

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

LÍDIA MIRANDA BARRETO MOURÃO

**PROTOCOLO DE ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA MECÂNICA EM PACIENTES COM
NEOPLASIAS ONCOHEMATOLÓGICAS E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA**

Belo Horizonte

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

LÍDIA MIRANDA BARRETO MOURÃO

**PROTOCOLO DE ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA MECÂNICA EM PACIENTES COM
NEOPLASIAS ONCOHEMATOLÓGICAS E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção
do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Jr.

Belo Horizonte
2018

M931p Mourão, Lídia Miranda Barreto.
Protocolo de assistência ventilatória mecânica em pacientes com Neoplasias Oncohematológicas e Insuficiência Respiratória Aguda [manuscrito]. / Lídia Miranda Barreto Mourão. - - Belo Horizonte: 2018. 114f.: il.
Orientador (a): Vandack Alencar Nobre Junior.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Respiração Artificial. 2. Doenças Hematológicas. 3. Ventilação não Invasiva. 4. Insuficiência Respiratória. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Nobre Junior, Vandack Alencar. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WF 145

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Humberto José Alves

DEPARTAMENTO DE CLINICA MÉDICA

Coordenador: Prof^ª. Valeria Maria Augusto

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Coordenador: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Subcoordenador: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos (Titular)

Prof^ª Maria do Carmo Pereira Nunes (Suplente)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Titular)

Prof. Ricardo Toshio Fujiwara (Suplente)

Prof^ª Denise Utsch Gonçalves (Titular)

Prof^ª Silvana Spíndola de Miranda (Suplente)

Prof. Eduardo Antonio Ferraz Coelho (Titular)

Prof^ª Fabiana Simão Machado (Suplente)

Prof. Unaí Tupinambás (Titular)

Prof^ª Mariângela Carneiro (Suplente)

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr. (Titular)

Prof^ª Maria Auxiliadora Parreiras Martins (Suplente)

Aos meus pais, minhas irmãs e ao Flávio: minha razão para continuar.

Agradecimentos

Aos meus pais, Moema e Haroldo, pelo amor incondicional, por me darem condições e incentivo aos estudos desde a infância até o ensino superior, e por, dignamente, me ensinarem o caminho da honestidade;

Às minhas irmãs Karen e Cynthia, pela torcida, amor e companheirismo;

Ao Flávio, pelo amor, por me apoiar em todos os momentos, principalmente nos de medo e incerteza, e por ser também uma grande inspiração na minha carreira acadêmica. Sem você, nenhuma conquista valeria a pena.

Ao Professor Vandack, o meu sincero agradecimento por tê-lo como meu Mestre, meu orientador e meu amigo. Sou extremamente grata em realizar este trabalho ao lado de alguém que transpira sabedoria e serenidade. Meu respeito e admiração pela sua capacidade de compreender o perfil de cada aluno e pelo seu dom no ensino à ciência; sempre com ênfase na simplicidade, humanidade e eficiência.

À minha família; aos *Mourão*, e em especial à minha querida avó Ruth, pelo carinho singelo e o desejo constante de que tudo “*daria certo*”;

Ao Frederico, meu “*cãopanheiro*”, por me receber sempre com festa e por estar comigo quando eu mesma não estava;

À Alexia, por clarear a minha mente nos momentos mais difíceis;

Aos pacientes e seus responsáveis, por permitirem que essa pesquisa acontecesse, e serem o principal sentido desse estudo;

Aos meus queridos alunos de iniciação científica, Lucas, Nathália, Larissa, Ana Cláudia e Fabrício. A ajuda de vocês foi fundamental nesse processo. Obrigada!

À toda a equipe assistencial do HC/UFMG, médicos, enfermeiros e, em especial aos meus colegas fisioterapeutas que me auxiliaram muito, possibilitando a execução de um protocolo assistencial com zelo e dedicação;

À equipe do Laboratório Central do HC/UFMG, em especial à Denise e à Camila, que me ajudaram tão gentilmente na execução da parte laboratorial desse projeto;

À Professora Dra. Cecília Ravetti, por compartilhar comigo seus conhecimentos, por me dar dicas e por me incentivar diariamente;

Aos trabalhos em que fui colaboradora e aos colegas que foram co-autores, especialmente os de Dra. Cecília Ravetti, Dra. Mirna Moreira, Dra. Nathalia Sernizon e Renan Detoffol, além de parcerias fora de Minas, que me abriram portas de aprendizado e pensamento crítico;

Aos membros do grupo de pesquisa Núcleo de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI), que participo desde o início de sua criação juntamente com o Prof. Vandack e que foi e é muito importante para o meu amadurecimento pessoal e profissional;

À equipe do Larri, em especial a Profa Vanessa Pinho, Prof Mauro Teixeira e Carolina Rezende, por me permitirem frequentar o laboratório, pela oportunidade de convívio e conhecimento adquirido;

Enfim, à todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que eu chegasse até aqui, meu muito obrigada.

Lute como uma garota.

RESUMO

Introdução: A insuficiência respiratória aguda (IRpA) é uma das principais causas de transferência de pacientes oncohematológicos para unidades de terapia intensiva (UTI). Como em outros grupos de pacientes, a ventilação mecânica não invasiva (VMNI) vem mudando os desfechos relacionados à evolução da disfunção respiratória e a condução do tratamento clínico nessa população. Contudo, os preditores de sucesso ou falha da VMNI nesses pacientes não estão bem definidos. Além disso, há dúvidas se a associação do insucesso na VMNI com piores desfechos ocorre independentemente da maior gravidade observada nos pacientes que falham nessa modalidade de assistência ventilatória. **Objetivo:** Propor e avaliar a *performance* de um protocolo de assistência ventilatória em pacientes oncohematológicos admitidos na UTI com disfunção respiratória aguda. **Métodos:** Estudo de intervenção para testar protocolo baseado no índice de oxigenação (IO) como principal ferramenta de decisão para a modalidade de assistência ventilatória em pacientes portadores de neoplasias hematológicas admitidos em UTI. À admissão, de acordo com o IO, o paciente poderia receber oxigenoterapia suplementar (fluxo definido conforme a demanda do paciente), VMNI ou ventilação mecânica invasiva (VMI). O recrutamento de pacientes foi realizado em uma UTI de um hospital universitário entre janeiro/2015 a janeiro/2018. Dados clínicos, demográficos, laboratoriais e escores de gravidade foram coletados à admissão e acompanhados durante a internação. Foram avaliadas as características associadas à falha na VMNI, além da associação da falha a essa modalidade de suporte ventilatório com desfechos clínicos relevantes, quais seja, tempo de internação e mortalidade. **Resultados:** Ao todo, foram incluídos 82 pacientes, com idade média de $52,1 \pm 16$ anos, e 44(53,6%) eram do sexo masculino. À inclusão no estudo, seis pacientes (7,3%) receberam VMI, 59 (89,7%) receberam VMNI e 17 (20,7%) receberam oxigenoterapia. A mortalidade na UTI foi mais elevada no grupo inicialmente submetido à intubação e VMI (83,3%) do que nos grupos VMNI inicial (49,2%) e oxigenoterapia (5,9%) ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos quando consideradas a mortalidade hospitalar ($p = 0,326$) e ambulatorial ($p = 0,284$). Não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos de NT-proBNP entre os três grupos estudados ($p = 0,711$). Quando considerado somente o subgrupo submetido à VMNI ($n = 59$), não houve diferença dos níveis séricos de NT-proBNP entre os pacientes que falharam ou obtiveram sucesso nesse modo de assistência ventilatória ($p = 0,516$). Dos 59 pacientes que receberam VMNI inicialmente, 30 (50,8%)

falharam a este suporte ventilatório e foram intubados: 23 pacientes (76,6%) falharam nas primeiras 12 horas, cinco pacientes (16,7%) entre 12 e 24 horas e dois pacientes (6,7%) após as 24 horas de admissão. Os pacientes que falharam na VMNI utilizaram vasopressores com maior frequência (90% vs 27,5%, $p<0,001$) e o uso de vasopressores manteve-se independentemente associado à falha na VMNI em análise multivariada ($p<0,001$; OR:1,95, IC95%:1,61-2,36) ajustado para variáveis sepse a admissão, SOFA, proteína C reativa (PCR) e frequência respiratória (FR) à admissão. Falha na VMNI associou-se com mortalidade na UTI ($p<0,001$, OR: 1,62, IC95%:0,49-0,77), após ajustada para uso de vasopressores, sepse a admissão, lactato à admissão, índice de oxigenação (IO), e FR à admissão. Da mesma forma, a mortalidade no hospital mostrou-se mais elevada entre pacientes que falharam ($p=0,049$, OR:1,29, IC95%:0,61-0,99), ajustada para lactato, IO e FR. A sobrevida em 12 meses foi mais elevada entre os pacientes que tiveram sucesso quando comparados aos que falharam na VMNI ($p<0,001$, OR: 1,32, IC95%: 0,74-0,98) após ajustada para IO e FR. **Conclusão:** A performance do protocolo proposto foi satisfatória, com redução absoluta da frequência de falha em 18% (50,8%) em relação aos controles históricos da unidade (68,4%). Falha na VMNI foi independentemente associada a pior prognóstico, inclusive no longo prazo. Algumas variáveis presentes na admissão e observadas durante internação o uso de vasopressores, podem ser úteis para prever falhas a este suporte durante a condução clínica do paciente. A identificação dos bons candidatos para a VMNI entre pacientes onco-hematológicos com disfunção respiratória aguda é de extrema importância para evitar atrasos inadequados na intubação.

Palavras-chave: doenças hematológicas, ventilação mecânica, ventilação não invasiva, insuficiência respiratória, unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Introduction: Acute respiratory failure (ARF) is one of the main causes of transference of oncohaematological patients to intensive care units (ICUs). As in other patient groups, noninvasive mechanical ventilation (NIMV) has been changing the outcomes related to the evolution of respiratory dysfunction and conduction of clinical treatment in this population. However, the predictors of NIMV success or failure in these patients are not well defined. In addition, there is doubt whether the association of failure with NIMV with worse outcomes occurs independently of the greater severity observed in patients who fail in this mode of ventilatory assistance. **Objective:** To propose and evaluate the performance of a ventilatory assistance protocol in oncohematologic patients admitted to the ICU with acute respiratory dysfunction. **Methods:** intervention study to test the oxygenation index based protocol (OI) as the main decision-making tool for the mode of mechanical ventilation in patients with hematologic malignancies admitted in ICU. On admission, according to the OI, the patient may receive supplemental oxygen (flow set according to the demand of the patient), or NIMV invasive mechanical ventilation (IMV). Patient recruitment was performed in an ICU of a university hospital from January / 2015 to January / 2018. Clinical, demographic, laboratory and severity scores were collected on admission and monitored during hospitalization. The characteristics associated with NIMV failure were evaluated, as well as the association of failure to this mode of ventilatory support with relevant clinical outcomes, such as length of hospital stay and mortality. **Results:** A total of 82 patients were included, mean age 52.1 ± 16 years, and 44 (53.6%) were male. At inclusion in the study, six patients (7.3%) received IMV, 59 (89.7%) received NIMV and 17 (20.7%) received oxygen therapy. The ICU mortality was higher in the group initially undergoing intubation and IMV (83.3%) than the initial NIMV group (49.2%) and oxygen (5.9%) ($p < 0.001$). There was no significant difference between groups when hospital mortality ($p = 0.326$) and outpatient mortality ($p = 0.284$) were considered. There was no statistically significant difference in NT-pro BNP serum levels among the three groups studied ($p = 0.711$). When considering only the subgroup under NIMV ($n = 59$), there was no difference in NT-pro BNP serum levels among patients who failed or were successful in this mode of ventilatory care ($p = 0.516$). Of the 59 patients initially receiving NIMV, 30 (50.8%) failed this ventilatory support and were intubated: 23 patients (76.6%) failed in the first 12 hours, five patients (16.7%) between 12 and 24 hours and two patients (6.7%) after 24 hours of

admission. Patients who failed on NIMV used vasopressors more frequently (90% vs 27.5%, $p < 0.001$); the use of vasopressors was independently associated with failure of NIMV in multivariate analysis ($p < 0.001$; OR: 1.95, 95% CI: 1.61-2.36) adjusted for variables sepsis on admission, SOFA, C-reactive protein ($P < 0.001$, OR: 1.62, 95% CI: 0.49-0.77), after adjusting for use in the intensive care unit (ICU). vasopressors, sepsis on admission, lactate on admission, oxygenation index (OI), and respiratory rate (RR) on admission. In the same way, hospital mortality was higher among patients who failed ($p = 0.049$, OR: 1.29, 95% CI: 0.61-0.99), adjusted for lactate, OI and RR. Survival at 12 months was higher among patients who were successful than those who failed at NIMV ($p < 0.001$, OR: 1.32, 95% CI: 0.74-0.98) after adjusting for OI and RR. **Conclusion:** The performance of the proposed protocol was satisfactory, with an absolute reduction of the frequency of failure by 18% (50.8%) in relation to the historical controls of the unit (68.4%) to long term. Some variables present at admission and observed during hospitalization the use of vasopressors may be useful to predict failures to this support during the clinical conduction of the patient. The identification of the good candidates for NIMV among onco-hematologic patients with acute respiratory dysfunction is of extreme importance to avoid inadequate delays in intubation.

Key words: hematological diseases, mechanical ventilation, non-invasive ventilation, respiratory failure, intensive care unit.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II

ATB: antibiótico

ATF: antifúngico

BVS: Biblioteca virtual em Saúde

CAAE: Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CÉLS/MM³: células por milímetro cúbico

CM/H₂O: centímetros de água

CO₂: dióxido de carbono

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

D1, D3, D7: dia um, dia três, dia sete

DP: desvio padrão

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

ECG: escala de coma de Glasgow

FIO₂: fração inspirada de oxigênio

FMUFMG: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

FR: frequência respiratória

H: hora

HC/UFGM: Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Minas Gerais

HD: hemodiálise

IC: insuficiência cardíaca

IPSEMG: Instituto da Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais

IO: índice de oxigenação

IOT: intubação orotraqueal

IC: insuficiência cardíaca congestiva

IR: insuficiência respiratória

IR COM IOT: insuficiência respiratória com intubação orotraqueal

IRPA: insuficiência respiratória aguda

L/min: litros por minuto

LMA: leucemia mieloide aguda

LNH: linfoma não Hodgkin

MEDLINE INTERFACE PUBMED: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online): é a base de dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (US National Library of Medicine's - NLM).

MG: Minas Gerais

ML/H: mililitros por hora

ML/Kg: mililitros por quilograma

MMOL/L: milimolar por hora

μG/KG/MIN: microgramas por kilo por minuto

N: amostra

NIIMI: Núcleo interdisciplinar de investigação em medicina intensiva

NOS: New Castle Ottawa Scale

NT-PRO-BNP: peptídeo natriurético pró bn-terminal

OMS: Organização Mundial de Saúde

O₂: oxigenoterapia

P: nível de significância estatística

P25%-P75%: percentil 25%-75%

PAO₂: pressão arterial de oxigênio

PAO₂/FIO₂: relação entre a pressão arterial de oxigênio dividida pela fração inspirada de oxigênio, denominado índice de oxigenação

PAV: pneumonia associada a ventilação

PCR: parada cardiorrespiratória

PCR: protein C reativa

PEEP: Positive Expiratory End Pressure

PH: Potencial hidrogeniônico

PÓS-BMT: blood marrow transplantation (pós transplante de medula óssea)

QT: quimioterapia

RPM: respirações por minuto

SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3

SATO₂: saturação de oxigênio

SCOPUS: banco de dados de resumos e citações de artigos para jornais/revistas acadêmicos

SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TOT: tubo orotraqueal

TQT: traqueostomia

UNIBH: Centro Universitário de Belo Horizonte

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

UTI: unidade de terapia intensiva

VC: volume corrente

VM: ventilação mecânica

VMI: ventilação mecânica invasiva

VMNI: ventilação mecânica não invasiva

V/Q: relação ventilação perfusão

VS: versus

X: vezes

°C: graus Celsius

>: maior

<: menor

≤: menor igual

≥: maior igual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Protocolo de Atendimento aos Pacientes com Neoplasias Hematológicas.....	13
Figura 2: Fluxograma do protocolo de assistência ventilatória proposto	16
Figura 3: Exemplos de Ventiladores Mecânicos microprocessados presentes da Unidade.	18
Figura 4: Exemplos de instrumentos utilizados para a realização da VMNI:	18
Figura 5: a) Exemplo de paciente utilizando a ventilação mecânica não invasiva (VMNI) com interface máscara facial. b) Exemplo de paciente utilizando a ventilação mecânica invasiva (VMI) com tubo orotraqueal.	19

LISTA DE APENDICES

Apêndice 1: Parecer consubstanciado

Apêndice 2: Tabela

Apêndice 3: Folder de apresentação do protocolo de assistência ventilatória

Apêndice 4: Pôster de apresentação do protocolo de assistência ventilatória

Apêndice 5: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
1. Introdução.....	3
2. Referencial Teórico	4
2.1 Neoplasias Hematológicas	4
2.2 Ventilação Mecânica	7
2.2.1 Conceito	7
2.2.2 Histórico da Ventilação Mecânica	8
2.2.3 Ventilação Mecânica Não Invasiva (VMNI)	8
2.2.4 Ventilação Mecânica Não Invasiva em Portadores de Neoplasias Hematológicas.....	9
3. Objetivos	11
3.1 Objetivo Geral.....	11
3.2 Objetivos Específicos	11
4. Métodos	12
4.1 Delineamento do Estudo.....	12
4.2 Coleta de Dados	12
4.3 Implementação do Protocolo.....	13
4.4 Local do Estudo e População Estudada	13
4.5 Sujeitos da Pesquisa	14
4.6 Definições	14
4.7 Critérios de Inclusão	14
4.8 Critérios de Exclusão	14
4.9 Detalhamento do Protocolo	15
4.10 Exames Laboratoriais	17
4.11 Grupo Ventilação Mecânica Não Invasiva (VMNI):	17
4.12 Grupo Ventilação Mecânica Invasiva (VMI):	18

4.13 Pesquisa Bibliográfica.....	19
4.15 Aspectos Éticos	19
4.16 Cálculo do Tamanho Amostral.....	20
5. Análise Estatística	20
6. Resultados	21
6.1 Artigo 1.....	22
6.2 Artigo 2.....	23
6.3 Artigo 3.....	48
7. Limitações do Estudo	71
8. Conclusão	72
9. Referências.....	73
10. Apêndices.....	80

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Sou formada em Fisioterapia pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH-2005) e, desde então, sempre procurei permanecer estudando. Fiz especialização em 2006 em Neurologia e Neuropediatria aplicadas à Fisioterapia mas senti que não era muito o que queria. No final de 2006, tive a oportunidade de realizar um aprimoramento em fisioterapia respiratória aplicada a terapia intensiva no Hospital São Lucas, em Belo Horizonte. Na sequência, fiz um ano de residência no Hospital da Previdência(IPSEMG) e comecei a trabalhar nas UTIs de três hospitais de Belo Horizonte. Atualmente atuo exclusivamente como fisioterapeuta da Unidade de Cuidados Intensivos do Adulto do Hospital das Clínicas-UFMG.

Defendi o mestrado em 2012, orientada pela Professora Dra. Maria Jussara Fernandes Fontes, com um tema relacionado à fisioterapia respiratória aplicado à pediatria. Alguns anos mais tarde, durante conversa com o Prof Vandack Nobre, que é coordenador da unidade em que trabalho, expliquei minha situação, contei minha vontade de fazer um doutorado e pedi que me orientasse, o que ele prontamente aceitou.

A partir de outubro de 2013 comecei a escrever um projeto de pesquisa com a proposta de elaboração de um protocolo de assistência ventilatória mecânica invasiva e não invasiva em pacientes com neoplasias hematológicas e suspeita de infecção pulmonar. Desenvolvi o projeto até meados de 2014, quando fiz a prova de seleção, tendo sido admitida no Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da FM-UFMG. Ocorreu que, ao longo da fase inicial do projeto, observamos mortalidade hospitalar excessivamente elevada (>80%), muito acima da prevista em estudo retrospectivo realizado por nosso grupo (Barreto *et al.*, 2015). Na época, estimávamos que, caso fosse mantida nessa proporção, essa alta mortalidade comprometeria a avaliação comparada de desfechos clínicos entre os subgrupos estudados.

Desse modo, ainda que mantendo o estudo originalmente proposto em andamento, decidimos conceber um outro projeto de pesquisa, voltado para a função de neutrófilos em pacientes portadores de neoplasias hematológicas. Porém, embora a qualificação tenha se dado com este último, os trabalhos em laboratório foram pouco efetivos devido a pouca quantidade de células obtida para a realização dos testes. Enquanto isso, o projeto original inicialmente concebido começou a dar certo. E, é este que hoje, tenho o grande prazer de apresentar como parte do requisito parcial para aquisição do título de doutora.

Apesar das idas e vindas, tudo foi um grande aprendizado. E, neste trabalho, consegui fazer um pouco da chamada “pesquisa translacional”; tão em voga na atualidade. Aliado a isso, vivenciei as práticas de laboratório, fiz amigos e aprendi técnicas, isso graças a Professora Dra.

Vanessa Pinho e ao Professor Dr. Mauro Teixeira, a quem devo muito e tenho todo apreço e admiração. Participei também como colaboradora de diversos outros trabalhos, o que me rendeu coautoria em artigos completos e em anais de congressos.

O meu maior desejo é permanecer na academia. Atualmente sou preceptora de acadêmicos de fisioterapia e residentes da UFMG dentro da UTI adulto do HC-UFMG, que faz parte do meu trabalho clínico, e que pretendo continuá-lo. Então, porque não realizar essa função da melhor maneira, com excelência profissional, com maior qualidade, e de maneira a contribuir com a formação dos alunos com o melhor que eu posso ser? Esse é o meu caminho...

1. Introdução

A insuficiência respiratória (IR) é definida como um comprometimento grave nas trocas gasosas entre os pulmões e o sangue, de caráter agudo ou crônico, causando hipóxia com ou sem hipercapnia. IR é caracterizada pela falta de fornecimento de oxigênio para o sangue pelo sistema respiratório ou pela incapacidade desse sistema de remover o dióxido de carbono (CO₂) do sangue (Waters *et al.*, 2013).

A insuficiência respiratória aguda (IRpA), a qual se desenvolve entre 24-48 horas após o insulto, é classificada em pulmonar (tipo 1) ou extrapulmonar (tipo 2), conforme o local e mecanismo de acometimento. A primeira caracteriza-se por doenças de origem pulmonar, intersticial ou circulatória local; envolve alteração na relação ventilação-perfusão (V/Q), nas trocas gasosas da membrana alvéolo-capilar. Já a segunda, envolve acometimento obstrutivo e/ou restritivo que comprometem a ventilação, como nas doenças neurológicas e neuromusculares (Pinheiro *et al.*, 2015).

Para correção dos gases arteriais e resolução da IRpA leve, inicialmente utilizam-se instrumentos de oxigenoterapia suplementar de baixo fluxo (cateter nasal, por exemplo) evoluindo para alto fluxo (máscaras de Venturi, máscaras com reservatório) para tentar reverter o quadro; obviamente dependendo do grau de desconforto respiratório em que o paciente se encontra. Em casos moderados a graves em que há critérios de indicação, utiliza-se a ventilação mecânica não invasiva (VMNI) ou invasiva (VMI) (Moreira *et al.*, 2007).

Pacientes com neoplasias hematológicas internados em unidades de terapia intensiva (UTI) apresentam altos índices de mortalidade - em torno de 50% a 70% -, sendo a necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) o principal marcador de evolução para o óbito (Kroschinsky *et al.*, 2002; Pene *et al.*, 2006; Hampshire *et al.*, 2009; Bird *et al.*, 2012). Apesar da melhora do prognóstico geral observada nos pacientes portadores de neoplasias hematológicas ao longo dos últimos anos, a IRpA continua sendo um evento frequentemente fatal nesses indivíduos. Nesses casos, a IRpA decorre da progressão da doença de base, toxicidade orgânica ao tratamento ou, mais comumente, do surgimento de infecções oportunistas (Azoulay *et al.*, 2001; Azoulay *et al.*, 2004; Depuydt *et al.*, 2004; Soares *et al.*, 2005; Depuydt *et al.*, 2010). Na tentativa de melhorar o prognóstico desses pacientes quando da presença de IRpA, técnicas menos invasivas de suporte ventilatório vêm sendo propostas. Nesse contexto, a utilização de VMNI em pacientes hematológicos críticos tem sido bastante estudada,

representado um grande avanço no tratamento desses indivíduos (Evans, 2001; Mehta e Hill, 2001).

O uso da VMNI de maneira precoce e dita “protetora”, ou seja, indicada para pacientes com IRpA em sua fase inicial, não totalmente fadigados e sem comorbidades graves, parece ter benefício quando comparada à VMI em pacientes hematológicos críticos. Nesses casos, a VMNI pode apresentar impacto positivo na redução da mortalidade e da necessidade de intubação (Gristina *et al.*, 2011; Bird *et al.*, 2012; Molina *et al.*, 2012; Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013). Entretanto, a falência da VMNI parece estar associada a um maior índice de complicações, com impacto negativo na duração da VMI, estadia mais longa na unidade de terapia intensiva e maior índice de mortalidade. Isso torna essencial a definição de características associadas ao sucesso e à falência da VMNI nesse grupo de pacientes (Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013).

Diante do que foi exposto, o objetivo deste estudo foi o de avaliar a *performance* de um protocolo de assistência ventilatória mecânica em pacientes portadores de neoplasias hematológicas com suspeita de infecção pulmonar e insuficiência respiratória aguda, admitidos em unidade de terapia intensiva, comparando a eficácia da VMNI em relação à da VMI nesta população.

2. Referencial teórico

2.1 Neoplasias hematológicas

As neoplasias hematológicas são doenças causadas pela proliferação desordenada de células malignas ou pela incapacidade da medula óssea de produzir células em quantidade e/ou qualidade adequada. A medula óssea é o principal órgão alvo nessas doenças e a avaliação de seu conteúdo celular e da sua estrutura é fundamental para o diagnóstico das diferentes neoplasias. Em 2012, 3,5% dos casos de neoplasia incidentes no Brasil corresponderam a linfomas de Hodgkin (LNH) e leucemias. Estima-se que ocorreram cerca de 18.150 novos casos de neoplasias hematológicas no Brasil em 2014. A Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê para 2030, 27 milhões de novos casos e 17 milhões de óbitos por neoplasias hematológicas (Vardiman, 2010). Em homens na Região Sudeste do Brasil, os linfomas aparecem como o décimo tipo de câncer mais frequente e, para mulheres o oitavo. Já considerando as leucemias,

houve 10.070 casos novos, sendo 5.540 homens e 4.530 mulheres nos últimos dados levantados do ano de 2016, ocupando a nona posição em frequência em homens na mesma região. Já em mulheres, as neoplasias hematológicas representam o 12º câncer mais frequente. (INCA, 2008-2010)

As neoplasias hematológicas são classificadas em quatro grandes grupos: 1. Leucemias agudas; 2. Síndromes mieloproliferativas; 3. Síndromes mielodisplásicas; 4. Síndromes linfoproliferativas. As leucemias agudas são as neoplasias hematológicas de maior relevância clínica, com ocorrência de 257 mil novos casos/ano no mundo (INCA, 2008-2010)

Dentre os tratamentos disponíveis para as neoplasias hematológicas, os mais comumente utilizados são a radioterapia e a quimioterapia. A radioterapia consiste em utilizar radiação para combater o tumor ou impedir sua proliferação, podendo ser usada isoladamente ou em combinação com a quimioterapia. A quimioterapia é a modalidade terapêutica que promove melhores resultados contra diferentes tipos de tumores hematológicos e aumenta a sobrevida dos pacientes acometidos como, por exemplo, nos casos de leucemia. Ela consiste no uso de drogas isoladas ou combinadas, administradas em esquemas terapêuticos protocolados conforme a doença. Quando o diagnóstico hematológico é feito precocemente, os tratamentos são mais efetivos. Além disso, avanços nas tecnologias de biologia molecular têm ajudado a reconhecer tumores de baixo grau passíveis de uma vida normal por longos anos, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes (Schmatz *et al.*, 2011; Hanahan, 2014). A poliquimioterapia tem se mostrado eficaz no tratamento de pacientes com neoplasias hematológicas uma vez que atua atingindo diferentes fases de ciclos celulares, aproveitando a sinergia das drogas e diminuindo a resistência às mesmas. Dentre os grupos de drogas atualmente mais utilizadas no tratamento do câncer, têm-se os antibióticos, os antimetabólitos, os alquilantes e os inibidores mitóticos. A escolha é variável de acordo com a doença e a condição clínica do paciente (INCA, 2008-2010).

