} + 4\% \text{ da leitura real})$ ”. Já a ABNT NBR 10651-3-2014⁶ indica que “se um dispositivo para medir o volume corrente expiratório ou o volume-minuto for fornecido, o requisito de precisão de volume corrente deve estar dentro de $\pm 20\%$ da leitura real maior que 100 mL ou 2 L/min” e que “os valores de pressão respiratória lidos pelo operador devem ter precisão de $\pm (2\% \text{ do fundo de escala de leitura} + 8\% \text{ da leitura real})$ ”.

A pressão de pico inspiratória investigada em animais demonstra que valores superiores a 45 cmH₂O são danosos aos pulmões, independente do modo ventilatório escolhido. A suscetibilidade a lesão pulmonar aumenta quando maior for heterogeneidade da distribuição da ventilação pulmonar, ou seja, quanto menor o número de áreas pulmonares aeradas.^{12,13}

A pressão de pico inspiratória demonstrou igualdade entre as médias para os dois animais submetidos aos dois VPM, o que permite dizer que durante o experimento não houve variações estatisticamente significativas para essa variável.

O intervalo de ajuste do volume corrente oferecido pelo PNEUMA (200 a 1000 ml) está de acordo com o protocolo do estudo ARDSNet que definiu o volume corrente inicial em 6 mL/kg,¹ bem como com a nota técnica da AMIB⁵ e ISO.⁸

Em um estudo de coorte¹⁴ sustentam que volumes correntes mais elevados, por períodos tão curtos como minutos a horas, podem ser prejudiciais. Apesar disso, o grupo ARDSnet, não detectou uma associação entre a mortalidade hospitalar e os volumes correntes recebidos no período inicial de 36 a 48 horas após o início da SDRA (síndrome do desconforto respiratório agudo).

A pressão positiva expiratória final (PEEP) é um dos principais recursos para evitar o colapso alveolar na fase expiratória do ciclo respiratório, desde que seu valor seja superior à pressão

crítica de colapamento da via respiratória. É a forma de oferecer sustentação e manutenção de abertura da via aérea, por meio de uma pressão supra-atmosférica no momento em que o indivíduo expira, sendo fundamental no manejo de cada ciclo ventilatório mecânico.¹⁵

A PEEP comportou-se de forma semelhante, dentro de um intervalo de equivalência de $\pm 2 \text{ cmH}_2\text{O}$, a manutenção da PEEP ratifica sua importância clínica e funcional de manter o ponto de repouso da caixa torácica, representado pelo equilíbrio da capacidade residual funcional (CRF).^{15,16}

Não existe um consenso sobre o valor da PEEP para pacientes com a COVID-19, é provável que varie com os diferentes momentos da doença e com a complacência pulmonar e outros fatores. Há relatos de variação da PEEP elevada de 13,3 a 15,3 cmH₂O e PEEP baixa de 8,2 a 9 cmH₂O nos primeiros três dias da doença,¹ esses valores são concordantes com o equipamento PNEUMA que possui intervalos de ajustes para a PEEP de 0 a 15 cmH₂O.

Não foi possível concluir a análise das variáveis tempo inspiratório (T_INS), tempo expiratório (T_EXP), relação inspiração/expiração (I:E) e frequência respiratória (FR) pois não apresentaram variações entre os dois equipamentos, para nenhum dos dois animais. Vale realçar que a percepção *in locus* dos pesquisadores (médico, fisioterapeuta e engenheiro) sustenta que as variáveis supracitadas apresentaram pequenas variações em seus valores absolutos, o T_INS de 0,8 a 0,9 segundos, T_EXP de 3 a 3,1 segundos, a relação I:E de 1:3,2 a 1:4,3 e a FR manteve-se constante em 16 rpm. O impacto do protótipo de ventilação pulmonar está associado à alta demanda de ventiladores mecânicos para diferentes unidades de saúde em diversas partes do mundo. Desde unidades básicas de atenção à saúde que tiveram que se readaptar para receber pacientes com a COVID-19 com diferentes características sintomatológicas, inclusive pacientes em franca insuficiência respiratória aguda, necessitando de ventilação pulmonar. Impacto nas unidades hospitalares públicas e privadas que passam por dificuldades por não ter disponível ventilador pulmonares no momento da pandemia, o que torna o protótipo de ventilação pulmonar uma alternativa para situação de emergência da COVID-19. Apesar do nosso estudo não investigar a mortalidade em seres humanos, um equipamento de ventilação mecânica seguro e com bom desempenho permite salvar vidas em meio à crise instalada pela COVID-19.

