



**PROGRAMA**  
DE CIÊNCIAS  
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

PALOMA MOREIRA MARTINS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA A PEEP EM PACIENTES COM  
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 EM  
UMA COORTE RETROSPECTIVA MULTICÊNTRICA**

RIO DE JANEIRO

2023

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA  
Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e  
Informação – SBI – UNISUAM

616.2    Martins, Paloma Moreira.  
M386a    Avaliação da resposta a PEEP em pacientes com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 em uma coorte retrospectiva multicêntrica / Paloma Moreira Martins. – Rio de Janeiro, 2023.  
65 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Centro Universitário Augusto Motta, 2023.

1.COVID-19. 2. Síndrome respiratória aguda grave. 3. Recrutamento de indivíduos para a pesquisa. 4. Seleção de pacientes. I. Título.

CDD 22.ed.

PALOMA MOREIRA MARTINS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA A PEEP EM PACIENTES COM  
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 EM  
UMA COORTE RETROSPECTIVA MULTICÊNTRICA**

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-graduação em Ciências  
da Reabilitação, do Centro Universitário  
Augusto Motta, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação  
Funcional em Reabilitação.

Orientador: Luís Felipe Fonseca Reis.

Rio de Janeiro

2023

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**  
**CURSO DE MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**ATA DE EXAME DE DEFESA PARA O MESTRADO**

Relatamos que nesta data, no Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM, realizou-se o(a) **EXAME DE DEFESA PARA O MESTRADO** do(a) **Sr.(a) PALOMA MOREIRA MARTINS**, aluno(a) do **MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**, intitulado: **"Titulação da PEEP em pacientes com SDR: quais as repercussões na mecânica ventilatória?"**. Abaixo, consta o resultado da avaliação de cada membro da Banca Examinadora:

| Nome do Membro da Banca Examinadora (CPF)            | Sigla da Instituição | Resultado |
|------------------------------------------------------|----------------------|-----------|
| Prof. Dr. Luis Felipe da Fonseca Reis (077803337-60) | UNISUAM              | APROVADO  |
| Prof. Dr. Arthur de Sá Ferreira (080081817-29)       | UNISUAM              | APROVADO  |
| Prof. Dr. Marcos David Parada Godoy (003112387-26)   | UNISUAM              | APROVADO  |
| Prof. Dr. Bruno Curty Bergamini (051316946-63)       | UFJF                 | APROVADO  |

**Resultado que deverá constar da Ata:**

**A) Aprovado:** o candidato revisará o documento conforme a arguição da banca e apresentará a versão corrigida ao orientador(a) em até 30 dias. **B) Aprovado com revisão:** o candidato revisará o documento conforme a arguição da banca e apresentará a versão corrigida à banca em até 30 dias, em que novo exame será marcado. O não cumprimento do prazo previsto implicará na anulação do exame. **C) Reprovado.**

**Observação:** Nos casos **A** e **B**, será considerada a conclusão do curso quando da entrega na secretaria após a correção da banca, em formato previsto no Regulamento do Programa.

**Parecer da banca examinadora:** APROVADA

Rio de Janeiro

Documento assinado digitalmente  
 **LUIS FELIPE DA FONSECA REIS**  
 Data: 17/10/2023 17:32:09-0300  
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador(a)

Documento assinado digitalmente  
 **MARCOS DAVID PARADA GODOY**  
 Data: 17/10/2023 17:52:21-0300  
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Professor(a) interno(a): \_\_\_\_\_

Professor(a) interno(a): \_\_\_\_\_

Professor(a) externo(a):  **BRUNO CURTY BERGAMINI**  
 Data: 17/10/2023 19:40:02-0300  
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente  
 **ARTHUR DE SA FERREIRA**  
 Data: 17/10/2023 20:31:18-0300  
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

*Obs: Jovem Membro da Banca Examinadora, sem peso para o resultado final e obrigatório apenas para defesa de tese.*

## **DEDICATÓRIA**

Dedico a minha avó Guiomar que me incentivou sempre nos estudos e me proporcionou me formar em Fisioterapia.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me conceder saúde, perseverança e me capacitar para a execução desta tarefa; agradeço também à minha família: esposo Guilherme Jesus, avó Guiomar Cruz, mãe Jurema Cruz, sogra Francimar Jesus e sogro Carlos Jesus que renovam as energias diariamente e me sinalizam que preciso continuar nesta caminhada; e por último porém, mais significativo, agradeço ao meu orientador, o Prof. Luis Felipe da Fonseca Reis, que além de um dos meus maiores incentivadores de evolução profissional, me direcionou com maestria na construção deste projeto.

## **AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO PEEP EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DEVIDO A COVID-19 EM UMA COORTE RETROSPECTIVA MULTICENTRAL**

### **Resumo**

**Introdução:** O ajuste da pressão expiratória final positiva (PEEP) serve como uma ferramenta potencial para mitigar a pressão de condução das vias aéreas (dPaw) em indivíduos que sofrem de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), uma condição para a qual o aumento da sobrevivência foi correlacionado. **Métodos:** Este estudo representa uma investigação fisiológica prospectiva envolvendo pacientes com SDRA relacionada ao COVID-19 (SDRA-C), internados nas unidades de terapia intensiva de seis hospitais do Brasil. Um protocolo padronizado de titulação da PEEP foi executado em pacientes profundamente sedados e paralisados. Todos os indivíduos foram submetidos à Ventilação com Volume Controlado (VCV) com volume corrente (VT) de 6 ml por quilograma de peso corporal ideal (PCI). A titulação da PEEP foi realizada na faixa de 20 cmH<sub>2</sub>O a 6 cmH<sub>2</sub>O. O valor ideal de PEEP derivado da titulação (PEEPTIT) foi definido como o nível de PEEP associado ao dPaw mínimo. Cada curva dPaw versus PEEP foi categorizada em um dos três padrões com base nas diferenças entre os valores mínimos de dPaw e dPaw nas configurações de PEEP mais baixa ( $\Delta dP_{low}$ ) e mais alta ( $\Delta dP_{high}$ ): em forma de J, em forma de J invertido e em U. Em um dos hospitais, os pacientes foram submetidos a exames de Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) durante o procedimento de titulação da PEEP. A PEEP ótima derivada da TIE (PEEPEIT) foi definida como o nível de PEEP que representou o melhor compromisso entre hiperdistensão e estimativa de colapso. **Resultados:** Este estudo delineia as alterações na dPaw das vias aéreas induzidas por ajustes de PEEP durante um processo de titulação decremental da PEEP envolvendo 184 pacientes com SDRA-C. Dentre eles, 41 pacientes foram submetidos à titulação da PEEP enquanto eram monitorados com Tomografia de Impedância Elétrica (TIE). Entre a coorte, 126 (68%) pacientes exibiram maior adesão e redução da dPaw durante o estudo decremental da PEEP, sendo assim classificados como não respondedores à PEEP. Esses pacientes apresentaram curva dPaw versus PEEP em forma de J, com valor médio de PEEPTIT de 7,5 cmH<sub>2</sub>O. Em contrapartida, 40 (22%) pacientes manifestaram curva em forma de U, indicando complacência superior e dPaw mínima, com valor médio de PEEPTIT de 12,2 cmH<sub>2</sub>O. Apenas 18 (10%) pacientes apresentaram perfil em forma de J invertido, caracterizado por aumento da Paw e diminuição dos níveis de PEEP, com valor médio de PEEPTIT de 14,6 cmH<sub>2</sub>O. Esses pacientes foram caracterizados por maiores índices de massa corporal e menores relações PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. **Conclusões:** A estratégia de titulação da PEEP empregando a TIE, que considera a estimativa de colapso e distensão excessiva, produziu resultados comparáveis quando comparada ao formato da curva pressão motriz versus PEEP obtida apenas à beira do leito com ventilação mecânica. Descobriu-se que a responsividade à PEEP está associada à gravidade da doença, juntamente com alterações na mecânica do sistema respiratório associadas à obesidade.

**Palavras-chave:** Titulação de PEEP, Mecânica Ventilatória, SDRA

## **EVALUATION OF RESPONSE TO PEEP IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME DUE TO COVID-19 IN A MULTI-CENTER RETROSPECTIVE COHORT**

### **Abstract**

**Background:** Positive end-expiratory pressure (PEEP) adjustment serves as a potential tool for mitigating airway driving pressure (dPaw) in individuals afflicted with acute respiratory distress syndrome (ARDS), a condition for which enhanced survival has been correlated. **Methods:** This study represents a prospective physiological investigation involving patients admitted to the intensive care units of six hospitals afflicted with COVID-19-related ARDS (C-ARDS) from different regions from Brazil. A standardized PEEP titration protocol was executed on deeply sedated and paralyzed patients. All subjects were subjected to Volume-Controlled Ventilation (VCV) with a tidal volume (VT) of 6 ml per kilogram of ideal body weight (IBW). PEEP titration was conducted within the range of 20 cmH<sub>2</sub>O to 6 cmH<sub>2</sub>O. The optimal PEEP value derived from the titration (PEEPTIT) was defined as the PEEP level associated with the minimum dPaw. Each dPaw versus PEEP curve was categorized into one of three patterns based on the differences between the minimum dPaw and the dPaw values at the lowest ( $\Delta dP_{low}$ ) and highest ( $\Delta dP_{high}$ ) PEEP settings: J-shaped, inverted-J-shaped, and U-shaped. In one of the hospitals, patients underwent Electrical Impedance Tomography (EIT) examinations during the PEEP titration procedure. The EIT-derived optimal PEEP (PEEPEIT) was defined as the PEEP level that represented the best compromise between hyperdistension and collapse estimation. **Results:** This study delineates the alterations in airway dPaw induced by PEEP adjustments during a decremental PEEP titration process involving 184 patients with C-ARDS. Among them, 41 patients underwent PEEP titration while being monitored with Electrical Impedance Tomography (EIT). Among the cohort, 126 (68%) patients exhibited enhanced compliance and reduced dPaw during the decremental PEEP trial, thus being classified as non-responders to PEEP. These patients displayed a J-shaped dPaw versus PEEP curve, with an average PEEPTIT value of 7.5 cmH<sub>2</sub>O. In contrast, 40 (22%) patients manifested a U-shaped curve, indicating superior compliance and minimal dPaw, with an average PEEPTIT value of 12.2 cmH<sub>2</sub>O. Only 18 (10%) patients exhibited an inverted-J-shaped profile, characterized by increasing dPaw and decreasing PEEP levels, with an average PEEPTIT value of 14.6 cmH<sub>2</sub>O. These patients were characterized by higher body mass indices and lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratios. **Conclusions:** The PEEP titration strategy employing EIT, which considers the estimation of collapse and overdistension, yielded comparable results when compared to the shape of the driving pressure versus PEEP curve obtained solely at the bedside using mechanical ventilation. The responsiveness to PEEP was found to be linked to disease severity, along with alterations in respiratory system mechanics associated with obesity.

**Keywords:** PEEP titration, Ventilatory Mechanics, ARDS



**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

|                      |                                                            |
|----------------------|------------------------------------------------------------|
| AUC                  | Área sob a curva                                           |
| BNM                  | Bloqueadores neuromusculares                               |
| C-SDRA               | Síndrome do desconforto respiratório aguda por COVID-19    |
| D(A-a)O <sub>2</sub> | Diferença alvéolo arterial de oxigênio                     |
| dPaw                 | Pressão de Condução de vias aéreas ou Pressão de distensão |
| EELV                 | Volume expiratório final no nível da CRF                   |
| FiO <sub>2</sub>     | Fração Inspirada de Oxigênio                               |
| IMC                  | Índice de Massa Corporal                                   |
| PaCO <sub>2</sub>    | Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial        |
| PaO <sub>2</sub>     | Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial             |
| PCV                  | Ventilação com pressão controlada                          |
| PEEP                 | Pressão positiva expiratória final                         |
| RASS                 | Escala de agitação e sedação de Richmond                   |
| RT-PCR               | Reação da cadeia polimerase reversa                        |
| SDRA                 | Síndrome do desconforto respiratório aguda                 |
| Strain<br>pulmonar   | Deformação pulmonar ou VT/EELV                             |
| TC                   | Tomografia computadorizada                                 |
| TIE                  | Tomografia de impedância elétrica                          |
| UH                   | Unidade Hounsfield                                         |
| VCV                  | Ventilação com volume controlado                           |
| VILI                 | Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica           |
| VT                   | Volume corrente                                            |
| $\Delta$ dPhigh      | Pressão de distensão na maior PEEP                         |
| $\Delta$ dPlow       | Pressão de distensão na menor PEEP                         |