Contudo, as drogas utilizadas para tratamento quimioterápico podem gerar diversos efeitos colaterais, por atingirem tanto células malignas quanto as de tecidos saudáveis, repercutindo em imunossupressão e vulnerabilidade a infecções (INCA, 2008-2010). Concomitante ao tratamento das neoplasias hematológicas, tais como a radioterapia e quimioterapia, efeitos adversos podem acontecer, e esses se relacionam diretamente com as características de cada paciente, sua tolerância ao tratamento, aos tipos de tratamento, assim como com a intensidade e a duração dos mesmos. Os efeitos adversos são variados e sistêmicos, e dentre eles podem-se

destacar: toxicidade vesical, neurológica, hepática, gastrointestinal, pulmonar, e cardíaca, além de fadiga e alterações hematológicas, como anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia (Ballatori e Roila, 2003).

Pacientes com neoplasias hematológicas apresentam susceptibilidade elevada para infecções, as quais frequentemente acometem os pulmões e são associadas à elevada mortalidade. Essa susceptibilidade é resultante, sobretudo, da neutropenia decorrente da doença de base ou secundária à terapia (Azoulay *et al.*, 2013). Nesse grupo de pacientes, o início precoce da terapia com antibióticos é de fundamental importância, para redução do risco de morte (Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013). Porém, o diagnóstico precoce dessas infecções é dificultado pelos sinais inflamatórios sistêmicos secundários à própria doença de base e ao tratamento - tais como febre, taquicardia e taquipneia - que são semelhantes àqueles decorrentes de infecções (Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013).

Em uma revisão recente (Azoulay *et al.*, 2015) foi descrito que o manejo atual de pacientes com doenças hematológicas tem melhorado e alguns aspectos merecem destaque. Segundo os autores, devem-se priorizar estratégias diagnósticas e terapêuticas não invasivas, com busca das melhores opções terapêuticas, baseado na discussão clínica com a equipe da hematologia. Deve-se considerar a transferência precoce para uma unidade de cuidados intensivos, além do uso de quimioterapia de indução (mesmo em pacientes criticamente enfermos, se a gravidade for diretamente associada à atividade da doença neoplásica), tratamento precoce do choque séptico e das comorbidades e programas de reabilitação. Finalmente, há que se considerar a instituição de cuidados paliativos, às vezes pleno sem pacientes refratários e/ou sem perspectiva terapêutica específica, sempre respeitando a vontade do paciente ou da família (Azoulay *et al.*, 2015).

A mortalidade elevada inerente às doenças hematológicas de base, juntamente com a falta de conhecimento a respeito das condições críticas que afetam essa população, levou, ao longo dos anos, ao questionamento do benefício de se transferir pacientes portadores de neoplasias hematológicas para a UTI. No entanto, dados recentes disponíveis na literatura indicam melhora do prognóstico para pacientes oncohematológicos admitidos em UTI, sugerindo que a mortalidade depende não apenas do prognóstico da doença hematológica, mas em grande parte também da natureza das complicações agudas. Estudos recentes, que relataram resultados melhores no tratamento de pacientes hematológicos em condição crítica, levaram a políticas mais amplas de admissão à UTI, em que uma boa avaliação de *performance status* e

disponibilidade de tratamento para prolongar a sobrevivência são considerados os principais critérios (Azoulay *et al.*, 2013).

O risco de complicações decorrentes da neutropenia depende muito de sua duração, sendo mais grave nos casos que ultrapassam uma semana. Frequentemente, os pacientes oncohematológicos neutropênicos apresentam hipotensão e evoluem para o choque hipovolêmico, muitas vezes com necessidade de uso de drogas vasopressoras e internação em UTI.

As infecções são as principais complicações em pacientes neutropênicos. Deste modo, deve-se manter nível elevado de suspeição, sendo que a triagem de agentes patogênicos e a antibioticoterapia precoce são de fundamental importância nesse grupo de pacientes (Freifeld *et al.*, 2011; Flowers *et al.*, 2013).

2.2 Ventilação mecânica

2.2.1 Conceito

A ventilação mecânica (VM) é definida como um método de assistência respiratória para pacientes em insuficiência respiratória seja ela aguda, ou crônica exacerbada. Dentre os diversos objetivos de sua utilização, destacam-se: correção dos gases arteriais alterados, redução do esforço respiratório e da dispneia, descanso da musculatura fadigada, redução do consumo de oxigênio e do gasto energético. Classifica-se em ventilação mecânica em invasiva (VMI) e não invasiva (VMNI), conforme utilização de prótese endotraqueal/traqueostomia ou de interface /máscara acoplada ao respirador mecânico, respectivamente. Em ambos os casos, há geração de pressão positiva nas vias aéreas. Fisiologicamente, o mecanismo da ventilação mecânica baseia-se na insuflação de gás para o interior dos pulmões, com geração de um gradiente de pressão e possibilidade de ajuste de diversas variáveis da mecânica ventilatória, conforme o modo ventilatório utilizado (controlado, assistido-controlado, espontâneo e avançados)(Carvalho *et al.*, 2007).

2.2.2 Histórico da ventilação mecânica

A história da ventilação mecânica (VM) remonta ao século XVIII, onde o pediatra Joseph Owyer desenvolveu um rústico aparato de desobstrução laríngea para pacientes com difteria. A partir de 1900, iniciaram-se os estudos para o desenvolvimento de ventiladores mecânicos. Entre 1906-1920, surgiram o primeiro ventilador de resgate; o famoso “*pulmotor*” ou “respirador corporal” e, concomitantemente, criou-se o primeiro laringoscópio e o tubo orotraqueal (TOT) metálico. O primeiro relato de intubação orotraqueal foi feito por O’Dwyer(J., 1885); sendo que a técnica foi posteriormente aperfeiçoada por Magill, 1916(Mclachlan, 2008).

Em meados do século XIX, Philip Drinker, 1927 (Drinker e Shaw, 1929)criou o primeiro ventilador mecânico, e depois, surgem os “*ironlungs*” ou pulmões de aço, desenvolvidos por Shaw e Drinker, em 1928(Shaw e Drinker, 1929), e utilizados primeiramente no tratamento de doenças como a poliomielite e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Esses equipamentos utilizavam o princípio da pressão negativa intrapulmonar oscilatória. A partir do pulmão de aço, novas tecnologias foram criadas e, em 1957, surgiu o primeiro ventilador mecânico sob funcionamento de pressão positiva; o chamado *Clevedon*, precursor do *Bird Mark 7*, este, desenvolvido por Forrest Bird. Este último equipamento representou um marco na história da ventilação mecânica, uma vez que com a sua utilização conseguiu reduzir a taxa de mortalidade de pacientes gravesde 70% para 10%, tornando-o um ventilador amplamente difundido entre as UTIs nas décadas de 60 a 90. Nesta época também houve a criação do ventilador tipo “couraça”, preso ao tórax. A seguir, na década de 70 surgiram os ventiladores volumétricos; microprocessados (1980), com pressão de suporte (1983) e com melhor aperfeiçoamento da monitorização ventilatória (1995-2000). Com o passar dos anos e na atualidade, os ventiladores tem se mostrado cada vez mais sofisticados, com modos ventilatórios sensíveis que permitem boa adaptação e mínima assincronia paciente-respirador(Sarmento, 2007).

2.2.3 Ventilação mecânica não invasiva (VMNI)

As interfaces mais comumente utilizadas na VMNI são as faciais e as oronasais, por gerarem maior tolerância do paciente ao dispositivo e melhor conforto. Com o passar dos anos,

novas interfaces foram surgindo, tais como a máscara facial total (*full face*), capacete (*helmet*), dentre outras. Cada uma delas apresenta vantagens e desvantagens, sendo necessário considerar individualmente o paciente em questão para uma ventilação efetiva (Silva *et al.*, 2013).

O uso da VMNI significou um grande avanço nas unidades de terapia intensiva, com redução da taxa de mortalidade, redução da necessidade de intubação e prevenção de pneumonia associada à ventilação (PAV), benefícios vistos em alguns grupos de pacientes (Silva *et al.*, 2013). O efeito da pressão positiva nas vias aéreas proporcionado pela VMNI tem diversas atuações em todo o corpo, gerando efeitos fisiopatológicos nos sistemas renal, neurológico, digestivo, cardiovascular e principalmente pulmonar (Carvalho *et al.*, 2007; Schettino *et al.*, 2007; Barbas, Isola, Farias, Cavalcanti, Gama, Duarte, Vianna, Serpa Neto, Bravim Bde, Pinheiro Bdo, Mazza, Carvalho, *et al.*, 2014; Barbas, Isola, Farias, Cavalcanti, Gama, Duarte, Vianna, Serpa Neto, Bravim Bde, Pinheiro Bdo, Mazza, De Carvalho, *et al.*, 2014). Para este tipo de suporte ventilatório, podem ser utilizados ventiladores convencionais com modalidade não invasiva, que permite compensação de fuga de gás de até 50L/min, equipamentos portáteis ou ventiladores específicos de uso não invasivo; esses últimos mais modernos, por apresentarem ajuste automático de sensibilidade, baixa taxa de fuga e modos ventilatórios especializados com adaptação personalizada (Schettino *et al.*, 2007).

Apesar das diversas vantagens dessa modalidade de suporte ventilatório, a VMNI pode apresentar falhas, principalmente quando contraindicações absolutas e/ou relativas não são consideradas. Intolerância do paciente à interface de VMNI, claustrofobia, ansiedade, secreção abundante, transferência tardia para a UTI e piora da gravidade da IRpA estão dentre os principais problemas que fazem a VMI ser escolhida em detrimento da VMNI. (Phua *et al.*, 2010; Nicolini *et al.*, 2014; Correa *et al.*, 2015).

2.2.4 Ventilação mecânica não invasiva em portadores de neoplasias hematológicas

O panorama atual de internação de pacientes oncohematológicos nas UTIs tem mudado gradativamente. Cada vez mais, o tratamento, seja ele preventivo ou curativo é feito em terapia intensiva e o maior desafio é o de aumentar a sobrevida desses indivíduos através de cuidados especializados e intensivos. De acordo com a literatura atual, transferir precocemente para a unidade com abordagem imediata das disfunções orgânicas antes que as disfunções orgânicas, notadamente a respiratória aguda, se tornem irreversíveis representa conduta primordial. O uso

da VMNI surge nesse contexto, principalmente nos casos de IRpA leve a moderada. Contudo, deve-se atentar sempre para as indicações de uso da VMNI, assim como os possíveis preditores de falha a esse suporte (Torres e Soares, 2015).

Algumas lacunas importantes na literatura referem-se ao momento ideal para se indicar a VMNI em pacientes com neoplasia hematológica, assim como em quais pacientes ela deve ser utilizada, e quais são os preditores de falência da VMNI nessa população. Já foi bem demonstrado que o atraso na instituição da VMNI pode aumentar a mortalidade e a necessidade de VMI (Benoit e Depuydt, 2010; Depuydt *et al.*, 2010). Além disso, os benefícios da VMNI não se aplicam a pacientes com IRpA hipoxêmica grave ou SDRA grave (Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013), o que limita a sua utilização nesses casos, inclusive, sob risco de aumento da mortalidade quando comparada à VMI (Depuydt *et al.*, 2010). Depuydt *et al.* analisaram o impacto de diferentes estratégias ventilatórias (oxigenoterapia *vs.* VMNI *vs.* VMI) na sobrevivência de pacientes com neoplasias hematológicas admitidos com IRpA hipoxêmica e demonstraram que a gravidade da doença foi mais determinante para o prognóstico do que o tipo de suporte ventilatório inicial (Depuydt *et al.*, 2010).

Com o passar dos anos, alguns autores começaram a descrever características que pudessem prever falha na VMNI, especificamente para pacientes críticos oncohematológicos. Dentre os fatores descritos, citam-se o atraso na instituição da VMNI, o desenvolvimento de IRpA hipoxêmica e a necessidade de uso de vasoativos e suporte renal (Ferrer *et al.*, 2003; Adda *et al.*, 2008), além de frequência respiratória elevada (>35 rpm) antes do início da VMNI (Adda *et al.*, 2008). Índice de oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) <175 e SAPS $3 > 34$ também parecem estar associados a maior risco de falha e necessidade de intubação endotraqueal em indivíduos oncohematológicos (Antonelli *et al.*, 2007).

Outra questão a ser considerada é a presença de comorbidades ou “fatores complicadores”. Assim, pacientes que desenvolvem IRpA por outras causas (DPOC, infecção, pós-transplante) ou com disfunção de múltiplos órgãos apresentariam maior chance de falha na VMNI, sendo necessário inicialmente o tratamento da causa primária (Benoit e Depuydt, 2010; Depuydt *et al.*, 2010).

Todas essas questões, aliadas à experiência do nosso serviço com a condução de pacientes oncohematológicos na UTI, justificam a realização do presente estudo, que teve por objetivo a elaboração e aplicação de um protocolo de assistência ventilatória mecânica em pacientes portadores de neoplasias oncohematológicas, internados em UTI com IRpA.

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

- Avaliar a *performance* de um protocolo de assistência ventilatória em pacientes portadores de neoplasias hematológicas internados em UTI com disfunção respiratória aguda e suspeita de infecção pulmonar;

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a adesão dos profissionais responsáveis pela assistência na UTI ao protocolo de atendimento proposto para o suporte ventilatório dos sujeitos incluídos no estudo;
- Avaliar a frequência de falha na ventilação mecânica não invasiva (VMNI), comparando-a com dados históricos do serviço e com dados da literatura;
- Avaliar as características associadas à falha na VMNI;
- Avaliar a associação da falha na VMNI com desfechos clínicos na população estudada.

4. Métodos

4.1 Delineamento do estudo

Estudo clínico prospectivo de intervenção, para testar a implementação de um protocolo de atendimento a pacientes oncohematológicos com disfunção respiratória, considerando três níveis de assistência ventilatória inicial, no momento de admissão na UTI: oxigenoterapia, VMNI e VMI. Posteriormente, para aqueles pacientes que foram inicialmente submetidos à VMNI foram analisadas as características e os desfechos associados ao sucesso e falhança da modalidade de assistência ventilatória.

Este estudo foi precedido de levantamento retrospectivo (coorte retrospectiva) realizado no banco de dados (*Epimedmonitor.com*), o qual foi preenchido de forma prospectiva e sistematizada. Os resultados desse estudo fundamentaram o delineamento da presente tese, e foram publicados na Revista Brasileira de Terapia Intensiva (Barreto *et al.*, 2015). A amostra de pacientes incluída no estudo retrospectivo foi de conveniência, e o levantamento incluiu pacientes admitidos na UTI de interesse entre setembro/2011 e janeiro/2014.

4.2 Coleta de dados

As principais características demográficas e clínicas dos sujeitos do estudo foram coletadas, quais sejam: sexo e idade; diagnóstico hematológico; escores de gravidade e de disfunção orgânica: SAPS 3. (Metnitz *et al.*, 2005; Moreno *et al.*, 2005), APACHE II (Knaus *et al.*, 1985) e SOFA (Vincent *et al.*, 1996); presença de comorbidades; mortalidade hospitalar, uso de antifúngico e/ou antibiótico na admissão; contagem de leucócitos, frequência respiratória e gasometria arterial na admissão; modo ventilatório inicial e durante seguimento na UTI (invasiva ou não invasiva); hemodiálise, uso de vasopressores, limitação de esforço terapêutico, quimioterapia na UTI, características do desmame da ventilação mecânica; duração da VMI e da internação na terapia intensiva e condição de alta (sobrevivente vs. óbito). Os sujeitos do estudo foram acompanhados até a alta hospitalar. Por fim, foram obtidos dados referentes à mortalidade após um ano de seguimento. Os dados de seguimento de longo prazo foram obtidos através de análise de prontuário em arquivo morto hospitalar e dados coletados no Ambulatório de

Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), onde os pacientes são acompanhados.

4.3 Implementação do protocolo

Como demonstrado na Figura 1, o protocolo foi apresentado aos profissionais (médicos e fisioterapeutas) que conduzem a ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva sede do estudo, mediante treinamento inicial composto por palestras explicativas, *folders* afixados em locais de ampla circulação desses profissionais, uso de recursos audiovisuais, além de discussão diária de casos com a coordenação da unidade para a definição de condutas. As palestras duravam cerca de quinze minutos e eram ministradas pelo investigador principal. Durante o estudo, a equipe assistencial da unidade recebeu *feedback* mensal acerca dos dados coletados e resultados parciais, além de envio de materiais referentes ao estudo via e-mail (Figuras 1 e 2).

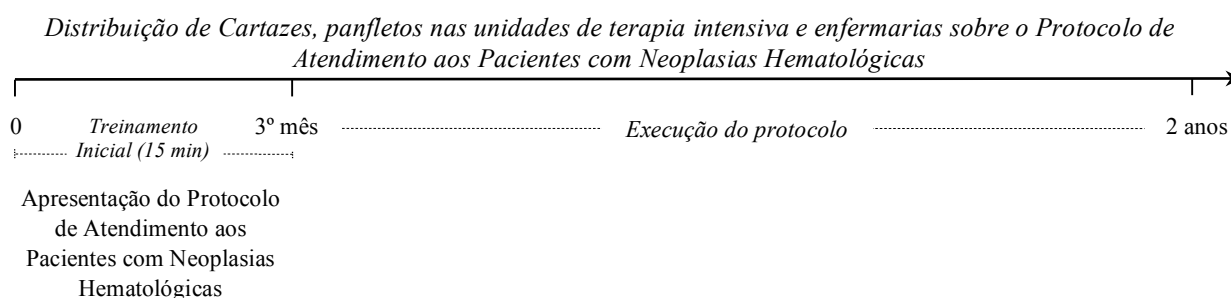


Figura 1: Protocolo de Atendimento aos Pacientes com Neoplasias Hematológicas

4.4 Local do estudo e população estudada

Este projeto foi conduzido na Unidade de Terapia Intensiva do Adulto (UTI Adulto – 3º andar, ala leste) do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil. Trata-se de unidade destinada ao atendimento de pacientes adultos, clínicos e cirúrgicos, e que tem atualmente 18 leitos. O Hospital das Clínicas é um hospital universitário com cerca de 500 leitos ativos, referência estadual para atendimento de condições caracterizadas como de alta complexidade, incluindo as neoplasias hematológicas.

4.5 Sujeitos da pesquisa

Todo paciente adulto (idade ≥ 18 anos), portador de neoplasia hematológica, admitido na UTI com disfunção respiratória aguda e suspeita de infecção pulmonar foi avaliado acerca da sua elegibilidade para o estudo e admissão em um dos grupos de assistência ventilatória: oxigenoterapia, VMNI ou VMI.

4.6 Definições:

Disfunção respiratória: quadro de dispneia associado a pelo menos um dos seguintes achados: frequência respiratória (FR) > 32 rpm, saturação arterial de oxigênio (SatO₂) $< 94\%$ em ar ambiente e indicação de internação em UTI. Aqueles pacientes com o índice de oxigenação (PaO₂/FIO₂) < 300 foram avaliados secundariamente para análise dos subgrupos VMNI e VMI.

Insuficiência respiratória aguda: disfunção respiratória iniciada nas últimas 48 horas, associado a índice de oxigenação (PaO₂/FIO₂) < 300 .

4.7 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para o estudo foram:

- Presença de disfunção respiratória iniciada nas últimas 48 horas
- Indicação de internação em UTI
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.8 Critérios de exclusão

Foram excluídos aqueles pacientes que estivessem sob cuidados paliativos exclusivos, pacientes moribundos (óbito previsto para as próximas 24 horas) e pós-transplante de medula óssea alogênico.

4.9 Detalhamento do protocolo

Conforme o protocolo assistencial do estudo (Figura 2), de acordo com o valor do índice de oxigenação – relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ – observado no momento da admissão na UTI, instituiu-se oxigenoterapia suplementar sob diferentes fluxos ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 300$) ou suporte ventilatório mecânico invasivo ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$) ou não invasivo ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ entre 200-300).

A VMNI era contra-indiciada, independentemente da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ se uma ou mais das seguintes situações estivessem presentes:

- Epistaxe volumosa
- $\text{FR} > 40\text{rpm}$
- Alto risco de aspiração (ex. cirurgia abdominal alta recente, distensão gástrica intensa)
- Obstrução das vias aéreas superiores
- Atendimento de emergência (ex. parada cardiorrespiratória)
- Rebaixamento do nível de consciência (escala de coma de Glasgow ≤ 8)
- Paciente não cooperativo
- Secreções abundantes, sem proteção das vias aéreas
- Instabilidade hemodinâmica grave no momento da inclusão, com noradrenalina em dose acima de $0,25 \mu\text{g/Kg/min}$ (aproximadamente 10 ml/h em diluição padrão) ou em dose menor, em ascensão rápida
- Escala de coma de Glasgow < 14
- Cirurgia recente (últimos 7 dias) do trato digestivo superior (envolvendo o esôfago, estômago e/ou duodeno), com anastomose ou rafia.
- Distensão abdominal grave, que justifique contra-indicação da VMNI por parte da equipe assistente
- Hemoptise
- Indicação indiscutível de VMI (uso intenso de musculatura acessória, sinais de fadiga muscular ventilatória, sudorese, batimento de aletas nasais, entre outros)

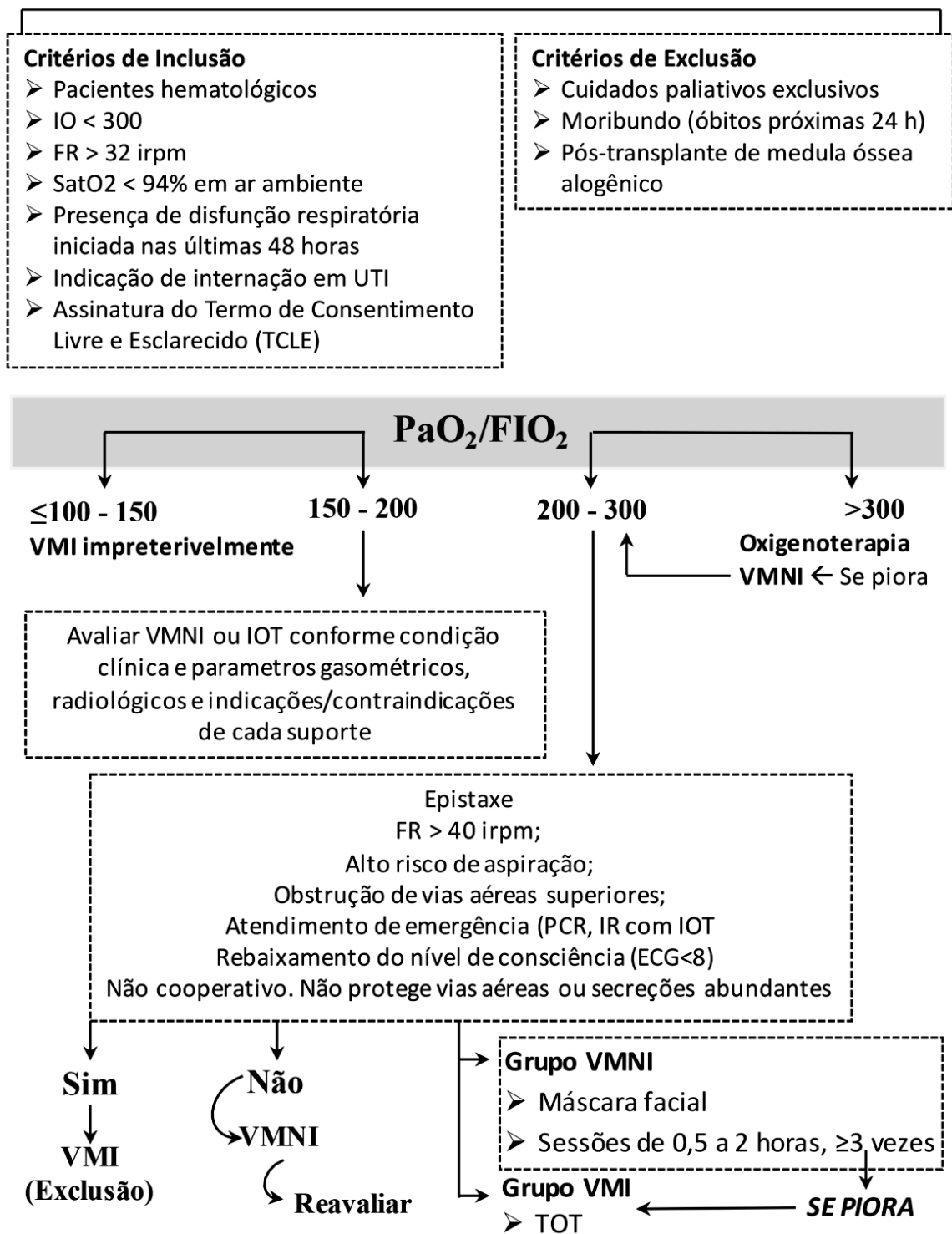


Figura 2: Fluxograma do protocolo de assistência ventilatória proposto. VMNI: ventilação mecânica não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; TOT: tubo orotraqueal, FR: frequência respiratória; SatO₂: saturação de oxigênio; IO ou PaO₂/FIO₂: índice de oxigenação; PCR: parada cardiorrespiratória; IR com IOT: insuficiência respiratória com intubação orotraqueal

Conforme demonstrado na figura 2, para indivíduos com $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ entre 150-200, o protocolo propunha a avaliação da VMI ou VMNI, decisão que ficava a cargo da equipe assistente. Pacientes com relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 300$ recebiam oxigenoterapia suplementar, com fluxo suficiente para atingir saturação de oxigênio adequada ($\text{SatO}_2 > 90\%$). Esse subgrupo de pacientes era acompanhado, e caso houvesse piora do índice de oxigenação para < 300 , situação em que a VMNI ou a VMI poderiam ser instituídas. Em todos os casos em que os pacientes não recebiam VMI inicialmente, a modalidade ventilatória poderia ser modificada durante o seguimento, conforme avaliação e indicação clínica da equipe assistente.