O alto fluxo inspiratório causa danos aos pulmões por mecanismos ainda não totalmente compreendidos. A hipótese é que o aumento do fluxo inspiratório eleva o estresse pulmonar, a heterogeneidade da ventilação e o *pendelluft* em pacientes com injúria pulmonar sob ventilação mecânica.^{17,18} O pico de fluxo inspiratório foi semelhante entre os VPM, ressalta-se que o valor mínimo e máximo permitido para ajuste do fluxo inspiratório no PNEUMA estava entre 20 e 55 L/min. O comportamento regular do fluxo inspiratório

assegura menor aumento da pressão inspiratória com menor risco danoso aos pulmões,¹⁷ o que foi observado no experimento.

A ventilação pulmonar é particularmente um processo dinâmico. Nas últimas duas décadas, houve maior atenção para monitorização da mecânica ventilatória, pelo padrão de inflação pulmonar poder aumentar ou diminuir o risco do VPM provocar VILI.¹⁹

Embora a maioria das diretrizes e práticas clínicas, com base em modelos experimentais, defenda o potencial risco de dano pulmonar causado por ventilação mecânica, é necessário destacar que nenhum estudo clínico ainda demonstrou diretamente a lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica de forma isolada, desconsiderando a doença de base e comorbidades. Mas é sensato manter-se atento ao comportamento da complacência dinâmica, estática, pressão de platô e *driving pressure*, por persistir, até o momento, dúvidas sobre como essas forças desenvolvem e causam dano pulmonar.¹⁹

Para monitorar a vulnerabilidade e segurança, acompanhou-se o comportamento de variáveis da mecânica ventilatória: complacência dinâmica (C_DYN), complacência estática (C_ST), pressão de platô (PLATO) e *driving pressure* (DP), recomendadas como indicadores por Marini *et al.*¹⁹

Neste ensaio pré-clínico, acompanhou-se o comportamento na linha temporal de 30 em 30 minutos por 2 horas em cada VPM utilizado. Apesar da complacência estática não ter apresentado equivalência entre os ventiladores, dentro do range de 5 mL/cmH₂O, percebe-se a equivalência da pressão de platô, *driving pressure* e complacência dinâmica.

Os fatores mudança da pressão intrapulmonar e variação do volume provocam estresse ao tecido pulmonar, o resultado é tensão mecânica (quantidade de alongamento na direção da força aplicada, em relação ao comprimento inicial) nas microestruturas dos pulmões, determinante de risco regional de VILI.^{13,19}

Neste estudo não se observaram variações do volume corrente acima do apontado em normas técnicas. Esta é uma variável envolvida no comportamento da medida de complacência dinâmica e estática, capaz de gerar diferentes desfechos de Energia no tecido pulmonar.

Diferentes elementos do parênquima pulmonar relutam em se expandir. Durante o aumento da pressão de pico inspiratória, essas propriedades viscoelásticas dos pulmões sofrem com a energia que é aplicada rapidamente,²⁰ a ponto de disparar o alarme de alta pressão de pico, fato não observado durante o experimento.

São as tensões nas estruturas intersticiais aumentadas que provocam variações de complacência dinâmica, estática, pressão de platô e *driving pressure*, com quebra da barreira alvéolo capilar. Isso foi identificado em um estudo experimental com pulmão de coelhos isolados, ventilados e perfundidos, depois de 10 a 30 minutos de ventilação

mecânica com frequência respiratória superior a 20 rpm.²¹ No ensaio pré-clínico conduzido não houve variação da frequência respiratória, nem altas variações de pressão de pico inspiratória, pressão de platô e *driving pressure*.

No que tange a análise dos gases sanguíneos a estratégia mais simples para determinar a PaO₂, PaCO₂ e demais componentes da gasometria arterial é medi-los diretamente em uma amostra de sangue.²² As taxas de PaO₂ e PaCO₂ foram semelhantes para os dois animais, bem como a SpO₂, o que se assemelha ao estudo de Hassanloei, *et al.*²² A opção de fazer gasometria venosa foi descartada, pois estudos,^{22,23} apontam que apesar de existir uma boa correlação entre as variáveis do Ph, PaO₂ e PaCO₂, a gasometria venosa não deve substituir a gasometria arterial de pacientes ventilados mecanicamente. É salutar destacar que, durante todo experimento, o Ph não sofreu alterações a ponto de se comportar diferentemente entre os animais. Houve pequenas oscilações, não mudando a condição de semelhança do Ph entre os animais.

