



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

ALITA PAULA LOPES DE NOVAES

**EFEITOS DE DIFERENTES MÉTODOS DE TITULAÇÃO DE PEEP
MONITORADOS PELA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA EM
PACIENTES COM SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO
RELACIONADA A COVID-19: UMA SÉRIE DE CASOS**

Recife

2023

ALITA PAULA LOPES DE NOVAES

**EFEITOS DE DIFERENTES MÉTODOS DE TITULAÇÃO DE PEEP
MONITORADOS PELA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA EM
PACIENTE COM SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO
RELACIONADA A COVID-19: UMA SÉRIE DE CASOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de doutor em cirurgia

Linha de Pesquisa: Outras linhas de pesquisa

Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental

Orientador: Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Daniella Cunha Brandão

Recife

2023

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

N936e Novaes, Alita Paula Lopes de.
Efeitos de diferentes métodos de titulação de peep monitorados pela tomografia de impedância elétrica em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada a covid-19: Uma série de casos / Alita Paula Lopes de Novaes – 2023.
82 p.

Orientador: Fernando Ribeiro de Moraes Neto
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas.
Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2023.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Covid-19. 2. Pressão positiva expiratória final. 3. Síndrome do desconforto respiratório agudo. 4. Tomografia de impedância elétrica. Moraes Neto, Fernando Ribeiro de (orientador). II. Título.

617 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2023 - 296)

ALITA PAULA LOPES DE NOVAES

“EFEITOS DE DIFERENTES MÉTODOS DE TITULAÇÃO DE PEEP MONITORADOS PELA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO RELACIONADA A COVID-19: UMA SÉRIE DE CASO”

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação Em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Cirurgia. Área de concentração: Cirurgia Clínica Experimental.

Aprovada em: 29/09/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. FLÁVIO KREIMER (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. MARIA INÊS REMÍGIO DE AGUIAR (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. ANTÔNIO CHRISTIAN EVANGELISTA GONÇALVES
(Examinador Externo)
Real Hospital Português

Prof. Dr. CAIO CÉSAR ARAÚJO MORAIS (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado a oportunidade de estar aqui hoje, dando mais um passo importante na minha vida.

Agradeço à minha mãe Niedja, luz da minha vida, ao meu pai Ricardo, ao meu padastro Ralf, que é como um pai pra mim, e meus irmãos Isabela, Felipe e André, por todo apoio e amor que me deram nessa jornada tão desafiadora, que estão sempre ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

Agradeço a Dr. Fernando Moraes pela oportunidade, por ter acreditado no meu projeto, e ter continuado a acreditar mesmo diante de todos os imprevistos.

Agradeço à Professora Daniella Cunha, a quem tanto admiro, por ter contribuído tanto para meu crescimento acadêmico e por ter me ensinado tanto ao longo desses anos, desde o Mestrado. Agradeço por toda paciência, serenidade, disponibilidade e compreensão.

Agradeço à Professora Shirley Campos, que me deu essa oportunidade de seguir com esse novo projeto no meio da pandemia, quando não era mais possível continuar a pesquisa original, e por todo aprendizado e apoio.

Agradeço a meu amigo Wagner Leite, que esteve comigo nas coletas desde o Mestrado, pela parceria, generosidade e resiliência que tornaram essa difícil jornada mais leve.

Agradeço a Dr. Caio Moraes, por toda a disponibilidade em me ajudar ao longo desses anos, pela paciência, generosidade, e por ter me ensinado tanto. Seu apoio foi fundamental.

À professora Professora Armèle Dornelas, por sempre ter me acolhido na família LACAP, e por todo aprendizado desde o Mestrado.

Agradeço a minha grande amiga Roberta Garrett, pela nossa amizade, por estar sempre ao meu lado, e por ter me segurado nos momentos mais difíceis.

Ao Hospital das Clínicas, minha segunda casa durante tantos anos, pela oportunidade de desenvolver minha pesquisa, e a todos os meus amigos e colegas que de alguma forma contribuíram, em especial Jamaica Souza e Cláudio Albuquerque.

Qual é o fruto desses ensinamentos? Somente a mais bela e adequada colheita dos verdadeiros educados – tranquilidade, destemor e liberdade. Não deveríamos dar crédito às massas que afirmam que só os livres podem ser educados, mas aos amantes da sabedoria, que afirmam que somente os educados são livres.

(EPICTETO. Discursos de Epicteto. 101 A.D.)