4.10 Exames Laboratoriais

Todos os pacientes internados na UTI sede do estudo são submetidos diariamente aos seguintes exames laboratoriais: hemograma; ureia, creatinina, proteína C reativa, gasometria arterial, e lactato arterial, como parte da rotina de atendimento desses pacientes na unidade. Da mesma forma, faz-se radiografia de tórax de todos os pacientes à inclusão, e conforme indicação da equipe assistencial na sequência. Tomografia computadorizada é realizada em alguns casos, conforme indicação da equipe assistente.

Como procedimento adicional específico deste estudo foi coletado amostras de sangue de todos os participantes. Após centrifugação, separou-se o soro (duas alíquotas de 1 ml cada), que foi armazenado em freezer -80°C para dosagem de NT-pro-BNP. O sangue foi obtido nos dias 1 (D1), 3 (D3) e 7 (D7) após a inclusão. Foi realizado o teste de *imunoensaio imunométrico* com utilização do equipamento da marca *Vitros* com volume de amostra de 200 microlitros, seis testes para calibração e três para os controles para obtenção da dosagem.

4.11 Grupo ventilação mecânica não invasiva (VMNI):

Nesse grupo, o manejo inicial da IRpA foi realizado através da instituição da VMNI via interface máscara facial ou nasal - sessões de 0,5 a 2 horas, no mínimo três vezes por dia (manhã/tarde/noite) ou conforme demanda. Este tratamento foi implementado pela equipe de fisioterapia, sendo utilizados ventiladores modernos microprocessados conforme a disponibilidade dos equipamentos no momento da inclusão do paciente, em modo de tela “VMNI”.

Para tal, após explicação do procedimento ao paciente, este foi submetido a um atendimento de fisioterapia respiratória e posteriormente mantido em posição de Fowler (inclinação de 45°). A seguir, a interface foi escolhida, buscando a melhor adaptação e conforto do paciente (nasal, facial ou facial total). (Carvalho *et al.*, 2007).

4.12 Grupo ventilação mecânica invasiva (VMI):

Nesse subgrupo, o tratamento da IRpA foi realizado através da instituição da VMI utilizando-se via aérea artificial (tubo endotraqueal ou traqueostomia). Para tal, foram utilizados ventiladores modernos microprocessados, conforme a disponibilidade no momento da inclusão do paciente, em modo de tela “VMI”, sendo que o modo ventilatório foi definido pela equipe médica e de fisioterapia (Figuras 3 e 4).



Figura 3: Exemplos de Ventiladores Mecânicos microprocessados presentes da Unidade.



Figura 4: Exemplos de instrumentos utilizados para a realização da VMNI: a) Fixação da interface de VMNI; b) Interface do tipo “máscara facial”

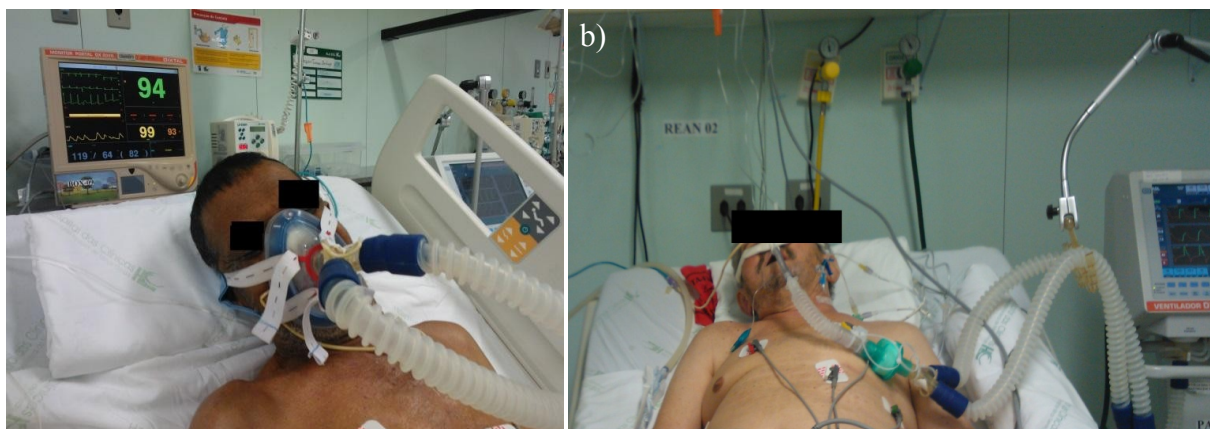


Figura 5: a) Exemplo de paciente utilizando a ventilação mecânica não invasiva (VMNI) com interface máscara facial. b) Exemplo de paciente utilizando a ventilação mecânica invasiva (VMI) com tubo orotraqueal.

4.13 Pesquisa bibliográfica

Procedeu-se a pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Medline Interface Pubmed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SCOPUS. Os artigos foram obtidos via plataforma Periódicos CAPES. Em alguns casos, artigos adicionais foram obtidos nas listas de referências dos artigos obtidos na busca original.

As palavras-chave utilizadas para a busca foram: doenças hematológicas, respiração artificial, ventilação não invasiva, insuficiência respiratória, unidades de terapia intensiva. Nesta tese foram utilizadas as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) com citações indicadas por autor/data e bibliografia em ordem alfabética. (França, 2008)

4.14 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG sob o número CAAE 37297314.5.0000.5149 (apêndice). A pesquisa teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

A todos os participantes ou aos seus familiares foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e a concordância em assiná-lo foi considerado critério de inclusão no estudo (apêndice). Os pacientes incluídos foram identificados por siglas e números, com total sigilo quanto aos dados pessoais. Os dados coletados foram utilizados

somente aos propósitos restritos à pesquisa e sob acesso exclusivo dos pesquisadores responsáveis pela mesma.

4.15 Cálculo do tamanho amostral

A amostra de pacientes para teste do protocolo de assistência ventilatória em pacientes oncohematológicos foi de conveniência. Para definição da *performance* do protocolo testado em reduzir a frequência de falhas na VMNI, calculou-se tamanho amostral com base em coorte retrospectiva (Barreto *et al.*, 2015) realizada por nosso grupo, na qual 68,4% dos pacientes que foram submetidos à VMNI falharam a este suporte, e foram intubados. Considerando uma melhor indicação do uso desse suporte, a partir do uso do novo protocolo, baseado em dados da coorte citada (Barreto *et al.*, 2015) e em outros dados disponíveis na literatura), estimamos que haveria redução absoluta de aproximadamente 30% no índice da falha à VMNI, passando de 68,4% para 40%. Considerando erro tipo I (alfa) de 5% e erro tipo II (beta) de 20% (ou seja, poder de 80%), alocação 1:1, chegou-se a uma amostra total de 96 pacientes para demonstrar o benefício do protocolo.

5. Análise Estatística

Os resultados relativos às variáveis quantitativas foram expressos como média ($\pm$ desvio padrão - DP) ou mediana (P25% - P75%), segundo a sua distribuição (normal ou não normal), a qual foi avaliada pelo teste de *Shapiro Wilk*. Foram realizadas análises comparativas quanto à frequência, usando o teste *qui quadrado* e teste *exato de Fisher*, conforme indicação, e foram realizadas análises comparativas para variáveis contínuas, utilizando o teste *t* de *Student* ou o teste *U de Mann-Whitney*. Construiu-se curvas de sobrevida para comparação de desfechos entre pacientes com ou sem falha na VMNI. As curvas foram comparadas utilizando-se teste de *Log-Rank*. Para avaliar a associação independente entre falha na VMNI e mortalidade ao longo do seguimento, realizou-se teste de risco proporcional de Cox, cujo desfecho foi mortalidade, incluindo como variáveis explicativas aquelas com valor $P < 0,2$ na análise bivariada. Adicionalmente, realizou-se modelo de regressão logística de Poisson, com inclusão de variáveis utilizando a técnica *backward* para testar a associação independente de falha na VMNI com o evento morte na UTI e em seguimento ambulatorial. Utilizou-se teste de *Kolmogorov-Smirnov*

para testar a calibragem do modelo. Um valor $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises. As análises foram conduzidas no programa *SPSS* versão 23 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) e *Graphpad Prisma* (versão 2017).

6. Resultados

Os resultados deste estudo serão apresentados na forma de três artigos. O primeiro artigo, já publicado (Barreto *et al.*, 2015), refere-se ao estudo retrospectivo mencionado anteriormente, o qual, apesar de não compor diretamente esta tese, constitui um dos seus subprodutos, já que teve como pesquisador principal a doutoranda Lídia Barreto e serviu de base para a elaboração do protocolo aqui testado.

O segundo artigo, submetido para publicação, refere-se a uma revisão sistemática relacionada ao tema estudado. O terceiro artigo constitui o produto principal da tese.

6.1 Artigo 1

Lídia Miranda Barreto^{1,2}, Júlia Pereira Torga¹,
Samuel Viana Coelho¹, Vandack Nobre^{1,2}

Main characteristics observed in patients with hematologic diseases admitted to an intensive care unit of a Brazilian university hospital

Principais características observadas em pacientes com doenças hematológicas admitidos em unidade de terapia intensiva de um hospital universitário

1. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brazil.

2. Postgraduate Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brazil.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical characteristics of patients with hematological disease admitted to the intensive care unit and the use of noninvasive mechanical ventilation in a subgroup with respiratory dysfunction.

Methods: A retrospective observational study from September 2011 to January 2014.

Results: Overall, 157 patients were included. The mean age was 45.13 ($\pm$ 17.2) years and 46.5% of the patients were female. Sixty-seven (48.4%) patients had sepsis, and 90 (57.3%) patients required vasoactive vasopressors. The main cause for admission to the intensive care unit was acute respiratory failure (94.3%). Among the 157 studied patients, 47 (29.9%) were intubated within the first 24 hours, and 38 (24.2%) underwent noninvasive mechanical ventilation. Among the 38 patients who initially received noninvasive mechanical ventilation, 26 (68.4%) were subsequently intubated, and 12 (31.6%) responded to this mode of ventilation. Patients who failed to respond to noninvasive mechanical ventilation had higher intensive care unit mortality

(66.7% versus 16.7%; $p = 0.004$) and a longer stay in the intensive care unit (9.6 days versus 4.6 days, $p = 0.02$) compared with the successful cases. Baseline severity scores (SOFA and SAPS 3) and the total leukocyte count were not significantly different between these two subgroups. In a multivariate logistic regression model including the 157 patients, intubation at any time during the stay in the intensive care unit and SAPS 3 were independently associated with intensive care unit mortality, while using noninvasive mechanical ventilation was not.

Conclusion: In this retrospective study with severely ill hematologic patients, those who underwent noninvasive mechanical ventilation at admission and failed to respond to it presented elevated intensive care unit mortality. However, only intubation during the intensive care unit stay was independently associated with a poor outcome. Further studies are needed to define predictors of noninvasive mechanical ventilation failure.

Keywords: Respiratory insufficiency; Respiration, artificial; Hematologic diseases; Noninvasive ventilation; Treatment outcome; Intensive care units

Conflicts of interest: None.

Submitted on February 3, 2015

Accepted on June 6, 2015

Corresponding author:

Lídia Miranda Barreto
Núcleo Interdisciplinar de Investigação em
Medicina Intensiva
Programa de Pós-Graduação em Infectologia e
Medicina Tropical
Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Minas Gerais
Av. Professor Alfredo Balena, 190/533 - Santa
Efigênia
Zip code: 30130-100 - Belo Horizonte (MG), Brazil
E-mail: lidia.mbarreto@gmail.com

Responsible editor: Felipe Dal Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20150034

INTRODUCTION

The number of patients with hematologic malignancies admitted to intensive care units (ICUs) has grown in recent years. This increase is largely due to the greater awareness of these diseases coupled with specific therapeutic advances made in recent decades, which have further justified the transfer of severely ill onco-hematologic patients to the ICU.⁽¹⁻⁴⁾

However, despite the advances observed in recent years, the mortality of hematological patients in the ICU is still high - between 50 and 70% - especially among those who require invasive mechanical ventilation (IMV) or suffer two or more organ failures.⁽²⁾ The most common acute conditions in these populations arise from underlying diseases (e.g., hyperleukocytosis) and treatment-related complications.⁽¹⁾

Acute respiratory failure represents the major organ dysfunction in patients with hematologic malignancies admitted to the ICU.^(1,5) According to certain reports, the early and well-indicated use of noninvasive mechanical ventilation (NIMV) in these patients is associated with a reduced need for IMV and intubation upon admission, reduced complications during hospitalization, and reduced mortality in the ICU and in the hospital.⁽⁶⁻⁸⁾ Among patients submitted to NIMV trials, those requiring subsequent IMV have worse outcome compared to successful cases. Therefore, failure of NIMV is associated with a higher complication rate, a longer duration of IMV, a longer stay in the ICU and a higher mortality rate.⁽⁹⁾ Therefore, a better understanding of the predictors of success with this ventilator strategy is strongly required. Data regarding the characteristics of hematologic patients admitted to ICU in Brazil are limited.

In the present study, we evaluated a population of critically ill patients with hematologic diseases, notably malignancies, admitted to an 18-bed mixed ICU in Brazil. We aimed to investigate the use of different modalities of ventilatory support in this population (e.g., IMV and NIMV) and its consequences, as well as examine aspects associated with the patients' outcomes.

METHODS

A retrospective observational study was performed, including adult patients admitted to the ICU from September 2011 to January 2014. This study was

approved by the local Research Ethics Committee (CAAE - 37297314.5.0000.5149). Because of its retrospective nature, the requirement of obtaining informed consent from participating patients was waived.

All subjects aged ≥ 18 years with hematologic diseases and admitted to the intensive care unit of the *Hospital das Clínicas* of *Universidade Federal de Minas Gerais* (HC-UFGM) during the period of interest were included in the study. The HC-UFGM is a 506-bed university hospital located in southeastern Brazil that is intended for high complexity care.

Clinical and laboratory information was obtained by consulting a prospectively filled database (*Epimedmonitor.com*). During the period considered (27 months), 754 patients were admitted to the ICU and, among them, 157 (20.8%) suffered from hematologic diseases.

Hematologic diagnoses had been previously defined or were determined upon admission by the hematology and intensive care teams. The reasons for admission to the ICU were defined by the intensive care team through the analysis of signs and symptoms, as well as laboratory exams and imaging.

In addition to demographic data (gender and age), the following variables were analyzed: hematologic diagnosis, severity scores for the first 24 h after admission to the ICU - Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), presence of severe comorbidities, use of antibiotics and antifungals upon admission, total leukocyte count, respiratory rate and blood gas parameters upon admission, need for mechanical ventilation and modalities (IMV or NIMV), use of vasopressors, need for hemodialysis, shock, use of chemotherapy in the ICU, development of acute respiratory distress syndrome, duration of mechanical ventilation and weaning, length of stay in the ICU, limitation of therapeutic effort, and condition of hospital discharge (survival vs. death).

Definitions

Acute hypoxemic respiratory failure was defined as oxygen saturation below 90% and/or PaO_2 below 60mmHg on room air, presence of dyspnea and respiratory rate above 30 breaths per minute.⁽¹⁰⁾

Invasive mechanical ventilation was defined as ventilatory support to patients with acute or decompensated chronic respiratory failure by means of an artificial airway

(endotracheal tube or tracheotomy). This mode of ventilation was used on patients with respiratory failure who failed to respond to noninvasive support or had no initial indication for it, according to judgment of the intensive care team (e.g., severity of the clinical/respiratory condition). Conventional modes of ventilation were used on patients who underwent invasive appropriate ventilatory support, as indicated by the intensive care team.^(11,12)

Noninvasive mechanical ventilation was defined as ventilatory support by means of an interface (mask) in a noninvasive manner. The face mask was manually adjusted to the patient's face with the aid of an adapter, or "harness," until the patient was harmonically synchronized with and well-adapted to the ventilator. The mode used was pressure support ventilation + continuous positive airway pressure (PSV + CPAP) with baseline CPAP levels set at 5cmH₂O and pressure support starting at 5cmH₂O, according to the optimal tidal volume and sensitivity to pressure (1 to 2cmH₂O) or flow (3 to 5L/s), with FIO₂ adjusted to maintain SpO₂ > 92%. Patients were analyzed globally as they successfully avoided intubation or failed to do so, in which case they were intubated after an initial attempt at NIMV.

According to the ICU protocol, the following strategy is adopted in patients under NIMV: serial collection of arterial blood gases, increase of pressure support (2 to 3cmH₂O at a time) when blood gases are required or respiratory distress occurs, and increase of FIO₂ and/or CPAP in cases of persistent hypoxemia with SaO₂ or SpO₂ < 92% and/or PaO₂ < 60mmHg. The decision regarding patient intubation was made by the physician in charge and usually occurred when there was aggravation of the underlying disease, a decreased level of consciousness, hemodynamic instability or cardiac arrhythmias, agitation requiring sedation, inability of the patient to clear secretions, worsening blood gas levels unresponsive to noninvasive ventilation, refractory hypoxemia (SpO₂ < 92% or PaO₂ < 60mmHg) and risk of imminent cardiac arrest. When NIMV was no longer necessary (with an improvement in respiratory pattern, blood gases and basic chest radiography), ventilation was gradually withdrawn.^(11,12)

Statistical analysis

Data obtained from quantitative variables were expressed as the mean ($\pm$ standard deviation - SD) or

median (P25% - P75%), according to the data distribution (normal or non-normal). Comparative analyses for frequency were performed using the chi-square test and Fisher's exact test when appropriate, and comparative analyses for continuous variables were performed using *Student's t*-test or the Mann-Whitney U test.

To investigate the influence of NIMV and IMV on hospital mortality, we performed a multivariate analysis using a logistic regression model, built in a forward strategy. Except for age, which was included in an *a priori* fashion, only variables that reached $p < 0.2$ in a univariate analysis for mortality were included in the final model. Goodness-of-fit of the multivariate model was evaluated by the Hosmer and Lemeshow test.

In all analyses, the significance level was set at 5%. The statistical software used was the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 19.1.

RESULTS

Overall, 157 patients were included in the study. Among them, 46.5% were female, and the mean age was 45.13 ($\pm$ 17.2) years. Most patients (approximately 80% of the cases) suffered from malignant diseases, such as myelodysplasia. The main hematologic diagnoses were acute myeloid leukemia (38.2%), bone marrow aplasia (12.8%) and myelodysplasia (12.5%). The main characteristics presented by patients upon admission are listed in table 1.

Around one-third of the patients were admitted while using antibiotics and antifungals - 33.1% and 23.6%, respectively - mainly due to infectious processes in the lungs. The major cause for admission to the ICU was acute respiratory failure. During the first 24 hours following admission, 47 (29.9%) of the 157 patients were intubated and 38 (24.2%) underwent noninvasive mechanical ventilation (Table 1).

Almost half (48.4%) of the patients developed sepsis, and 57.3% required vasoactive vasopressors during their stay in the ICU. Other data regarding baseline characteristics and follow-up data, comparing patients according to their outcome in the ICU, are depicted in table 2.

Among the 38 patients who initially received NIMV, 26 (68.43%) were subsequently intubated and 12 (31.57%) responded favorably to this mode of ventilation. Overall, ICU mortality and hospital mortality were 47.8% and 73.2%, respectively (Figure 1). As shown in

Table 1 - Characteristics of patients upon inclusion in the study (N = 157)

Characteristic	Values
Age (years)	45.13 ± 17.9
Gender	
Male	84 (53.5)
Female	73 (46.5)
Characteristics upon admission to the ICU	
Acute respiratory failure	77 (49.0)
OI > 200	133 (84.7)
Orotracheal intubation (first 24 hours)	47 (29.9)
Noninvasive mechanical ventilation (first 24 hours)	38 (24.2)
Use of antibiotics	52 (33.1)
SOFA	6.0 (4.0 - 9.5)
SAPS 3	67 (53.5 - 76.0)
Lactate (mmol/L)	1.4 (1.0 - 2.6)
Total leukocytes (cells/mm ³)	6.0 (0.6 - 18.6)
Respiratory rate (bpm)	26 (21 - 29)
PaO ₂ (mmHg)	103 (81 - 141)
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	304 (207 - 389)
Hematologic diseases	
Malignant	128 (81.6)
Acute myeloid leukemia	58 (36.9)
Non-Hodgkin lymphoma	15 (9.6)
Acute lymphocytic leukemia	12 (7.7)
Multiple myeloma	9 (5.8)
Myelodysplasia	7 (4.5)
Myeloproliferative neoplasm	7 (4.5)
Hodgkin's lymphoma	6 (3.8)
After autologous BMT	6 (3.8)
After allogeneic BMT	3 (1.9)
Chronic lymphocytic leukemia	3 (1.9)
HTLV-associated T-cell leukemia	1 (0.6)
Myelofibrosis	1 (0.6)
Nonmalignant	29 (18.4)
Bone marrow aplasia	12 (7.6)
Sickle cell anemia	8 (5.1)
Non neoplastic febrile neutropenia	8 (5.1)
Immune thrombocytopenic purpura	1 (0.6)
Main comorbidities	
Cirrhosis	1 (0.6)
COPD	6 (3.8)
Heart failure	5 (3.2)
Chronic renal failure (with dialysis)	2 (1.2)

ICU - intensive care unit; OI - oxygenation index; Bpm - breaths per minute; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3; PaO₂ - arterial oxygen tension; BMT - bone marrow transplantation; HTLV - human T lymphotropic virus; COPD - chronic obstructive pulmonary disease. Values include: mean, number with percentage and median ± standard deviation.

figure 1, overall mortality increased from the subgroup of patients with no need for mechanical ventilator support during the ICU stay (lowest mortality, 7.1%) to the those subgroups receiving any type of ventilator support, either non-invasive or invasive (mortality as high as 69.3%).

Specifically for ICU mortality, this endpoint was significantly higher in patients who failed to respond to NIMV compared to those with a good response (66.7% versus 16.7%; $p = 0.004$). The mortality observed among patients who failed to respond to NIMV and underwent intubation resembled that of the 47 patients who were intubated within the first hours of admission to the ICU (69.3%) with a non-significant difference ($p = 0.79$). The length of stay in the ICU was higher among patients who were intubated after failing NIMV, when compared with patients with a good initial response (9.0 days versus 4.5 days, $p = 0.02$).

At baseline, patients who failed NIMV showed lower oxygenation indices ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ in 92.3% of the cases, compared with 41.7% of the patients with an appropriate response; $p = 0.002$) and a more frequent use of vasopressors (80.8% versus 8.3%; $p = 0.001$). However, there was no significant difference between the two groups (NIMV only versus NIMV followed by IMV) with respect to gender, presence of comorbidities, lactate level upon admission and median values for total leukocytes, SOFA and SAPS 3 within the first 24 hours in the ICU (Table 3).

To investigate which variables were associated with hospital mortality in the whole sample of patients, we performed a logistic regression analysis. In addition to age, which was included *a priori*, lactate levels at admission, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ at admission, SAPS 3 values measured within the first 24 hours of the ICU stay and IVM at any point of ICU stay were entered in the model (Table 2). As presented in table 4, from these variables, only SAPS 3 values and IVM during the ICU stay were independently associated with ICU mortality.

DISCUSSION

In the present study, we observed that all-cause hospital mortality was high in a group of critically ill patients with hematologic diseases, mainly malignancies, although it did not differ from the rates observed in other populations affected by conditions associated with bad outcomes (e.g., septic shock).⁽¹³⁾ Moreover, patients with a good response

Table 2 - Univariate analysis of the main characteristics and outcomes, according to the intensive care unit mortality and including the 157 studied patients

Characteristics	Values	Survivor	Non-survivor	OR	95%CI	p value
At the time of ICU admission						
Age	45.13 ($\pm$ 17.2)	44.06 ($\pm$ 16.55)	46.31 ($\pm$ 18.13)	1.009	0.991 - 1.028	0.336
Malignant disease	128 (81.53)	71 (55.47)	57 (44.53)	0.829	0.402 - 1.712	0.613
SAPS 3 values	67 (53.2 - 76.0)	59 (50 - 68)	74 (66.5 - 81)	1.050	1.024 - 1.076	< 0.001
Baseline lactate	1.4 (1.0 - 2.6)	1.3 (0.9 - 2.3)	1.5 (1 - 2.6)	1.119	0.954 - 1.313	0.166
NIMV	38 (24.2)	19 (50)	19 (50)	0.896	0.404 - 1.983	0.786
IMV	47 (29.9)	15 (31.91)	33 (70.21)	2.906	1.423 - 5.934	0.003
PaO ₂ /FiO ₂	304 (207 - 389)	315 (233 - 404.5)	296 (182 - 360)	0.997	0.995 - 1.000	0.027
Sepsis	67 (42.68)	34 (50.75)	33 (49.25)	0.787	0.467 - 1.327	0.369
Outcomes during ICU stay						
NIMV	48 (30.6)	25 (52.08)	23 (47.92)	1.330	0.645 - 2.744	0.440
IMV	99 (63.1)	31 (31.31)	68 (68.68)	19.933	7.228 - 50.415	< 0.001
Tracheotomy	17 (10.8)	10 (58.82)	7 (41.18)	0.741	0.267 - 2.058	0.565
Hemodialysis	39 (24.84)	11 (28.21)	28 (71.79)	0.248	0.114 - 0.240	< 0.001
Chemotherapy	20 (12.74)	12 (60)	8 (40)	0.580	0.228 - 1.473	0.252
Use of vasopressors	90 (57.3)	25 (27.77)	65 (72.22)	17.722	7.625 - 41.191	< 0.001
ARDS	19 (12.1)	5 (26.3)	14 (73.7)	4.875	1.539 - 15.445	0.007

OR - odds ratio; 95%CI - 95% confidence interval; ICU - intensive care unit; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3; NIMV - noninvasive mechanical ventilation; IMV - invasive mechanical ventilation; PaO₂/FiO₂ - partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen; ARDS - acute respiratory distress syndrome. Values include: mean, number with percentage and median $\pm$ standard deviation.

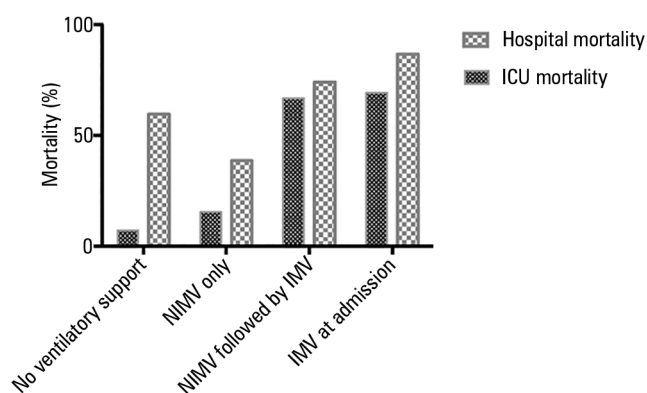


Figure 1 - Mortality in the intensive care unit and hospital among 157 hematologic patients according to the ventilatory support received during the intensive care unit stay. ICU - intensive care unit; NIMV - noninvasive mechanical ventilation; IMV - invasive mechanical ventilation.

to NIMV instituted during the first 24 hours following admission to the ICU had a good prognosis. Patients who failed this mode of ventilation and required subsequent orotracheal intubation exhibited highly increased mortality rates, which were above 60%.