O EtCO₂ é um método não invasivo para medir a pressão expiratória do CO₂ (EtCO₂). O estudo de Pishbin *et al.*²⁴ aponta boa correlação entre o EtCO₂ e a PaCO₂, presumindo ser útil na presença de acidose metabólica, esse desequilíbrio acidobásico não aconteceu durante o experimento, o que inviabiliza esse raciocínio clínico. O EtCO₂ não apresentou equivalência, mesmo considerando um limite de ± 10 mmHg. Durante a ventilação mecânica, a pressão positiva nos ciclos respiratórios é transmitida para artérias, veias, capilares e coração, que sofre a influência direta na hemodinâmica.²⁵

Para os indicadores hemodinâmicos houve semelhança apenas para a PAS (pressão arterial sistólica), apesar das demais variáveis: PAD (pressão arterial diastólica), PAM (pressão arterial média) e FC (frequência cardíaca) ter apresentado semelhança em animais e dias diferentes.

Não foram identificadas repercussões provocadas pelos VPM a ponto de provocar instabilidade hemodinâmica nos animais, atribui-se a escolha de estratégia de ventilação pulmonar protetora.¹⁹

Vale ressaltar que o impacto de custos e demandas da ventilação mecânica nas UTI's do Brasil e Europa ainda são desconhecidos. Mas numa revisão sistemática e metarregressão²⁶ a ventilação mecânica foi associada a um aumento de 25,8% nos custos diários de cuidados na UTI, estimado em €1654 e €1580 na França e na Alemanha, respectivamente. O que torna a ventilação mecânica uma terapia de alto custo diário para UTI, principalmente no momento de crise sanitária causada pela COVID-19.

As duas principais limitações do estudo foram: escassez de trabalhos com abordagem clínica e comparativa de indicadores respiratórios em protótipo de ventilação mecânica. A disponibilidade de medicamentos para sedação nos animais participantes do estudo, por ser o mesmo medicamento utilizado em humanos, muitos hospitais nesse momento de pandemia estavam com os estoques no limite.

É necessário estudos pré-clínicos que compare e investigue o desempenho e segurança de protótipo de ventilação mecânica com ventilador pulmonar comercial, essa é uma lacuna a ser preenchida na ciência.

CONCLUSÃO

Houve semelhança no desempenho do modo ventilatório VCV, no volume corrente instituído, na PEEP, no pico de fluxo inspiratório, na FiO_2 ofertada e na pressão inspiratória de pico. Sobre a segurança, há equivalência na medida de mecânica ventilatória do volume minuto, da complacência dinâmica, pressão de platô e *driving pressure*. Conformidade entre a SpO_2 e paridade na gasometria arterial (Ph, PaO_2 , $PaCO_2$ e HCO_3). Não houve instabilidade hemodinâmica incontrolável. A utilização do PNEUMA como VPM, pode vir a ser uma alternativa para situação de pandemia da COVID-19, por cumprir com características mínimas exigidas por Normas Técnicas.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

ORCID

Erikson Alcântara [ID https://orcid.org/0000-0003-1960-2231](https://orcid.org/0000-0003-1960-2231)

Sigeo Junior [ID https://orcid.org/0000-0003-4155-1143](https://orcid.org/0000-0003-4155-1143)

João Fonseca [ID https://orcid.org/0000-0002-5766-0945](https://orcid.org/0000-0002-5766-0945)

Leandro Franco [ID https://orcid.org/0000-0002-7971-7789](https://orcid.org/0000-0002-7971-7789)

Marcelo Rabahi [ID https://orcid.org/0000-0002-4050-5906](https://orcid.org/0000-0002-4050-5906)

Submissão: 27 de janeiro, 2021 | Received: 27th of January, 2021

Aceitação: 24 de março, 2021 | Accepted: 24th of March, 2021

Publicado: 29 de março, 2021 | Published: 29th of March, 2021

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) Revista SPA 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPA Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

