

ARTIGOS COMENTADOS - INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA E VENTILAÇÃO MECÂNICA

Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

Combes A et al

N Engl J Med 2018;378:1965-75

O papel da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é debatido há alguns anos. Estudos antigos mostravam altíssimas taxas de mortalidade com o uso da ECMO, renegando seu uso somente para pacientes extremamente graves, com quadros refratários e risco altíssimo de mortalidade. Após a publicação do estudo CESAR, o uso da ECMO para o manejo da SDRA voltou a ser discutido, entretanto, devido a diversos problemas com o estudo um novo RCT era necessário. Recentemente foi publicado o estudo EOLIA, que será discutido abaixo.

O estudo EOLIA foi um ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes adultos com SDRA e recebendo ventilação mecânica por menos de 7 dias. Os critérios utilizados para a inclusão dos pacientes no estudo envolviam comprometimento severo da oxigenação ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 50$ mmHg por mais de 3 horas ou $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 80$ mmHg por mais de 6 horas) ou acidose respiratória refratária ao manejo ventilatório habitual ($\text{pH} < 7.25$ com $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg por mais de 6 horas a despeito do uso de frequência respiratória de 35 respirações por minuto [rpm] e parâmetros ajustados para manter a pressão de platô ≤ 32 cmH₂O). Ainda, todos os pacientes deveriam estar recebendo ventilação mecânica otimizada, definida como um volume corrente de 6 ml/kg de peso predito (PBW), pressão positiva ao final da expiração (PEEP) ≥ 10 cmH₂O e uma fração inspirada de oxigênio (FiO_2) ≥ 0.80 . O uso da posição prona e de bloqueadores neuromusculares pré-randomização, afim de tentar melhor a oxigenação e/ou a ventilação dos pacientes, era encorajado. Por fim, foram excluídos pacientes com índice de massa corpórea (IMC) > 45 kg/m², pacientes com histórico de doença pulmonar crônica e dependentes de oxigênio ou ventilação não-invasiva, impossibilidade de anticoagulação (especialmente trombocitopenia induzida por heparina), presença de câncer com expectativa de vida menor que 5 anos, pacientes com prognóstico reservado, condições neurológicas irreversíveis ou não condição de obtenção de acesso vascular para a ECMO.

Uma vez incluídos, os pacientes foram randomizados para o grupo ECMO precoce, aonde eram tratados com o uso da ECMO e ventilação protetora (modo VCV, FiO_2 entre 0.30 e 0.50, PEEP ≥ 10 cmH₂O, volume corrente titulado para manter a pressão de platô ≤ 24 cmH₂O e frequência respiratória entre 10 e 30 rpm; o modo APRV poderia ser utilizado também), ou para o grupo ventilação protetora somente (modo VCV, FiO_2 entre 0.21 e 1.00, PEEP titulado afim de não exceder uma pressão de platô de 28 – 30 cmH₂O, volume corrente de 6 ml/kg PBW e uso de posição prona e bloqueadores neuromusculares). Os pacientes randomizados para o grupo controle poderiam sofrer crossover para o grupo ECMO em caso de hipoxemia refratária ($\text{SaO}_2 < 80\%$ por mais de 6 horas) ou por indicação clínica.

O estudo incluiu um total de 249 pacientes antes de ser interrompido precocemente por futilidade, segundo recomendação do DSMB. A população

foi composta por pacientes graves, com SOFA ao redor de 10.7 ± 3.7 , 22% de imunossuprimidos, intubados há aproximadamente 34 horas, com SDRA primária devido pneumonia bacteriana e com PaO_2 / FiO_2 ao redor de 72 ± 28 mmHg. Ainda, os pacientes estavam sendo ventilados de forma protetora, 22.5% receberam manobras de recrutamento alveolar, 94% recebiam bloqueadores neuromusculares e 59% tinham sido submetidos a posição prona. Apesar da estratégia ventilatória otimizada, os pacientes ainda apresentavam uma driving pressure alta (17.7 ± 6.4 cmH₂O), sinalizando uma ventilação ainda lesiva e uma capacidade residual funcional (baby lung) muito baixa.

Ao longo do estudo, os pacientes randomizados para o grupo ECMO receberam ventilação mecânica com volume corrente, frequência respiratória, pressão de platô e driving pressure menor que o grupo controle. Ainda, a PaO_2 e $PaCO_2$ normalizaram mais precocemente no grupo ECMO. Os pacientes no grupo controle foram ventilados de acordo com o protocolo pré-estabelecido.