In other series published in literature, mortality in patients admitted to ICUs with hematologic diseases, especially malignancies, was also high, exceeding 50%.⁽¹⁾ The increased mortality inherent to the underlying

hematologic diseases, coupled with the lack of knowledge on the critical conditions affecting this population, prompted questioning about the benefit of transferring them to the ICU throughout the years. However, recent data available in the literature indicate improved prognoses for these patients, suggesting that mortality depends not only on the prognosis of the hematologic disease but also on the nature of the acute complications.⁽²⁾ Recent studies that reported better results in the treatment of critically ill hematological patients have led to broader policies for admission to the ICU, in which a good performance status and the availability of treatments to prolong survival are considered to be the main criteria.⁽⁴⁾

Among hematologic patients, the major cause for admission to the ICU is acute respiratory failure. In these patients, the incidence of pulmonary infections associated with sepsis is elevated due to immunosuppression (e.g., neutropenia). Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation is an important prognostic factor for both mortality and the need for inotropic therapy.⁽¹⁾ There are questions regarding the best mode of ventilatory support for onco-hematologic patients with acute respiratory dysfunction. In a seminal study published in 2001, Hilbert et al. reported the benefit of NIMV in

Table 3 - Characteristics of patients treated with noninvasive mechanical ventilation during the first 24 hours following intensive care unit admission. Patients requiring only noninvasive mechanical ventilation are compared with patients requiring invasive mechanical ventilation as a rescue therapy for noninvasive mechanical ventilation

Characteristics	Noninvasive mechanical ventilation only (N = 12)	Invasive mechanical ventilation following noninvasive mechanical ventilation (N = 26)	p value
Age (years)	41 (20)	44 (16)	0.505
Female	7 (58.3)	17 (65.4)	0.72
OI < 200	7 (58.3)	24 (92.3)	0.022
Use of vasopressors	1 (8.3)	21 (80.8)	< 0.001
Stay in the ICU (days)	4.6 (3 - 7)	9.6 (3.75 - 13)	0.02
Mortality in the ICU	2 (16.7)	18 (69.2)	0.004
Total leukocytes (cells/mm ³)	2.070 (402 - 7.545)	7.085 (1.205 - 27.447)	0.137
SAPS 3	65 (51 - 75)	67 (52 - 75)	0.591
SOFA	6 (4.0 - 10.0)	7.5 (5.2 - 10.7)	0.342

OI - oxygenation index; ICU - intensive care unit; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment. Values include: mean, number with percentage and median $\pm$ standard deviation.

Table 4 - Multivariate analysis of intensive care unit mortality, including the 157 studied patients

Characteristics	OR	95%CI	p value
SAPS 3 values	1.042	1.012 - 1.072	0.006
Invasive mechanical ventilation during ICU stay	15.275	5.768 - 40.455	< 0.001

OR - odds ratio; 95%CI - 95% confidence interval; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3; ICU - intensive care unit.

patients with acute respiratory failure and pneumonia who were immunocompromised for different reasons.⁽⁶⁾ The initial enthusiasm for this mode of ventilation was countered by the results of some later studies, which demonstrated an increased mortality when NIMV failed and the patient underwent orotracheal intubation.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Although not consensual,^(17,18) specifically in patients with hematologic malignancies, observational data suggested the early use of CPAP (NIMV) is beneficial in increasing survival, reducing the need for endotracheal intubation and IMV, reducing mortality in the hospital and in the ICU, reducing complications and improving blood gas and oxygenation indices.^(8,19,20) This benefit could even affect patients with severe hypoxemia,⁽¹⁶⁾ although increased mortality has been described when this mode of ventilation was employed instead of IMV in cases of acute respiratory distress syndrome.⁽⁹⁾

On the other hand, in hematological patients, the failure of NIMV is associated with a longer duration of mechanical ventilation, longer stay in the ICU and higher mortality rate, both in the hospital and in the ICU. This fact can be explained by the mode of NIMV employed, by the etiology of the respiratory failure, and by the intrinsic complexity of hematological patients with acute

respiratory failure, making it difficult to predict whether NIMV will be successful.^(17,18,21) In general populations admitted to the ICU with acute respiratory failure, some predictors of NIMV failure have been described, such as the use of vasopressors, renal replacement therapy, severe hypoxemic respiratory failure, comorbidities, late transfer to the ICU and delay in administering appropriate ventilatory support.^(20,22,23) However, there is still no specific consensus regarding onco-hematologic patients.

As found in our multivariate analysis, the need for IMV, whether at admission or later on the ICU stay, is strongly associated with hospital mortality. However, using NIMV at all costs to avoid invasive therapy may be harmful if the need for tracheal intubation is already present. It is reasonable to hypothesize that some individuals initially treated with NIMV would have performed better if they received IMV instead of NIMV as the first ventilatory modality. Defining whether the use of NIMV is safe and potentially beneficial remains a challenging decision and must be conducted in an individual basis.

This study has numerous limitations that must be mentioned. First, this was single-center study, which limits generalization of the data to other settings. Second, even though our main source of data was prospectively filled, the retrospective design of this study may be associated with some incorrect information. Third, although the severity scores (SAPS 3 and SOFA) were not significantly different between the two subgroups undergoing NIMV upon admission to the ICU (success versus failure of NIMV), the small number of patients included in the analysis limited the use of multivariate techniques to

verify the independent contribution of the chosen mode of mechanical ventilation on hospital mortality. Finally, even though our focus of interest was patients with hematological neoplasia, almost 20% of patients had no malignant diseases. Unfortunately, we were not able to perform a subgroup analysis excluding the non-neoplastic diagnoses due to the limited sample of patients.

CONCLUSION

According to our results, critically ill onco-hematologic patients present increased mortality rates, albeit incompatible with any *a priori* restriction of their transfer to intensive care units. Moreover, the choice of noninvasive mechanical ventilation instead of invasive mechanical ventilation in onco-hematologic patients with acute respiratory failure must follow very strict criteria. When the initial choice is made in favor of the noninvasive method, the patient must be reassessed within the next

hour to decide whether orotracheal intubation will be necessary. Prospective studies with larger populations are imperative to establish protocols for specific ventilatory strategies in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit.

Authors' contributions:

All authors made substantial contributions to the conception of the study, discussed and commented on the manuscript, and provided final approval of the version to be submitted.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was partially supported by the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES) and *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq).

RESUMO

Objetivo: Avaliar as características clínicas de pacientes com doenças hematológicas admitidos à unidade de terapia intensiva e o uso de ventilação mecânica não invasiva em um subgrupo com disfunção respiratória.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo observacional em pacientes admitidos entre setembro de 2011 e janeiro de 2014.

Resultados: Foi incluído um total de 157 pacientes. A média de idade foi de 45,13 ($\pm$ 17,2) anos, sendo que 46,5% dos pacientes eram do sexo feminino. Sessenta e sete (48,4%) dos pacientes tinham sepse e, em 90 (57,3%) pacientes, foi necessária a utilização de vasopressores. A principal razão para admissão à unidade de terapia intensiva foi a insuficiência respiratória aguda (94,3%). Dentre os 157 pacientes avaliados, 47 (29,9%) foram intubados nas primeiras 24 horas, e 38 (24,2%) foram submetidos à ventilação mecânica não invasiva. Dentre os 38 pacientes que receberam inicialmente ventilação não invasiva, 26 (68,4%) foram subsequentemente intubados, e 12 (31,6%) responderam a essa modalidade ventilatória. Pacientes que deixaram de responder à ventilação mecânica não invasiva tiveram maior mortalidade na unidade de terapia intensiva (66,7% *versus* 16,7%; $p = 0,004$) e um tempo maior

de permanência na unidade de terapia intensiva (9,6 dias *versus* 4,6 dias; $p = 0,02$), quando comparados aos casos em que se obteve sucesso com a ventilação mecânica não invasiva. Os escores basais de gravidade (SOFA e SAPS 3) e a contagem total de leucócitos não foram significativamente diferentes entre esses dois grupos. Em um modelo de regressão logística multivariada que incluiu os 157 pacientes, intubação a qualquer momento durante a permanência na unidade de terapia intensiva e SAPS 3 associaram-se de forma independente com mortalidade na unidade de terapia intensiva, enquanto o uso de ventilação mecânica não invasiva não apresentou essa correlação.

Conclusão: Neste estudo retrospectivo com pacientes hematológicos graves, aqueles submetidos a ventilação mecânica não invasiva quando da admissão e que tiveram falha da resposta tiveram uma alta mortalidade na unidade de terapia intensiva. Entretanto, apenas intubação durante a permanência na unidade de terapia intensiva se associou de forma independente com desfechos indesejáveis. São necessários mais estudos para definir preditores da falha da ventilação mecânica não invasiva.

Descritores: Insuficiência respiratória; Respiração artificial; Doenças hematológicas; Ventilação não invasiva; Resultado do tratamento; Unidades de terapia intensiva

REFERENCES

- Geerse DA, Span LF, Pinto-Sietsma SJ, van Mook WN. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):57-61.
- Grasselli G. ICU admission of patients with hematological malignancies: the debate continues. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79(2):113-5.
- Yeo CD, Kim JW, Kim SC, Kim YK, Kim KH, Kim HJ, et al. Prognostic factors in critically ill patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *J Crit Care.* 2012;27(6):739.e1-6.
- Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2810-8.
- Lecuyer L, Chevret S, Guidet B, Aegerter P, Martel P, Schlemmer B, et al. Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2008;32(3):748-54.
- Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344(7):481-7.
- Squadron V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med.* 2010;36(10):1666-74.
- Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, Bertolini G; GIVITI (Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine). Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 2011;39(10):2232-9.
- Belenguer-Muncharaz A, Albert-Rodrigo L, Ferrandiz-Sellés A, Cebrián-Graullera G. [Ten-year evolution of mechanical ventilation in acute respiratory failure in the hematological patient admitted to the intensive care unit]. *Med Intensiva.* 2013;37(7):452-60. Spanish.
- Waters TM, Chandler AM, Mion LC, Daniels MJ, Kessler LA, Miller ST, et al. Use of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification, codes to identify inpatient fall-related injuries. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(12):2186-91.
- Carvalho CR, Toufen C Jr, Franca SA. [Mechanical ventilation: principles, graphic analysis and ventilatory modalities]. *J Bras Pneumol.* 2007;33 Suppl 2S:S54-70.
- Associação Brasileira de Medicina Intensiva: Comitê de Ventilação Mecânica; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica 2013. I Fórum de Diretrizes em Ventilação Mecânica da Associação Medicina Intensiva Brasileira e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. AMIB/SBPT; 2013. p. 4-8. Disponível em: http://target.com.br/newclients/sbpt.org.br/2011/downloads/arquivos/Dir_VM_2013/Diretrizes_VM2013_SBPT_AMIB.pdf
- Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):452-9.
- Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med.* 2002;28(9):1294-300.
- Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):360-70.
- Türkoglu M, Erdem GU, Suyani E, Sancar ME, Yalcin MM, Aygencel G, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with hematological malignancies. *Hematology.* 2013;18(3):123-30.
- Depuydt PO, Benoit DD, Roosens CD, Offner FC, Noens LA, Decruyenaere JM. The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care.* 2010;25(1):30-6.
- Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest.* 2004;126(4):1299-306.
- Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):540-77.
- Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1438-44.
- Benoit DD, Depuydt PO. Non-invasive ventilation in patients with hematological malignancies: the saga continues, but where is the finale? *Intensive Care Med.* 2010;36(10):1633-5.
- Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2766-72.
- Soares M, Salluh JI, Azoulay E. Noninvasive ventilation in patients with malignancies and hypoxemic acute respiratory failure: a still pending question. *J Crit Care.* 2010;25(1):37-8.

6.2 Artigo 2

Title: Invasive and non-invasive mechanical ventilation in patients with hematological neoplasms and acute respiratory failure: a systematic review

Authors: Lídia Miranda Barreto, MD^{1,2,3}, Cecília Gomez Ravetti, PhD^{1,2,3}, Nathália Sernizon Guimarães, MD^{2,3}, Vandack Nobre, PhD^{1,2,3}, representing the NIIMI (Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva)

1. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais
2. School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais
3. NIIMI (Interdisciplinary Nucleus of Investigation in Intensive Medicine)

Corresponding author: Lídia Miranda Barreto, Interdisciplinary Nucleus of Intensive Medicine Research, Faculty of Medicine of the Federal University of Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190/533 - Santa Efigênia, CEP: 30130-100 - Belo Horizonte (MG), Brazil; E-mail: lidia.mbarreto@gmail.com

Financial Support: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

ABSTRACT

Aim: To evaluate if NIMV is associated with lower mortality rate compared to invasive mechanical ventilation (IMV) in patients with acute respiratory failure and oncohematologic diseases, as well as the characteristics associated with NIMV failure. **Data source:** BVS, MEDLINE, SCOPUS and gray literature were searched. The quality of articles included in the final analysis was evaluated using the *Newcastle-Ottawa Scale*. Random clinical trials, prospective cohorts, and retrospective studies published over the past 10 years were included. **Study selection:** Adult patients with hematologic neoplasms and acute respiratory failure, hospitalized in intensive care unit (ICU). **Data Extraction:** The sample size varied from 40 to 1614 individuals, totaling 5306 individuals in the eight studies included. The age varied from 18 to 93 years of age, and 80% of the patients were male. The quality of the studies varied from 4-7 stars. **Data Synthesis:** The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) values varied from a mean($\pm$ SD) of 7 ± 3 and a median (P25%-P75%) of 12(10-13). The mean values of the Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3) varied from 42 ± 7 to 63 ± 18 , with the lowest values in the group showing a successful result from NIMV (42 ± 7 to 53 ± 17), compared to NIMV failure (50 ± 11 to 63.3 ± 17.4) and initial IMV(64.9 ± 17.5 to 66 ± 17). The ICU mortality rate proved to be lower in patients successfully treated with NIMV(32% to 42%), when compared to the initial IMV group (63% to 77%) and the NIMV failure (69% to 71%). A similar trend was observed in hospital mortality rate, with 40% to 68% (successful NIMV), 54% to 80% (initial IMV), and 54% to 79% (NIMV failure). **Conclusions:** Patients with hematologic neoplasms with ARF that failed under NIMV presented a worse prognosis, which is similar to those that receive IMV, and were more severely ill upon hospitalization in the ICU than those successful treated with NIMV.

Key Words: hematologic diseases; respiratory failure; non-invasive ventilation; mechanical ventilation; outcome

Introduction

Acute respiratory failure (ARF) is one of the most common causes of the transference of patients to intensive care units (ICU). This condition is associated with a high mortality rate in patients with hematologic neoplasms, given that the risk of death is directly associated with the use of invasive mechanical ventilation (IMV) [1-3].

Non-invasive mechanical ventilation (NIMV) has been changing the management and improved the outcome related to ARF in oncohematologic patients, arising as a coadjuvant treatment option in this condition [4-9]. The use of NIMV reduces the overload on the respiratory muscles, optimizes gas exchanges, improves the lung complacency and the functional capacity, reduces dyspnea, and the need for IMV [10-12]. Respecting the contraindications to the method, and if it is employed early, the use of NIMV in this group of patients can reduce length of stay in the hospital and improve survival rates [10-12].

However, the inappropriate use of the NIMV can lead to diverse complications in this population. Thus, patients whose NIMV procedure fails, and who eventually require invasive mechanical ventilation, tend to present a worse prognosis, with higher ICU and hospital mortality rates, as demonstrated recently [13, 14]. Moreover, there are controversies regarding the predictors of NIMV failure and, consequently, regarding the recommendation of this modality of ventilatory support to hospitalized oncohematologic patients with ARF [15-17]. Finally, patients that do not respond to NIMV generally present higher severity scores, which, regardless of this method's failure, makes the association with mortality questionable.

In this light, this study aimed to evaluate if the use of NIMV is associated with a lower mortality rate when compared to IMV in patients with ARF and oncohematologic diseases admitted to the ICU. In addition, the characteristics associated with NIMV failure in this patient population were evaluated.

Methods

This study was a systematic review of the literature which made a search in the following databases: PubMed (National Library of Medicine and National Institutes of Health), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), and SCOPUS. The selection of the terms (key-words or descriptor) for the search was done by consulting the Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS). To construct the strategy, the period from November 2007 to November 2017 was analyzed, using the following descriptors: (*"Mortality" OR*

“Mortalidad” OR “Mortalidade” OR “Survivorship” OR “Sobrevida” OR “Survival Rate” OR “Taxa de Sobrevivência” OR “Taxa de Sobrevida”) AND (“Respiration, Artificial” OR “Respiración Artificial” OR “Respiração Artificial” OR “Noninvasive Ventilation” OR “Ventilación no Invasiva” OR “Ventilação não Invasiva” OR “Interactive Ventilatory Support) AND (“Respiratory Insufficiency “ OR “Insuficiência Respiratória “ OR “Insuficiência Respiratória” OR “Hematologic Diseases” OR “Enfermidades Hematológicas” OR “Doenças Hematológicas” OR “Hematologic Neoplasms” OR “Neoplasms Hematológicas”).

The selection of studies and the extraction of data was performed by two reviewers (LMB, CGR). The disagreement evaluation was decided by a third reviewer (VN). This study included observational and intervention studies, published over the past ten years in Portuguese, Spanish, and English, with the following study designs: randomized clinical trials, prospective cohorts, and retrospective studies. To construct the population profile, the following inclusion criteria were used: patients of 18 years of age or older, with hematologic neoplasms, together with acute respiratory failure, and hospitalized in an ICU. Excluded were studies that did not present statistics regarding mortality; experimental studies or those lacking a comparison between the modalities of mechanical ventilation; and articles in which the complete text was not available.

The search for information, presentation, and interpretation of the data were performed based on the PRISMA-P method and the quality of the studies included herein were evaluated by the *Newcastle-Ottawa Scale* [18] (Table 1).

Table 1: Topics evaluated by the *New Castle Ottawa Scale*

Studies	Selection	Comparability	Exposure	Total
Rathi NK et al, 2017	***	**	**	7
Azevedo LCP et al, 2014	***	*	**	6
Azoulay E et al, 2014	***	*	**	6
Belenguer Muncharaz et al, 2013	**	*	*	4
Molina R et al, 2012	***	*	**	6
Gristina RG et al, 2011	***	**	**	7
Squadrone V et al, 2010	**	*	**	5
Depuydt PO et al, 2010	**	*	**	5

*: score for each item evaluated using the New Castle Ottawa Scale

Results

The search resulted in 585 articles in the researched databases. Of the 585 studies initially surveyed, 280 were promptly excluded due to duplicity. Of the 305 remaining studies, 219 were excluded and 86 articles were selected to be read in full. In the analysis of the complete text, of the 15 articles read, seven were excluded: six studies were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Figure 1 describes the inclusion and exclusion stages of the works.

The information regarding authorship, sample size, and outcomes of eight articles included herein are described in Tables 2 to 4.

Table 2: Articles indexed from Pubmed, BVS, and SCOPUS related to the use of NIMV and IMV in adult patients with hematologic neoplasms and acute respiratory failure

First Author, year	Study	Aim	Sample	Main results	Conclusions	NOS
Rathi, NK et al. 2017	Retrospective cohort of hematologic patients with hypoxemic ARF hospitalized in an ICU, who received IMV or NIMV as a first-line ventilatory support.	Describe characteristics and outcomes inherent to each mode of ventilatory support used (IMV or NIMV) in hematologic patients with hypoxemic ARF.	1614 (899 with hematologic neoplasm)	The group intubated after NIMV failure presented the longest time of hospitalization in an ICU and in the hospital, greater mortality rate in the ICU (71.3%) and in the hospital (79,5%),as compared to the group that had a successful result with NIMV and to the initial IMV group. The variables associated with NIMV failure were younger age, non-Caucasian race, presence of hematologic neoplasm, and higher SOFA	NIMV failure is an independent risk factor for ICU mortality, and the patients that responded to NIMV presented the best outcomes. However, the hematologic disease was an independent risk factor for NIMV failure.	7

					score. No difference in the mortality rate was found when comparing early intubation versus late intubation (inferior or superior to 24 or 48 hours) for the NIMV failure group.	
Azevedo, LCP et al 2014	Secondary analysis of a prospective cohort study of 28 Brazilian ICUs, evaluating adult patients with cancer that required NIMV or IMV as ventilatory support in the first 48h of hospitalization in an ICU.	Evaluate characteristics and outcomes of the use of NIMV in hematologic patients.	263 (36	85 (32%) patients received NIMV and 178 (68%) IMV. In 45 patients (53%), NIMV failed. The total hospital mortality rate was 67%, with 40% referent to those who received only NIMV, 69% to those whose NMV failed, and 73% who received only IMV (p=0, 001).	Patients with neoplasms with a good performance status and without progression that require mechanical ventilatory support, are benefitted by ICU care, since about half survive. In severe patients and those with advanced neoplasms, palliative	6

						care should be considered.	
Azoulay, E. et al 2014	Cohort of hematologic patients from 14 ICUs in France and Belgium.	Describe the main outcomes of hematologic patients with ARDS associated with risk factors for hospital mortality according to Berlin criteria.	1004 patients (857 hematologic patients)	Of 387 (38.6%) patients submitted to NIMV, 276 (71%) failed and were intubated; 252 (25.1%) patients presented mild, 426 (42.4%) moderate, and 326 (32.5%) severe ARDS; and the mortality rate was of 59%, 63%, and 68.5%, respectively (p=0.06). The mortality rate diminished 89% in 1990-1995 to 52% in 2006-2011 (p=0.0001). Solid, primary, ARDS tumors and the period of hospitalization (2006-2010) were associated with mortality rates. The risk factors for greater mortality	In ARDS patients, 90% of the cases are related to infection. NIMV failure and the presence of infection were associated with high mortality rates.	6	

				were bone marrow allogenic transplant, modified SOFA, NIMV failure, severe ARDS, and invasive fungal infection.	
Belenguer-Muncharaz, A et al, 2013	Observational study Single center.	Compare the outcomes associated with the use of NIMV and IMV in hematologic patients with ARF.	41	35 patients required NIMV and 6 IMV. The mortality rate was greater in IMV (100% vs 37%, p=0.006). Forty percent of the patients in NIMV failed, and the failure involved a greater time of MV, hospitalization in an ICU, and higher mortality.	4
Molina, R et al, 2012	Analysis of the data from the prospective, multicenter, and observational study from 34 ICUs in Spain.	Establish the impact of ventilatory handling and factors associated with NIMV failure and consequent clinical outcomes	300	The initial use of NIMV improved the survival rate, while the APACHE II, the allogenic transplant, and the NIMV failure were associated with a higher risk of death. Patients whose NIMV failed	6
				NIMV improves the outcome, but the failure generates the opposite effect. It is important to sort ARF from a rapidly reversible etiology to the	

				presented a more severe condition than did those that were electively intubated.	
Gristina, R.G et al, 2011	Retrospective analysis of data collected prospectively in an observational manner in 158 Italian ICUs.	Characterize the use of NIMV vs IMV in ICUs on patients with hematologic neoplasms and ARF, showing the mortality analysis as the main outcome.	1302	21% of the patients initially received NIMV and, of these, 46% were later intubated. The best results were observed in patients that used NIMV successfully, compared to the NIMV failure and the IMV from the beginning (mortality rate of 42%, 67%, and 77%, respectively).	In this population of patients, the ARF can be initially handled with NIMV. The NIMV was associated with a lower mortality rate than that of IMV. Further studies are necessary to determine if the immediate IMV can offer real benefits in patients with ARDS.
Squadrone, V. et al, 2010	Patients with hematologic neoplasms with a worsening of the respiratory medical condition in an infirmary were randomized for the use of	Determine the efficiency of the use of CPAP to avoid the occurrence of an acute pulmonary lesion that	40	Those that received CPAP had less need for hospitalization in an ICU and the use of MV (4 vs 16 patients, p=0.0002),	The early use of CPAP in patients with hematologic patients avoids the evolution an acute

	supplementary oxygen therapy (N=20) vs oxygen therapy + CPAP (N=20).	requires hospitalization in an ICU and the use of MV.	lower rate of OTI (2 versus 14 patients, $p = 0.0001$).	pulmonary lesion that requires MV and ICU hospitalization	
Depuydt, PO et al, 2010	Retrospective analysis of a cohort of patients hospitalized in an ICU from 2002 - 2006.	Evaluate the impact of 137 NIMV vs IMV vs supplementary oxygen therapy in patients with hematologic neoplasms together with acute hypoxemic ARF.	137 patients were included. In the first 24 hours, 24 and 67 patients received NIMV and IMV, respectively; 46 patients received only supplementary oxygen. The mortality rate in an ICU was of 71%, 63%, and 32%, respectively ($p = 0.001$), while the intra-hospital mortality rate was of 75%, 80%, and 47%, respectively ($p = 0.001$).	The hospitalization in an ICU and the intra-hospital mortality rate were determined by the severity of the disease and not by the type of initial respiratory support.	5

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; OTI: orotracheal intubation; ICU: intensive care unit; ARF: acute respiratory failure; N: sample; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ARDS: acute respiratory discomfort syndrome; MV: mechanical ventilation; VM: mechanical ventilation; NIMV: non-invasive mechanical ventilation; IMV: invasive mechanical ventilation; VS: versus.

Rathi, NK et al, 2017	Retrospective hematologic neoplasms higher rate of use of MV 44.3% solid tumors.	55.7% 18-93	Age > 18 years ARF defined by OI < 200.	Use of NIMV prior to hospitalization in an ICU. Surgery authorized.	3 years	Clinical decision. Presence of contraindications to NIMV
Azevedo LCP, et al, 2014	Observational prospective hematologic neoplasms – higher rate of use of MV 86% solid tumors.	61±17 14%	Patients with > 18anos with a confirmed diagnosis of neoplasm. Need for MV > 24 hours in the first 48 hours of hospitalization in an ICU.	Patients with neoplasm remission for a period of > 5 years. Readmissions to the hospital.	1 month	No description
Azoulay, E. et al, 2014	Retrospective hematologic neoplasms – higher rate of use of MV 14.6% solid tumors.	85.4% 58(48-67)	Patients with hematologic neoplasms that fulfill the Berlin criteria of ARDS 3 days after hospitalization in an ICU ARDS Classification.	Patients that did not receive IMV or NIMV. Unknown data.	22 years	No description

Belenguer-Muncharaz, A et al, 2013	Retrospective Analysis	56±6	Patients with ARF and ARDS.	No description	10 years	Clinical decision
Molina, Ret al, 2012	Observational prospective.	53.6±16.7	Patients with the need for some form of positive pressure ventilation.	No description	1 year	No description
Gristina, RG et al, 2010	Observational prospective. No differentiation in diagnoses.	>18	Patients with hematologic neoplasms hospitalized in an ICU with ARF.	No description	4 years	No description
Squadrone, V et al, 2010	Randomized Prospective for patients that received O ₂ or NIMV Single center. Not blinded.	18-80	Patients with hematologic neoplasms with proof of infiltrator upon X-ray, SaO ₂ <90%, RR >25 bpm (randomization for FIO ₂ = 0.5 or CPAP,	Pneumonia, infection or sepsis, outside of the age range, functional scale II-IV, heart disease, hypertension, COPD, facial or thoracic alteration, GCS < 12,	2 years	Clinical, radiological, and laboratorial worsening, and clinical decision.

				FIO ₂ = 0.5 and PEEP = 10).	palliative care, claustrophobia, sleep disorders.			
Depuydt, PO et al, 2010	Retrospective center	Single	Patients with hematologic neoplasms hospitalized in an ICU with hypoxemic ARF.	No description	4 years	Clinical worsening, clinical decision.		