REFERÊNCIAS

- Alhazzani W, Moller MH, Arabis YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46:854-87.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for C (2020) Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 (in press) doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. Prática Recomendada: ABNT PR 1003: Ventiladores pulmonares para cuidados críticos: Requisitos e orientações aplicáveis à segurança e desempenho para projeto e fabricação – Rio de Janeiro: ABNT, 2020. [consultado Dez 2020] Disponível em: <https://www.abntcatalogo.com.br/norma.aspx?ID=443918>
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS) e Gerência de Tecnologia em Equipamentos (GQUIP). Nota Técnica Orientativa N.002/2020/GQUIP/GGTPS/ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 349, DE 19 DE MARÇO DE 2020. [consultado Dez 2020] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33912/447671/NOTA+T%C3%89CNICA+GQUIP+No+002+de+2020/982b9790-a199-4a5c-a6cf-a3f2dc48333f>
- AMIB – Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Nota técnica sobre características de aparelhos ventiladores artificiais no suporte ao paciente com COVID-19. 2020. [consultado Dez 2020] Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/26/Nota_te_cnica_sobre_caracteristicas_de_aparelhos_ventiladores_artificiais_no_suporte_ao_paciente_com_COVID-19.pdf
- ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT NBR ISO 10651-3: 2014. Ventiladores pulmonares para uso médico - Parte 3: Requisitos particulares para ventiladores de transporte e emergência. Rio de Janeiro: ABNT; 2014.
- ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT NBR ISO 80601-2-12: 2014: Equipamento eletromédico - Parte 2-12: Requisitos particulares para a segurança básica e o desempenho essencial de ventiladores para cuidados críticos. Rio de Janeiro: ABNT; 2014.
- ISO – International Organization for Standardization. ISO 80601-2-12: 2020: Medical electrical equipment — Part 2-12: Particular requirements for basic safety and essential performance of critical care ventilators. Geneva: ISO; 2020.
- IEC – International Electrotechnical Commission. IEC 60601-1: 2020: Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance. Geneva: IEC; 2020.
- MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Rapidly Manufactured Ventilator System (RMVS). London. 2020. [consultado Dez 2020] Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/879382/RMVS001_v4.pdf.
- Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD008807. doi: 10.1002/14651858.CD008807.pub2.
- Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and ventilator-induced lung injury. *Chest.* 2016; 150:1109-17.
- Alves A, Romano C, Fonseca T, Pipa S. Barotrauma: An additional and relevant concern in COVID-19 patients. *Rev Soc Port Anestesiol.* 2020; 29:225-28. doi:10.25751/rspa.20882
- Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of Low Tidal Volume Ventilation and ICU Mortality in ARDS: A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:177-85. doi: 10.1164/rccm.201409-1598OC
- Maihotra A. Low-Tidal-Volume Ventilation in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2007;357:1113-20.
- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care.* 2020;24:154. doi:10.1186/s13054-020-02880-z
- Santini A, Mauri T, Corte FD, Spinelli E, Pesenti A. Effects of inspiratory flow on lung stress, pendelluft, and ventilation heterogeneity in ARDS: a physiological study. *Critical Care.* 2019;23:369. doi:10.1186/s13054-019-2641-0
- Carteaux G, Perier F, Maraffi T, Razazi K, Prost ND, Mekontso Dessap A. Patient self-inflicted lung injury: ce que le réanimateur doit connaître. *Méd Intensive Réa.* 2019;28:11-20. doi: 10.3166/rea-2019-0087
- Marini JJ, Rocco PR, Gattinoni L. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:767-74. doi: 10.1164/rccm.201908-1545Cl
- Felix NS, Samary CS, Cruz FF, Rocha NN, Fernandes MV, Machado JA, et al. O aumentogradual do volume corrente pode mitigar a lesão pulmonar experimental em ratos. *Anesthesiology.* 2019;130:767-77. doi: 10.1097/ALN.0000000000002630
- Lex D, Uhlrig S. One-hit models of ventilator-induced lung injury: benign inflammation versus inflammation as a by-product. *Anesthesiology.* 2017;126:909-22. doi: 10.1097/ALN.0000000000001605.
- Hassanloei MV, Mahoori A, Karami N, Sina V. The Relationship between Arterial and Central Venous Blood Gases Values in Patients Undergoing Mechanical Ventilation after Cardiac Surgery. *Anesth Pain Med.* 2018;8:e74243. doi: 10.5812/aapm.74243.
- Razi E, Nasiri O, Akbari H, Razi A. Correlation of Arterial Blood Gas Measurements with Venous Blood Gas Values in Mechanically Ventilated Patients. *Tanaffos.* 2012;11:30-5.
- Pishbin E, Ahmadi GD, Sharifi MD, Deloei MT, Shamloo AS, Reihani H. The correlation between end-tidal carbon dioxide and arterial blood gas parameters in patients evaluated for metabolic acid-base disorders. *Electronic Physician.* 2015;7:1095-101. doi: 10.14661/2015.1095-1101
- Martin R^oG, Oliveira W, Davidb B, Stefanab B. Basic concepts of heart-lung interactions during mechanical ventilation. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14491. doi: 10.4414/smw.2017.14491
- Kaier K, Heister T, Motschall E, Hehn P, Bluhmki T, Wolkewitz M; on behalf of COMBACTE-MAGNET Consortium. Impact of mechanical ventilation on the daily costs of ICU care: a systematic review and meta regression. *Epidemiol Infect.* 2019;147: e314, 1–5. doi: 10.1017/S0950268819001900