## Sumário

|                                                                       |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>APRESENTAÇÃO</b>                                                   | <b>II</b>   |
| <b>AGRADECIMENTOS</b>                                                 | <b>V</b>    |
| <b>RESUMO</b>                                                         | <b>VII</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>                                                       | <b>VIII</b> |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>                                 | <b>IX</b>   |
| <b>PARTE I - PROJETO DE PESQUISA</b>                                  |             |
| <b>CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA</b>                               | <b>12</b>   |
| <b>1.1 INTRODUÇÃO</b>                                                 | <b>12</b>   |
| <b>1.1. SRDA e a lesão mecânica induzida pelo ventilador mecânico</b> | <b>16</b>   |
| <b>1.2 Ventilação mecânica protetora na SDRA</b>                      | <b>16</b>   |
| <b>1.3 Titulação da PEEP e proteção pulmonar</b>                      | <b>17</b>   |
| <b>1.2 JUSTIFICATIVA</b>                                              | <b>20</b>   |
| <b>1.2.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO</b>              | <b>21</b>   |
| <b>1.2.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL</b>            | <b>21</b>   |
| <b>1.3 OBJETIVOS</b>                                                  | <b>21</b>   |
| <b>1.3.1 PRIMÁRIO/ GERAL</b>                                          | <b>21</b>   |
| <b>1.3.2 SECUNDÁRIOS/ ESPECÍFICOS</b>                                 | <b>21</b>   |
| <b>1.4 HIPÓTESES</b>                                                  | <b>22</b>   |
| <b>CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS</b>                             |             |
| <b>2.1 ASPECTOS ÉTICOS</b>                                            | <b>22</b>   |
| <b>2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO</b>                                     | <b>23</b>   |
| <b>2.2.1 LOCAL E REALIZAÇÃO DO ESTUDO</b>                             | <b>23</b>   |
| <b>2.3 AMOSTRA</b>                                                    | <b>23</b>   |
| <b>2.4 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO</b>                            | <b>24</b>   |
| <b>2.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>                                    | <b>24</b>   |
| <b>2.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b>                                    | <b>24</b>   |
| <b>2.5 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA</b>                         | <b>25</b>   |
| <b>2.5.1 VARIÁVEIS COLETADAS</b>                                      | <b>25</b>   |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.2 MANOBRA DE HOMOGEINIZAÇÃO PULMONAR PRÉ TITULAÇÃO DE PEEP                   | 25 |
| 2.5.3 PROTOCOLO DE TITULAÇÃO DE PEEP                                             | 27 |
| 2.5.4 AVALIAÇÃO DE TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA (EIT)                       | 28 |
| 2.5.5 AVALIAÇÃO DO PERFIL DA CURVA DE TITULAÇÃO DE PEEP (Paw vs PEEP)            | 30 |
| 2.6 DESFECHOS                                                                    | 30 |
| 2.6.1 DESFECHO PRIMÁRIO                                                          | 30 |
| 2.6.2 DESFECHO SECUNDÁRIO                                                        | 31 |
| 2.7 ANÁLISE DOS DADOS                                                            | 31 |
| 2.7.1 TAMANHO AMOSTRAL                                                           | 31 |
| 2.7.2 VARIÁVEIS DE CONTROLE                                                      | 31 |
| 2.7.3 VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO                                                     | 31 |
| 2.7.4 VARIÁVEIS DE CONFUSÃO                                                      | 31 |
| 2.7.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA                                                        | 32 |
| 2.7.6 DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS                                         | 32 |
| CAPÍTULO 3 RESULTADOS                                                            | 33 |
| 3.1 ARTIGO                                                                       | 33 |
| CAPÍTULO 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS                                                  | 48 |
| CAPÍTULO 5 REFERÊNCIAS                                                           | 49 |
| APÊNDICE 1 SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 54 |
| ANEXO 1. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP                                          | 59 |
| ANEXO 2: TERMO DE ANUÊNCIA AMERICA HEALTH                                        | 63 |

# Capítulo 1 Revisão de Literatura

## 1.1 Introdução

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foi descrita primariamente em 1967, sendo caracterizada por *triggers* clínicos diversos que desencadeiam uma injúria pulmonar de início súbito associada à hipoxemia refratária grave, redução da complacência e edema pulmonar inflamatório. Estes pacientes não respondiam aos cuidados usuais de terapia respiratória à época, mas se beneficiavam do uso de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) (ASHBAUGH et al., 1967). Desde então, diversos avanços ocorreram nos critérios diagnósticos desde a definição Euroamericana de 1994 (BERNARD et al., 1994), até a definição de Berlim (RANIERI et al., 2012) que classificava a síndrome em três categorias, conforme a gravidade da hipoxemia: leve ( $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ ); moderada ( $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ ) e grave ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ ) em uso de PEEP mínima de 5 cmH<sub>2</sub>O. Esta definição tem sido revisitada atualmente (MATTHAY et al., 2023), embora a translação clínica ainda não tenha ocorrido, fazendo com que as definições de Berlim ainda sejam amplamente utilizadas no contexto clínico (RANIERI et al., 2012). Na figura 1, expomos a definição de Berlim (utilizada neste estudo) e a nova definição incluímos a nova proposta de classificação de 2023. (Figura 1 e Figura 2).

**Figura 1:** Quadro ilustrativo das definições de Berlim de SDRA (2012)

|                                         | CLASSIFICAÇÃO – Berlim 2012(RANIERI et al., 2012)                                                                   |           |            |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|
|                                         | LEVE                                                                                                                | MODERADA  | GRAVE      |
| Tempo de evolução                       | Até 7 dias a partir do fator de risco                                                                               |           |            |
| Edema Pulmonar                          | Inflamatório, exsudativo, não explicado por aumento de pressão no átrio esquerdo e nem tampouco sobrecarga volêmica |           |            |
| Aspectos Radiológicos                   | Infiltrado bilateral, alveolar, intersticial ou difuso (não explicado por nódulos, atelectasias ou derrame pleural) |           |            |
| Hipoxemia – $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ | 201 – 300*                                                                                                          | 101 - 200 | $\leq 100$ |
| PEEP $\geq$ 5 cmH <sub>2</sub> O        |                                                                                                                     |           |            |

\*Ventilação não invasiva (VNI) ou Pressão Positiva contínua em vias aéreas (CPAP) com PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O

**Figura 2:** Quadro ilustrativo contendo as novas propostas de definições de SDRA (2023)

|                                    | NOVA PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO<br>(MATTHAY et al., 2023)                                                            |                                               |                                                |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                    | LEVE                                                                                                                | MODERADA                                      | GRAVE                                          |
| Tempo                              | Até 7 dias a partir do fator de risco                                                                               |                                               |                                                |
| Edema Pulmonar                     | Inflamatório, exsudativo, não explicado por aumento de pressão no átrio esquerdo e nem tampouco sobrecarga volêmica |                                               |                                                |
| Aspectos Radiológicos              | Infiltrado bilateral, alveolar, intersticial ou difuso (não explicado por nódulos, atelectasias ou derrame pleural) |                                               |                                                |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 201 - 300<br>CPAP ou VNI com PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O                                                       | 101 - 200<br>PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O | $\leq 100$<br>PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | $\leq 315$ com SpO <sub>2</sub> $\leq 97\%$                                                                         |                                               |                                                |

(Adaptado de: Matthay MA, et al., A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome.

Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jul 24. doi: 10.1164/rccm.202303-0558WS.)

Em 2011, Villar e colaboradores, descreveram após um estudo multicêntrico longitudinal, uma incidência de SDRA de 7.2/100.000 habitantes por ano, sendo pneumonia e sepse as causas mais comumente associadas à esta síndrome. A letalidade da SDRA também é alta, foi relatado uma mortalidade de 41% nesta população com um seguimento de 493 pacientes com SDRA por um ano (WANG *et al.*, 2014). Esses dados epidemiológicos foram exponencialmente alterados em virtude da pandemia de COVID-19 que produziu dezenas de milhares de novos casos de SDRA em todo mundo. (GRASELLI *et al.*, 2022).

Na SDRA encontramos pulmões profundamente heterogêneos, úmidos, pesados e com uma área de pulmão funcionante, muito pequena. Este entendimento se consolida a parte de estudos prévios de Luciano Gattinoni e colaboradores que por reconstrução tomográfica demonstraram que

pacientes com SDRA apresentam aproximadamente 25 – 30% de pulmão funcional e disponível à ventilação, variando obviamente com a gravidade da injúria pulmonar e relacionando-se diretamente à complacência do sistema respiratória (GATTINONI *et al.*, 1986). Estes achados descreveram esta pequena área funcional como “*baby lung*” ou “pulmão do bebê”. Mais recentemente a busca por proteção pulmonar e um maior entendimento sobre a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI) reforçaram o papel do “baby lung” ao conceito de *strain* pulmonar definido como deformação do parênquima pulmonar em geral associado à deformação volumétrica (CHIUMELLO *et al.*, 2008).

Os complexos mecanismos clínicos, inflamatórios e mecânicos dos pulmões dos pacientes com SDRA alavancaram avanços nas estratégias de suporte ventilatório avançado, priorizando estratégias que minimizem o dano secundário promovido pela própria ventilação mecânica (VILI).

Desde a primeira descrição, estratégias que promovam melhor troca gasosa e assegurem pulmões abertos ao final da expiração se tornaram uma obsessão aos clínicos no mundo. A PEEP tem sido utilizada durante a ventilação mecânica desde a primeira descrição da SDRA. Nas décadas subsequentes, diversas estratégias para titulação da PEEP ideal foram propostas. Valores mais altos de PEEP podem melhorar a oxigenação arterial, reduzir o estresse e o *strain* pulmonar cíclico e promover uma ventilação mais homogênea, evitando o colapso alveolar no final da expiração, desde que esta PEEP promova o aumento da capacidade residual funcional (CRF) e da área pulmonar útil à ventilação. No entanto, a PEEP também pode promover consequências hemodinâmicas e até contribuir para a lesão pulmonar induzida pelo ventilador quando a PEEP mesmo ajustada em valores maiores é incapaz de promover ganho pulmonar e assim ao invés disso, produzem hiperdistensão alveolar que agravam as repercussões hemodinâmicas. O efeito geral da PEEP está relacionado principalmente ao equilíbrio entre o número de alvéolos que são recrutados para participar da ventilação e a quantidade de pulmão hiperdistendido quando a PEEP é aplicada. As técnicas para avaliar o quanto este parênquima pulmonar responde à PEEP, o quanto novas unidades alveolares são abertas e o quanto de hiperdistensão foi produzida por este incremento pressórico podem ajudar a direcionar uma titulação de PEEP mais segura e eficaz, além de fornecer informações sobre o potencial de recrutabilidade destes pulmões.

Diversas estratégias de titulação da PEEP desde o método de Sutter na década de 70 (Sutter PM *et al.*, 1975) que pesava os efeitos benéficos na oxigenação arterial, passando por métodos de escolha da PEEP por uma tabela que também relacionava PEEP e FIO<sub>2</sub> (BROWER RG *et al.*, 2004; GOLIGHER EC *et al.*, 2014) até métodos que definem a PEEP com base em parâmetros hemodinâmicos (DANTZKER DR *et al.*, 1980; MATAMIS D *et al.*, 1984; FREDEN F *et al.*, 1993 FOUGERES E *et al.*, 2010), mecânicos, como pressão de platô (EL-BARADEY GF *et al.*, 2014), complacência do sistema respiratório (SUTER PM *et al.*, 1978, JONSON B *et al.*, 1999; GRESSONI M *et al.*, 2014; DELLAMONICA J *et al.*, 2014); ou pressão transpulmonar (SARINA K *et al.*, 2017; JEREMY R *et al.*, 2019; XIAOYAN WU *et al.*, 2020) ou mesmo métodos mais modernos, que utilizam tecnologia (tomografia de impedância elétrica) (FRANÇOIS PERIER *et al.*, 2020; JONAS WEBER *et al.*, 2020; HUAIWU HE *et al.*, 2021; JOSÉ VICTOR JIMENEZ *et al.*, 2023; LI XIAO *et al.*, 2023) para ponderar o menor nível de PEEP capaz de produzir menor hiperdistensão com menor zona de colapso. Entretanto, ainda assim nenhum grande estudo clínico conseguiu demonstrar um método único de titulação da PEEP capaz de melhorar os resultados clínicos em comparação com outras abordagens de configuração da PEEP (SAHETYA *et al.*, 2017).

### 1.1. SDRA e a lesão induzida pelo ventilador mecânico

Os mecanismos fisiopatológicos da SDRA e seu curso clínico podem ser potencialmente exacerbados por um outro fator complicador que ocorre na SDRA que é a lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico (LPIV ou VILI do inglês “*Ventilator Induced Lung Injury*”) (GOLIGHER *et al.*, 2020; KARAGEORGOS *et al.*, 2022).

Diversos mecanismos são responsáveis pela VILI: ventilação prolongada com elevadas frações inspiratórias de oxigênio, estresse, estiramento e forças de cisalhamento sobre o parênquima pulmonar e abertura e fechamento cíclicos dos alvéolos e pequenas vias aéreas (“Tidal Recruitment” –TR) (ROUBY & BROCHARD, 2007). Estes mecanismos, em conjunto, lesam o epitélio e o endotélio pulmonares aumentam a permeabilidade alveolar, levando à formação de edema pulmonar não cardiogênico, rico em proteínas. Tal efeito gera intensa reação inflamatória local e sistêmica (biotrauma) (TREMBLAY & SLUTSKY, 1998; CURLEY *et al.*, 2016).

### 1.2. Ventilação mecânica protetora na SDRA

Diante dos danos que a ventilação mecânica pode causar, fez-se necessário adotar uma estratégia ventilatória protetora à fim de não perpetuar os danos decorrentes da ventilação mecânica inadequada. Pesquisas laboratoriais e estudos clínicos apontam que a estratégia ventilatória influencia no prognóstico dos pacientes com SDRA (DREYFUSS *et al.*, 1988; IMAI *et al.*, 2003; MAIA *et al.*, 2019). Nos pacientes com SDRA, a ventilação mecânica protetora é caracterizada por um ajuste customizado da pressão positiva ao final da expiração (PEEP), uso de um volume corrente (VC) baixo e de uma pressão de platô (PPLAT) abaixo de 30 cmH<sub>2</sub>O (AMATO *et al.*, 1998; FAN *et al.*, 2005, GATTINONNI *et al.*, 2006; VILLAR *et al.*, 2006). Seu objetivo é minimizar o colapso de pequenas vias aéreas e/ou unidades alveolares evitando, ao mesmo tempo, a hiperdistensão de áreas normalmente aeradas. Atualmente, os parâmetros usualmente empregados no manejo ventilatório dos pacientes com SDRA baseiam-se no uso de baixo VC (6mL/kg de peso ideal) e níveis de PEEP ajustados de acordo com a oxigenação (ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000).