IMV: invasive mechanical ventilation; MV: mechanical ventilation; NIMV: non-invasive mechanical ventilation; OI: Oxygenation Index; ICU: Intensive Care Unit; ARDS: acute respiratory discomfort syndrome O₂: oxygen therapy; RR: respiratory rate; FIO₂: Fraction of inspired oxygen; X-ray: X-ray; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GCS: Glasgow Coma Scale; ARF: Acute Respiratory Failure; PEEP: positive expiratory end pressure.

Tabela 4: Analysis of outcomes

First author, year	Evaluation method (NIMV)	Intervention Protocol	Variables
Rathi NK et al, 2017	Successful NIMV: Tolerance to NIMV, RR <35 bpm, improved dyspnea, FIO ₂ <0.7 and SaO ₂ >92, PaO ₂ >65 with FIO ₂ <0.6, pH >7.3, GCS >10– reanalysis of criteria of 12-24 hours. Failed NIMV: Intolerance to NIMV, persistent dyspnea, RR >35 bpm, Urgent need for OTI, presence of contraindications for NIMV, GCS <8, FIO ₂ >0.7, and SaO ₂ <92, PaO ₂ <65 with FIO ₂ >0.6, pH <7.3.	Bilevel facial mask; Inhalation pressure to reach volume of 7ml/kg, RR <25 bpm, PEEP. Up to 8 cmH ₂ O to reach FIO ₂ <60% and SaO ₂ 92%	Clinical, demographic, and laboratory data, outcomes of intensive care Initial and subsequent ventilation mode: 51%-IMV, 49% NIMV with 62% success and 38%failure. IMV followed by Failure Group: younger, lower rate of hemotologic neoplasms, greater time of hospitalization and higher mortality in the ICU and hospital, higher coagulation, respiratory, GCS, and cardiac score in SOFA. SOFA 9.6±4.5 (higher in IMV group, followed by failure group)
Azevedo LCP et al, 2014	No description	No description	Clinical, demographic, and laboratory data, outcomes of intensive care. Initial and subsequent ventilation mode: 68%-IMV, 32% NIMV with 53% failure. IMV: higher SAPS 3 and SOFA, greater use of

Azoulay, E et al, 2014	No description	No description	HD and amines, higher mortality rate in the ICU and hospital, followed by failure group Clinical, demographic, and laboratory data, outcomes of intensive care. Initial and subsequent ventilation mode: 88.9%-IMV, 38.6% NIMV with 29% success and 71% failure. Failure of NIMV was greater in the mild-moderate ARDS, higher mortality rate, higher SOFA, worse diagnoses, use of amines / SOFA 12(10-13).
Belenguer-Muncharaz, A et al, 2013	NIMV success: no description. NIMV failure. Persistence of effort and hypoxemia in NIMV, cognitive decline, NIMV failure. Effort persistence and hypoxemia in NIMV, cognitive decline, asynchrony with ventilator. Description of IMV parameters until extubation: VC 6-8 ml/kg; RR 12-14 bpm, flow	Orofacial or total mask; specific respirator for NIMV; Inspiratory pressure to reach the volume of 10-15 ml/kg (10-15 cmH₂O); RR 25-28 bpm. PEEP 5-6 cmH₂O to reach FIO₂ <60% e SaO₂>94%. Change in values and FIO₂ according to clinical criteria.	Clinical, demographic, and laboratory data, outcomes of intensive care. Initial and subsequent ventilation mode: 15%-IMV, 85% NIMV, 40% failure. IMV followed by NIMV failure: higher mortality rate, greater development of ARDS, use of amines/ SOFA 7(±3)

	60 L/min, FIO ₂ for SaO ₂ 94-96%, minimum PEEP of 5 cmH ₂ O.		
Molina, R et al, 2012	No description	No description	Clinical, demographic, and laboratory data, outcomes of intensive care. Initial and subsequent ventilation mode: 56.3%-IMV, 43.7% NIMV and 60.3% failure NIMV failure, increased risk of mortality
Gristina, RG et al, 2010	No description	No description	Clinical, demographic, and laboratory data, outcomes of intensive care. Initial and subsequent ventilation mode: 46%-IMV, 21% NIMV. NIMV failure and late OTI: greater mortality.
Squadrone, V et al, 2010	NIMV success: Improved X-ray, SaO ₂ >95%, RR <25bpm. NIMV Failure: joint description of exclusion criteria. specific definitions for the use of NIMV and IMV.	Use of CPAP or O ₂ for 4 days at a least 12 hrs/day: after each period, use of <i>Venturi</i> with FIO ₂ of 0.3 for 6h for <i>screening</i> of continuity or discontinuity of CPAP. CPAP with flow generator and spring-loaded expiratory valve.	Clinical, demographic, and laboratory data, outcomes of intensive care. CPAP reduced mortality, risk of intubation, shorter time of hospitalization.

Depuydt, PO et al, 2010	NIMV success: clinical and laboratory improvement. NIMV failure: joint description in exclusion criteria and intervention protocol specific definitions for the use of NIMV and IMV	Use of NIMV for patients with persistent hypoxemia, respiratory discomfort, active muscular contraction (RR >30bpm, OI <200). These were contraindications for NIMV according to <i>British Thoracic Society</i> criteria, in addition to shock, sepsis, and instability.	Clinical, demographic, and laboratory data, outcomes of intensive care.
-------------------------	---	---	---

IMV: invasive mechanical ventilation; NIMV: non-invasive mechanical ventilation; OI: Oxygenation Index; ICU: Intensive Care Unit; bpm: breaths per minute; ARDS: acute respiratory discomfort syndrome; O₂: oxygen therapy; RR: respiratory rate; FIO₂: Fraction of inspired oxygen; SaO₂: saturation of oxygen; PaO₂: Partial pressure of oxygen; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; GCS: Glasgow Coma Scale; ml/kg: milliliters per kilogram; cmH₂O: centimeters of water; L/min: liters per minute; HD: hemodialysis; OTI: orotracheal intubation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PEEP: positive expiratory end pressure; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score III.*Age distribution presented according to that found in the original article.

General characteristics of the studies

The eight studies included in the final analysis evaluated 5306 adult and elderly individuals, varying from 18-93 years of age, of whom nearly 80% were male. The population included in the eight studies proved to be heterogeneous and represented individuals from ICUs from Brazil [19], France and Belgium [13], Italy[20], and Spain [21]. The sample size varied greatly among the evaluated studies: between 40 patients in Squadrone V et al.[22] and 1614 patients in Rathi et al.[14]. The follow-up time also varies among the eight studies, from one month [19] to 22 years [13]. Regarding the clinical profiles and the tested protocols, in two studies [22, 23] oxygen therapy was used as one of the factors compared to NIMV and IMV. In one study [13], the patients also had ARDS, with a classification defined according to the Berlin criteria [24, 25].

As regards the control of the selection of the patients, in only one study was randomization used [22]– although no method for this use was specified – while in another study, the examiner was blinded [23]. In all of the studies included herein, there was a selective description of the outcomes, with analyses of the results and comparisons after the employment of invasive and non-invasive ventilations. There were no reports of a loss of the sample in any of the studies.

The classification regarding the quality of the works using the *Newcastle Ottawa Scale* varied from 4-7 stars, suggesting that, in general, the studies included in this review presented samples that were representative of the target population, in addition to the good methodological quality [26]. The definition of the inclusion criteria was similar in all of the studies; however, not all of them presented a description of the excluded individuals [20, 21, 23, 27]. There were specific descriptions of the determining criteria for success and failure of NIMV in four studies [14, 20, 22, 23]. In these same four studies, the authors cited the intervention protocol used in detail, such as the type of interface used in the NIMV, the values of respiratory pressures, as well as the ventilatory and gasometric parameters from the beginning and interruption of the NIMV. The studies included in this review still diverged from the number of NIMV sessions performed and the parameters used in this support (eg, inspiratory and expiratory pressures). For example, in two studies, the positive expiratory end pressure (PEEP) was set at 8 cmH₂O and 5-6 cmH₂O, respectively, and the current volume (CV) varied between 7 and 15 ml/Kg [14, 27]. In the only intervention study included herein, the protocol described for the use of NIMV lasted four days, for 12 hours daily, with a tracking interval to evaluate the continuity or discontinuity

of the NIMV [22]. In another study, the authors were concerned with determining the type of ventilator used, specifically to be used in patients undergoing NIMV [27].

Characteristics of the patients

The SOFA values, considering the population included in seven of the eight studies vary from a mean($\pm$ SD) of 7 ± 3 to median values (P25%-P75%) of 12 (10-13) [13, 14, 19-21, 23, 27]. The SOFA values were similar between the group that had undergone a successful NIMV (7 [variation of 0-21] to 8 ± 2) and that which failed in this method (7 ± 3 to 9 [variation of 1-23], both lower than the group that received IMV as the first-line ventilator therapy (10 [variation of 0-22] to 12 ± 3). The mean values of SAPS 3, evaluated in two studies varied from 42 ± 7 to 63 ± 18 [19, 20]. The group that underwent a successful NIMV presented lower mean values of SAPS 3 (42 ± 7 to 53 ± 17), when compared to the group in which the NIMV failed (50 ± 11 to 63.3 ± 17.4) and the group that initially received IMV (66 ± 17 to 64.9 ± 17.5).

A worse prognosis was found in patients who were initially submitted to IMV, preceded or not by NIMV, when compared to those that used NIMV upon hospitalization and who showed a good response to this method. Thus, the mortality rate in the ICU proved to be higher in the initial IMV group, varying from 63% [23] to 67% [20], compared to 69% [13] to 71% [23] in the group in which the NIMV failed and the patient was intubated, and 32% [23] to 42% [20] in the group that obtained a good response with the use of NIMV. In the same sense, the mortality rate in the hospital proved to be higher in the initial IMV group and in the group that initially received NIMV but the method failed, varying from 54% [20] to 79.5% [23] in the first, and from 54% [20] to 80% [23] in the second, both compared to the hospital mortality rate of 40% [19] to 68.5% [13] in the group whose NIMV procedure was successful.

It is important to highlight that in five of the eight studies, the authors performed analyses of the mortality rates adjusted to the severity [13, 14, 19, 21, 23]. In these studies, the initial use of IMV and the failure of NIMV proved to be independently associated with the worse prognosis.

Discussion

The main result of this systematic review, which includes eight studies published between 2010 and 2017, was that the successful use of NIMV as a first-line treatment of ARF in patients with hematologic neoplasm hospitalized in an ICU was associated with a lower mortality rate in the hospital. NIMV failure, by contrast, presented a worse outcome, similar to

that observed in the group of patients submitted to IMV as the first-line intervention [13, 14, 19-21, 27].

Patients whose NIMV treatment failed presented higher severity scores (SAPS 3) and more organ dysfunction (SOFA), when compared to those that had a good response to this method. This aspect was considered in five studies, which adjusted the association observed between NIMV failure and the mortality rate for patients' severity profile. In all of these, NIMV failure was independently associated with a greater mortality in both the ICU and the hospital. The greater severity presented by patients whose NIMV treatment failed and in those that initially used IMV, was expressed, by and large, by the higher frequency of the use of vasopressors in these groups when compared to the group that had a good response to this treatment (data not shown). Nevertheless, the predominant retrospective and observational studies design, coupled with their heterogeneity, limits the joint evaluation of these and the interpretation of their results.

Contrary to the majority of findings from this review, Lemiale et al., comparing the effects of NIMV and oxygen therapy upon the mortality of patients with hematologic neoplasms, demonstrated that mortality in 28 days post-randomization was similar in the two groups [28]. In one multicenter study recently conducted in ICUs in France, including oncohematologic patients, Del Sorbo et al. found similar results [29]. Moreover, the use of IMV was insufficient to retard or avoid orotracheal intubation in the studied population. In this light, one can perceive that much controversy exists regarding the role of NIMV in oncohematologic patients with acute respiratory failure. NIMV seems to be useful in select cases, with a potential positive impact on the morbidity and mortality of these patients. However, even if the literature points out some predicting characteristics of the success or failure of NIMV, the identification of patients, better candidates to receive this modality of ventilatory support, remains to be more well defined. For this reason, it is necessary to conduct new and large observational and intervention studies involving this group of patients.

The main limitation of this systematic review refers to the fact that a meta-analysis of the data was not conducted, and the results were restricted to the description of the findings of the different studies included herein. It is known that, in observational and retrospective studies, there is no way to determine confusion/causal factors, thus making it difficult to perform an equal distribution among the analyzed groups [30]. The limited methodological quality of the studies, coupled with the heterogeneity of the populations and of the NIMV protocols used

herein, hindered this type of statistical approach. Furthermore, studies or observations that are potentially relevant may not have been included in the evaluated sample.

It can therefore be concluded that, in patients with oncohematologic diseases hospitalized in an ICU with acute respiratory failure, one should carefully evaluate factors potentially related to NIMV failure, namely, the presence of shock with the need for vasopressors. Failure in NIMV is related to bad outcomes in this population of patients. It is essential to conduct new randomized and controlled studies, with defined populations per sample calculation, with a greater methodological precision and with practices based on evidence, so that one can establish the impact of NIMV on mortality rates and its superiority concerning invasive strategies.

References

1. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T , et al: Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth* 2012; 108(3):452-459.
2. Pene F, Aubron C, Azoulay E , et al: Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006; 24(4):643-649.
3. Azoulay E, Pene F, Darmon M , et al: Managing critically Ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev* 2015; 29(6):359-367.
4. Azoulay E, Mokart D, Pene F , et al: Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol* 2013; 31(22):2810-2818.
5. Hilbert G, Gruson D, Vargas F , et al: Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344(7):481-487.
6. Turkoglu M, Erdem GU, Suyani E , et al: Acute respiratory distress syndrome in patients with hematological malignancies. *Hematology* 2013; 18(3):123-130.
7. Soares M, Salluh JJ, Spector N , et al: Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for >24 hrs. *Crit Care Med* 2005; 33(3):520-526.

8. Torres VBL, Soares M: Pacientes com neoplasias hematológicas internados nas unidades de terapia intensiva: novos desafios para o intensivista. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2015; 27:193-195.
9. Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M , et al: Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: Trends in use and outcome. *J Crit Care* 2017; 38:295-299.
10. Correa TD, Sanches PR, de Moraes LC , et al: Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. *BMC Pulm Med* 2015; 15:144.
11. Barbas CS, Isola AM, Farias AM , et al: Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014; 26(3):215-239.
12. Barbas CS, Isola AM, Farias AM , et al: Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014; 26(2):89-121.
13. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D , et al: Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2014; 40(8):1106-1114.
14. Rathi NK, Haque SA, Nates R , et al: Noninvasive positive pressure ventilation vs invasive mechanical ventilation as first-line therapy for acute hypoxemic respiratory failure in cancer patients. *J Crit Care* 2017; 39:56-61.
15. Barreto LM, Torga JP, Coelho SV , et al: Main characteristics observed in patients with hematologic diseases admitted to an intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015; 27(3):212-219.
16. Soubani AO, Shehada E, Chen W , et al: The outcome of cancer patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2014; 29(1):183 e187-183 e112.
17. Adda M, Coquet I, Darmon M , et al: Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36(10):2766-2772.
18. GA Wells BS DOC, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. : The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Canada* 2017.

19. Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA , et al: Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest* 2014; 146(2):257-266.
20. Gristina GR, Antonelli M, Conti G , et al: Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med* 2011; 39(10):2232-2239.
21. Molina R, Bernal T, Borges M , et al: Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care* 2012; 16(4):R133.
22. Squadrone V, Massaia M, Bruno B , et al: Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med* 2010; 36(10):1666-1674.
23. Depuydt PO, Benoit DD, Roosens CD , et al: The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care* 2010; 25(1):30-36.
24. Ferguson ND, Fan E, Camporota L , et al: The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38(10):1573-1582.
25. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD , et al: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23):2526-2533.
26. Wells GA, Shea B, O'Connell D , et al: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. .
27. Belenguer-Muncharaz A, Albert-Rodrigo L, Ferrandiz-Selles A , et al: [Ten-year evolution of mechanical ventilation in acute respiratory failure in the hematological patient admitted to the intensive care unit]. *Med Intensiva* 2013; 37(7):452-460.
28. Harris A: Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure. *Journal of Emergency Medicine* 2016; 50(2):368-369.
29. Del Sorbo L, Jerath A, Dres M , et al: Non-invasive ventilation in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Thorac Dis* 2016; 8(3):E208-216.
30. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RSd , et al: Desenhos de pesquisa. *Acta Cirurgica Brasileira* 2005; 20:2-9.

6.3 Artigo 3

Título: Avaliação da performance de um protocolo de assistência ventilatória em pacientes portadores de neoplasias hematológicas com insuficiência respiratória aguda

Autores: Lídia Miranda Barreto^{1,2}, Cecília Gomez Ravetti^{1,2}, Thiago Bragança Athaíde¹, Natália Costa Pinho², Lucas Vieira², Fabrício de Lima Bastos², Vandack Nobre^{1,2}, em nome do Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI)

1. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
2. Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais

RESUMO

Introdução: A insuficiência respiratória aguda (IRpA) é uma das principais causas de transferência de pacientes oncohematológicos para unidades de terapia intensiva (UTI). Como em outros grupos de pacientes, a ventilação mecânica não invasiva (VMNI) vem mudando os desfechos relacionados à evolução da disfunção respiratória e a condução do tratamento clínico nessa população. Contudo, os preditores de sucesso ou falha da VMNI nesses pacientes não estão bem definidos. Além disso, há dúvidas se a associação do insucesso na VMNI com piores desfechos ocorre independentemente da maior gravidade observada nos pacientes que falham nessa modalidade de assistência ventilatória. **Objetivo:** Propor e avaliar a *performance* de um protocolo de assistência ventilatória em pacientes oncohematológicos admitidos na UTI com disfunção respiratória aguda. **Métodos:** Estudo de intervenção para testar protocolo baseado no índice de oxigenação (IO) como principal ferramenta de decisão para a modalidade de assistência ventilatória em pacientes portadores de neoplasias hematológicas admitidos em UTI. À admissão, de acordo com o IO, o paciente poderia receber oxigenoterapia suplementar (fluxo definido conforme a demanda do paciente), VMNI ou ventilação mecânica invasiva (VMI). O recrutamento de pacientes foi realizado em uma UTI de um hospital universitário entre janeiro/2015 a janeiro/2018. Dados clínicos, demográficos, laboratoriais e escores de gravidade foram coletados à admissão e acompanhados durante a internação. Foram avaliadas as características associadas à falha na VMNI, além da associação da falha a essa modalidade de suporte ventilatório com desfechos clínicos relevantes, quais seja, tempo de internação e mortalidade. **Resultados:** Ao todo, foram incluídos 82 pacientes, com idade média de 52,1±16 anos, e 44(53,6%) eram do sexo masculino. À inclusão no estudo, seis pacientes (7,3%)

receberam VMI, 59(89,7%) receberam VMNI e 17(20,7%) receberam oxigenoterapia. A mortalidade na UTI foi mais elevada no grupo inicialmente submetido à intubação e VMI (83,3%) do que nos grupos VMNI inicial (49,2%) e oxigenoterapia (5,9%) ($p<0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos quando consideradas a mortalidade hospitalar ($p=0,326$) e ambulatorial ($p=0,284$). Não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos deNT-proBNP entre os três grupos estudados ($p=0,711$). Quando considerado somente o subgrupo submetido à VMNI ($n=59$), não houve diferença dos níveis séricos deNT-proBNP entre os pacientes que falharam ou obtiveram sucesso nesse modo de assistência ventilatória ($p=0,516$). Dos 59 pacientes que receberam VMNI inicialmente, 30 (50,8%) falharam a este suporte ventilatório e foram intubados: 23 pacientes (76,6%) falharam nas primeiras 12 horas, cinco pacientes (16,7%) entre 12 e 24 horas e dois pacientes (6,7%) após as 24 horas de admissão. Os pacientes que falharam na VMNI utilizaram vasopressores com maior frequência (90% vs27,5%, $p<0,001$); o uso de vasopressores manteve-se independentemente associado à falha na VMNI em análise multivariada ($p<0,001$; OR:1,95, IC95%:1,61-2,36) ajustado para variáveis sepse a admissão, SOFA, proteína C reativa (PCR) e frequência respiratória (FR) à admissão. Falha na VMNI associou-se com mortalidade na UTI ($p<0,001$, OR: 1,62, IC95%:0,49-0,77), após ajustada para uso de vasopressores, sepse a admissão, lactato à admissão, índice de oxigenação (IO), e FR à admissão. Da mesma forma, a mortalidade no hospital mostrou-se mais elevada entre pacientes que falharam ($p=0,049$, OR:1,29, IC95%:0,61-0,99), ajustada para lactato, IO e FR. A sobrevida em 12 meses foi mais elevada entre os pacientes que tiveram sucesso quando comparados aos que falharam na VMNI ($p<0,001$, OR: 1,32, IC95%: 0,74-0,98) após ajustada para IO e FR. **Conclusão:** A performance do protocolo proposto foi satisfatória, com redução absoluta da frequência de falha em 18% (50,8%) em relação aos controles históricos da unidade (68,4%). Falha na VMNI foi independentemente associada a pior prognóstico, inclusive no longo prazo. Algumas variáveis presentes na admissão e observadas durante internação o uso de vasopressores, podem ser úteis para prever falhas a este suporte durante a condução clínica do paciente. A identificação dos bons candidatos para a VMNI entre pacientes onco-hematológicos com disfunção respiratória aguda é de extrema importância para evitar atrasos inadequados na intubação.

Palavras-chave: doenças hematológicas, ventilação mecânica, ventilação não invasiva, insuficiência respiratória, unidade de terapia intensiva.

Introdução

A insuficiência respiratória aguda (IRpA) é definida como um comprometimento grave nas trocas gasosas entre os pulmões e o sangue causando hipóxia, com ou sem hipercapnia. (Waters *et al.*, 2013). Pacientes com disfunção respiratória aguda moderada a grave devem ser admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) a fim de receberem suporte ventilatório mecânico, o qual pode ser não invasivo (VMNI) ou invasivo (VMI) (Moreira *et al.*, 2007). O uso da VMNI tem se tornado mais popular nos últimos anos, tendo como principais indicações casos de trauma torácico isolado, pré-oxigenação durante indução anestésica e no intraoperatório, prevenção de reintubação, congestão pulmonar e algumas doenças neuromusculares (Barbas, Isola, Farias, Cavalcanti, Gama, Duarte, Vianna, Serpa Neto, Bravim Bde, Pinheiro Bdo, Mazza, Carvalho, *et al.*, 2014; Barbas, Isola, Farias, Cavalcanti, Gama, Duarte, Vianna, Serpa Neto, Bravim Bde, Pinheiro Bdo, Mazza, De Carvalho, *et al.*, 2014).

Pacientes com neoplasias hematológicas internados em UTI apresentam altos índices de mortalidade - em torno de 50% a 70% -, sendo a necessidade de ventilação mecânica invasiva o principal marcador de evolução para o óbito (Kroschinsky *et al.*, 2002; Pene *et al.*, 2006; Hampshire *et al.*, 2009; Bird *et al.*, 2012). A IRpA observada nesses pacientes decorre da progressão da doença de base ou do surgimento de infecções oportunistas e toxicidade orgânica ao tratamento (Azoulay *et al.*, 2001; Azoulay *et al.*, 2004; Depuydt *et al.*, 2004; Soares *et al.*, 2005; Depuydt *et al.*, 2010).

O uso precoce da VMNI, *ie*, diante dos primeiros sinais de IRpA, em pacientes portadores de neoplasias hematológicas tem sido testado, com bons resultados em alguns estudos (Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013; Azoulay *et al.*, 2015; Torres e Soares, 2015; Bouteloup *et al.*, 2017; Neuschwander *et al.*, 2017). A VMNI apresenta impacto positivo na redução da mortalidade e da necessidade de intubação nesse grupo de pacientes (Gristina *et al.*, 2011; Bird *et al.*, 2012; Molina *et al.*, 2012; Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013). Entretanto, a falência da VMNI parece associar-se a um maior índice de complicações, com maior duração da VMI, estadia mais longa na UTI e maior índice de mortalidade. Isso torna essencial a definição das características associadas ao sucesso e à falência da VMNI nesse grupo de pacientes (Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi o de avaliar a *performance* de um protocolo de assistência ventilatória mecânica em pacientes portadores de neoplasias hematológicas com suspeita de infecção pulmonar e insuficiência respiratória aguda, admitidos

em unidade de terapia intensiva (UTI). Adicionalmente, foram comparadas as características associadas a sucesso e insucesso da VMNI e o impacto da falha desse modo ventilatório no prognóstico dos pacientes.

Métodos

Trata-se de estudo clínico prospectivo de intervenção, delineado para se testar um protocolo de implementação de assistência ventilatória em pacientes portadores de neoplasias hematológicas, admitidos na UTI com IRpA e suspeita de infecção pulmonar. A hipótese testada foi a de que o uso de um protocolo baseado em dados da literatura e na experiência do próprio serviço (Barreto *et al.*, 2015) melhoraria a indicação da VMNI nesse grupo de pacientes, reduzindo a frequência de falhas e as suas consequências.

População estudada

O estudo foi conduzido na UTI Adulto do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, unidade mista, com 18 leitos. Entre janeiro de 2015 e janeiro de 2018. Todos os pacientes adultos (idade ≥ 18 anos), portadores de neoplasia hematológica, admitidos na UTI com IRpA e suspeita de infecção pulmonar foram avaliados acerca da sua elegibilidade para o estudo, e quando elegíveis, foram incluídos em um dos grupos de assistência ventilatória: oxigenoterapia, VMNI ou VMI.

Os critérios de inclusão para o estudo foram: i) presença de disfunção respiratória iniciada nas últimas 48 horas, associada apelo menos um dos demais critérios: frequência respiratória (FR) > 32 rpm, saturação arterial de oxigênio (SatO₂) $< 94\%$ em ar ambiente e/ou indicação de internação em UTI; ii) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Pacientes com o índice de oxigenação (PaO₂/FIO₂) < 300 e que receberam VMNI inicialmente foram avaliados secundariamente para análise de fatores associados e consequências da falha desse método. Não foram incluídos pacientes que estavam sob cuidados paliativos exclusivos, pacientes moribundos (óbito previsto para as próximas 24 horas) e pós-transplante de medula óssea alogênico.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais considerando-se os termos da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sob o registro CAAE 37297314.5.0000.5149.

Procedimentos realizados

As principais características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos foram coletadas à inclusão, mediante utilização de formulário de coleta especificamente concebido para o estudo: sexo e idade; diagnóstico hematológico; escores de gravidade, sendo o SAPS 3 (Metnitz *et al.*, 2005; Moreno *et al.*, 2005), APACHE II (Knaus *et al.*, 1985) e SOFA (Vincent *et al.*, 1996); SOFA à admissão e nos primeiros sete dias de seguimento; presença de comorbidades; uso de antifúngicos, antibióticos e corticóides; contagem total de leucócitos; frequência respiratória (FR); e gasometria arterial. Durante a internação foram coletados dados referentes ao suporte ventilatório oferecido inicialmente e ao longo do seguimento; necessidade de hemodiálise, uso de amins vasoativas, e quimioterapia na UTI. Além disso, todos os pacientes foram submetidos diariamente a exames laboratoriais, conforme rotina assistencial da unidade, como hemograma; dosagem de ureia, creatinina, lactato arterial, proteína C reativa (PCR) e gasometria arterial. Da mesma forma, obteve-se radiografia de tórax de todos os pacientes à inclusão e conforme indicação da equipe assistencial na sequência. Tomografia computadorizada foi realizada conforme indicação da equipe assistente.