Ao final do seguimento, o desfecho primário (mortalidade em 60 dias) foi similar entre os grupos (35% no grupo ECMO vs. 46% no grupo controle; RR 0.76, IC95% 0.55 – 1.04; $p = 0.09$) e o ajuste para diversos fatores prognósticos não alterou o resultado. Entre os desfechos secundários, o risco de falência de tratamento (definido como morte no grupo ECMO e morte ou crossover para ECMO no grupo controle) foi menor no grupo ECMO (35% vs. 58%; RR 0.62, IC95% 0.47 – 0.82; $p < 0.001$) e os dias livres de vasopressor, terapia renal substitutiva, falência renal e posição prona foram maiores no grupo ECMO. Não houve interação entre os achados e diversos subgrupos estudados. Entre os eventos adversos, os pacientes do grupo ECMO apresentaram maiores taxas de trombocitopenia severa (27% vs. 16%) e eventos hemorrágicos necessitando de transfusão (46% vs. 28%) e menores taxas de AVC isquêmico (0% vs. 5%).

Um importante ponto a ser discutido do estudo é o crossover de pacientes do grupo controle para o grupo ECMO. Ao final do estudo, 28% dos pacientes do grupo controle foram tratados com ECMO após aproximadamente 6.5 ± 9.7 dias da randomização. Comparados com pacientes não submetidos ao crossover, estes pacientes apresentavam, no momento da randomização, maiores níveis de pressão de platô e driving pressure, menor complacência estática do sistema respiratório e um maior número de quadrantes acometidos na radiografia de tórax. De forma geral, estes pacientes eram muito mais graves que os não submetidos ao crossover desde o momento de inclusão no estudo e também apresentaram piora significativa do quadro no momento imediatamente antes do crossover. Comparado com pacientes não submetidos ao crossover, a mortalidade destes pacientes foi maior (57% em pacientes do grupo controle que sofreram crossover vs. 41% em pacientes do grupo controle que não sofreram crossover vs. 35% em pacientes do grupo ECMO). A análise ajustada para o crossover mostrou uma maior tendência ao benefício da ECMO nestes pacientes (HR 0.51 com $p = 0.055$).

Problemas do estudo

- Interrompido precoce por futilidade, aumentando o risco do estudo ser underpowered, especialmente na presença de uma alta taxa de crossover;
- Cálculo do tamanho amostral baseado em parâmetros não habituais e não factíveis: 1) mortalidade estimada nos controles foi inflada (60% estimada vs.

46% atual); e 2) uma redução absoluta de risco de 20% é algo não totalmente factível em um estudo de intervenção única em UTI, aumentando a chance de um estudo falsamente negativo;

- Taxa de recrutamento lento (249 pacientes em 6 anos; 3.4 pacientes por mês em um estudo com 64 centros), aumentando o risco de mudanças na prática assistencial durante o estudo e demonstrando que a população do estudo não é uma população habitual nas UTIs; e
- Alta taxa de crossover no grupo controle, o que pode ter diluído o efeito da ECMO e dificulta a análise por intenção de tratar (mesmo o uso da análise de risco de falência de tratamento pode sofrer viés, uma vez que a ECMO foi iniciada tardiamente e em pacientes muito mais graves que o resto dos controles).

Contextualização no conhecimento atual

Os resultados encontrados apontam para uma tendência de benefício significativo do uso da ECMO precoce em pacientes com SDRA com distúrbios graves de oxigenação e/ou ventilação. A interrupção precoce do estudo por futilidade pode ter impedido o estudo de atingir o verdadeiro efeito da intervenção (underpowered) que, frente a análise dos achados, sugere ser um efeito positivo para o uso da ECMO. Ainda, o cálculo do poder condicional (ou do poder preditivo Bayesiano) pode mostrar se o estudo foi interrompido precocemente ou prematuramente, uma vez que houve somente um “toque” ao boundary de futilidade e não um cruzamento efetivo. De forma geral, os achados do estudo EOLIA são consistentes com a hipótese de que a ECMO reduz a mortalidade neste grupo de pacientes, entretanto, apenas não tanto quanto os pesquisadores esperavam ao desenhar o estudo.

- Peek G et al (Lancet 2009;374:1351-63): n = 180 pacientes, estudo randomizado. Intervenção: transferência para um centro capaz de realizar ECMO (75% dos pacientes realmente receberam ECMO). Resultados principais: redução da mortalidade em 6 meses com a transferência para um centro capaz de realizar ECMO.
- Davies A et al (JAMA 2009;302:1888-95): n = 194, estudo observacional. Intervenção: uso de ECMO em pacientes com H1N1. Resultados principais: mortalidade de 21% ao final do estudo.
- Noah MA et al (JAMA 2011;306:1659-68): n = 275, estudo observacional. Intervenção: transferência para um centro capaz de realizar ECMO em pacientes com H1N1. Resultados principais: redução da mortalidade hospitalar quando transferido para um centro capaz de realizar ECMO.

Pontos para discussão

1. O benefício da ECMO neste grupo de pacientes seria encontrado caso o estudo tivesse atingido seu tamanho amostral inicial?
2. Até que ponto a população deste estudo ainda é frequente nas UTIs aonde o cuidado dos pacientes é feito de forma exemplar?
3. Os resultados do estudo podem ser extrapolados para o Brasil, aonde não temos oficialmente centros de referência em ECMO?