Embora o uso de baixo VC seja aceito como importante fator na redução da mortalidade desses pacientes (ESTEBAN *et al.*, 2008) o efeito benéfico do ajuste da PEEP tem sido mais difícil de determinar (MERCAT *et al.*, 2008; MEADE *et al.*, 2008).



Amato e colaboradores. (2015), usando um método de análise de mediação, analisaram 3562 pacientes de diferentes ensaios clínicos que usaram uma estratégia protetora em pacientes com SDRA e concluíram que uma redução da pressão de condução de vias aéreas (dPaw) (ou “*driving pressure*” ou  $\Delta P$ , definido como: pressão de platô inspiratória final – PEEP) está associada com uma diminuição importante na mortalidade (AMATO *et al.*, 2015). A pressão de distensão representaria o volume corrente intrinsecamente normalizado para o tamanho do pulmão funcional (em vez de um volume corrente predito pelo peso ideal nos pacientes saudáveis). Assim, para alguns pacientes com SDRA, a ventilação se torna mais homogênea (menos colapso alveolar com grau aceitável de hiperdistensão), com a utilização de volume corrente baixo associado ao uso de maiores valores de PEEP para reduzir o colapso, o que diminuiria a pressão de distensão, e poderia reduzir a mortalidade desses pacientes mais graves.

Porém, ainda não há consenso em relação a como escolher a PEEP nos pacientes com SDRA (TREMBLAY *et al.*, 1997; RICHARD *et al.*, 2001; VILLAR *et al.*, 2006; MERCAT *et al.*, 2008) nem tampouco sobre a necessidade de realizar previamente a manobra de recrutamento alveolar para esta determinação (BROWER *et al.*, 2004; MERCAT *et al.*, 2008; ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000).

### **1.3. A titulação da PEEP e a proteção pulmonar**

Diferentes estratégias têm sido sugeridas para a titulação do nível mais adequado de PEEP na SDRA. Algumas delas sugerem que o ajuste da PEEP seja baseado em um racional fisiológico, como, por exemplo, a melhor complacência do sistema respiratório (CARVALHO *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2007; SUAREZ-SIPMANN *et al.*, 2007) ou de acordo com a curva volume-pressão do sistema respiratório (TAKEUCHI *et al.*, 2002; CARVALHO *et al.*, 2008) ou ainda baseado na pressão transpulmonar que seria a verdadeira pressão de distensão alveolar (TALMOR *et al.*, 2008).

Normalmente, as estratégias de ajuste da PEEP em função da complacência são realizadas a partir de uma redução progressiva da PEEP após uma manobra de recrutamento alveolar. Este método tem sido aceito como um dos mais reprodutíveis em estudos em modelos animais (CARVALHO *et al.*, 2007) e em estudos com pacientes com SDRA (GERNOTH *et al.*, 2009; DE MATOS *et al.*, 2012).

Entretanto, os métodos propostos para o ajuste da PEEP com base na complacência requerem períodos longos sob pressões pulmonares elevadas para acomodação e

redistribuição do volume pulmonar para todas as áreas teciduais (referências). Este período de tempo pode implicar em alterações hemodinâmicas como redução do retorno venoso e da pré-carga do átrio direito e ventrículo esquerdo, aumento da resistência vascular pulmonar e da pós-carga ventricular direita, que dependendo da intensidade pode levar a choque, arritmias ou outras complicações. Além disso, não se sabe se o pulmão se mantém estável ao longo do tempo após ajuste da PEEP com base na complacência.

Mezidi (2020) examinou um pequeno grupo de doentes obesos e não obesos com C-ARDS, a monitorização da pressão esofágica durante um ensaio de PEEP decremental, ressaltando o papel da obesidade na redução da complacência do sistema respiratório, com a contribuição primária originada no pulmão e não na parede torácica. Outro estudo mostrou alta frequência de obesidade entre pacientes internados em terapia intensiva por SARS-CoV-2. A gravidade da doença aumentou com o IMC, sendo a obesidade é um fator de risco para a gravidade do vírus, exigindo maior atenção às medidas preventivas em indivíduos suscetíveis (Simonnet, 2020).

A tomografia computadorizada (TC) é o método padrão ouro para avaliação da quantidade de tecido aerado pulmonar e é amplamente conhecida pela comunidade científica e profissionais da área da saúde. Esta seria a forma mais coerente para se titular a PEEP pois permite uma análise quantitativa do tecido pulmonar. A atenuação do raio x no tecido é representada em UH (unidade Hounsfield). Esse número é obtido em um dado voxel (menor elemento de volume utilizado para construção da imagem) através da porcentagem de radiação absorvida por aquele volume pulmonar (GATTINONI *et al.*, 2001). Porém tem o inconveniente do uso de radiação e da necessidade dos pacientes serem transferidos para fora da unidade de terapia intensiva, além do tempo demorado em cada passo de PEEP.

Nesse contexto, surge a tomografia de impedância elétrica (TIE), que é capaz de quantificar o colapso e hiperdistensão pulmonar de alvéolos recrutáveis. É um método sem radiação, não invasivo, que pode ser realizado à beira-leito e capaz de uma avaliação dinâmica da ventilação regional pulmonar ciclo a ciclo (VICTORINO *et al.*, 2004; COSTA *et al.*, 2009). Existe uma ótima correlação entre variação do conteúdo de ar obtido pela TC e variação da impedância elétrica (COSTA *et al.*, 2009).

A TIE é composta de uma faixa com 32 eletrodos colocados sobre a pele dispostos ao redor do tórax igualmente espaçados. Através desses eletrodos é injetada uma corrente elétrica de alta frequência e baixa voltagem, e captada a sua resultante por outro

eletrodo. Esses potenciais elétricos resultantes são captados pelo equipamento e processados em uma matriz de construção capaz de gerar uma imagem. Essa imagem vai-se modificando conforme mudam as características do tecido, o que torna essa tecnologia apropriada para fins de monitoração.

Como a impedância da caixa torácica não se altera, a variação de impedância medida corresponde à variação do volume de ar. Na inspiração, a impedância aumenta e na expiração a impedância diminui. A TIE avalia, portanto, alterações regionais pulmonares, sendo capaz de detectar áreas de colapso e hiperdistensão (WRIGGE *et al.*, 2023). No entanto, a TIE tem como limitações ser uma técnica que fornece imagens e medidas relativas do pulmão, além de assumir que a região avaliada pela cinta de eletrodos, colocada ao redor do tórax, é representativa de todo o pulmão.

A titulação da PEEP através da TIE é baseada no conceito de que, para demonstrar os efeitos protetores do uso de níveis mais elevados de PEEP em pacientes com SDRA, devemos aplicar uma manobra de recrutamento eficaz para reverter, tanto quanto possível, o colapso do pulmão. Após a MRA é realizada uma manobra de titulação decrescente da PEEP para selecionar a menor pressão que determine pequena quantidade de colapso pulmonar e, também, grau aceitável de hiperdistensão (BARBAS & AMATO, 2022).

O procedimento de titulação da PEEP com a TIE foi descrito com o uso de uma manobra decrescente de PEEP que mantém por 4 minutos cada valor de PEEP (BARBAS & AMATO, 2022). Já em estudos com pacientes com titulação da PEEP baseada na complacência estática e  $\text{PaO}_2$  (BADET *et al.*, 2009) animais com titulação da PEEP guiada pela TC (SUAREZ-SIPMANN *et al.*, 2007), o tempo da titulação foi de 10 minutos em cada passo, o que tornou a manobra ainda mais lenta.

Além disso, a definição de “PEEP ideal” ou “PEEP ótima” é variável. A “PEEP ótima” já foi definida como a PEEP mínima em que o colapso alveolar fosse  $\leq 10\%$  guiado pela TIE (COSTA *et al.*, 2009); também já se usou colapso  $\leq 5\%$  guiado pela TC (SUAREZ-SIPMANN *et al.*, 2007), 2cmH<sub>2</sub>O acima do ponto de inflexão inferior (AMATO *et al.*, 1998), ou um passo acima de uma queda de  $\text{PaO}_2 > 20\%$  (BADET *et al.*, 2009).

## 1.2 Justificativas

A busca pela PEEP ideal tem sido um *santo graal* entre os intensivistas ao redor do mundo desde sua primeira descrição nos clássicos estudos de FRUMIN (1960) no fim dos anos 50. Neste contexto, muitos avanços também ocorreram sobre respostas diferentes de pacientes com características pulmonares mecânicas distintas, diante de níveis diferentes de PEEP, o que poderia explicar porque não há até hoje uma única melhor forma de escolher a “PEEP ideal”. As características mecânicas do sistema respiratório, o grau de injúria pulmonar, a heterogeneidade entre as diferentes regiões pulmonares, os diferentes níveis de pressões superimpostas, o tamanho do *baby lung* ou dos pulmões funcionais, o grau de comprometimento pulmonar e a etiologia do dano alveolar difuso parecem interferir nas respostas a PEEP. Assim, identificar os métodos mais acurados de identificação de resposta a PEEP para cada perfil de paciente, poderá no futuro customizar estratégias de titulação de PEEP mais individualizadas, minimizando os eventos adversos destes ajustes e assim prevenindo as lesões pulmonares induzidas pela ventilação mecânica.

### 1.2.1 Relevância para as ciências da reabilitação

O movimento mais atual de assistência ao paciente criticamente enfermo passa pela individualização e a personalização do suporte respiratório avançado a estes pacientes. Assim, conhecer métodos capazes de identificar potenciais “*clusters*” de pacientes que apresentassem respostas similares às intervenções minimizariam esforços e aumentariam a eficácia e a eficiência das estratégias propostas, contribuindo e muito para o aumento da sobrevida nas unidades de terapia intensiva, aumentando a desospitalização e reduzindo os custos do cuidado em saúde, o que conjuntamente representariam um grande avanço para área das ciências da reabilitação que hoje tem na assistência aos pacientes críticos um dos maiores campos de atuação.

### 1.2.2 Relevância para o desenvolvimento sustentável<sup>1</sup>

Dentre as metas do 3º Objetivo para o Desenvolvimento Sustentável (ODS3) da Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável (<http://www.agenda2030.com.br>), a qual objetiva assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades, justifica-se a pesquisa destacando as seguintes metas: 3.4 - *Até 2030, reduzir em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis via prevenção e tratamento, e promover a saúde mental e o bem-estar* e a meta 3.8 "*Atingir a cobertura universal de saúde, incluindo a proteção do risco financeiro, o acesso a serviços de saúde essenciais de qualidade...*".

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Primário/Geral

Avaliar as curvas de titulação da PEEP e compará-las entre os pacientes com diferentes características clínicas e mecânicas do sistema respiratório e correlacionar estas respostas aos desfechos clínicos em pacientes com SDRA.

### 1.3.2 Secundários/Específicos

1. Estratificar os pacientes e classificá-los em relação ao padrão de resposta durante a titulação da PEEP;
2. Agrupar os pacientes de acordo com características mecânicas da SDRA e compará-los entre si pelos padrões de resposta à titulação de PEEP;
3. Comparar os métodos clínicos usuais usando o próprio ventilador mecânico para isso com métodos consagrados de individualização da PEEP;

## 1.4 Hipóteses

A hipótese alternativa pressupõe que há diferença nos padrões de resposta à manobra decremental de titulação de PEEP em pacientes com SDRA e que dada a sua

---

<sup>1</sup> Agenda 2030 da Organização das Nações Unidas ([www.agenda2030.com.br](http://www.agenda2030.com.br))

heterogeneidade apresentam características mecânicas distintas. Além disso, hipotetiza-se que esta manobra decremental precedida de homogeneização pulmonar e medidas extraídas do próprio ventilador de uso clínico permitiria o uso acurado desta titulação em alternativa à inexistência do padrão-ouro recomendado.

## **Capítulo 2 Participantes e Métodos**

---

### **2.1 Aspectos éticos**

Esse projeto é uma análise secundária de um banco de dados de uma coorte multicêntrica de pacientes com SDRA por COVID – 19, conduzido em seis hospitais diferentes. Todos os protocolos empregados neste estudo foram sujeitos à aprovação dos respectivos conselhos de revisão institucional do Instituto Nacional de Infectologia (CAAE 31050420.8.2001.5262), do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CAAE 31050420.8.1001.5259) e do Centro Universitário Augusto Motta (CAAE 53152221.3.0000.5235) e de ensaios clínicos brasileiros (RBR-2z3f7k) em consonância com a resolução 466/2012, e os dados foram coletados após aprovação do mesmo. O parecer consubstanciado dos CEPs está nos anexos deste estudo.

Como descrito na Plataforma Brasil em domínio Público, o estudo apresenta riscos mínimos, uma vez que os dados foram extraídos de prontuários, sem qualquer intervenção distinta das rotinas do serviço. Ainda assim, como envolve dados pessoais e sensíveis, estes podem representar riscos conforme exposto abaixo.