Dosagem de biomarcadores circulantes

Foram armazenadas duas alíquotas de soro (1 ml cada), obtidas a partir de sangue coletado dos participantes do estudo nos dias 1 (D1), 3 (D3) e 7 (D7) após a inclusão, em freezer -80°C para dosagem de NT-pro-BNP. Essa dosagem foi realizada mediante uso de teste de *imunoensaio imunométrico* com utilização do equipamento da marca *Vitros* com volume de amostra de 200 microlitros, seis testes para calibração e três para os controles para obtenção da dosagem.

Protocolo de suporte ventilatório

A assistência ventilatória oferecida a todos os pacientes incluídos seguiu um protocolo desenvolvido especificamente para este estudo (Figura 1), o qual se baseou em informações fornecidas por um levantamento retrospectivo realizado no mesmo serviço (Barreto *et al.*, 2015) e em dados da literatura. Resumidamente, a modalidade de suporte ventilatório era definida de acordo com o índice de oxigenação (relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) observado no momento da admissão na UTI. Assim, era indicado suporte mecânico invasivo (intubação orotraqueal) se o índice de oxigenação fosse < 150 , suporte mecânico não invasivo se o índice de oxigenação estivesse entre

200-300. Caso o índice de oxigenação estivesse entre 150-200, o protocolo propunha a avaliação da VMI ou VMNI conforme condição clínica, parâmetros gasométricos, radiológicos e indicações de cada suporte. Para pacientes admitidos com índice de oxigenação >300 era indicada oxigenoterapia suplementar, com seguimento para análise de subgrupo do estudo caso houvesse queda do índice de oxigenação para <300 e *crossover* para os grupos VMNI e/ou VMI. Para os pacientes com índice de oxigenação <300 foram avaliadas as características associadas a sucesso e falha na VMNI, assim como as consequências da eventual falha. Em caso de melhora/piora da condição respiratória, o paciente poderia mudar de modalidade ventilatória, conforme indicação. Apesar das recomendações feitas pela equipe de pesquisa, as decisões acerca do manejo dos pacientes eram de responsabilidade da equipe assistente, e a frequência com que essas decisões coincidiam ou não com o indicado pelo protocolo de estudo foi registrada (tabelas 1 e 3).

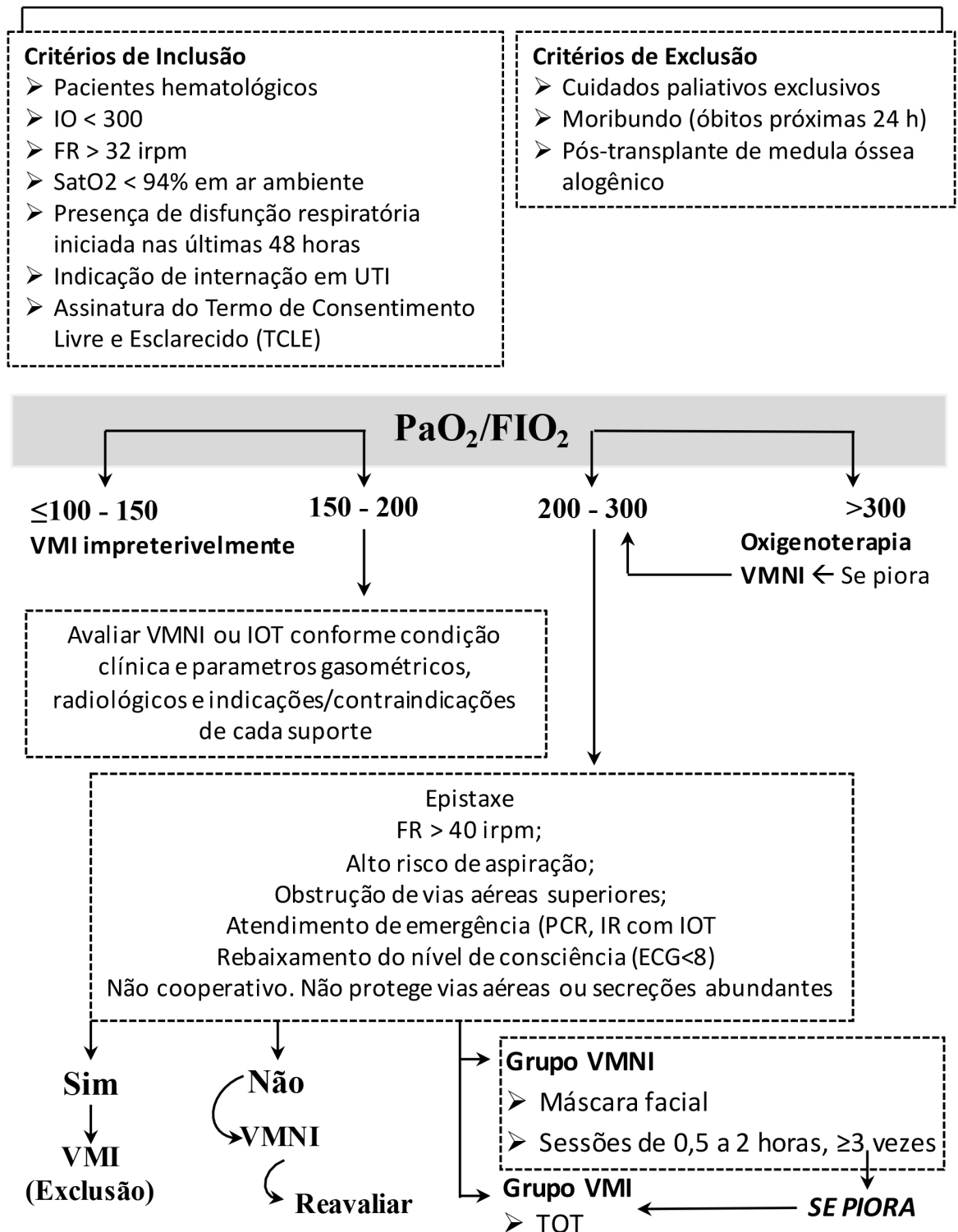


Figura 1: Fluxograma do protocolo de assistência ventilatória proposto. VMNI: ventilação mecânica não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; TOT: tubo orotraqueal; FR: frequência respiratória; SatO₂: saturação de oxigênio; IO ou PaO₂/FIO₂: índice de oxigenação; PCR: parada cardiorrespiratória; IR com IOT: insuficiência respiratória com intubação orotraqueal.

Ventilação mecânica não invasiva (VMNI)

A VMNI foi realizada via interface máscara facial ou nasal - sessões de 0,5 a 2 horas, no mínimo três vezes por turno (manhã/tarde/noite) nas primeiras 24h seguintes à admissão na UTI, e a partir daí, conforme demanda. Este tratamento foi implementado pela equipe de fisioterapia, com o uso de ventiladores mecânicos micro processados, com modalidade própria de VMNI. Após explicação do procedimento ao paciente, este era submetido a um atendimento de fisioterapia respiratória e posteriormente mantido em posição de Fowler (inclinação de 45°). A seguir, a interface era escolhida, buscando-se a melhor adaptação e conforto do paciente (nasal, facial ou facial total)(Carvalho *et al.*, 2007; Barbas, Isola, Farias, Cavalcanti, Gama, Duarte, Vianna, Serpa Neto, Bravim Bde, Pinheiro Bdo, Mazza, Carvalho, *et al.*, 2014; Barbas, Isola, Farias, Cavalcanti, Gama, Duarte, Vianna, Serpa Neto, Bravim Bde, Pinheiro Bdo, Mazza, De Carvalho, *et al.*, 2014).

Segundo o protocolo testado, foram consideradas contraindicações para a VMNI a presença de instabilidade hemodinâmica no momento da inclusão, com uso de noradrenalina em dose acima de 0,25 µg/Kg/min, ou em dose menor, porém em ascensão rápida; escala de coma de Glasgow <14; cirurgia recente (últimos 7 dias) do trato digestivo superior (envolvendo o esôfago, estômago e/ou duodeno), com anastomose ou rafia; distensão abdominal significativa, com risco de aspiração elevado; hemoptise ou epistaxe volumosa; indicação indiscutível de VMI (ex. uso intenso de musculatura assessória, sinais de fadiga muscular ventilatória, sudorese, batimento de aletas nasais) e frequência respiratória > 40 rpm.

A VMI foi realizada através da instituição de via aérea artificial (tubo endotraqueal). Nesses casos utilizou-se ventiladores mecânicos microprocessados em modo de tela “VMI”, sendo que o modo ventilatório foi definido pela equipe médica e de fisioterapia.

Desfechos

O desfecho principal avaliado neste estudo foi o resultado da VMNI (sucesso ou falha) e os fatores a ele associados. Como desfechos secundários avaliou-se a mortalidade na UTI, mortalidade hospitalar e mortalidade entre seis meses e um ano (desfecho ambulatorial); além de tempo de permanência na UTI e no hospital.

Cálculo do tamanho amostral

A amostra de pacientes para avaliação do protocolo de assistência ventilatória em pacientes oncohematológicos foi de conveniência. Para definição do impacto do protocolo testado na frequência de falha na VMNI, calculou-se tamanho amostral com base em coorte retrospectiva (Barreto *et al.*, 2015) realizada por nosso grupo, na qual 68,4% dos pacientes que foram submetidos à VMNI falharam a este suporte e foram intubados. Considerando uma melhor indicação do uso desse suporte, a partir do uso do novo protocolo, estimou-se que haveria redução absoluta de aproximadamente 30% no índice da falha à VMNI, passando de 68,4% para 40%. Considerando erro tipo I (alfa) de 5% e erro tipo II (beta) de 20% (ou seja, poder de 80%), alocação 1:1, chegou-se a uma amostra total de 96 pacientes para demonstrar o benefício do protocolo.

Análise Estatística

Os resultados relativos às variáveis quantitativas foram expressos como média ($\pm$ desvio padrão - DP) ou mediana (P25% - P75%), segundo a sua distribuição (normal ou não normal), a qual foi avaliada pelo teste de *Shapiro Wilk*. Foram realizadas análises comparativas quanto à frequência, usando o teste *qui quadrado* e teste *exato de Fisher*, conforme indicação, e foram realizadas análises comparativas para variáveis contínuas, utilizando o teste *t* de *Student* ou o teste *U* de *Mann-Whitney*. Um modelo de análise multivariada foi construído para avaliar a associação entre falha à VMNI e o desfecho morte, ajustada para gravidade. Construiu-se curvas de sobrevida para análise dos desfechos relacionados a tempo (tempo de internação na UTI, mortalidade no seguimento ambulatorial (6 meses a 1 ano), comparados entre o grupo que falhou e o que teve sucesso na VMNI, utilizando-se o teste de *Log-Rank* para comparar as curvas de cada subgrupo. Definiu-se que seria utilizada análise de riscos proporcionais de Cox para análise multivariada na avaliação comparativa de mortalidade e tempo de internação entre os grupos com falha e sucesso na VMNI, caso houvesse mais de uma variável associada à morte com $P < 0,2$ na análise bivariada. Adicionalmente, realizou-se modelo de regressão logística de Poisson, com inclusão de variáveis utilizando a técnica *backward* para testar a associação independente de falha na VMNI com o evento morte na UTI e em seguimento ambulatorial. Utilizou-se teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a calibragem do modelo. Um valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises. As análises foram

conduzidas no programa *SPSS* versão 23 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) e *Graphpad Prisma* (versão2017).

Resultados

Conforme demonstrado na Figura 2, 116 pacientes foram avaliados para potencial elegibilidade, dos quais 34 foram triados e não incluídos por não apresentarem critérios de elegibilidade ou por terem falecido antes de 24h de seguimento, restando 82 pacientes para a análise final (Figura 2)

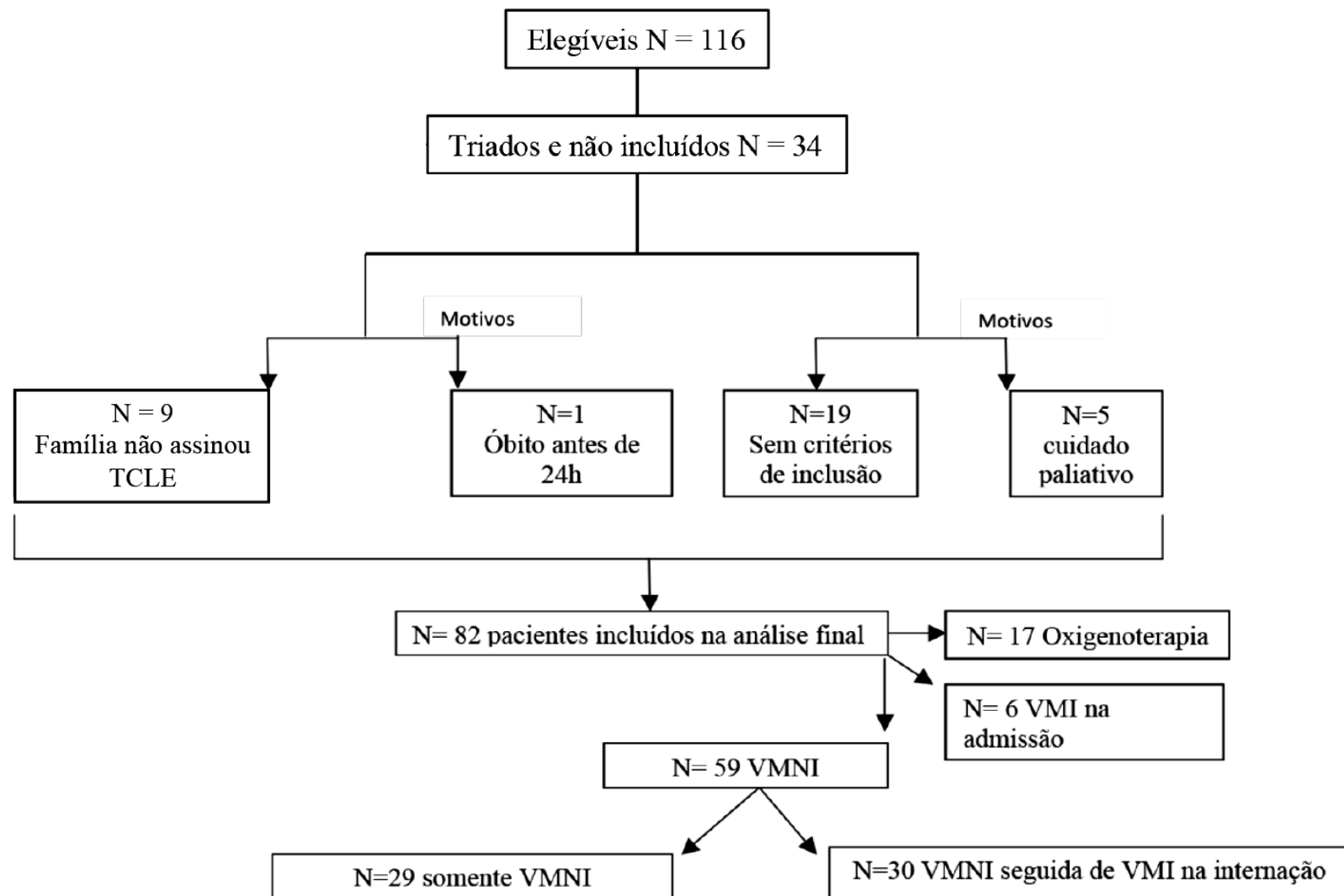


Figura 2: Fluxograma de inclusão dos pacientes

O processo de seleção dos pacientes incluídos no estudo encontra-se demonstrado na figura 2. As principais características apresentadas pelos 82 pacientes incluídos no estudo e do subgrupo de VMNI encontram-se listadas na Tabela 1 e 2 respectivamente. A idade média foi de $52,1 \pm 16$ anos e 44(53,6%) eram do sexo masculino. Os diagnósticos hematológicos observados na população estudada foram leucemia mieloide aguda (n=60, 73,2%), mielodisplasia (n=8, 9,7%), linfoma (n=6, 7,3%), mieloma múltiplo (n=5, 6,1%) e aplasia medular (n=3, 3,7%). Sessenta e três(76,8%) pacientes tinham sepse no momento da admissão na UTI, 76(92,7%) estavam sob terapia antibiótica e 60 (73,2%) pacientes estavam sob terapia antifúngica.

Durante a permanência na UTI, trinta e sete (45,1%) pacientes necessitaram de uso de quimioterapia, 31(37,8%) usaram corticóide e 8(9,75%) foram submetidos à hemodiálise para tratamento de lesão renal aguda. As principais comorbidades apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo foram: insuficiência cardíaca, observada em 11(13,4%) pacientes, seguida de doença pulmonar obstrutiva crônica em 8(9,7%) pacientes (Tabela 1). O protocolo de assistência ventilatória proposto foi seguido pela equipe assistencial em 78 (95,1%) pacientes.

Tabela 1. Principais características apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo

Características Gerais	Total de pacientes incluídos (n=82)	Grupo O ₂ (n=17)	Grupo VMNI (n=59)	Grupo VMI (n=6)
Idade, em anos(média ±DP)	52,1 ±16,4	49,9±15,5	51,8 ±17	62,1 ±10,8
<i>Gênero, n (%)</i>				
Masculino	44(53,6%)	11(64,7%)	31(52,5%)	2(33,3%)
Feminino	38(46,4%)	6(35,3%)	28(47,5%)	4(66,7%)
<i>Características à admissão</i>				
Diagnóstico de sepse, n(%)	63 (76,8%)	11(64,7%)	46(77,9%)	6(100%)
Lactato (mmol), mediana (P25%-75%)	1,5 (1,1-3,29)	1,57 (1,02-2,34)	1,49 (1,19-3,26)	3,98 (2,3-6,27)
Leucócitos totais (cels/mm ³)	1450 (297,5-7055)	5260 (395-9720)	1450 (360-6420)	1144 (22,6-4052)
SOFA na admissão	6 (4-7)	4 (2-7)	6 (4-7)	14 (5,7-16,2)
SAPS 3	63 (54-70,25)	56 (46,55)	64 (54-71)	71 (55,5-94,5)
Apache II	21 (17-24)	18(14,5-22)	21(17-25)	25(16-30,2)
Uso de antifúngicos, n(%)	60(73,2%)	10(58,8%)	46(78%)	4(66,7%)
Uso de antibióticos, n (%)	76(92,7%)	17(100%)	53(89,8%)	6(100%)
Uso de corticóides, n(%)	31(37,8%)	6(35,3%)	23(39%)	2(33,3%)
Frequência respiratória (rpm)	32 (27,7-35,5)	32 (27-33)	32 (28-37)	33,5 (30,7-41)
PaO ₂ (mmHg)	83,7 (73,8-109,5)	98,8 (75,3-125)	83,2 (74,5-111)	76,9 (58,5-87,4)
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	282,3 (240,7-357,8)	341 (275,2-440)	272 (240-330)	158,1 (113,6-284)
<i>Comorbidades, n(%)</i>				
DPOC	8(9,7%)	1(5,9%)	6(10,1%)	1(16,7%)

IRA dialítica	5 (6%)	2(11,7%)	2(3,4%)	1(16,7%)
IC	11 (13,4%)	0(0%)	10(16,9%)	1(16,7%)
<i>Doenças Hematológicas,</i>				
<i>n (%)</i>				
Leucemia mieloide aguda	60 (73,2%)	13(76,4%)	42(71,2%)	5(83,3%)
Mielodisplasia	8(9,7%)	2(11,8%)	5(8,5%)	1(16,7%)
Linfoma	6 (7,3%)	2(11,8%)	5(8,5%)	0
Mieloma múltiplo	5(6,1%)	0	4(6,7%)	0
Aplasia de medula óssea	3(3,7%)	0	3(5,1%)	0
<i>Dados de seguimento, n(%)</i>				
QT	37(45,1%)	4(23,6%)	36(61%)	4(66,7%)
HD	8(9,75%)	1(5,9%)	5(8,5%)	2(33,3%)
TQT	5(6%)	0	3(5%)	2(33,3%)
PCR	5(6%)	0	3(5%)	2(33,3%)
SDRA	14(17%)	0	10(17%)	4(66,7%)
Choque grave	25(30,5%)	0	20(33,9%)	5(83,3%)
Cuidados paliativos	10(12,2%)	1(5,9%)	8(13,5%)	1(16,7%)
Exclusivos				
Seguimento do protocolo	78(95,1%)	17(100%)	55(93,2%)	6(100%)

N: amostra; cels/mm³: células por milímetro cúbico; rpm: incursões por minuto; SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*; SAPS 3 – *Simplified Acute Physiology Score 3*; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; PAO₂/FIO₂ – índice de oxigenação; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica, IRA dialítica: insuficiência renal aguda dialítica; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia; HD: hemodiálise; TQT: traqueostomia; PCR: parada cardiorrespiratória; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; O2: oxigenoterapia suplementar; VMNI: ventilação mecânica não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva. Valores incluem: média, DP, mediana, e percentil 25-75%. Nível de significância com p<0,05

Categorias de Assistência Ventilatória Mecânica

Inicialmente, à admissão na UTI, 6(7,3%) pacientes foram intubados e adaptados em VMI, 59 pacientes (72%) receberam VMNI e 17 (20,7%) pacientes utilizaram oxigenoterapia suplementar. A mortalidade na UTI foi mais elevada no grupo inicialmente submetido à intubação e VMI (83,3%) do que nos grupos VMNI inicial (49,2%) e oxigenoterapia (5,9%) (p<0,001), sendo a VMI a modalidade que teve maior associação ao óbito. Não houve diferença

na comparação entre os três grupos quanto à mortalidade hospitalar ($p=0,326$) e ambulatorial ($p=0,284$)(Tabela 3). Além disso, os valores médios de NT-pro BNP foram semelhantes entre os três subgrupos ($p= 0,711$). Dos 59 pacientes que receberam VMNI inicialmente, 30(50,8%) falharam a este suporte ventilatório e foram intubados: 23 pacientes (76,6%) falharam nas primeiras 12 horas, cinco pacientes (16,7%) entre 12 e 24 horas e dois pacientes (6,7%) após as 24 horas de admissão. Os pacientes que falharam na VMNI utilizaram vasopressores com maior frequência (90% vs 27,5%, $p<0,001$); o uso de vasopressores manteve-se independentemente associado à falha na VMNI em análise multivariada ($p<0,001$; OR:1,95, IC95%:1,61-2,36) ajustada para variáveis sepse a admissão, SOFA, proteína C reativa e frequência respiratória à admissão. Falha na VMNI associou-se com mortalidade na UTI ($p<0,001$, OR: 1,62, IC95%:0,49-0,77) e no hospital ($p=0,049$, OR:1,29, IC95%:0,61-0,99) após ajustada para uso de vasopressores, sepse a admissão lactato à admissão, índice de oxigenação (IO), e frequência respiratória (FR) à admissão. Da mesma forma, a mortalidade no hospital mostrou-se mais elevada entre pacientes que falharam ($p=0,049$, OR:1,29, IC95%:0,61-0,99)para lactato, IOe FR. A sobrevida em 12 meses foi mais elevada entre os pacientes que tiveram sucesso quando comparados aos que falharam na VMNI ($p<0,001$, OR: 1,32, IC95%: 0,74-0,98) após ajustada para IO e FR. No modelo de Cox para falha a VMNI, ajustada para as variáveis Apache II, lactato, IO e FR, a sobrevida no ambulatório associou-se a falha e forma significativa ($p=0,003$, OR: 3,0; IC95% 0,17-0,93)(Figura 4)

Tabela 2: Características apresentadas pelos pacientes submetidos à VMNI como primeira assistência ventilatória na UTI, estratificadas de acordo com a resposta a esse método (sucesso ou falha a VMNI)

Características (N=59)	Falha na VMNI (N=30)	Sucesso na VMNI (N=29)	P
Idade (anos)	50,2 (±16,7)	53,4 (±17,4)	0,48
Gênero	17(56,7%)	14(48,3%)	0,51
Lactato	1,4(1,1-3,7)	1,4 (1,1-2,2)	0,63
PaO ₂ à inclusão	86,1 (73,7-115,9)	80,2 (74,2-109)	0,57
IO à inclusão	266,5(222,8-336,3)	275(243,5-335)	0,77
SatO ₂	90(86,5-95)	92(90-96,5)	0,11
Leucócitos totais (cels/mm ³)	1020(150-4233)	1794(650-9210)	0,07
PCR	261,6(128,5-361,6)	169,3(99,5-251,7)	0,09
FR (rpm)	34(29-39)	29(27,5-34)	0,042
APACHE II	21(17-27)	21(17,5-24)	0,53
SAPS 3	64,5 (53,7-71,2)	63 (55-71)	0,85
SOFA a admissão	7,0 (5,0 - 8,2)	5,0 (3,5–7,0)	0,007
Uso de vasopressor	27(90%)	8(27,6%)	<0,001
Uso de ATB	28(93,3%)	25(86,2%)	0,36
Uso de ATF	24(80 %)	22(75,9%)	0,70
Uso de corticóides	10(33,3%)	13(44,9%)	0,36
NTproBNP	3255(1055-13727)	4650(1440-11905)	0,516
Comorbidades			
DPOC	4(13,3%)	2(6,9%)	0,42
IC	3(10%)	7(24,1%)	0,14
Dados de seguimento			
HD	3(10%)	2(6,9%)	0,66
QT	17(56,7%)	12(40%)	0,24
Cuidados paliativos exclusivos	2(6,7%)	6(20,7%)	0,11

ATB: antibiótico; ATF: antifúngico; NTpro BNP: biomarcador; VMNI: ventilação mecânica não invasiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: insuficiência cardíaca congestiva, PaO₂: Pressão arterial de oxigênio; IO - índice de oxigenação; UTI - unidade de terapia intensiva; VMI: Ventilação mecânica invasiva; VMNI: ventilação mecânica não invasiva; SatO₂: Saturação de oxigênio; cels/mm³: células por milímetro cúbico; PCR: Proteína C-reativa; FR: Frequência respiratória (incursões por minuto); TQT: traqueostomia;; QT: quimioterapia; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II; SAPS 3 – *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*; HD: hemodiálise. Os valores incluem: média± desvio padrão, número com porcentagem e mediana percentil 25-75%. Valores com significância quando p<0,05.

Dos 29 pacientes que apresentaram melhora progressiva do quadro respiratório com a VMNI, 21(72,4%) receberam alta dessa unidade, e 14 pacientes (66,7%) receberam alta hospitalar. Dos 30 pacientes que falharam a VMNI, 22(73,3%) faleceram na unidade, e apenas um paciente(16,7%) recebeu alta hospitalar(Figura 3).