RESUMO

Introdução: Na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) relacionada à COVID-19, são recomendadas estratégias protetoras de ventilação, com o objetivo de evitar a lesão induzida pela ventilação mecânica (VILI), ocasionadas por fatores como pressão positiva expiratória final (PEEP) inadequada. Contudo, o melhor método de titulação da PEEP para esses pacientes ainda não está bem estabelecido. A tomografia de impedância elétrica (TIE) tem o potencial de monitorar a função pulmonar regional e de guiar a titulação de PEEP. **Objetivo:** comparar o comportamento da PaO_2/FiO_2 , da complacência regional do sistema respiratório, dos índices de distribuição da ventilação - centro da ventilação (CoV) e índice de heterogeneidade (GI), além dos valores de PEEP tituladas, através de diferentes métodos de titulação de PEEP monitorados pela TIE em pacientes com SDRA relacionada à COVID-19. **Método:** Série de casos de pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 submetidos a diferentes métodos de titulação de PEEP: tabela PEEP/ FiO_2 ($PEEP_{table}$), *driving pressure* ($PEEP_{\Delta P}$) e tomografia de impedância elétrica ($PEEP_{TIE}$). Dados de oxigenação, ventilação mecânica, mecânica respiratória e da TIE foram monitorados antes e após 4 horas da titulação de PEEP. **Resultados:** Foram incluídos 15 pacientes, 5 em cada grupo. A $PEEP_{TIE}$ foi maior quando comparado à $PEEP_{\Delta P}$ e à $PEEP_{table}$ ($p = 0,01$). Todos os métodos foram efetivos em melhorar o índice PaO_2/FiO_2 ($p = 0,007$), no entanto, não houve diferença da PaO_2/FiO_2 , complacência regional, nem dos índices de distribuição da ventilação (CoV e GI) entre os grupos. **Conclusão:** a titulação guiada pela TIE resultou em uma maior PEEP em comparação com os grupos ΔP e PEEP/ FiO_2 , e apesar da melhora do índice PaO_2/FiO_2 em todos os grupos, não foram encontradas diferenças significativas na mecânica global ou regional e nem na heterogeneidade da ventilação entre os grupos após a titulação de PEEP.

Palavras-Chaves: COVID-19; pressão positiva expiratória final; síndrome do desconforto respiratório agudo; tomografia de impedância elétrica.

ABSTRACT

Introduction: In acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with COVID-19, protective ventilation strategies are recommended in order to avoid ventilator induced lung injury (VILI) caused by factors such as inadequate positive end-expiratory pressure (PEEP). However, the best method of PEEP titration for these patients is not yet well established. Electrical impedance tomography (EIT) has the potential to monitor regional lung function and guide PEEP titration. **Objective:** To compare the behavior of $\text{PaO}_2/\text{F}_\text{IO}_2$, regional respiratory system compliance, and ventilation distribution indexes - center of ventilation (CoV) and heterogeneity index (GI), as well as titrated PEEP values, by different PEEP titration methods monitored by TIE in patients with COVID-19 related ARDS. **Method:** Case series of patients with COVID-19-related ARDS submitted to different PEEP titration methods: PEEP/ F_IO_2 table ($\text{PEEP}_{\text{table}}$), driving pressure ($\text{PEEP}_{\Delta\text{P}}$) and electrical impedance tomography (PEEP_{TIE}). Oxygenation, mechanical ventilation, respiratory mechanics and EIT data were monitored before and after 4 hours of PEEP titration. **Results:** Fifteen patients were included, 5 in each group. PEEP_{TIE} was higher than $\text{PEEP}_{\Delta\text{P}}$ and $\text{PEEP}_{\text{table}}$ ($p = 0,01$). All methods were effective in improving the $\text{PaO}_2/\text{F}_\text{IO}_2$ ratio ($p = 0,007$), however, there was no difference in $\text{PaO}_2/\text{F}_\text{IO}_2$, regional compliance, or ventilation distribution indexes (CoV and GI) between the groups. **Conclusion:** EIT-guided approach resulted in higher PEEP level compared to the ΔP and PEEP/ F_IO_2 groups. Despite the improvement of the $\text{PaO}_2/\text{F}_\text{IO}_2$ index in all groups, no significant differences were found in global or regional mechanics nor in heterogeneity of ventilation among the PEEP titration groups.