**Riscos e Benefícios:** Os riscos envolvidos em um estudo observacional podem envolver a divulgação de dados confidenciais, invasão de privacidade, o acesso por terceiros às informações pessoais e consequentemente a possibilidade de estigmatização e prejuízos sociais e morais. Porém, todo o processamento dos dados foi feito sem identificadores pessoais, e o mesmo ocorreu com a distribuição das bases de dados. Os números de identificação nas bases distribuídas aos pesquisadores foram diferentes daqueles utilizados na coleta de dados. Somente os pesquisadores possuem acesso às informações obtidas em confiança. Não é permitido o acesso, em qualquer hipótese, pelos empregadores ou superiores hierárquicos, e as informações foram usadas exclusivamente

para fins de pesquisa científica sem identificação nominal. Os benefícios do estudo incluem uma maior e melhor compreensão dos dados coletados, possibilitando uma análise criteriosa das condutas adotadas e os desfechos encontrados. Os achados podem contribuir na tomada de decisões relacionadas ao manejo ventilatório, podendo impactar no melhor entendimento da patologia e consequentemente minimizar os riscos de morbidade e mortalidade decorrentes da SDRA.

## **2.2 Delineamento do estudo**

Trata-se de uma análise fisiológica secundária de um estudo observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva, multicêntrica.

### **2.2.1 Local de realização do estudo**

Foram analisados os dados secundários de uma coorte multicêntrica composta por 2 unidades de Terapia Intensiva (UTI) adulto localizadas nos estados do Tocantins (TO): Hospital Oswaldo Cruz – Américas Health e Hospital da Unimed, e 4 unidades de Terapia Intensiva, sendo três hospitais públicos do Rio de Janeiro: Hospital Universitário Gafree-Guinle, Hospital Central da Polícia Militar do Rio de Janeiro e hospital do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – FIOCRUZ e um hospital privado do município de Niterói: Hospital Niterói D'or.

## **2.3 Amostra**

Este estudo abrangeu pacientes internados nas unidades de terapia intensiva adulto de três hospitais distintos que foram diagnosticados com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA-C) associada à COVID-19, confirmada através da detecção de SARS-CoV-2 por via nasofaríngea. reação em cadeia da polimerase. Os critérios de inclusão envolveram pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva por um período inferior a 48 horas. Os critérios de exclusão abrangeram gestantes, portadores de barotrauma, portadores de doenças pulmonares crônicas e portadores de pressão intracraniana elevada.

## **2.4 Local de recrutamento do estudo**

Os participantes do estudo foram recrutados nas UTIs citadas acima no item 2.2.1.

### **2.4.1 Critérios de inclusão**

1. Idade superior ou igual a 18 anos;
2. Ter apresentado diagnóstico positivo através do RT-PCR ou sorológico para COVID-19, com confirmação laboratorial e radiológica;
3. Pacientes que evoluíram para insuficiência respiratória e foram intubados (IOT) e ventilados mecanicamente por menos de 48h em Unidades de Terapia Intensiva participantes do estudo.
4. Com diagnóstico clínico de SDRA segundo os critérios de Berlim.

### **2.4.2 Critérios de exclusão**

1. Pacientes que tenham sido transferidos já em ventilação mecânica de outras Unidades Hospitalares,
2. Pacientes que tenham sido intubados fora das Unidades de Terapia Intensiva participantes do Estudo,
3. Pacientes com dados incompletos relacionados aos parâmetros ventilatórios e /ou clínicos iniciais;
4. Pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva e que foram IOT por outras causas, mesmo que depois tenham evoluído para co-infecção pelo SARS-COV2.
5. Gestantes
6. Presença de barotrauma,
7. Doenças pulmonares crônicas;
8. Hipertensão intracraniana



## 2.5 Procedimentos/Metodologia proposta

### 2.5.1 Variáveis Coletadas

Todos os dados foram coletados por uma planilha automática desenvolvida pelos autores. Foram considerados os dados obtidos imediatamente após a IOT e estabilização clínica pós – IOT e as titulações de PEEP realizadas até 48h após IOT. Esta coleta foi realizada por extração de dados da planilha citada anteriormente. As variáveis de ventilação mecânica invasiva (modo ventilatório, volume corrente, tempo inspiratório, fluxo inspiratório, curva de titulação de PEEP, PEEP ideal (após titulação decremental, precedida de manobra de homogeneização), fração inspirada de oxigênio, pressão de pico, pressão platô e pressão média das vias aéreas); os dados de mecânica ventilatória (complacência estática, elastância, dPaw, pressão resistiva, *mechanical power*), dados da gasometria arterial (PH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, lactato, SaO<sub>2</sub> e as medidas derivativas de oxigenação como PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Diferença alvéolo-arterial de oxigênio [(D(A-a)O<sub>2</sub>], Conteúdo arterial de oxigênio[CaO<sub>2</sub>]); exames laboratoriais (hemácias, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, bilirrubinas totais e creatinina). Avaliação da sedação pela escala de agitação e sedação de Richmond (RASS); o estado neurológico avaliado através da escala de coma de Glasgow; a avaliação da função hemodinâmica (pressão arterial média e uso de drogas vasoativas); a quantificação do débito urinário; uso de bloqueadores neuromusculares; assim como os escores de gravidade clínica que serão avaliados pela classificação de gravidade (SOFA), foram coletados os dados imediatamente após a IOT, diariamente a partir do prontuário eletrônico de cada participante. Os pacientes foram acompanhados do momento da admissão à VM até a alta da UTI ou óbito.

### 2.5.2 Manobra de homogeneização pulmonar pré – titulação de PEEP.

Todos os pacientes após a IOT e estabilização clínica e ventilatória, sob uso de bloqueador neuromuscular, foram titulados como parte do protocolo assistencial em todos os hospitais participantes. Antes da titulação e individualização da PEEP, todos foram adaptados com VT ajustado em 6 ml/Kg de peso predito, PEEP ajustada em 10 cmH<sub>2</sub>O, analisada a pressão de condução das vias aéreas (dPaw) (Pressão de Platô – PEEP) com pausa curta automática (0,2

a 0,4s) em modo volume controlado (VCV) sob fluxo constante. Caso a dPaw se mantivesse acima de 15 cmH<sub>2</sub>O, o VT era ajustado para até 4 ml/Kg e/ou PEEP reduzida para 6 cmH<sub>2</sub>O de modo a manter a dPaw < 15 cmH<sub>2</sub>O.

Para homogeneizar os pulmões pré -titulação duas estratégias são recomendadas e descritas: manobra de recrutamento máximo (ART trial, 2017) e a manobra de mini-recrutamento com o mesmo desenho proposto pelo protocolo do ART Trial, porém apenas no primeiro STEP de PEEP (AMATO, 2007). Em virtude das repercussões hemodinâmicas impostas e pelos próprios resultados negativos do ART Trial, optou-se por adotar a segunda forma (mini recrutamento). Esta estratégia foi amplamente utilizada como rotina em todo Brasil no manuseio da COVID-19 (pouco se conhecia do potencial de recrutabilidade destes pulmões tão gravemente acometidos). O protocolo consistia:

- 1) Paciente Passivo
- 2) Ajuste em modo ventilatório controlado limitado a pressão e ciclagem a tempo (PCV)
- 3) Ajuste do delta pressórico acima da PEEP em 15 cmH<sub>2</sub>O
- 4) Ajuste da FR em 15 irpm
- 5) Ajuste do tempo inspiratório em 2s ou ajuste da relação I:E 1:1
- 6) PEEP incrementada a partir de 10 cmH<sub>2</sub>O de 5 em 5 cmH<sub>2</sub>O a cada 30s até o limite de 25 cmH<sub>2</sub>O onde permanecia por 2 min. (Figura 3)

**Figura 3:** Representação esquemática do mini-recrutamento e do processo de titulação decremental da PEEP, para análise da dPaw vs PEEP e estabelecimento da PEEP clinicamente adequada.



22 cmH<sub>2</sub>O – 30" – 1 min  
 20 cmH<sub>2</sub>O – 30" – 1 min  
 18 cmH<sub>2</sub>O – 30" – 1 min  
 16 cmH<sub>2</sub>O – 30" – 1 min  
 14 cmH<sub>2</sub>O – 30" – 1 min  
 12 cmH<sub>2</sub>O – 30" – 1 min  
 10 cmH<sub>2</sub>O – 30" – 1 min  
 08 cmH<sub>2</sub>O – 30" – 1 min  
 06 cmH<sub>2</sub>O – 30" – 1 min

#### 6. FiO<sub>2</sub> necessária para assegurar uma SpO<sub>2</sub> 92-96%

A PEEP ideal (PEEPTIT) foi definida como o nível de PEEP que resultou na pressão mínima de condução das vias aéreas (dPaw) durante todo o procedimento de titulação da PEEP. Nos casos em que múltiplos valores de PEEP resultaram na mesma dPaw mais baixa, foi selecionada a PEEP mais baixa entre eles. O manejo subsequente do suporte ventilatório foi determinado a critério da equipe clínica.

O *step* de PEEP capaz de garantir uma menor *driving pressure* (com aumento de pelo menos 2ml/cmH<sub>2</sub>O na complacência do sistema respiratório (Cst<sub>sr</sub>) ou redução proporcional na elastância do sistema respiratório(1/Cst<sub>sr</sub>) (E<sub>sr</sub>), com menor efeito hemodinâmico e melhor troca gasosa será assumido como a PEEP Titulada.

Após esta última etapa, o participante será mantido em modo controlado a volume (permanecendo enquanto estiver sob uso de BNM), com VT ajustado para manter a dPaw ≤ 14 cmH<sub>2</sub>O, com a PEEP titulada, por pelo menos 24 horas.

### 2.5.4 Avaliação de tomografia de impedância elétrica (EIT)

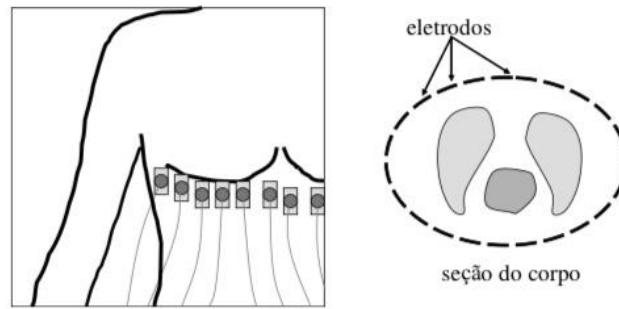
Em um dos hospitais participantes, os pacientes foram submetidos à avaliação da TIE (Enlight 1800, Timpel, São Paulo, Brasil) durante o procedimento de titulação da PEEP. Para tanto, uma cinta contendo 32 eletrodos foi colocada ao redor do tórax do paciente no quinto ou sexto espaço intercostal. Variações regionais na impedância ( $\Delta Z$ ) durante a ventilação foram utilizadas para mapear a distribuição do volume corrente (Vt) no pulmão. Esta abordagem baseada na TIE forneceu uma ferramenta de titulação da PEEP para visualizar a hiperdistensão pulmonar (regiões associadas a um aumento na complacência

local quando a PEEP diminui) e o colapso pulmonar (regiões associadas a uma diminuição na complacência local quando a PEEP diminui). A PEEP ótima derivada da TIE (PEEP<sub>EIT</sub>) foi definida como o nível de PEEP que representou o melhor compromisso entre hiperdistensão e colapso, conforme estimado pela TIE.

**Figura 4:** Imagem representativa do equipamento, da imagem de reconstrução dos sinais dos 32 eletrodos colocados ao redor do tórax dos pacientes e de um paciente em uso da tecnologia.



Fonte: acervo pessoal.



**Figura 5:** Cinta com eletrodos em volta do tórax e a representação no tórax.

Fonte: LIMA, 2009.

### 2.5.5 Avaliação do perfil da curva de titulação de PEEP (dPaw vs. PEEP)

Cada curva dPaw vs. PEEP foi categorizada em um dos três tipos com base na diferença entre o dPaw mínimo ( $\Delta dP_{low}$ ) e o dPaw na PEEP mais alta ( $\Delta dP_{high}$ ). Se  $\Delta dP_{low}$  fosse menor que 0,3 vezes  $\Delta dP_{high}$ , a curva era classificada como em forma de J. Se  $\Delta dP_{high}$  fosse menor que 0,5 vezes  $\Delta dP_{low}$ , a curva era classificada como em forma de J invertido. Caso contrário, a curva foi classificada como em forma de U. Além disso, foi calculada a maior variação na dPaw durante a titulação decremental da PEEP. (Figura 6)



**Figura 6:** Classificações de curvas resultantes da manobra de recrutamento pulmonar.

Fonte: <https://images.app.goo.gl/NKyXoJKeL8E34fZE6> acesso em 10/10/2023.

## 2.6 Desfechos

### 2.6.1 Desfecho primário

Os desfechos primários do projeto foram as diferentes formas nas curvas de titulação da PEEP (dPaw vs. PEEP) e a sua respectiva classificação das curvas em “J”, “J invertido” e

“U” em relação à resposta a PEEP pela diferença entre  $\Delta dP_{high}$  -  $\Delta dP_{low}$  além de calcular a maior variação durante a titulação de PEEP (maior delta  $dP_{high}$  -  $dP_{low}$ ) e sua correlação com diferentes características mecânicas em pacientes com SDRA por evolução da COVID-19.

### **2.6.2 Desfechos secundários**

Os desfechos secundários foram as relações dos diferentes padrões de curva de titulação de PEEP ( $dP_{aw}$  vs. PEEP) com variáveis clínicas e mecânicas do sistema respiratório nas primeiras 48h do suporte ventilatório invasivo.

## **2.7 Análise dos dados**

### **2.7.1 Tamanho amostral**

Em virtude da característica exploratória deste estudo fisiológico conduzido por uma análise secundária em uma coorte retrospectiva multicêntrica, todos os pacientes com critérios de inclusão e sem critérios de exclusão compõem a amostra. Todas as análises estatísticas estão associadas ao tamanho do efeito e ao poder estatístico diante da amostra de pacientes desta coorte multicêntrica.