Tabela 3: Dados de desfechos de mortalidade geral durante a permanência na UTI, hospital e ambulatório considerando todos os pacientes incluídos no estudo

<i>Mortalidade UTI, n%</i>	82 pacientes (100%)*	<i>P</i>
Sobrevivente	46(54,8%)	<0,001
Óbito	36(44%)	
<i>Mortalidade Hospital, n%</i>	46 pacientes (100%)*	
Sobrevivente	32(69,6%)	0,326
Óbito	13(28,3%)	
<i>Mortalidade Ambulatório, n%</i>	33 pacientes (100%)	
Sobrevivente	22(66,7%)	0,284
Óbito	11(33,3%)	

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; Valores incluem: números totais, porcentagem, n(%) de pacientes; com *Valor de P com significância de 5%.**:1,2% de perda de seguimento na UTI e 2,1* de perda no hospital

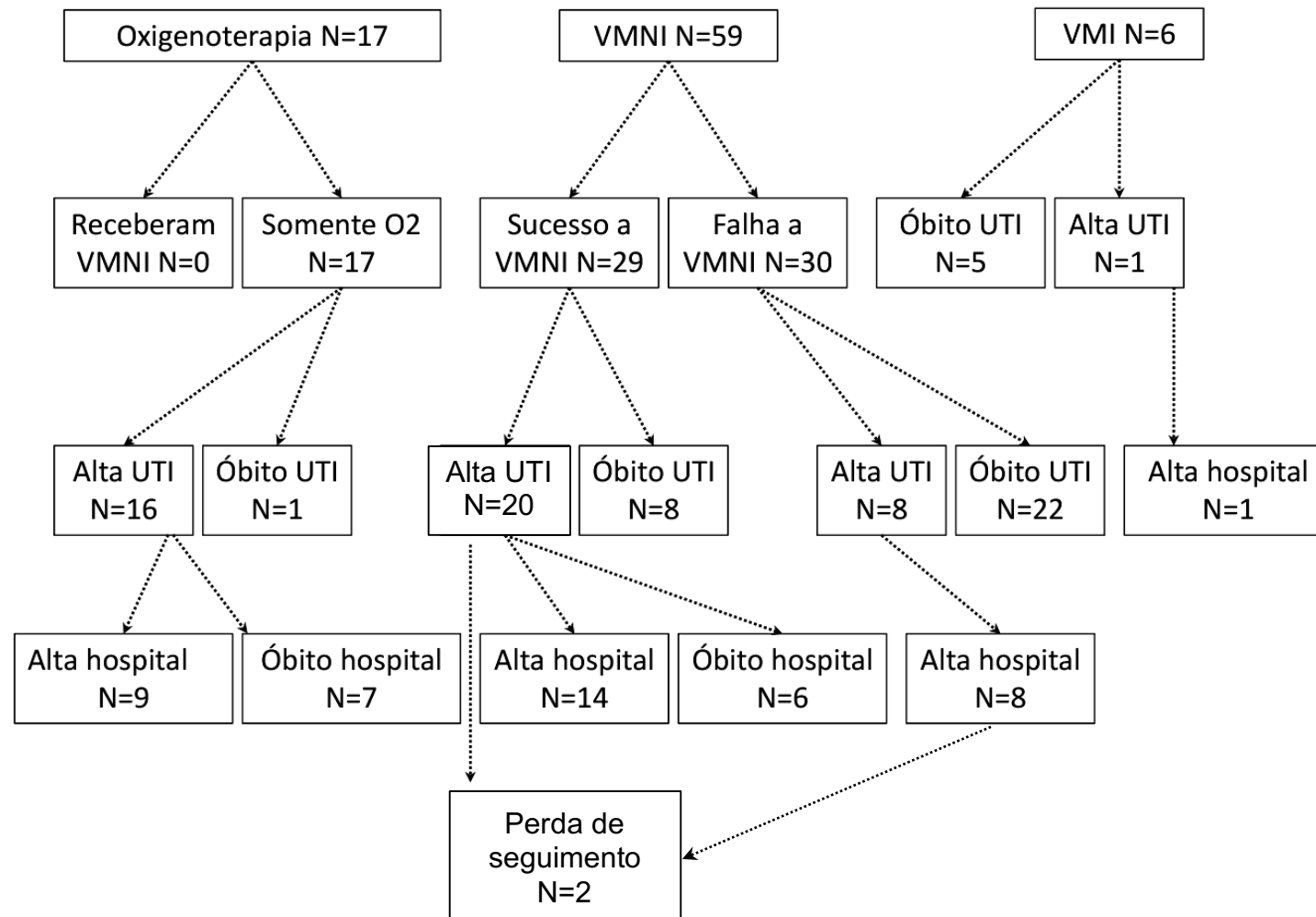


Figura 3: Fluxograma de desfecho na UTI e hospitalar dos grupos. VMNI: ventilação mecânica não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; categorias de assistência ventilatória. UTI: unidade de terapia intensiva; N: amostra

Sobrevida

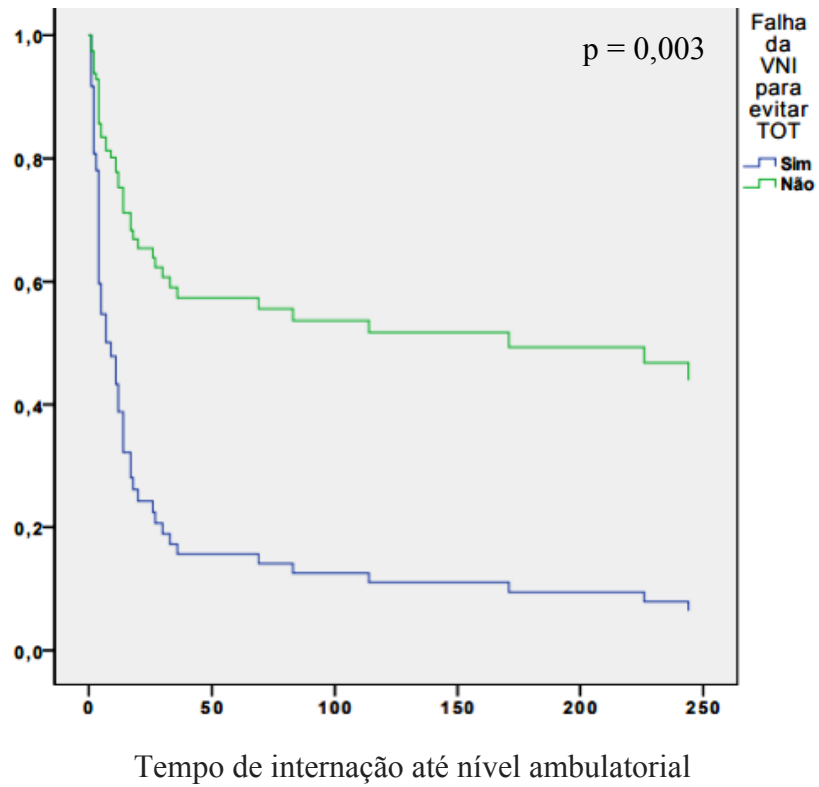


Figura 4: Modelo de Cox para falha a VMNI, ajustada para as variáveis Apache II, lactato, Índice de oxigenação (IO) e frequência respiratória (FR) (Odds Ratio: 3,0; Intervalo de confiança (IC) 95%: 0,17-0,93)

Discussão

Os principais resultados deste estudo, que avaliou a performance de um protocolo de assistência ventilatória mecânica em pacientes oncohematológicos, demonstraram que pacientes que falham à tentativa de VMNI apresentam maior mortalidade na UTI e no hospital, além de menor sobrevida no seguimento de um ano, quando comparados àqueles que têm sucesso nesta modalidade. Das características avaliadas à inclusão, apenas uso de vasopressores associou-se de forma independente à falha da VMNI. Por fim, aplicação do protocolo de assistência ventilatória em pacientes oncohematológicos associou-se à redução absoluta da frequência de falha na VMNI de 18%.

A mortalidade geral na UTI (44%) e no hospital (28,3%) observada no presente estudo assemelhou-se à observada em outros estudos com pacientes oncohematológicos admitidos em UTI, que gira em torno de 35-70% (Saillard *et al.*, 2014; Azoulay *et al.*, 2015). Contudo, foi menor do que a observada nos nossos controles históricos (47,8% e 73,2% respectivamente), {Barreto, 2015 #101} sugerindo um benefício do uso do protocolo sistematizado para prestação de assistência ventilatória a pacientes oncohematológicos com disfunção respiratória. Depuydt *et al.*, 2010 realizaram uma análise retrospectiva em um grupo de pacientes hematológicos com disfunção respiratória categorizando-os de acordo com a assistência ventilatória recebida à entrada na UTI. As taxas de mortalidade observadas 75%, 80% e 45% para os subgrupos que receberam VMNI, VMI e oxigenoterapia, respectivamente (Depuydt *et al.*, 2010).

Vários estudos publicados na literatura buscaram investigar os potenciais benefícios e os fatores associados à falha ou sucesso de VMNI em pacientes imunossuprimidos (Saillard *et al.*, 2014; Bouteloup *et al.*, 2017; Neuschwander *et al.*, 2017) e mais especificamente em pacientes portadores de neoplasias hematológicas (Soares *et al.*, 2010; Turkoglu *et al.*, 2013; Azoulay *et al.*, 2014). Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013 analisaram retrospectivamente bancos de dados de unidades de cuidados intensivos e observaram dados semelhantes aos do presente trabalho, tais como elevada taxa de complicações e mortalidade na UTI e hospitalar, e maior duração a VMI nos que falharam a VMNI em relação aos que receberam VMI inicial (Belenguer-Muncharaz *et al.*, 2013). Grgic Medic *et al.*, 2015 avaliaram prospectivamente uma população de pacientes hematológicos - 70% deles tinham neoplasias e observaram que 60% dos pacientes foram submetidos a algum tipo de assistência ventilatória mecânica. Nesse estudo e na série de

Namendys-Silva et al, 2013 o uso de aminas e a necessidade de VMI foram associados a mortalidade na UTI (Namendys-Silva et al., 2013; Grgic Medic et al., 2015). Neuschwander A et al 2017, utilizando-se de dados coletados retrospectivamente, em pacientes com doenças hematológicas e SDRA submetidos à VMI, observaram falha na VMNI superior a 70% e mortalidade hospitalar superior a 60%; concluindo que a falha correlacionou-se diretamente com a gravidade do comprometimento pulmonar da SDRA, e da mortalidade hospitalar (Neuschwander et al., 2017). Cornish, M et al 2016, igualmente encontraram altas taxas de mortalidade na UTI (45,6%) com aumento do tempo de internação (74,3% em um ano) proporcional a mortalidade, e tendo a duração de ventilação mecânica e uso de aminas como fatores de risco de morte (Cornish et al., 2016). No presente estudo, uso de vasopressores associou-se independentemente à falha na VMNI. Interessante notar que isso ocorreu mesmo com uso de vasopressores em doses baixas a moderadas, já que uso de noradrenalina em doses superiores a 0,25 µg/Kg/min foi considerado critério de exclusão para uso de VMNI neste estudo.

Nos últimos anos, devido a transferência precoce para a UTI e ao uso de medidas não invasivas iniciadas em condições respiratórias subagudas, a sobrevida de pacientes com neoplasias hematológicas tem melhorado. Entretanto, a necessidade de intubação e de VMI permanece como um fator de mau prognóstico nesses pacientes; assim como observado no presente estudo (Antonelli et al., 2007; Azoulay et al., 2014). É fundamental traçar critérios de indicação ao uso da VMNI e buscar compreender quais os fatores que predizem a falha desse suporte ventilatório. (Hilbert et al., 2001)

Pelas recomendações atuais da *American Thoracic Society*, 2017, a instituição da VMNI precoce para pacientes imunocomprometidos com IRpA aparece com grau moderado de evidência já que os possíveis efeitos desejáveis esperados da VMNI em pacientes imunocomprometidos com IRpA superam consequências indesejáveis na maioria dos casos. (Rochwerg et al., 2017). Contrariamente a essa recomendação, e em desacordo com os nossos achados, Rathi K et al; 2017, comparando a VMNI vs VMI como terapias de escolha de entrada na UTI não observaram diferença na mortalidade com a intubação tardia ou precoce em pacientes que falharam a VMNI. (Rathi et al., 2017). De forma semelhante, Lemiale et al, comparando os efeitos da ventilação mecânica não invasiva e oxigenoterapia sobre a mortalidade de pacientes com neoplasias hematológicas, não observaram benefício na redução de mortalidade nem da taxa de intubação entre os grupos; provavelmente porque os indivíduos

apresentavam menor gravidade como condição basal(Harris, 2016). Em um estudo multicêntrico recentemente conduzido em UTIs da França, incluindo pacientes oncohematológicos, Del Sorbo et al encontraram resultados parecidos (Del Sorbo *et al.*, 2016). Além disso, nesse estudo, o uso da VMNI não foi suficiente para retardar ou evitar a intubação orotraqueal na população estudada.

No presente trabalho, dosamos o peptídeo natriurético pró BN-terminal (NT-pró BNP) - um marcador conhecido tanto para fins diagnósticos como prognósticos- que prediz mortalidade de origem cardíaca ou de disfunções respiratórias secundárias de etiologias desconhecidas na população em geral(Geng *et al.*, 2017). Na nossa população não houve diferença estatísticados níveis séricos de NT-pro BNP entre pacientes que falharam ou não na VMNI, nem comparando as três modalidades de suporte ventilatório inicial (VMI vs VMNI vs O₂). A nossa hipótese era a de o NT-pro BNP poderia identificar pacientes com excesso de líquido corporal e pulmonar, e que supostamente teriam melhor resposta na VMNI. Estudos demonstram que pacientes com quadro clínico de congestão pulmonar podem se beneficiar quando a VMNI for associada ao tratamento clínico convencional e seu efeito poderá ser potencializado dessa maneira(Bento *et al.*, 2014; Bündchen *et al.*, 2014)

A maior parte dos estudos que avaliaram pacientes oncohematológicos foram conduzidos com delineamento retrospectivo. No presente estudo, procedeu-se a coleta prospectiva de dados, durante a avaliação da performance de um protocolo de assistência ventilatória mecânica invasiva e não invasiva em pacientes oncohematológicos, e, baseando-nos na literatura e em estudo de coorte retrospectiva baseado na experiência prévia do serviço (Barreto *et al.*, 2015)o mesmo foi concebido de modo a melhorar a assistência prestada a estes doentes. Ataxa de falha no estudo retrospectivo foi de 68,4% e, com o protocolo proposto, a falha caiu para 50,8%, uma diferença absoluta de 18%. Ainda que abaixo da prevista no presente estudo (40%), a redução observada sugere um potencial benefício do uso de um protocolo sistematizado para identificação dos melhores candidatos à VMNI entre pacientes oncohematológicos com disfunção respiratória. Dentre as adequações previstas para o presente protocolo destaca-se a indicação mais criteriosa de VMNI para pacientes hipotensos, em uso de vasopressores.

Outro aspecto relevante do presente estudo foi a avaliação de mortalidade no longo prazo. Apesar de faltarem trabalhos que avaliem mortalidade tardia desses doentes, alguns estudos trazem informações interessantes, tais como o de Richards et al,2016, que avaliaram

desfechos relacionados a taxa de sobrevivência após seis meses de internação em UTI, e observaram que necessidade de VMI e falha na VMNI, gravidade da doença hematológica de base e transplante de medula recente foram independentemente associados a pior prognóstico nessa população (Richards *et al.*, 2016).

Diante do exposto, percebe-se que existe muita controvérsia acerca do papel da VMNI em pacientes oncohematológicos com insuficiência respiratória aguda. A VMNI parece ser útil em casos selecionados, com potencial impacto positivo na morbidade e na mortalidade desses pacientes. Contudo, ainda que a literatura aponte algumas características preditoras de sucesso ou falha da VMNI, a identificação dos pacientes melhores candidatos a receberem essa modalidade de assistência ventilatória segue por ser mais bem definida.

7. Limitações do Estudo

Este estudo apresenta algumas limitações, que devem ser consideradas. O tamanho amostral previsto para testar o desempenho do protocolo testado não foi atingido, o que limita o poder de inferência dos nossos resultados. A realização do estudo em centro único também foi outro fator que limita a generalização dos resultados. Por fim, não foi possível incluir neste estudo um grupo controle de pacientes oncohematológicos com disfunção respiratória aguda no qual o protocolo de assistência ventilatória não tivesse sido aplicado. Ao invés disso, as comparações foram feitas com controles históricos da instituição e com dados da literatura. Isso limita a nossa capacidade de afirmar que o protocolo aqui proposto é realmente benéfico para os pacientes.

8. Conclusão

O uso de um protocolo sistematizado de assistência ventilatória em pacientes oncohematológicos com disfunção respiratória admitidos em UTI reduziu a frequência de falha em VMNI de 68,4% para 50%. Uso de vasopressores associou-se independentemente à falha na VMNI. Os pacientes que falharam na VMNI tiveram pior prognóstico do que aqueles com uma experiência bem-sucedida com este modo. A identificação de bons candidatos para a VMNI entre pacientes oncohematológicos pode ser útil para melhor aproveitamento dessa ferramenta em casos de disfunção respiratória nessa população de pacientes.

9. Referências

- ADDA, M. et al. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. **Crit Care Med**, v. 36, n. 10, p. 2766-72, Oct 2008. ISSN 1530-0293 (Electronic) 0090-3493 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18766110>>.
- ANTONELLI, M. et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. **Crit Care Med**, v. 35, n. 1, p. 18-25, Jan 2007. ISSN 0090-3493 (Print) 0090-3493 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133177>>.
- AZOULAY, E. et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. **Crit Care Med**, v. 29, n. 3, p. 519-25, Mar 2001. ISSN 0090-3493 (Print) 0090-3493 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11373414>>.
- AZOULAY, E. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. **Intensive Care Med**, v. 40, n. 8, p. 1106-14, Aug 2014. ISSN 1432-1238 (Electronic) 0342-4642 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24898895>>.
- AZOULAY, E. et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 22, p. 2810-8, Aug 01 2013. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23752112>>.
- AZOULAY, E. et al. Managing critically Ill hematology patients: Time to think differently. **Blood Rev**, v. 29, n. 6, p. 359-67, Nov 2015. ISSN 1532-1681 (Electronic) 0268-960X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25998991>>.
- AZOULAY, E. et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 83, n. 6, p. 360-70, Nov 2004. ISSN 0025-7974 (Print) 0025-7974 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15525848>>.
- BALLATORI, E.; ROILA, F. Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. **Health Qual Life Outcomes**, v. 1, p. 46, Sep 17 2003. ISSN 1477-7525 (Electronic) 1477-7525 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14521717>>.
- BARBAS, C. S. et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 26, n. 2, p. 89-121, Apr-Jun 2014. ISSN 1982-4335 (Electronic) 0103-507X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028944>>.
- BARBAS, C. S. et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 26, n. 3, p. 215-39, Jul-Sep 2014. ISSN 1982-4335 (Electronic) 0103-507X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25295817>>.

BARRETO, L. M. et al. Main characteristics observed in patients with hematologic diseases admitted to an intensive care unit of a Brazilian university hospital. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 27, n. 3, p. 212-9, Jul-Sep 2015. ISSN 1982-4335 (Electronic) 0103-507X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26331970>>.

BELENGUER-MUNCHARAZ, A. et al. [Ten-year evolution of mechanical ventilation in acute respiratory failure in the hematological patient admitted to the intensive care unit]. **Med Intensiva**, v. 37, n. 7, p. 452-60, Oct 2013. ISSN 1578-6749 (Electronic) 0210-5691 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890541>>.

BENOIT, D. D.; DEPUYDT, P. O. Non-invasive ventilation in patients with hematological malignancies: the saga continues, but where is the finale? **Intensive Care Med**, v. 36, n. 10, p. 1633-5, Oct 2010. ISSN 1432-1238 (Electronic) 0342-4642 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607515>>.

BENTO, A. M. et al. Hemodynamic Effects of Noninvasive Ventilation in Patients with Venocapillary Pulmonary Hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, p. 410-417, 2014. ISSN 0066-782X. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2014002300008&nrm=iso>.

BIRD, G. T. et al. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. **Br J Anaesth**, v. 108, n. 3, p. 452-9, Mar 2012. ISSN 1471-6771 (Electronic) 0007-0912 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298243>>.

BOUTELOUP, M. et al. Outcomes in adult critically ill cancer patients with and without neutropenia: a systematic review and meta-analysis of the Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hematologie (GRRR-OH). **Oncotarget**, v. 8, n. 1, p. 1860-1870, Jan 03 2017. ISSN 1949-2553 (Electronic) 1949-2553 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27661125>>.

BÜNDCHEN, D. C. et al. Noninvasive ventilation and exercise tolerance in heart failure: A systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 18, p. 385-394, 2014. ISSN 1413-3555. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552014000500385&nrm=iso>.

CARVALHO, C. R. R. D.; TOUFEN JUNIOR, C.; FRANCA, S. A. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, p. 54-70, 2007. ISSN 1806-3713. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000800002&nrm=iso>.

CORNISH, M.; BUTLER, M. B.; GREEN, R. S. Predictors of Poor Outcomes in Critically Ill Adults with Hematologic Malignancy. **Can Respir J**, v. 2016, p. 9431385, 2016. ISSN 1916-7245 (Electronic) 1198-2241 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27445571>>.

CORREA, T. D. et al. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. **BMC Pulm Med**, v. 15, p. 144, Nov 11 2015. ISSN 1471-2466 (Electronic)
1471-2466 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559350>>.

DEL SORBO, L. et al. Non-invasive ventilation in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure. **J Thorac Dis**, v. 8, n. 3, p. E208-16, Mar 2016. ISSN 2072-1439 (Print)
2072-1439 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076972>>.

DEPUYDT, P. O. et al. The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. **J Crit Care**, v. 25, n. 1, p. 30-6, Mar 2010. ISSN 1557-8615 (Electronic)
0883-9441 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682849>>.

DEPUYDT, P. O. et al. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. **Chest**, v. 126, n. 4, p. 1299-306, Oct 2004. ISSN 0012-3692 (Print)
0012-3692 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486396>>.

DRINKER, P.; SHAW, L. A. AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION: I. A Design for Adults and Children. **J Clin Invest**, v. 7, n. 2, p. 229-47, Jun 1929. ISSN 0021-9738 (Print)
0021-9738 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16693859>>.

EVANS, T. W. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. **Intensive Care Med**, v. 27, n. 1, p. 166-78, Jan 2001. ISSN 0342-4642 (Print)
0342-4642 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11280630>>.

FERRER, M. et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 168, n. 12, p. 1438-44, Dec 15 2003. ISSN 1073-449X (Print)
1073-449X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14500259>>.

FLOWERS, C. R. et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 6, p. 794-810, Feb 20 2013. ISSN 1527-7755 (Electronic)
0732-183X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319691>>.

FRANÇA, J. L. V., A. C. . Manual para normalização de publicações técnico- científicas., 2008.

FREIFELD, A. G. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. **Clin Infect Dis**, v. 52, n. 4, p. e56-93, Feb 15 2011. ISSN 1537-6591 (Electronic) 1058-4838 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258094>>.

GENG, Z. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: A meta-analysis. **Sci Rep**, v. 7, p. 41504, Jan 30 2017. ISSN 2045-2322 (Electronic) 2045-2322 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28134294>>.

GRGIC MEDIC, M.; GORNIK, I.; GASPAROVIC, V. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit--Outcomes and prognostic factors. **Hematology**, v. 20, n. 5, p. 247-53, Jun 2015. ISSN 1607-8454 (Electronic) 1024-5332 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310461>>.

GRISTINA, G. R. et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. **Crit Care Med**, v. 39, n. 10, p. 2232-9, Oct 2011. ISSN 1530-0293 (Electronic) 0090-3493 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21666446>>.

HAMPSHIRE, P. A. et al. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. **Crit Care**, v. 13, n. 4, p. R137, 2009. ISSN 1466-609X (Electronic) 1364-8535 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706163>>.

HANAHAN, D. Rethinking the war on cancer. **Lancet**, v. 383, n. 9916, p. 558-63, Feb 08 2014. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351321>>.

HARRIS, A. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure. **Journal of Emergency Medicine**, v. 50, n. 2, p. 368-369, 2016. ISSN 0736-4679. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.12.017>>. Acesso em: 2018/07/17.

HILBERT, G. et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. **N Engl J Med**, v. 344, n. 7, p. 481-7, Feb 15 2001. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172189>>.

INCA, I. N. D. C. Leucemia e ações de enfermagem para o controle do câncer. 2008-2010. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>.

J., O. D. Two cases of croup treated by tubage of the glottis. **New York Medical Journal** v. 42, p. 605, 1885.

KNAUS, W. A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med**, v. 13, n. 10, p. 818-29, Oct 1985. ISSN 0090-3493 (Print)

0090-3493 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>>.

KROSCHINSKY, F. et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. **Intensive Care Med**, v. 28, n. 9, p. 1294-300, Sep 2002. ISSN 0342-4642 (Print)

0342-4642 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209280>>.

MCLACHLAN, G. Sir Ivan Magill KCVO, DSc, MB, BCh, BAO, FRCS, FFARCS (Hon), FFARCSI (Hon), DA, (1888-1986). **Ulster Med J**, v. 77, n. 3, p. 146-52, Sep 2008. ISSN 0041-6193 (Print)

0041-6193 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18956794>>.

MEHTA, S.; HILL, N. S. Noninvasive ventilation. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 163, n. 2, p. 540-77, Feb 2001. ISSN 1073-449X (Print)

1073-449X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11179136>>.

METNITZ, P. G. et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. **Intensive Care Med**, v. 31, n. 10, p. 1336-44, Oct 2005. ISSN 0342-4642 (Print)

0342-4642 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132893>>.

MOLINA, R. et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. **Crit Care**, v. 16, n. 4, p. R133, Jul 24 2012. ISSN 1466-609X (Electronic)

1364-8535 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22827955>>.

MOREIRA, M. F.; SILVEIRA, S. C.; BASSINI, S. R. F. Principais causas da insuficiência respiratória aguda em unidade de terapia intensiva de um hospital público da Zona Leste de São Paulo. **Arq Med ABC** v. 32(Supl. 2), p. 8-12, 2007.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Med**, v. 31, n. 10, p. 1345-55, Oct 2005. ISSN 0342-4642 (Print)

0342-4642 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132892>>.

NAMENDYS-SILVA, S. A. et al. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. **Ann Hematol**, v. 92, n. 5, p. 699-705, May 2013. ISSN 1432-0584 (Electronic)

0939-5555 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328791>>.

NEUSCHWANDER, A. et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: Trends in use and outcome. **J Crit Care**, v. 38, p. 295-299, Apr 2017. ISSN 1557-8615 (Electronic)

0883-9441 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28038339>>.

NICOLINI, A. et al. The use of non-invasive ventilation in very old patients with hypercapnic acute respiratory failure because of COPD exacerbation. **Int J Clin Pract**, v. 68, n. 12, p. 1523-9, Dec 2014. ISSN 1742-1241 (Electronic)

1368-5031 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283150>>.

PENE, F. et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 4, p. 643-9, Feb 01 2006. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380411>>.

PHUA, J. et al. Noninvasive and invasive ventilation in acute respiratory failure associated with bronchiectasis. **Intensive Care Med**, v. 36, n. 4, p. 638-47, Apr 2010. ISSN 1432-1238 (Electronic) 0342-4642 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20052456>>.

PINHEIRO, B. V.; PINHEIRO, G. S. M.; MENDES, M. M. P. R.-. Entendendo melhor a insuficiência respiratória aguda. **Pulmão RJ**, v. 24, n. 3, p. 3-8, 2015. ISSN 1415-4315.

RATHI, N. K. et al. Noninvasive positive pressure ventilation vs invasive mechanical ventilation as first-line therapy for acute hypoxemic respiratory failure in cancer patients. **J Crit Care**, v. 39, p. 56-61, Jun 2017. ISSN 1557-8615 (Electronic) 0883-9441 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213266>>.