Keywords: COVID-19; positive-pressure respiration; respiratory distress syndrome; electrical impedance tomography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

- Figura 1 - Tabela baixa PEEP/FiO₂ e alta PEEP/FiO₂. PEEP: Pressão positiva expiratória final. FiO₂: fração inspirada de O₂..... 23
- Figura 2 - Titulação de PEEP pelo método *open lung approach*.....24
- Figura 3 - a. Posicionamento da cinta de eletrodos no tórax. b. Corte axial da tomografia computadorizada do tórax com a representação esquemática das vias de corrente elétrica da tomografia de impedância elétrica (TIE) através do tórax. c. Imagem funcional reconstruída pela TIE usando uma escala de cores: quanto mais claro o azul, maior será a ventilação regional. Imagem gerada pela TIE Enlight (TIMPEL SA, São Paulo).....27
- Figura 4 - Diagrama ilustrando as propriedades de impedância dos tecidos. As membranas celulares atuam como capacitores. Os fluidos intra- e extracelulares comportam-se como resistores. Os capacitores têm baixa impedância à passagem de uma corrente elétrica de alta frequência, e à baixa frequência, a alta impedância da membrana da célula direciona o fluxo da corrente para o espaço extracelular28
- Figura 5 - Pletismograma global e gráfico de pressão nas vias aéreas (PAW). (I) Incremento da pressão positiva expiratória final (PEEP) com aumento do volume pulmonar expiratório final ($\Delta EELZ$). (II) A variação de impedância (ΔZ) corresponde a mudanças no volume corrente (Vt). AU = unidades arbitrárias.....28
- Figura 6 - National Early Warning (NEWS) escore modificado para COVID.....36
- Figura 7 - Escore de Murray (LIS).....37

Figura 8 -	Tomografia de Impedância Elétrica na UTI COVID.....	39
Figura 9 -	Posicionamento da cinta da TIE.....	39
Figura 10 -	1 – Distribuição regional da ventilação (<i>online</i>): A- anterior, P- posterior, R (right) – direito, L (left) – esquerdo; 2 – Mapa de ventilação; 3 – Imagem dinâmica; 4 – Pletismograma	40
Figura 11 -	Tabela PEEP/FiO ₂ (PEEP baixa).....	40
Figura 12-	Tela do programa EIT <i>Analysys Tools</i> . 1- Pletismograma da variação de impedância global com um intervalo selecionado de 3000 frames; 2- Divisão em ROIs da imagem funcional pulmonar gerada nos frames selecionados; 3, 4, 5, e 6: Pletismogramas da variação de impedância nos ROIS.....	43
Figura 13 -	Mudança na pressão positiva expiratória final (PEEP) (A), oxigenação (PaO ₂ /FiO ₂) (B) e complacência regional (C) antes (<i>baseline</i>) e 4 horas após a titulação da PEEP no grupo TIE, grupo ΔP e grupo PEEP/FiO ₂ . Abreviações: PEEP: pressão positiva expiratória final. PaO ₂ /FiO ₂ : relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e a fração de oxigênio inspirado; ΔP : <i>driving pressure</i> ; TIE: tomografia de impedância elétrica.....	48
Figura 14 -	Titulação de PEEP decremental realizada em paciente através da tomografia de impedância elétrica. (A) Observa-se hiperdistensão alveolar (círculos azuis), colapso alveolar (quadrados vermelhos) e complacência do sistema respiratório (triângulos verdes) em cada nível de PEEP. A uma PEEP de 24cmH ₂ O, ocorre hiperdistensão alveolar, porém não há colapso alveolar. A uma PEEP de 8 cmH ₂ O, ocorre predomínio de colapso alveolar, sem hiperdistensão alveolar. B: Áreas brancas: hiperdistensão alveolar. Áreas azuis: colapso alveolar. A PEEP selecionada foi 14,7 cmH ₂ O, acima da intersecção entre as curvas de colapso e hiperdistensão (colapso < 5%).....	49

TABELAS

Tabela 1 -	Características dos pacientes. IMC = índice de massa corpórea; PEEP: Pressão positiva ao final da expiração; DP= <i>driving pressure</i> ; Csr= complacência do sistema respiratório; PaO ₂ : pressão arterial de oxigênio; FiO ₂ : Fração inspirada de O ₂	46
Tabela 2 -	Exames laboratoriais admissionais. CPK= Creatinofosfoquinase. PCR= Proteína C-Reativa. DHL = desidrogenase láctica. NA= não avaliado.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	Doença do Coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave do Coronavírus
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
VILI	Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica
PEEP	Pressão positiva expiratória final
ΔP	<i>Driving pressure</i>
TC	Tomografia computadorizada
TIE	Tomografia de impedância elétrica
MRA	Manobra de recrutamento alveolar
PCV	Ventilação por pressão controlada
VCV	Ventilação por volume controlado
ROI	Regiões de Interesse
ΔZ	Variação de impedância
$\Delta EELZ$	Variação de impedância pulmonar expiratória final
FiO_2	Fração inspirada de O_2
Csr	Complacência do sistema respiratório
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
PAM	Pressão arterial média
SpO_2	Saturação periférica de oxigênio
V_t	Volume corrente
PaO_2	Pressão arterial de O_2
$PaCO_2$	Pressão arterial de CO_2