### **2.7.2 Variáveis de controle**

O estudo analisou dados secundários de uma coorte multicêntrica não-concorrente (retrospectiva) e as variáveis de controle serão as características clínicas, antropométricas, laboratoriais e mecânicas do SR ( $C_{st,sr}$ ,  $E_{st,sr}$  e  $dP_{aw}$ ), incluindo os fenótipos mecânicos da SDRA por evolução da COVID-19, imediatamente após a IOT até 48 horas após a instituição da ventilação mecânica invasiva.

### **2.7.3 Variáveis de exposição**

As variáveis de exposição serão as derivadas das curvas de titulação de PEEP usando o ventilador mecânico dentro de um contexto clínico e as medidas da titulação conduzidas por tomografia de impedância elétrica (que foi realizada em um dos hospitais participantes) como paradigma do estudo e fonte de comparação.

### 2.7.4 Variáveis de confusão

O conceito de que fatores outros que não a exposição de interesse (perfil de curva de titulação de PEEP, por exemplo), podem influenciar os resultados do estudo e isso é chamado de fator de confusão ou de confundimento. Assim, os pacientes foram agrupados para análise em *clusters* dos diferentes perfis de curva de titulação dPaw vs PEEP (“J”, “J invertido” ou “U”) e as respectivas características mecânicas do sistema respiratório, minimizando outros fatores de confusão. Além disso, existem outros limitadores e confundidores para estudos não concorrentes que são: viés de informação e a incapacidade para controlar variáveis de confusão (falta de informação).

### 2.7.5 Análise estatística

Os dados foram apresentados como média (desvio padrão), mediana [percentil 25-75] ou contagem (porcentagem) e foram testados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações estatísticas entre os três grupos foram realizadas usando uma ANOVA unidirecional ou o teste de Kruskal-Wallis, com testes post-hoc aplicados para corrigir comparações múltiplas. A concordância entre as proporções PEEP<sub>TIT</sub> e PEEP<sub>EIT</sub> foi avaliada usando o coeficiente de correlação de Spearman. Um nível de significância  $\leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Os resultados foram relatados sem imputação como média e desvio padrão, mediana e intervalo interquartil, ou contagens e porcentagens. As áreas sob as curvas (AUCs) para dPaw do sistema respiratório, hiperdistensão e colapso em diferentes níveis de PEEP foram calculadas usando o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparar AUCs entre PEEP em forma de U, em forma de J invertido e em forma de J vs. Grupos dPaw. A análise estatística foi realizada por meio de testes não paramétricos em R (The R Foundation, Viena, Áustria), com valor de  $p < 0,05$  considerado significativo. Devido à natureza exploratória do estudo, não foi realizado cálculo amostral.

### 2.7.6 Disponibilidade e acesso aos dados

Todos os dados do projeto estarão disponíveis como material suplementar das produções advindas do projeto, assim como a planilha automatizada utilizada para coleta dos dados do projeto.



## 3 Resultados

---

### 3.1 Artigo:

#### **Evaluation of response to Positive End – Expiratory Pressure in patients with severe acute respiratory syndrome due to covid-19 in a multi-center retrospective cohort**

Paloma Moreira Martins<sup>1</sup>, Bruno Leonardo da Silva Guimarães<sup>2</sup>, Alysson Roncally da Silva Carvalho<sup>3,4</sup>, Agnaldo José Lopés<sup>1,5</sup>, Arthur de Sá Ferreira<sup>1</sup>, Luís Felipe da Fonseca Reis<sup>1,6,7</sup>

1. Augusto Motta University Centre, Rehabilitation Sciences Post- Graduation Programme, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
2. Hospital Niterói D'Or, Rio de Janeiro, Brasil.
3. Laboratório de Fisiologia da Respiração Carlos Chagas Filho, Instituto de Biofísica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil
4. UNIC, Cardiovascular R&D Center, Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), Faculty of Medicine, Porto University, Porto, Portugal.
5. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.
6. Hospital Universitário Gafree Guinle – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO - EBSERH
7. Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

#### **Corresponding Author**

Luis Felipe da Fonseca Reis, PT, RRT, PhD, Augusto Motta University Centre, Rehabilitation Sciences Post- Graduation Programme, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Paris Ave, 84 – ZIPCODE: 21041-020 – TEL: +55 21 3882 - 9797

E-mail: [luisfelipefreis@gmail.com](mailto:luisfelipefreis@gmail.com)

## **Declarations**

### *Ethics approval and consent to participate*

Protocols were approved by institutional review boards of the National Institute of Infections Diseases (CAAE 31050420.8.2001.5262), Pedro Ernesto University Hospital (CAAE 31050420.8.1001.5259), Augusto Motta University Center (CAAE 53152221.3.0000.5235) and Brazilian clinical trials (RBR-2z3f7k).

### *Consent for publication*

Not applicable

### *Availability of data and materials*

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### *Competing interests*

Not applicable

### *Funding*

This Study was supported by the Fundação Carlos Chagas Filho de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ nº E-26/211.104/2021) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal(CAPES, Finance Code 001; Nº 8881.708719/2022-01, and Nº 88887.7087718/2022-00) and National Institute of Infectious Disease, Oswaldo Cruz Foundation (INI/Fiocruz), Rio de Janeiro, Brazil.

### *Authors' contributions*

PMM collected, analyzed, and interpreted the patient data regarding PEEP titration, respiratory mechanics, and blood gas and was a major contributor to writing the manuscript. ARSC developed the acquisition and monitoring software for the bedside PEEP titration curve profile, analyzed and interpreted the patient data regarding PEEP titration, and respiratory mechanics. MRC collected, analyzed, and interpreted the patient data regarding PEEP titration, respiratory mechanics, blood gas, and clinical features. LFR collected, analyzed, and interpreted the patient data regarding PEEP titration, respiratory mechanics, blood gas, and clinical features and was a major contributor to writing the manuscript. BSG collected, analyzed, and interpreted the patient data regarding PEEP titration in Electrical Impedance Tomography. All authors read and approved the final manuscript."

### *Acknowledgments*

The authors thank the management of Augusto Motta University Center, National Institute of Infectious Disease / Oswaldo Cruz Foundation (INI/Fiocruz), Pedro Ernesto University Hospital/State University of Rio de Janeiro(UERJ), Gafree- Guinle University Hospital/ Federal University of State of Rio de Janeiro(UNIRio), for their support of the study. In addition, we thank the physiotherapy team, mainly João Paulo Arruda and Érica Paixão da Costa, for her contribution to this study.

### *Abbreviations*

ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome

C-ARDS - Patients with ARDS COVID-19

COVID-19 - Corona Virus Disease -19

ICU - Intensive Care Unit

PEEP - Positive end-expiratory pressure

PEEP<sub>TIT</sub> - titration optimal PEEP

PEEP<sub>EIT</sub> - EIT optimal PEEP

dPaw – airway driving pressure

VCV - Volume-Controlled Ventilation

Vt - tidal volume

IBW – ideal body weight

FIO<sub>2</sub> - fraction of inspired oxygen

EIT - electrical impedance tomography

$\Delta Z$  - regional variation in impedance

$\Delta dP_{low}$  - driving pressure at lowest PEEP

$\Delta dP_{high}$  - driving pressure at highest PEEP

AUC - area under the curve

BMI - body mass index

SAPS - simplified acute physiology score

ECMO - extracorporeal membrane oxygenation

NA - not available

Crs - respiratory system compliance

## Abstract

**Background:** Positive end-expiratory pressure (PEEP) adjustment serves as a potential tool for mitigating airway driving pressure (dPaw) in individuals afflicted with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), a condition for which enhanced survival has been correlated. **Methods:** This study represents a prospective physiological investigation involving patients admitted to the intensive care units of six hospitals afflicted with COVID-19-related ARDS (C-ARDS) in different regions from Brazil. A standardized PEEP titration protocol was executed on deeply sedated and paralyzed patients. All subjects were subjected to Volume-Controlled Ventilation (VCV) with a tidal volume (VT) of 6 ml per

kilogram of ideal body weight (IBW). PEEP titration was conducted within the range of 20 cmH<sub>2</sub>O to 6 cmH<sub>2</sub>O. The optimal PEEP value derived from the titration (PEEPTIT) was defined as the PEEP level associated with the minimum dPaw. Each dPaw versus PEEP curve was categorized into one of three patterns based on the differences between the minimum dPaw and the dPaw values at the lowest ( $\Delta dP_{low}$ ) and highest ( $\Delta dP_{high}$ ) PEEP settings: J-shaped, inverted-J-shaped, and U-shaped. In one of the hospitals, patients underwent Electrical Impedance Tomography (EIT) examinations during the PEEP titration procedure. The EIT-derived optimal PEEP (PEEPEIT) was defined as the PEEP level that represented the best compromise between hyperdistension and collapse estimation. Results: This study delineates the alterations in airway dPaw induced by PEEP adjustments during a decremental PEEP titration process involving 184 patients with C-ARDS. Among them, 41 patients underwent PEEP titration while being monitored with Electrical Impedance Tomography (EIT). Among the cohort, 126 (68%) patients exhibited enhanced compliance and reduced dPaw during the decremental PEEP trial, thus being classified as non-responders to PEEP. These patients displayed a J-shaped dPaw versus PEEP curve, with an average PEEPTIT value of 7.5 cmH<sub>2</sub>O. In contrast, 40 (22%) patients manifested a U-shaped curve, indicating superior compliance and minimal dPaw, with an average PEEPTIT value of 12.2 cmH<sub>2</sub>O. Only 18 (10%) patients exhibited an inverted-J-shaped profile, characterized by increasing dPaw and decreasing PEEP levels, with an average PEEPTIT value of 14.6 cmH<sub>2</sub>O. These patients were characterized by higher body mass indices and lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratios. Conclusions: The PEEP titration strategy employing EIT, which considers the estimation of collapse and overdistension, yielded comparable results when compared to the shape of the driving pressure versus PEEP curve obtained solely at the bedside using mechanical ventilation. The responsiveness to PEEP was found to be linked to disease severity, along with alterations in respiratory system mechanics associated with obesity.

Keywords: PEEP titration, Ventilatory Mechanics, ARDS

## Introduction

Hypoxemic respiratory failure stands as the predominant etiological factor necessitating the admission of patients afflicted with Corona Virus Disease-19 (COVID-19) to the intensive care unit (ICU). A significant proportion of these patients concurrently fulfill

the criteria for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) as per the Berlin definition, denoted as COVID-19-associated ARDS (C-ARDS) (1). During the initial phases of the pandemic, a conspicuous observation was made regarding the existence of a discrepancy between well-preserved pulmonary mechanics and the manifestation of severe hypoxemia in many patients. Consequently, a hypothesis emerged suggesting the existence of two distinct phenotypes within C-ARDS, warranting divergent ventilatory management strategies (2). Nevertheless, subsequent analyses of published data did not corroborate this hypothesis, thereby upholding the recommendations for the treatment of COVID-19 patients in accordance with evidence-based ARDS ventilation protocols (3–5).

Various conjectures were posited to elucidate the broad spectrum of compliance encountered in numerous C-ARDS case series. These speculations encompassed hypotheses attributing hypoxemia to impaired perfusion in individuals displaying heightened compliance and heavier lungs characterized by high recruitability and diminished compliance (2).

Positive end-expiratory pressure (PEEP), which aims to optimize pulmonary aeration while concurrently mitigating hyperdistension and atelectasis, has garnered significant attention in clinical practice (6,7). A pivotal query arising from this focus pertains to the identification of patients who stand to benefit from higher PEEP levels. This inquiry has spurred the development of novel technologies, such as Electrical Impedance Tomography (EIT), a non-invasive bedside tool facilitating the real-time monitoring of ventilation distribution. EIT enables the titration of PEEP levels to minimize both atelectasis and hyperdistention (8).

Airway driving pressure (dPaw), a straightforward parameter monitored on mechanical ventilators, has assumed a crucial role in critical care. Notably, a reduction in dPaw, achieved through increased PEEP, has been associated with a reduced risk of mortality in ARDS. In the context of C-ARDS, a lower dPaw has been linked to improved survival (5,9,10). Monitoring this parameter on mechanical ventilators has proven to be feasible, and recent research has explored the use of esophageal pressure monitoring to calculate transpulmonary driving pressure, yielding results comparable in prognostic value to dPaw itself.

The objective of the current study is to delineate the alterations induced by PEEP in dPaw during a decremental PEEP titration procedure. This approach is intended to serve as a tool for the personalized implementation of protective ventilation strategies. Additionally, a subset of the study cohort underwent this procedure in conjunction with EIT monitoring.

## Methods

### Patient Selection

This study encompassed patients admitted to the medical intensive care units of three distinct hospitals who were diagnosed with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) associated Acute Respiratory Distress Syndrome (C-ARDS), confirmed through the detection of SARS-CoV-2 via nasopharyngeal polymerase chain reaction. Inclusion criteria entailed patients requiring invasive mechanical ventilation for a duration of fewer than 48 hours. Exclusion criteria encompassed pregnant individuals, those experiencing barotrauma, individuals with chronic pulmonary diseases, and those exhibiting elevated intracranial pressure.

### Ethical Considerations

All protocols employed in this study were subject to approval by the respective institutional review boards of the National Institute of Infectious Disease (CAAE 31050420.8.2001.5262), Pedro Ernesto University Hospital (CAAE 31050420.8.1001.5259), Augusto Motta University Center (CAAE 53152221.3.0000.5235) and Brazilian clinical trials (RBR-2z3f7k).

### Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) Titration Protocol

The PEEP titration protocol was conducted on patients who were deeply sedated and paralyzed, and who exhibited hemodynamically stable parameters. All subjects were placed on Volume-Controlled Ventilation (VCV), with a tidal volume (VT) of 6 ml per kilogram of ideal body weight (IBW), utilizing a square flow waveform. Plateau pressure was maintained at or below 30 cmH<sub>2</sub>O, with Fraction of Inspired Oxygen (FIO<sub>2</sub>) adjusted to maintain arterial

oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) above 92%, and respiratory rate adjusted to maintain arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO<sub>2</sub>) until 50 mmHg. Initially, PEEP was set to 10 cmH<sub>2</sub>O and maintained for 10 minutes to establish baseline respiratory mechanics and blood gas analysis. Subsequently, PEEP titration was initiated, starting at 20 cmH<sub>2</sub>O, with a stepwise decrement of 2 cmH<sub>2</sub>O every thirty seconds, until reaching a final value of 6 cmH<sub>2</sub>O. Small recruitment maneuvers were performed prior to the PEEP trial in pressure control ventilation, with constant pressure adjusted in 15 cmH<sub>2</sub>O above PEEP with steps of PEEP from 10 to 25 cmH<sub>2</sub>O. The optimal PEEP (PEEPTIT) was defined as the PEEP level that resulted in the minimum airway driving pressure (dPaw) throughout the PEEP titration procedure. In cases where multiple PEEP values resulted in the same lowest dPaw, the lowest PEEP among them was selected. Subsequent management of ventilatory support was determined at the discretion of the clinical care team.

### Electrical Impedance Tomography (EIT) Assessment

At one of the participating hospitals, patients underwent EIT assessment (Enlight 1800, Timpel, São Paulo, Brazil) during the PEEP titration procedure. For this purpose, a belt containing 32 electrodes was placed around the patient's chest at the fifth or sixth intercostal space. Regional variations in impedance ( $\Delta Z$ ) during ventilation were used to map the distribution of tidal volume (V<sub>t</sub>) in the lung. This EIT-based approach provided a PEEP titration tool to visualize lung hyperdistention (regions associated with an increase in local compliance when PEEP decreases) and lung collapse (regions associated with a decrease in local compliance when PEEP decreases). The EIT-derived optimal PEEP (PEEPEIT) was defined as the PEEP level that represented the best compromise between hyperdistention and collapse, as estimated by EIT.

### Evaluation of dPaw vs. PEEP Curve Profile

Each dPaw vs. PEEP curve was categorized into one of three types based on the difference between the minimum dPaw ( $\Delta dP_{low}$ ) and the dPaw at the highest PEEP ( $\Delta dP_{high}$ ). If  $\Delta dP_{low}$  was less than 0.3 times  $\Delta dP_{high}$ , the curve was classified as J-shaped. If  $\Delta dP_{high}$  was less than 0.5 times  $\Delta dP_{low}$ , the curve was classified as inverted-J-shaped.



Otherwise, the curve was classified as U-shaped. Additionally, the largest variation in dPaw during decremental PEEP titration was computed.

### Statistical Analysis

Data were presented as mean (standard deviation), median [25th-75th percentile], or count (percentage) and were tested for normality using the Shapiro–Wilk test. Statistical comparisons between the three groups were performed using either a one-way ANOVA or the Kruskal–Wallis test, with post-hoc testing applied to correct for multiple comparisons. Agreement between PEEPTIT and PEEPEIT ratios was assessed using Spearman's rank correlation coefficient. A significance level of  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. Results were reported without imputation as mean and standard deviation, median and interquartile range, or counts and percentages. Areas under the curves (AUCs) for respiratory system dPaw, hyperdistention, and collapse at different PEEP levels were computed using the Wilcoxon–Mann–Whitney test to compare AUCs between U-shaped, inverted-J-shaped, and J-shaped PEEP vs. dPaw groups. Statistical analysis was conducted using non-parametric tests in R (The R Foundation, Vienna, Austria), with a p-value of  $< 0.05$  considered significant. Due to the exploratory nature of the study, no sample size calculation was performed.

### Results

During the period from May 2020 to May 2021, a total of 184 patients were enrolled in the study, and a Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) titration procedure was conducted within the first 48 hours of initiation of invasive mechanical ventilation. Among these patients, 41 subjects underwent PEEP titration concurrent with Electrical Impedance Tomography (EIT) monitoring, which facilitated the detection of an optimal PEEP level, taking into account factors such as hyperdistention, collapse, static compliance, and delta Paw (dPaw). The Spearman's rank correlation between PEEP-to-Tidal Volume (PEEPTIT) and PEEP derived from EIT (PEEPEIT) ratios was found to be 0.77 ( $p < 0.05$ ). In the case of 143 patients, PEEP titration was performed in isolation. The clinical characteristics of patients in each curve profile of dPaw versus PEEP are presented in Table 1. Notably, patients with an Inverted J-Shaped profile exhibited the highest Body Mass Index (BMI) and the lowest PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratios and respiratory system compliance at baseline (Table 1).

### Respiratory Mechanics and PEEP Titration

Upon analyzing the dPaw versus PEEP profiles, the majority of COVID-19 patients (n=126) exhibited a non-responsive to PEEP on J-shaped dPaw versus PEEP profile, with dPaw starting to increase when PEEP levels exceeded 6 - 8 cmH<sub>2</sub>O. In contrast, a smaller subset of COVID-19 patients (n=18) displayed predominantly inverted-J profiles, typically necessitating higher PEEP levels ranging from 12 to 20 cmH<sub>2</sub>O (Table 2 and Figure 1). Interestingly, only 21.7% of COVID-19 patients exhibited the U-shaped profile, and the corresponding PEEPTIT values ranged widely from 8 to 16 cmH<sub>2</sub>O. However, the presence of a lower dPaw value simplified the selection of an appropriate PEEP level in this profile.

In the context of the EIT titration tool, PEEPEIT was determined by assessing the minimal Area Under the Curve (AUC) representing hyperdistention and collapse, independent of the dPaw versus PEEP profile. The J-shaped dPaw versus PEEP profile was associated with an increase in hyperdistention and a reduction in collapse as PEEP levels increased, whereas the opposite trend was observed in the inverted J-shaped profile. For patients with a U-shaped profile, the PEEPEIT region also exhibited the lowest combined sum of hyperdistention and collapse areas (Table 2 and Figure 1).

## Discussion

Our findings highlight a significant consideration when interpreting PEEP titration maneuvers, namely, the pattern of dPaw variation with changes in PEEP complements the identification of an optimal PEEP level that optimizes mechanical forces. Furthermore, our results suggest a correlation between these patterns and Body Mass Index (BMI), potentially providing partial insight into the concept of distinct phenotypes among COVID-19 patients. Although there is substantial variability in BMI among COVID-19 patients, it is noteworthy that a significant portion of patients across various cohorts are obese. Despite the well-established effect of obesity on respiratory mechanics, the relationship between BMI and compliance, as a potential explanatory factor for these distinct phenotypes, has not been previously described.

In a comparison conducted by Mezidi et al., which examined a small group of obese versus non-obese patients with COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome (C-ARDS), monitoring esophageal pressure during a decremental PEEP trial revealed a notable difference in the required PEEP levels to maintain equivalent transpulmonary driving pressure and dPaw. This disparity underscores the role of obesity in reducing respiratory system compliance, with the primary contribution originating from the lung rather than the

chest wall. Additionally, the measurement of pleural pressure for determining transpulmonary driving pressure did not provide significant advantages over dPaw itself in predicting outcomes among ARDS patients.

It is plausible that patients with inverted-J and U-shaped profiles may benefit from higher PEEP levels, while those with a J-profile are unlikely to derive benefits and may be at a greater risk of iatrogenic harm. However, our titration approach yielded a wide range of individualized PEEP levels across all three profile groups. The interpretation of PEEP titration strategies based on respiratory system mechanics or the extent of recruitment and overdistension appears to yield consistent information. In a minority of C-ARDS patients, PEEP has a positive impact on compliance, and it seems that the interplay between obesity and disease severity contributes to this phenomenon. The overall impact of personalized PEEP strategies on clinical outcomes remains a topic for further investigation.

## References

1. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA [Internet]. 20 de junho de 2012 [citado 10 de setembro de 2022];307(23). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
2. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med. junho de 2020;46(6):1099–102.
3. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? Lancet Respir Med. agosto de 2020;8(8):816–21.
4. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. Intensive Care Med. 1º de dezembro de 2020;46(12):2200–11.
5. Ferreira JC, Ho YL, Besen BAMP, Malbouisson LMS, Taniguchi LU, Mendes PV, et al. Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. Ann Intensive Care. 7 de junho de 2021;11(1):92.
6. Carvalho AR, Spieth PM, Pelosi P, Vidal Melo MF, Koch T, Jandre FC, et al. Ability of dynamic airway pressure curve profile and elastance for positive end-expiratory pressure titration. Intensive Care Med. dezembro de 2008;34(12):2291–9.

7. Carvalho AR, Pacheco SA, de Souza Rocha PV, Bergamini BC, Paula LF, Jandre FC, et al. Detection of tidal recruitment/overdistension in lung-healthy mechanically ventilated patients under general anesthesia. *Anesth Analg.* março de 2013;116(3):677–84.
8. Costa ELV, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 1º de junho de 2009;35(6):1132–7.
9. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* setembro de 2021;9(9):989–98.
10. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 19 de fevereiro de 2015;372(8):747–55.
11. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ.* 27 de janeiro de 1990;300(6719):230–5.
12. Mezidi M, Daviet F, Chabert P, Hraiech S, Bitker L, Forel JM, et al. Transpulmonary pressures in obese and non-obese COVID-19 ARDS. *Ann Intensive Care.* 1º de outubro de 2020;10(1):129.
13. Chen L, Grieco DL, Beloncle F, Chen GQ, Tiribelli N, Madotto F, et al. Partition of respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome and association with outcome: a multicentre clinical study. *Intensive Care Med.* 1º de julho de 2022;48(7):888–98.

Table 1: Characteristics of 184 patients with C-ARDS induced by COVID-19 enrolled in the PEEP titration.

| Patients' characteristics                      | All COVID-19   | J-Shaped (n=126)            | U-Shaped (n=40)               | Inverted J-Shaped (n=18)   | p value |
|------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------|
| Age (years)                                    | 61.04±15.89    | 60.17 ±15.94                | 61.20 ±17.30                  | 61.67±13.68                | 0.915   |
| Male, n (%)                                    | 127 (69.02%)   | 92 (72.44%)                 | 25 (62.50%)                   | 10 (55.55%)                |         |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup>             | 29.02±6.43     | 27.48±6.65 <sup>a</sup>     | 30.16 ± 6.95 <sup>a,b</sup>   | 35.89 ± 8.67 <sup>b</sup>  | <0.0001 |
| SOFA                                           | 5.92 ± 3.56    | 5.17 ± 3.04                 | 5.69 ± 3.39                   | 6.53 ± 3.06                | 0.262   |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> at baseline | 131.02 ± 59.74 | 139.32 ± 52.67 <sup>a</sup> | 120.72 ± 57.68 <sup>a,b</sup> | 92.43 ± 40.43 <sup>b</sup> | 0.0016  |
| PaCO <sub>2</sub> at baseline                  | 35.08 ± 8.14   | 33.08 ± 6.32                | 35.08 ± 8.14 <sup>a,b</sup>   | 44.08 ± 9.14 <sup>b</sup>  | 0.0012  |
| G(A-a)O <sub>2</sub> , mmHg                    | 282.28 ± 80.22 | 288.20 ± 64.32              | 306.28 ± 79.40 <sup>a,b</sup> | 348.28 ± 34 <sup>b</sup>   | 0.022   |
| Lactate, mmol/L                                | 1.52 ± 0.14    | 1.54 ± 0.24                 | 1.58 ± 0.28                   | 1.61 ± 0.18                | 0.424   |
| MAP, mmHg                                      | 76.08 ± 5.24   | 76.20 ± 6.04                | 75.88 ± 4.24                  | 76.95 ± 5.25               | 0.436   |

Continuous variables are expressed as mean and standard deviation. A one-way ANOVA or the Kruskal–Wallis test was used for the comparison between three groups with a respective post hoc analysis. COVID-19: coronavirus disease-19, BMI: body mass index, SOFA: sequential organ failure assessment score, G(A-a)O<sub>2</sub>: gradient alveoli - arterial to oxygen, MAP: invasive mean arterial pressure.