RICHARDS, S. et al. Determinants of 6-month survival of critically ill patients with an active hematologic malignancy. **J Crit Care**, v. 36, p. 252-258, Dec 2016. ISSN 1557-8615 (Electronic) 0883-9441 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637467>>.

ROCHWERG, B. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 2, 2017. Disponível em: <<http://erj.ersjournals.com/content/erj/50/2/1602426.full.pdf>>.

SAILLARD, C. et al. Mechanical ventilation in cancer patients. **Minerva Anesthesiol**, v. 80, n. 6, p. 712-25, Jun 2014. ISSN 1827-1596 (Electronic) 0375-9393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280820>>.

SARMENTO, G. T. V. Histórico da ventilação mecânica. . In: (Ed.). In: **Sarmento, G. T. V. Fisioterapia Respiratória no paciente crítico. Rotinas Clínicas.**, v.2, 2007. p.31-33.

SCHETTINO, G. P. P. et al. Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, p. 92-105, 2007. ISSN 1806-3713. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000800004&nrm=iso>.

SCHMATZ, A. I. et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 11, p. 1445-51, Apr 10 2011. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383289>>.

SHAW, L. A.; DRINKER, P. AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION: II. A Design for Small Children and Infants with an Appliance for the Administration of Oxygen and Carbon Dioxide. **J Clin Invest**, v. 8, n. 1, p. 33-46, Dec 1929. ISSN 0021-9738 (Print)

0021-9738 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16693884>>.

SILVA, R. M. D. et al. Adaptation to different noninvasive ventilation masks in critically ill patients. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, p. 469-475, 2013. ISSN 1806-3713. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132013000400469&nrm=iso>.

SOARES, M.; SALLUH, J. I.; AZOULAY, E. Noninvasive ventilation in patients with malignancies and hypoxemic acute respiratory failure: a still pending question. **J Crit Care**, v. 25, n. 1, p. 37-8, Mar 2010. ISSN 1557-8615 (Electronic) 0883-9441 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577417>>.

SOARES, M. et al. Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for >24 hrs. **Crit Care Med**, v. 33, n. 3, p. 520-6, Mar 2005. ISSN 0090-3493 (Print) 0090-3493 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753742>>.

TACCONE, F. S. et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. **Crit Care**, v. 13, n. 1, p. R15, 2009. ISSN 1466-609X (Electronic) 1364-8535 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200368>>.

TORRES, V. B. L.; SOARES, M. Pacientes com neoplasias hematológicas internados nas unidades de terapia intensiva: novos desafios para o intensivista. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 27, p. 193-195, 2015. ISSN 0103-507X. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2015000300193&nrm=iso>.

TURKOGLU, M. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with hematological malignancies. **Hematology**, v. 18, n. 3, p. 123-30, May 2013. ISSN 1607-8454 (Electronic) 1024-5332 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321772>>.

VARDIMAN, J. W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. **Chem Biol Interact**, v. 184, n. 1-2, p. 16-20, Mar 19 2010. ISSN 1872-7786 (Electronic) 0009-2797 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19857474>>.

VINCENT, J. L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Med**, v. 22, n. 7, p. 707-10, Jul 1996. ISSN 0342-4642 (Print) 0342-4642 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>>.

WATERS, T. M. et al. Use of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification, codes to identify inpatient fall-related injuries. **J Am Geriatr Soc**, v. 61, n. 12, p. 2186-91, Dec 2013. ISSN 1532-5415 (Electronic) 0002-8614 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329820>>.

10. Apêndices

TRIAGEM

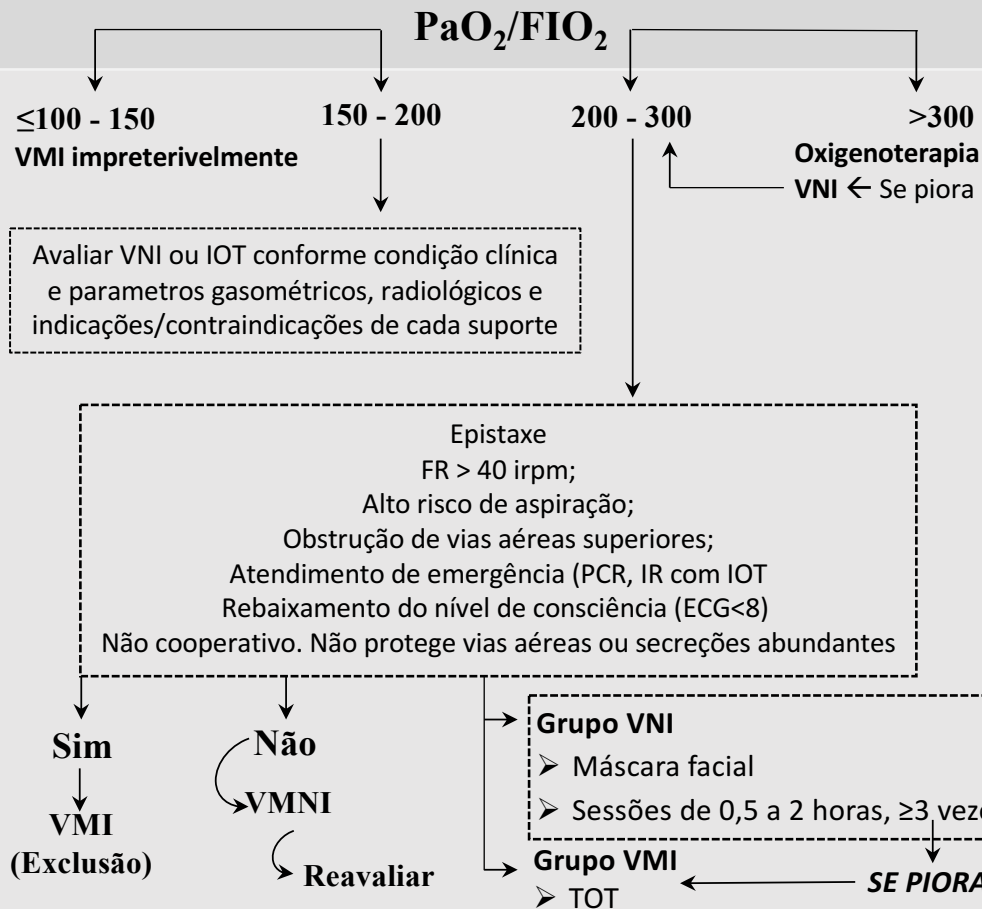
Pacientes hematológicos com disfunção respiratória aguda (< 48h)

Critérios de Inclusão:

- Pacientes Hematológicos
- IO < 300
- FR > 32irpm
- SatO₂ < 94% em ar ambiente

Critérios de Exclusão:

- Cuidados paliativos
- Moribundo (óbito próximas 24h)



Hospital das Clínicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Projeto de Pesquisa

Protocolo de assistência ventilatória mecânica invasiva e não invasiva em pacientes com neoplasias hematológicas e suspeita de infecção pulmonar

Contatos:

Vandack Nobre - 998310004

Lídia Barreto - 998163550

COEP-UFMG - 34094592



PROTOCOLOS DE ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA MECÂNICA INVASIVA E NÃO INVASIVA EM PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS E SUSPEITA DE INFECÇÃO PULMONAR

FACULDADE DE MEDICINA - DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ORIENTADOR: PROFESSOR DR. VANDACK ALENCAR NOBRE JR.

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: LÍDIA MIRANDA BARRETO MOURÃO

CAROS COLEGAS

Será iniciado o projeto de pesquisa acima visando comparar protocolos de assistência ventilatória invasiva e não invasiva, em pacientes com doenças hematológicas portadores de insuficiência respiratória admitidos no CTI adulto do HC-UFMG.

Contamos com a participação e colaboração de todos neste processo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Disfunção respiratória iniciada nas últimas 48h
- Índice de oxigenação ($\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2$) < 300 mmHg
- $\text{FR} > 32$ irpm
- $\text{SatO}_2 < 94\%$
- Em ar ambiente
- Indicação de internação em CTI.

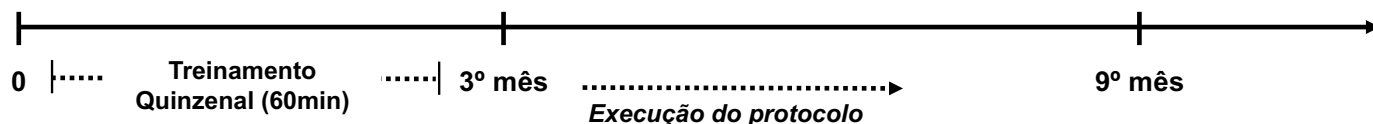
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes sob cuidados paliativos
- Moribundo (óbito previsto para as próximas 24h)
- Diagnósticos primários não hematológicos

PROGRAMA DE TREINAMENTO DAS EQUIPES ATÉ EXECUÇÃO DOS PROTOCOLOS

Apresentação do Protocolo de Atendimento aos Pacientes com neoplasias hematológicas

Início do feedback semestral:
Exposição dos dados coletados
Reforço dos protocolos



Distribuição de cartazes, panfletos nas unidades de terapia intensiva e enfermarias sobre o protocolo de atendimento aos paciente com neoplasias hematológicas

CONTATOS: LÍDIA BARRETO - 98163550 / VANDACK NOBRE - 98310004

Apêndice 2: Tabela: Análise estatística bivariada e multivariada considerando os desfechos falha a VMNI, mortalidade na UTI, hospitalar e ambulatorial e tempo de internação na UTI e no ambulatório

Variáveis	Falha a VMNI	Desfecho UTI	Desfecho hospitalar	Desfecho ambulatório	Dias de UTI	Dias de ambulatório
<i>Categóricas</i>						
Sexo	0,366	0,887	0,799	0,324	0,688	0,502
Uso de vasopressores	<0,001	0,011	0,372	0,374	0,329	0,131
Sepse a admissão	0,004	0,033	0,965	0,735	0,371	0,471
Falha a VMNI	-	<0,001	0,049	0,015	0,058	0,002
<i>Numéricas</i>						
Apache II	0,532	0,303	0,697	0,706	0,058	0,191
Saps 3	0,854	0,650	0,544	0,404	0,298	0,344
SOFA	0,007	0,365	0,882	0,724	0,807	0,418
Lactato	0,797	0,144	0,162	0,284	<0,001	0,003
PCR	0,090	0,560	0,793	0,741	0,994	0,698
IO	0,775	0,190	0,130	0,157	0,127	0,048
FR	0,042	0,112	0,105	0,072	0,132	0,150
Idade	0,529	0,288	0,732	0,495	0,540	0,483
Modelo Final	<0,001	<0,001	0,042	<0,001	<0,001	0,003

(p<0,05*)	(uso de vasopressores: OR: 1,95)	(falha a VMNI: OR: 1,62)	(falha a VMNI: OR:1,28)	(falha a VMNI: OR:1,32)	(lactato: OR:1,3)	(lactato: OR:1,2 IO : OR:1,1 Falha a VMNI: OR:3)
---------------------	---	-------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------	---

P: valores de significância estatística; inicialmente <0,25 na análise bivariada e <0,05 na análise multivariada (modelo final); Odds ratio(OR)
 VMNI: ventilação mecânica não invasiva; UTI: unidade de terapia intensiva; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease
 Classification System II; SAPS 3 – *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*; PCR: proteína C reativa;
 IO: índice de oxigenação; FR: frequência respiratória; X²: teste de qui-quadrado; MW: teste de Mann-Whitney.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Protocolo de Assistência Ventilatória Mecânica Invasiva e não Invasiva em pacientes com neoplasias hematológicas e suspeita de infecção pulmonar

Pesquisador: Vandack Alencar Nobre Jr

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 37297314.5.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 860.414

Data da Relatoria: 04/11/2014

Apresentação do Projeto:

A insuficiência respiratória aguda (IrpA) é um comprometimento grave nas trocas gasosas, e em pacientes com neoplasias hematológicas, associa-se a altos índices de morbi-mortalidade. A instituição precoce do suporte ventilatório não invasivo (VMNI) parece concorrer para redução de mortalidade. Em contrapartida, a sua má indicação associa-se a pior prognóstico. No entanto, não estão claros os fatores relacionados à falência da VMNI nesses pacientes, ou seja, quando a indicação de suporte invasivo (VMI) não deve ser protelada.

Trata-se de um estudo quasi-experimental, em que dois períodos serão comparados: 1. Período pré-instituição de protocolo de assistência ventilatória em pacientes com neoplasias hematológicas portadores de IrpA. Corresponde aos dados obtidos em um levantamento retrospectivo realizado no banco de dados (Epimedmonitor.com) preenchido prospectivamente, entre Setembro/2011 e Janeiro/2014. As principais características demográficas e clínicas desses pacientes foram coletadas, quais sejam: sexo e idade; diagnóstico hematológico; escores de gravidade: SAPS III, APACHE III e SOFA; presença de comorbidades; uso de antifúngico ou antibiótico na admissão; contagem de leucócitos, frequência respiratória e gasometria arterial na admissão; evolução da ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva); hemodiálise, uso de aminas, evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), limitação de esforço

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

terapêutico, quimioterapia no CTI, desmame da ventilação mecânica; duração da VMI, duração da internação na terapia intensiva; condição de alta (sobrevivente vs óbito). 2. Período pós-instituição do protocolo. Os mesmos dados serão coletados de forma prospectiva.

Este projeto será conduzido no Centro de Terapia Intensiva (CTI Adulto) do Hospital das Clínicas da UFMG. Todo paciente adulto (idade acima de 18 anos), portador de neoplasia hematológica que for admitido no CTI, com suspeita de infecção pulmonar e IrpA será avaliado acerca da sua elegibilidade para o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a performance de um protocolo para o atendimento de pacientes com neoplasias hematológicas com suspeita de infecção pulmonar e com IrpA, admitidos em Centro de Terapia Intensiva no HC/UFMG. Adicionalmente, comparar a eficácia da VMNI vs. a da VMI em um subgrupo desses pacientes.

Objetivo Secundário:

- a. Avaliar a frequência de falha da VMNI e de crossover para o grupo VMI
- b. escrever os preditores de falência da VMNI.
- c. Avaliar a adesão ao protocolo de atendimento proposto para o suporte ventilatório dos sujeitos incluídos no estudo;
- d. Descrever a evolução clínica dos pacientes estudados (óbito vs. sobrevivência), avaliando a sua associação com características relacionadas aos pacientes e ao tipo de suporte ventilatório instituído;
- e. Comparar os resultados obtidos neste estudo com os observados em uma coorte histórica proveniente do mesmo serviço.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os sujeitos seguirão o fluxo de atendimento e as rotinas clínicas usuais da Unidade, e não haverá nenhum procedimento específico para o estudo. O HC-UFMG dispõe de toda a infraestrutura para o atendimento de pacientes graves, internados em CTI.

Benefícios:

Encontrar a estratégia ventilatória ideal de pacientes portadores de neoplasias hematológicas em

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coop@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 860.414

insuficiência respiratória, e, deste modo, diminuir o tempo de internação, melhor adequação no tratamento terapêutico, diminuição de custos e melhoria no prognóstico, sobrevida e qualidade de vida destes pacientes. Vale ressaltar que a equipe de pesquisa não pode garantir se haverá benefício direto para você. O benefício é esperado, sobretudo, para os futuros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante no âmbito da Terapia Intensiva e Oncologia. O projeto está bem delineado. Contém ampla revisão da literatura, com objetivos claros e método bem descrito. O cronograma de execução é compatível com a proposta da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram adequadamente apresentados:

- Projeto de pesquisa em anexo
- Folha de rosto assinada pelo Vice- Diretor da Faculdade de Medicina
- Parecer pela Câmara do Departamento de Clínica Médica
- Registro na DEPE
- Anuência da Unidade Funcional onde a pesquisa será desenvolvida
- TCLE: solicitou dispensa com justificativa

Recomendações:

Incluir TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa relevante no âmbito em que será desenvolvida. Entretanto, entende-se que o TCLE não deva ser dispensado. Ainda que os pacientes venham a seguir o fluxo de atendimento e as rotinas clínicas usuais da Unidade e que não haverá nenhum procedimento específico para o estudo, como justificado pelos autores, os pacientes, ao serem incluídos em uma pesquisa, passam a integrar um universo que está além da assistência pura e, portanto, há necessidade de fornecerem, ou não, o consentimento para tal finalidade.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coop@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 860.414

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com a Norma Operacional 01/2013, de 30 de setembro de 2013, o COEP aguarda a resposta até 30 (trinta) dias a partir da entrega deste parecer via Plataforma Brasil, para que o pesquisador atenda às pendências. Ao final deste prazo o projeto será arquivado. Solicita-se, ainda, que as respostas sejam enviadas de forma ordenada, conforme os itens das considerações deste parecer, indicando-se também a localização das possíveis alterações no protocolo, inclusive no TCLE.

BELO HORIZONTE, 06 de Novembro de 2014

Assinado por:
Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Protocolo de Assistência Ventilatória Mecânica Invasiva e não Invasiva em pacientes com neoplasias hematológicas e suspeita de infecção pulmonar

Pesquisador: Vandack Alencar Nobre Jr

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37297314.5.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 872.018

Data da Relatoria: 24/11/2014

Apresentação do Projeto:

A insuficiência respiratória aguda (IrpA) é um comprometimento grave nas trocas gasosas, e em pacientes com neoplasias hematológicas, associa-se a altos índices de morbi-mortalidade. A instituição precoce do suporte ventilatório não invasivo (VMNI) parece concorrer para redução de mortalidade. Em contrapartida, a sua má indicação associa-se a pior prognóstico. No entanto, não estão claros os fatores relacionados à falência da VMNI nesses pacientes, ou seja, quando a indicação de suporte invasivo (VMI) não deve ser protelada. Trata-se de um estudo quasi-experimental, em que dois períodos serão comparados: 1. Período préinstituição de protocolo de assistência ventilatória em pacientes com neoplasias hematológicas portadores de IrpA. Corresponde aos dados obtidos em um levantamento retrospectivo realizado no banco de dados (Epimedmonitor.com) preenchido prospectivamente, entre Setembro/2011 e Janeiro/2014. As principais características demográficas e clínicas desses pacientes foram coletadas, quais sejam: sexo e idade; diagnóstico hematológico; escores de gravidade: SAPS III, APACHE III e SOFA; presença de comorbidades; uso de antifúngico ou antibiótico na admissão; contagem de leucócitos, frequência respiratória e gasometria arterial na admissão; evolução da ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva); hemodiálise, uso de aminas, evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), limitação de esforço

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

terapêutico, quimioterapia no CTI, desmame da ventilação mecânica; duração da VMI, duração da internação na terapia intensiva; condição de alta (sobrevivente vs óbito). 2. Período pós-instituição do protocolo. Os mesmos dados serão coletados de forma prospectiva. O projeto será conduzido no Centro de Terapia Intensiva (CTI Adulto) do Hospital das Clínicas da UFMG. Todo paciente adulto (idade acima de 18 anos), portador de neoplasia hematológica que for admitido no CTI, com suspeita de infecção pulmonar e IrpA será avaliado acerca da sua elegibilidade para o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a performance de um protocolo para o atendimento de pacientes com neoplasias hematológicas com suspeita de infecção pulmonar e com IrpA, admitidos em Centro de Terapia Intensiva no HC/UFMG. Adicionalmente, comparar a eficácia da VMNI vs. a da VMI em um subgrupo desses pacientes.

Objetivo Secundário:

- a. Avaliar a frequência de falha da VMNI e de crossover para o grupo VMI
- b. escrever os preditores de falência da VMNI.
- c. Avaliar a adesão ao protocolo de atendimento proposto para o suporte ventilatório dos sujeitos incluídos no estudo;
- d. Descrever a evolução clínica dos pacientes estudados (óbito vs. sobrevivência), avaliando a sua associação com características relacionadas aos pacientes e ao tipo de suporte ventilatório instituído;
- e. Comparar os resultados obtidos neste estudo com os observados em uma coorte histórica proveniente do mesmo serviço.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os sujeitos seguirão o fluxo de atendimento e as rotinas clínicas usuais da Unidade, e não haverá nenhum procedimento específico para o estudo. O HC-UFMG dispõe de toda a infraestrutura para o atendimento de pacientes graves, internados em CTI.

Benefícios: Encontrar a estratégia ventilatória ideal de pacientes portadores de neoplasias hematológicas em insuficiência respiratória, e, deste modo, diminuir o tempo de internação, melhor adequação no tratamento terapêutico, diminuição de custos e melhoria no prognóstico, sobrevida e qualidade de vida destes pacientes. Vale ressaltar que a equipe de pesquisa não pode garantir se haverá benefício direto para você. O benefício é esperado, sobretudo, para os futuros pacientes.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 872.018

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante no âmbito da Terapia Intensiva e Oncologia. O projeto está bem delineado. Contém ampla revisão da literatura, com objetivos claros e método bem descrito. O cronograma de execução é compatível com a proposta da pesquisa.

A solicitação do COEP foi atendida: incluído o TCLE (pois o projeto será também prospectivo).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram adequadamente apresentados:

- Projeto de pesquisa em anexo
- Folha de rosto assinada pelo Vice- Diretor da Faculdade de Medicina
- Parecer pela Câmara do Departamento de Clínica Médica
- Registro na DEPE
- Anuência da Unidade Funcional onde a pesquisa será desenvolvida
- TCLE.

Recomendações:

Acrescentar no TCLE: "Você assinará duas vias iguais deste termo de consentimento: uma via ficará com você e a outra com a pesquisadora responsável".

Informar que "Não haverá nenhum tipo de gratificação financeira pela sua participação neste estudo e você não terá nenhum custo".

Sugere-se formatar melhor o título do TCLE para inclusão das outras adequações solicitadas.

De acordo com as instruções da CONEP e da Resolução 466/12, solicita-se o uso da palavra "participante" ao invés de "sujeito" no TCLE e quando da escrita de futuras publicações referentes aos projetos.

O COEP-UFMG confia que as modificações serão realizadas pelo renomado pesquisador (para que não haja nova diligência). Qualquer projeto de pesquisa pode ser submetido à checagem de condução pelo COEP. Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "Protocolo de Assistência Ventilatória Mecânica Invasiva e não Invasiva em pacientes com neoplasias hematológicas e suspeita de infecção pulmonar" do Pesquisador Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Jr.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 872.018

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 14 de Novembro de 2014

Assinado por:
Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA

Título: “Protocolos de Assistência ventilatória mecânica invasiva e nãoinvasiva em pacientes com neoplasias hematológicas e suspeita de infecção pulmonar”

Pesquisadores: Vandack Alencar Nobre Júnior (Responsável) / Lídia Miranda Barreto Mourão (Investigador)

Introdução: Antes de aceitar a sua participação nesta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda a explicação a seguir sobre os procedimentos propostos. Esta declaração esclarece o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos durante o estudo. Também estabelece o direito de desistir da sua participação no estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados da pesquisa.

Objetivo: Comparar protocolos de assistência ventilatória invasiva e não invasiva, cujos resultados nortearão acerca da estratégia ideal a ser utilizada em pacientes com doenças hematológicas portadores de insuficiência respiratória admitidos em CTI.

Resumo: A insuficiência respiratória é um comprometimento grave nas trocas gasosas entre os pulmões e o sangue. É um evento frequente em pacientes portadores de neoplasias hematológicas, estando associada a altos risco de morte. Na tentativa de melhorar a chance destes pacientes sobreviverem, o uso de suporte ventilatório não invasivo têm representado um avanço no tratamento, e o seu início precoce parece ajudar na redução da mortalidade. Em contrapartida, a sua má indicação, protelando a instituição de ventilação mecânica invasiva associa-se a maior risco. No entanto, não estão claros os fatores relacionados à chance dessa forma de ventilação (não invasiva) dar certo e ajudar estes pacientes. Esta pesquisa visa tentar esclarecer essas questões. **Riscos/Desconfortos:** Os sujeitos seguirão o fluxo de atendimento e as rotinas clínicas usuais da Unidade, e não haverá nenhum procedimento específico para o estudo. O HC-UFMG dispõe de toda a infraestrutura para o atendimento de pacientes graves, internados em CTI.

Benefícios: Encontrar a estratégia ventilatória ideal de pacientes portadores de neoplasias hematológicas em insuficiência respiratória, e, deste modo, diminuir o tempo de internação, melhor adequação no tratamento terapêutico, diminuição de custos e melhoria no prognóstico, sobrevida e qualidade de vida destes pacientes. Vale ressaltar que a equipe de pesquisa não pode garantir se haverá benefício direto para você. O benefício é esperado, sobretudo, para os futuros pacientes.

Confidencialidade: Os resultados serão mantidos em sigilo até onde é exigido pela lei. O Comitê e Ética em Pesquisa do HC/UFMG poderá verificá-los e ter acesso aos dados. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao concordar com a sua participação, você autoriza o pesquisador a coletar informações sobre o seu estado de saúde, informações de prontuários e exames realizados. Todos os dados obtidos serão utilizados exclusivamente com a finalidade de pesquisa.

Desligamento: Você poderá se afastar, a qualquer momento, sem prejuízo para o seu acompanhamento médico.

Novas descobertas: Todos os novos dados desta pesquisa poderão ser fornecidos a você, quando solicitados.

Contato com o pesquisador: (31) 9831-0004 (Dr. Vandack Nobre), (31) 98163550 (Lídia Miranda Barreto Mourão) ou Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG pelo telefone 3409-4592 ou no endereço Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005 - Campus Pampulha – Belo Horizonte- MG.

Termo de consentimento:

Eu _____ declaro que fui informado (a) a respeito da pesquisa “Protocolos de Assistência Ventilatória Mecânica Invasiva e Não Invasiva em Pacientes com Neoplasias Hematológicas e Suspeita de Infecção Pulmonar”, concordo com a minha participação no estudo e estou ciente que os possíveis riscos decorrentes da pesquisa fazem parte da rotina de exames e de diagnóstico utilizados no tratamento dos mesmos e que as informações obtidas são sigilosas e serão somente utilizadas para fins desta pesquisa.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Paciente ou responsável: _____

Investigador: _____



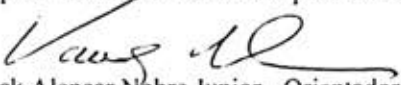
FOLHA DE APROVAÇÃO

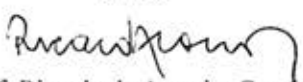
“Protocolo de Assistência Ventilatória Mecânica em pacientes com Neoplasias Oncohematológicas e Insuficiência Respiratória Aguda”

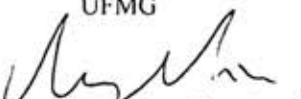
LÍDIA MIRANDA BARRETO MOURÃO

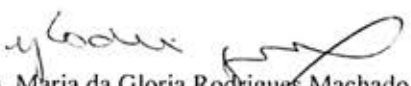
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

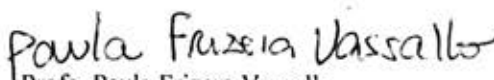
Aprovada em 28 de agosto de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Vandack Alencar Nobre Junior - Orientador
UFMG


Prof. Ricardo de Amorim Corrêa
UFMG


Prof. Ruy de Camargo Pires Neto
USP


Profa. Maria da Gloria Rodrigues Machado
Faculdades Ciências Médicas Minas Gerais


Profa. Paula Frizzera Vassallo
HC/UFMG

Belo Horizonte, 28 de agosto de 2018.