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Índice pressão arterial de O_2 sobre fração inspirada de O_2
VM	Ventilação mecânica
GI	Índice de heterogeneidade
CoV	Centro da ventilação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1	DOENÇA DO CORONAVÍRUS (COVID-19)	17
2.2	TITULAÇÃO DE PEEP	21
2.3	TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA.....	22
2.3.1	Conceitos.....	25
2.3.2	Titulação de PEEP através da tomografia de impedância elétrica	30
3	JUSTIFICATIVA.....	32
4	HIPÓTESES	33
5	OBJETIVOS.....	34
5.1	OBJETIVOS GERAIS.....	34
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
6	MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
6.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	35
6.2	DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO.....	35
6.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	35
6.4	COLETA DE DADOS.....	37
6.4.1	Ajuste admissional da ventilação mecânica.....	38
6.4.2	Monitorização da TIE e análise dos dados.....	38
6.4.3	Titulação de PEEP pela tabela PEEP/FiO₂ (PEEP table)	40
6.4.4	Manobra de recrutamento alveolar modificada.....	41
6.4.5	Titulação de PEEP pela <i>driving pressure</i> (PEEP_{ΔP})	41
6.4.6	Titulação de PEEP pela TIE.....	42
6.5	ANÁLISE OFF-LINE DOS DADOS DA TIE.....	42
7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
8	RESULTADOS	45
9	DISCUSSÃO	50
9.1	TITULAÇÃO DE PEEP PELA TIE	51
9.2	TITULAÇÃO DE PEEP PELA DRIVING PRESSURE	52
9.3	TITULAÇÃO DE PEEP PELA TABELA PEEP/FiO₂	53
9.4	ÍNDICES DE DISTRIBUIÇÃO DA VENTILAÇÃO – GI E COV.....	54

10	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL.....	71
	APÊNDICE B- FICHA DE AVALIAÇÃO.....	75
	ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA COM AUTORIZAÇÃO PARA USO DE DADOS.....	81
	ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA	82
	.	

1 INTRODUÇÃO

Uma epidemia inexplicada de pneumonia adquirida na comunidade foi relatada em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, quando foi descoberto o novo Coronavírus. A doença foi denominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como doença do Coronavírus - COVID-19 (WANG *et al*, 2020). Em março de 2020 a OMS declarou estado de pandemia. Até o período de fevereiro de 2023 foram registrados 757.264.511 casos confirmados e 6.850.594 mortes no mundo (ZHANG *et al*, 2020; OMS, 2023).

A pneumonia viral associada ao COVID-19 é caracterizada pela alta resposta inflamatória pulmonar, e pode evoluir para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e necessidade de ventilação mecânica. Quando utilizada de forma equivocada, a ventilação mecânica pode resultar em lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI) e amplificar a resposta inflamatória desencadeada pelo vírus. Em pacientes com SDRA associada à COVID-19, recomenda-se o uso de estratégias protetoras de ventilação, que incluem baixos volumes correntes, pressão positiva ao final da expiração (PEEP) individualizada e posição prona para melhora das trocas gasosas e para prevenção da VILI (LI & XIA, 2020; ADHIKARI *et al*, 2020; LI *et al* 2020; MARINI & GATTINONI, 2020).

Na literatura são descritas diversas estratégias de titulação da PEEP, como titulação através da oxigenação (tabela PEEP/ FiO_2), curva pressão-volume, melhor complacência ou menor *driving pressure* (ΔP), *stress index*, PEEP titulada pelo catéter de pressão esofageana, além da titulação através de métodos de imagem como a tomografia de impedância elétrica (TIE) (RHODES *et al*, 2016; CARVALHO *et al*, 2008; ZHAO *et al*, 2010; HUANG, *et al*, 2013; BEITLER, *et al*, 2019). Dentre estes métodos, a titulação da PEEP pela oxigenação e pela mecânica respiratória global são bastante utilizados por terem fácil aplicação (HUH *et al*, 2009; HSU *et al*, 2021).