Table 2: Respiratory mechanics and EIT data

| Respiratory Mechanics                                         | J-Shaped (n=126)            | U-Shaped (n=40)               | Inverted J-Shaped (n=18)   | p value |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------|
| Tidal volume, ml/kg of IBW (mean, sd)                         | 6.03 ± 0,03                 | 5.86 ± 0.92                   | 5.97 ± 0.14                | 0.098   |
| Baseline Crs, mL/cmH <sub>2</sub> O (mean, sd)                | 34.47 ± 7.25 <sup>a</sup>   | 29.24 ± 8.70 <sup>a,b</sup>   | 25.64 ± 8.45 <sup>b</sup>  | <0,0001 |
| Baseline dPaw, cmH <sub>2</sub> O (mean, sd)                  | 12.65 ± 2.66 <sup>a</sup>   | 13.21 ± 3.94 <sup>a,b</sup>   | 15.03 ± 3.72 <sup>b</sup>  | <0,01   |
| Baseline PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (mean, sd) | 139.32 ± 52,67 <sup>a</sup> | 120.72 ± 57,68 <sup>a,b</sup> | 92.43 ± 40,43 <sup>b</sup> | 0,001   |
| Titration optimal PEEP*, cmH <sub>2</sub> O (median, IIQ)     | 7.52 ± 1.91                 | 12.2 ± 2.64                   | 14.6 ± 2.38                | <0,0001 |
| EIT assessment                                                | N=28                        | N=12                          | N=1                        |         |
| Hyperdistention at the optimal PEEP (%)                       | 1.58 ± 2.34                 | 6.34 ± 10.22                  | 1.3 ± 0                    | 0,071   |
| AUC for hyperdistention (mean, sd)                            | 216.75 ± 81.44 <sup>a</sup> | 116.17 ± 77.53 <sup>a,b</sup> | 6.3 ± 0 <sup>b</sup>       | <0,001  |
| Collapse at the optimal PEEP (%)                              | 13.86 ± 13.38               | 10.81 ± 10.38                 | 0,0 ± 0                    | 0.473   |
| AUC for collapse (mean, sd)                                   | 96.95 ± 70.40 <sup>a</sup>  | 149.42 ± 95.54 <sup>a,b</sup> | 418 ± 0 <sup>b</sup>       | <0,001  |
| EIT optimal PEEP*, cmH <sub>2</sub> O, (mean, sd)             | 9.17 ± 2.53 <sup>a</sup>    | 12.96 ± 3.29 <sup>a,b</sup>   | 14.22 ± 2.65 <sup>b</sup>  | <0,0001 |

Continuous variables are expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range, according to normality distribution. A one-way ANOVA or the Kruskal–Wallis test was used for the comparison between three groups with a respective post hoc analysis. The letters a, b and c express values that are statistically similar. Crs: respiratory system compliance, dP: driving pressure, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspiratory oxygen ratio, PEEP: positive end-expiratory pressure, EIT: electrical impedance tomography, AUC: area under the curve. \*Defined as the PEEP of minimum dP.

Figure 1: Regional ventilation and respiratory system mechanics.

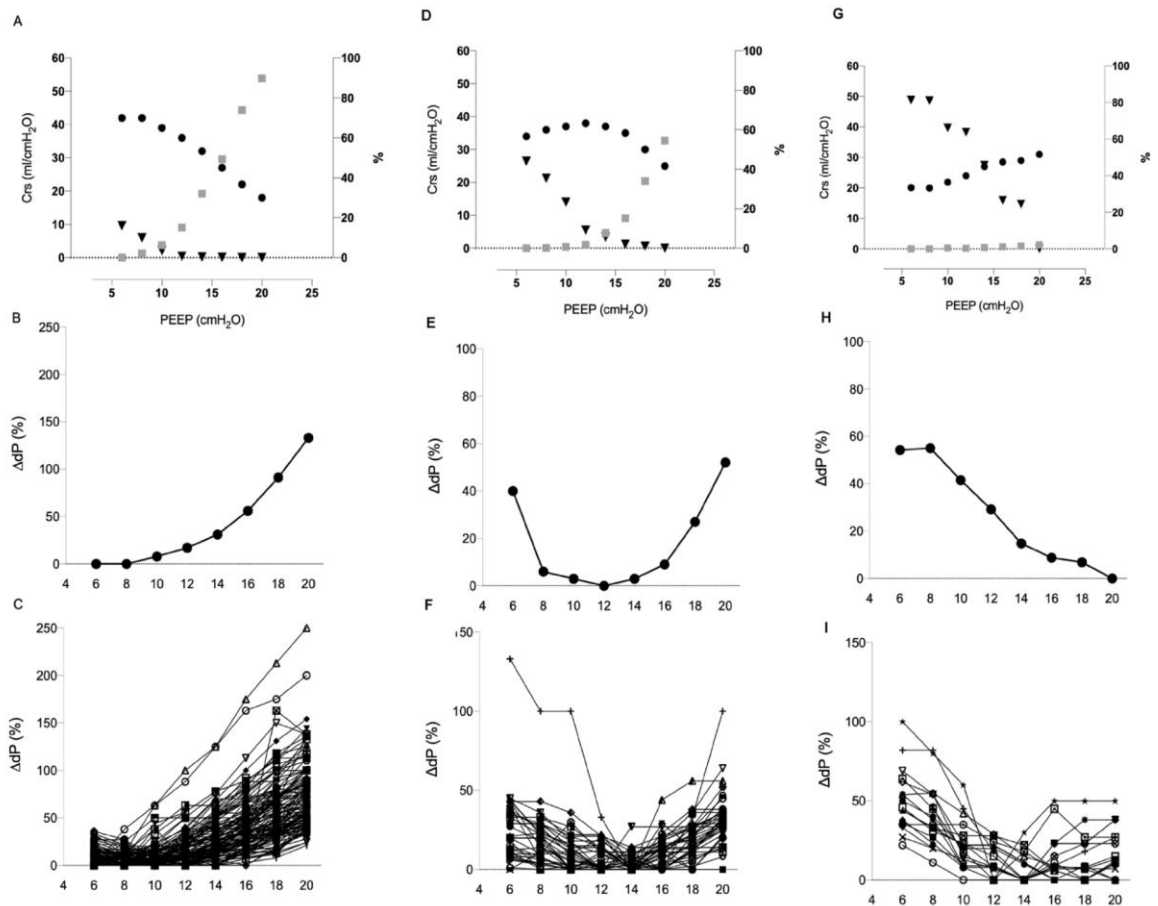


Figure legend: Respiratory system mechanics associated with the percentage of collapse and hyperdistention at different levels of PEEP. In panels A, D, and G, data were obtained by electrical impedance tomography, where  $\bullet$  is the respiratory system compliance;  $\Delta$  is the percentage of collapse and  $\square$  is the percentage of overdistension. Panels B, C, E, F, H, and I show the percentage change in driving pressure obtained by a mechanical ventilator for a representative patient (B, E, H) and all patients (C, F, I). Panels A, B, and C correspond to the category of patients with J-shaped titrations; panels D, E and F correspond to the category of patients with U-shaped titrations, and panels G, H and I correspond to the category of patients with inverted J-shaped titrations.

## **CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo secundário de análise fisiológica demonstrou que a curva de titulação de PEEP em pacientes com SDRA não é homogênea e que a depender das características mecânicas do sistema respiratório, a variação da pressão de distensão assume comportamentos completamente diferentes.

Como contribuição inovadora, este trabalho confirmou que os usos das medidas extraídas do ventilador mecânico são clinicamente viáveis e acuradas quando comparadas com o padrão – ouro estabelecido pela tomografia de impedância elétrica.



## Capítulo 5 Referências

---

Amato Mb, Meade Mo, Slutsky As, Brochard L, Costa El, Schoenfeld Da. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372(8):747-755.

Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of driving pressure with mortality among ventilated patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46(2):300-306.

ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.

Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 Critically Ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020; 323(16): 1612-1614.

ASHBAUGH DG, BIGELOW DB, PETTY TL, LEVINE BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319-23. doi: 10.1016/s0140-6736(67)90168-7. PMID: 4143721.

Barbas, Amato. Electrical Impedance Tomography to Titrate PEEP at Bedside in ARDS. *Respir Care*. 2022;67(8):1061-1063. doi:10.4187/respcare.10360.

Badet M, Bayle F, Richard JC, Guérin C. Comparison of optimal positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during lung-protective mechanical ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2009;54(7):847-854. doi:10.4187/002013209793800448.

Beloncle Fm, Pavlovsky B, Desprez C, Fage N, Olivier Py, Asfar P, *et al.* Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2020;10:55.

Bellani G, Laffey Jg, Pham T, *et al.* Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [published correction appears in JAMA. 2016 Jul 19;316(3):350] [published correction appears in JAMA. 2016 Jul 19;316(3):350]. *JAMA*. 2016;315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291.

Bernard Gr, Artigas A, Brigham Kl, *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-824. doi:10.1164/ajrccm.149.3.7509706.

Bertoni M, Spadaro S, Goligher Ec. Monitoring Patient Respiratory Effort During Mechanical Ventilation: Lung and Diaphragm-Protective Ventilation. *Crit Care*. 2020;24(1):106. Published 2020 Mar 24. doi:10.1186/s13054-020-2777-y.

Briel M, Meade M, Mercat A, *et al.* Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-873. doi:10.1001/jama.2010.218.

Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby Jj. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:341–347.

Bugedo G, Bhrun A, Hernández G, Rojas G, Varela C, Tapia JC, *et al.* Lung computed tomography during a lung recruitment maneuver in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2003 Feb;29(2):218-25. 16. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary

densities during anesthesia with muscular relaxation: a proposal of atelectasis. *Anesthesiology* 1985 Apr;62(4):422-8.

Cardoso, Patricia. A posição prona e recrutamento alveolar em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo: panorama em 2017. *REVISTA ELETRONICA SAUDE E CIENCIA*, São Paulo, volume 1, 2017. Taboada, M., Rodríguez, N., Riveiro, V., Baluja, A., & Atanassoff, P. G. (2020, October 1). Prone positioning in awake non-ICU patients with ARDS caused by COVID-19. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*. Elsevier Masson s.r.l.

Callaghan Fm, Bannon P, Barin E, et al. Age-related changes of shape and flow dynamics in healthy adult aortas: A 4D flow MRI study. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(1):90-100. doi:10.1002/jmri.26210.

Chen L, Del Sorbo L, Grieco DI, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Soliman I, et al. Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:178–187.

Chen L, Del Sorbo L, Grieco DI, Shklar O, Junhasavasdikul D, Telias I, et al. Airway closure in acute respiratory distress syndrome: na underestimated and misinterpreted phenomenon. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:132–136.

Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):346-355. doi:10.1164/rccm.200710-1589OC.

COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47:60–73.

Danek Sj, Lynch Jp, Weg Jg, Dantzker Dr. The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(3):387-395. doi:10.1164/arrd.1980.122.3.387.

El-Baradei Gf, El-Shamaa Ns. Compliance versus dead space for optimum positive end expiratory pressure determination in acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(8):508-512. doi:10.4103/0972-5229.138150.

Fougères E, Teboul JI, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med.* 2010;38(3):802-807. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c587fd.

Fredén F, Cigarini I, Mannting F, Hagberg A, Lemaire F, Hedenstierna G. Dependence of shunt on cardiac output in unilobar oleic acid edema. Distribution of ventilation and perfusion. *Intensive Care Med.* 1993;19(4):185-190. doi:10.1007/BF01694768.

Frerichs I, Dargaville PA, Dudykevych T, Rimensberger PC. Electrical impedance tomography: a method for monitoring regional lung aeration and tidal volume distribution? *Intensive Care Med.* 2003;29(12):2312-6

Force, A. Definition Task. JAMA \_ Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin DefinitionThe Berlin Definition of ARDS. JAMA, 2012.

Frumin MJ, Lee AS, Papper EM. Intermittent positive pressure respirator. *Anesthesiology.* 1960 Mar-Apr;21:220-2. PMID: 13825448.

Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med.* 1986;12(3):137-142. doi:10.1007/BF00254928.

Gattinoni L, Cressoni M, Brazzi L. Fluids in ARDS: from onset through recovery. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(4):373-377. doi:10.1097/MCC.000000000000105.

Gerdeaux M, Lemaire F, Matamis D, et al. Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte. Distribution des rapports ventilation/perfusion [Acute respiratory distress syndrome in the adult. Distribution of the ventilation-perfusion ratio]. *Presse Med.* 1984;13(21):1315-1318.

Goligher Ec, Villar J, Slutsky As. Positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: when should we turn up the pressure?. *Crit Care Med.* 2014;42(2):448-450. doi:10.1097/01.ccm.0000435685.00716.48.

Grasselli, G. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2020.

Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published correction appears in *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):848]. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

Guan, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 2020.

Haudebourg Af, Perier F, Tuffet S, et al. Respiratory Mechanics of COVID-19-versus Non-COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(2):287-290. doi:10.1164/rccm.202004-1226LE.

Jimenez Jv, Munroe E, Weirauch Aj, et al. Electric impedance tomography-guided PEEP titration reduces mechanical power in ARDS: a randomized crossover pilot trial. *Crit Care.* 2023;27(1):21. Published 2023 Jan 17. doi:10.1186/s13054-023-04315-x.

Jonson B, Richard Jc, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment

above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1172-1178. doi:10.1164/ajrccm.159.4.9801088.

Karageorgos V, Proklou A, Vaporidi K. Lung and diaphragm protective ventilation: a synthesis of recent data. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(4):375-390. doi:10.1080/17476348.2022.2060824.

Kartsonaki C, Baillie Jk, Barrio Ng, et al. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600000 hospitalized patients with COVID-19. *Int J Epidemiol*. 2023;52(2):355-376. doi:10.1093/ije/dyad012.

Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network [published correction appears in JAMA 2000 Nov 15;284(19):2450] [published correction appears in JAMA 2001 Oct 3;286(13):1578] [published correction appears in JAMA 2200 Nov 22-29;284(20):2597]. *JAMA*. 2000;283(15):1995-2002. doi:10.1001/jama.283.15.1995.

Laffey Jg, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 2016;42(12):1865-1876.

Lentz, S. *et al*. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS American Journal of Emergency Medicine, 2020.

Kacmarek Rm, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, Koh Y, Soler Ja, Martinez D, Hernández M, Tucci M, Borges Jb, Lubillo S, Santos A, Araujo Jb, Amato Mb, Suárez-Sipmann F; Open Lung Approach Network. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(1):32-42.

Matthay Ma, Arabi Y, Arroliga Ac, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome [published online ahead of print, 2023 Jul 24]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;10.1164/rccm.202303-0558WS. doi:10.1164/rccm.202303-0558WS.

Mezidi M, Daviet F, Chabert P, Hraiech S, Bitker L, Forel JM, et al. Transpulmonary pressures in obese and non-obese COVID-19 ARDS. *Ann Intensive Care*. 1º de outubro de 2020;10(1):129.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (OMS). Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/pos2015/agenda2030/>>. Acesso em: 02. Jan.2022. PAINEL DE CASOS DE DOENÇA PELO CORONAVÍRUS 2019 (COVID-19) NO BRASIL PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em 15 de janeiro de 2022.

Pisani L, Algera Ag, Neto As, et al. Geoeconomic variations in epidemiology, ventilation management, and outcomes in invasively ventilated intensive care unit patients without acute respiratory distress syndrome: a pooled analysis of four observational studies. *Lancet Glob Health*. 2022;10(2):e227-e235. doi:10.1016/S2214-109X(21)00485-X.

Rouby Jj, Brochard L. Tidal recruitment and overinflation in acute respiratory distress syndrome: yin and yang. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):104-106. doi:10.1164/rccm.200610-1564ED.

Rafael Rmr, Neto M, Carvalho Mmb De, David Hmsl, Acioli S, Faria Mg De A. Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de Covid-19: o que esperar no Brasil? *Rev. Enferm. UERJ*. 2020; 2(28): 49570.

Sahetya Sk, Brower Rg. Lung Recruitment and Titrated PEEP in Moderate to Severe ARDS: Is the Door Closing on the Open Lung?. *JAMA*. 2017;318(14):1327-1329. doi:10.1001/jama.2017.13695.

Schmidt J, Wenzel C, Spassov S, et al. Flow-Controlled Ventilation Attenuates Lung Injury in a Porcine Model of Acute Respiratory Distress Syndrome: A Preclinical Randomized Controlled Study. *Crit Care Med*. 2020;48(3):e241-e248. doi:10.1097/CCM.0000000000004209.

Silversides Ja, Ferguson ND. Clinical review: Acute respiratory distress syndrome - clinical ventilator management and adjunct therapy. *Crit Care*. 2013;17(2):225. Review.

Simpson Ce, Sahetya Sk, Bradsher RW 3rd, et al. Outcomes of Emergency Medical Patients Admitted to an Intermediate Care Unit With Detailed Admission Guidelines. *Am J Crit Care*. 2017;26(1):e1-e10. doi:10.4037/ajcc2017253.

Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Epub 2020 Jun 10. Erratum in: *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Oct;28(10):1994. PMID: 32271993; PMCID: PMC7262326.

Suarez-Sipmann F, Böhm SH, Tusman G, et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med*. 2007;35(1):214-221. doi:10.1097/01.CCM.0000251131.40301.E2.

Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation. *Chest*. 1978;73(2):158-162. doi:10.1378/chest.73.2.158.

Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110(6):482-488.



Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791-800. doi:10.1164/rccm.200301-133OC.

Wrigge H, Muders T, Petroff D. Electrical Impedance Tomography: The Electrocardiogram for the Lungs?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(1):3-5. doi:10.1164/rccm.202305-0810ED.

Xu M, He H, Long Y. Lung Perfusion Assessment by Bedside Electrical Impedance Tomography in Critically Ill Patients. *Front Physiol*. 2021;12:748724. Published 2021 Oct 13. doi:10.3389/fphys.2021.748724.

Zhao D, Qin Y, Liu J, et al. Orally administered BZL-sRNA-20 oligonucleotide targeting TLR4 effectively ameliorates acute lung injury in mice. *Sci China Life Sci*. 2023;66(7):1589-1599. doi:10.1007/s11427-022-2219-0.

## Apêndice 1 – Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

---



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA  
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação – PPGCR  
Mestrado em Ciências da Reabilitação

### SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "Desfechos clínicos associados a ventilação mecânica em pacientes com SARS por COVID-19", com a seguinte justificativa:

1. Trata-se de pesquisa observacional, com uso de dados coletados a partir do prontuário eletrônico dos pacientes;
2. Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito;
3. Dificil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital.

Atenciosamente,

João Paulo Arruda de Oliveira

Pesquisador responsável

Palmas, 28 de outubro de 2021.

# Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM SARS POR COVID-19

**Pesquisador:** JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 53152221.3.0000.5235

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.098.272

#### Apresentação do Projeto:

De acordo com o arquivo "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1820044.pdf" de 28/10/2021, consta no resumo do estudo que "A Síndrome respiratória aguda grave por evolução da COVID-19, caracteriza-se por disfunção multiorgânica e principalmente insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. Foram descritos três fenótipos clínicos da doença: um fenótipo de baixa elastância ( $C_{sr} > 45$  ml/cmH<sub>2</sub>O), um fenótipo de alta elastância ( $C_{sr} < 30$  ml/cmH<sub>2</sub>O) e um terceiro fenótipo, intermediário, com doença assimétrica e elastância moderada ( $30 < C_{sr} < 45$  ml/cmH<sub>2</sub>O)". O projeto apresenta elementos fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa, incluindo o referencial teórico, justificativa, objetivos, métodos e observância aos aspectos éticos.

#### Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o arquivo "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1820044.pdf" de 28/10/2021, o objetivo primário do estudo é "Avaliar os desfechos clínicos associados a ventilação mecânica invasiva, em pacientes com SARS por COVID-19.". De acordo com o mesmo documento, os objetivos secundários são "Estratificar os pacientes de acordo com os escores de gravidade por meio da escala (Sequential Organ Failure Assessment) - SOFA; Classificar os pacientes de acordo com os fenótipos clínicos da COVID-19; Analisar os desfechos de mortalidade e associá-los as diferentes estratégias ventilatórias utilizadas; Correlacionar o tempo de ventilação mecânica ao desfecho de mortalidade; Identificar o tempo médio de internação dos participantes e

**Endereço:** Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

**Bairro:** Bonsucesso

**CEP:** 21.032-060

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3882-9797

**E-mail:** comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 5.098.272

os fatores relacionados a sobrevida na UTI.”.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

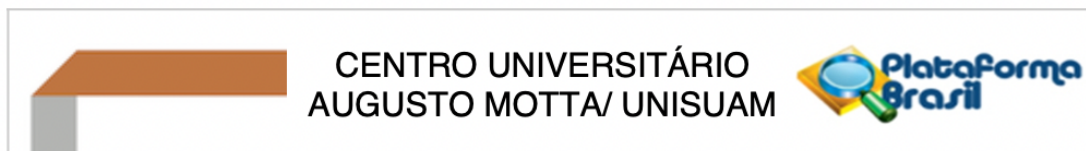
De acordo com o arquivo “PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1820044.pdf” de 28/10/2021, os potenciais riscos compreendem: “Os riscos envolvidos em um estudo observacional podem envolver a divulgação de dados confidenciais, invasão de privacidade, o acesso por terceiros as informações pessoais e consequentemente a possibilidade de estigmatização e prejuízos sociais e morais. Porém, todo o processamento dos dados será feito sem identificadores pessoais, e o mesmo ocorrerá com a distribuição das bases de dados. Os números de identificação nas bases distribuídas aos pesquisadores são diferentes daqueles utilizados na coleta de dados. Somente os pesquisadores terão acesso as informações obtidas em confiança. Não será permitido o acesso, em qualquer hipótese, pelos empregadores ou superiores hierárquicos, e as informações serão usadas exclusivamente para fins de pesquisa científica sem identificação nominal.”. Ainda de acordo com o mesmo arquivo, os potenciais benefícios compreendem: “Os benefícios do estudo incluem uma maior e melhor compreensão dos dados coletados, possibilitando uma análise criteriosa das condutas adotadas e os desfechos encontrados. Os achados poderão contribuir na tomada de decisões relacionadas ao manejo ventilatório, podendo impactar no melhor entendimento da patologia e consequentemente minimizar os riscos de morbidade e mortalidade decorrentes da COVID-19.”. A relação risco/benefício é adequada para a proposta da pesquisa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

De acordo com o arquivo “PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1820044.pdf” de 28/10/2021, este é um estudo nacional; unicêntrico; observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva; de caráter acadêmico para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação; patrocinado pelo próprio pesquisador principal; com amostra prevista de 286 voluntários com COVID-19; com previsão de início e encerramento em 29/11/2021 e 20/03/2022, respectivamente.

Existe identificação do pesquisador responsável. O título do projeto é claro e objetivo. Há embasamento científico que justifique a pesquisa. Os objetivos estão bem definidos. Existe explicação clara dos exames e testes que serão realizados, bem como a devida justificativa. Há justificativa para o tamanho amostral. Há critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Há análise crítica de risco. Há orçamento financeiro detalhado e aplicação dos recursos. O local de realização das várias etapas está bem definido. Há compromisso de tornar público os resultados.

**Endereço:** Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 ( Ramal: 9943)  
**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.032-060  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 5.098.272

Os esclarecimentos a cerca de valor de ressarcimento são claros. Há garantia de acesso aos dados do pesquisador/instituição e forma de garantir a privacidade.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

De acordo com o arquivo "Dispensa\_TCLE.pdf" de 28/10/2021, o pesquisador solicita dispensa do TCLE com a justificativa: "Solicito a dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "1. Trata-se de pesquisa observacional, com uso de dados coletados a partir do prontuário eletrônico dos pacientes; 2. Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito; 3. Dificil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital.". Apresenta-se também o arquivo "TERMO\_DE\_ANUENCIA.JPG" que autoriza o acesso ao banco de dados da instituição coparticipante.

**Recomendações:**

Nenhuma recomendação a fazer.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto está aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                 | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                               | Situação |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf | 28/10/2021<br>12:59:09 |                                     | Aceito   |
| Folha de Rosto                 | FOLHA_DE_ROSTO.pdf                            | 28/10/2021<br>12:58:03 | JOAO PAULO<br>ARRUDA DE<br>OLIVEIRA | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura   | PROJETO.pdf                                   | 27/10/2021<br>19:38:46 | JOAO PAULO<br>ARRUDA DE             | Aceito   |

**Endereço:** Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 ( Ramal: 9943)

**Bairro:** Bonsucesso

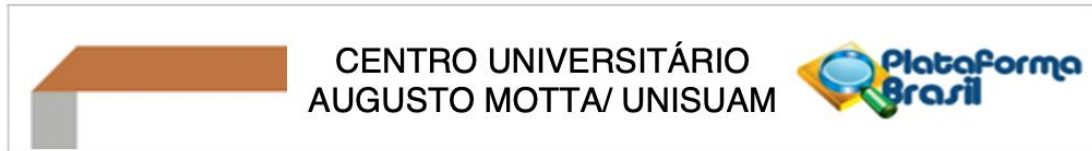
**CEP:** 21.032-060

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3882-9797

**E-mail:** comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 5.098.272

|                                                           |                       |                        |                                     |        |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|--------|
| Investigador                                              | PROJETO.pdf           | 27/10/2021<br>19:38:46 | OLIVEIRA                            | Aceito |
| Outros                                                    | TERMO_DE_ANUENCIA.JPG | 27/10/2021<br>19:16:59 | JOAO PAULO<br>ARRUDA DE<br>OLIVEIRA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Dispensa_TCLE.pdf     | 27/10/2021<br>19:13:39 | JOAO PAULO<br>ARRUDA DE<br>OLIVEIRA | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 10 de Novembro de 2021

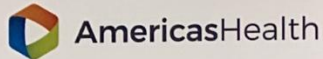
---

**Assinado por:**  
**Arthur de Sá Ferreira**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 ( Ramal: 9943)  
**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.032-060  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@souunisum.com.br



## Anexo 2 – Termo de Anuência Americas Health



www.americashealth.co

### TERMO DE ANUÊNCIA

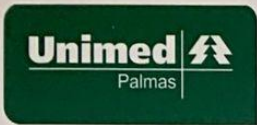
Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado "DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM SARS POR COVID-19", sob a coordenação e a responsabilidade do pesquisador João Paulo Arruda de Oliveira, e assumimos o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa a ser realizada nessa instituição, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP. Os dados serão coletados a partir do prontuário eletrônico. Poderão participar do estudo pacientes internados nesta Unidade de Terapia Intensiva Adulto (Hospital Oswaldo Cruz – AmericasHealth), com o diagnóstico confirmado de COVID-19, submetidos ao uso da ventilação mecânica invasiva no decorrer da internação.

Palmas, 31 de agosto de 2021.

**Wanessa Beatriz de Souza Moraes**  
Gerente de Assistência Regional Norte

Wanessa Beatriz de Souza Moraes  
Gerente de Assistência

A



www.unimedpalmas.com.br  
104 Norte, Rua NE 01, Lt. 01, Ed. Beatriz - 1º Andar Sls. 101 a 106  
CEP: 77.006-900 - Plano Diretor Norte - Palmas - TO  
T. (63) 3025-5800



## TERMO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado "DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM SARS POR COVID-19", sob a coordenação e a responsabilidade do pesquisador João Paulo Arruda de Oliveira, e assumimos o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa a ser realizada nessa instituição, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP. Os dados serão coletados a partir do prontuário eletrônico. Poderão participar do estudo pacientes internados nesta Unidade de Terapia Intensiva Adulto (Hospital Unimed Palmas), com o diagnóstico confirmado de COVID-19, submetidos ao uso da ventilação mecânica invasiva no decorrer da internação.

Palmas, 31 de agosto de 2021.

**Susana Bernardes da Silva**

*Médica Intensivista / Coordenadora e Responsável Técnica UTI*