As diretrizes atuais recomendam volume corrente (V_t) baixo (4 a 8 ml/kg de peso predito) e PEEP elevada ($> 10 \text{ cmH}_2\text{O}$) para reduzir o risco de VILI em pacientes com SDRA moderada a grave relacionados à COVID-19 (ALHAZZANI *et al*, 2020). Porém, observações clínicas de pacientes acometidos por COVID-19 no início da pandemia mostraram que a hipoxemia severa estava frequentemente associada a uma complacência pulmonar preservada (GATTINONI *et al*, 2020a). Esse aspecto

fisiológico é de interesse para a escolha da estratégia ventilatória, pois principalmente nesses casos a escolha de valores mais altos de PEEP pode ocasionar em hiperdistensão pulmonar e seus efeitos deletérios (SU *et al*, 2018; FUMAGALLI & BERRA, 2018).

Estudos observacionais sugerem que a ΔP é um marcador de mortalidade, e vem sendo utilizado como um método para titulação da PEEP para pacientes com SDRA (SAHETYA *et al*, 2019, SAHETYA *et al*, 2018). O uso de tecnologias para diagnóstico por imagem à beira-leito como a TIE também têm sido consideradas ferramentas úteis na tomada de decisão. A TIE consiste em uma tecnologia capaz de calcular o percentual de hiperdistensão e de colapso pulmonar, identificando diferenças ventilatórias regionais (COSTA *et al*, 2009; MUDERS, LUEPSCHEN & PUTENSEN, 2020). Através desses métodos, a PEEP selecionada é individualizada, o que pode diminuir a ocorrência de VILI e resultar na melhora da ventilação e oxigenação (LIU *et al*, 2016; NGUYEN *et al*, 2014; YUN *et al*, 2016). No entanto, ainda não há consenso sobre o melhor método de titulação de PEEP (SELLA *et al*, 2021; COVE, PINKY & MARINI, 2022).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA DO CORONAVÍRUS (COVID-19)

Um novo tipo do Coronavírus humano foi identificado no final de 2019 em Wuhan, China, denominado SARS- CoV-2 (síndrome respiratória aguda severa do Coronavírus 2). No Brasil, registraram-se aproximadamente 37 mil casos confirmados de COVID-19 com 676.217 óbitos até fevereiro de 2023 (OMS, 2023). A doença causada pela SARS-Cov-2, denominada COVID-19 (doença do coronavírus 2019) pode induzir a sintomas como tosse, dispneia e fadiga, podendo evoluir para a SDRA (HUANG *et al*, 2020; WANG *et al*, 2020).

Pelo fato da via de entrada do vírus ocorrer principalmente pelo sistema respiratório, os sintomas respiratórios são os mais comuns, e o acometimento severo é frequentemente acompanhado de hipoxemia (HUANG *et al*, 2020; ZHOU *et al*, 2020; ATTAWAY *et al*, 2021). No estágio inicial da pneumonia, ocorrem sintomas de infecção respiratória aguda que em alguns pacientes se desenvolve rapidamente para uma SDRA (YANG *et al*, 2020; CHEN *et al*, 2020). Segundo Tzotzos *et al* (2020), que realizou uma pesquisa de estudos clínicos de pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, aproximadamente 33% desenvolveram SDRA, 26% foram transferidos para a UTI, e dos pacientes com COVID-19 na UTI, aproximadamente 75% tinham SDRA.

No início da pandemia, os estudos relataram alta incidência de ventilação mecânica nos pacientes internados na UTI com COVID-19, além de altas taxas de mortalidade. Em um estudo de coorte com 3988 indivíduos realizado na Itália, 87,3% necessitaram de ventilação invasiva, 10,4% fizeram uso de ventilação não-invasiva, e a mortalidade na UTI foi de 48,7%, enquanto a mortalidade hospitalar foi de 53,4%. Em estudo na China, a incidência de ventilação mecânica foi de 56% (ARENTZ *et al*, 2020; WANG *et al*, 2020; YANG *et al*, 2020; CUMMINGS *et al*, 2020; GRASSELLI *et al*, 2020; MITRA *et al*, 2020; NAMENDYS-SILVA *et al*, 2020; FERRANDO *et al*, 2020).

Em relação às anormalidades radiológicas observadas no início da pandemia, foi relatado que a consolidação foi o achado mais comum (47%), seguido de opacidades em vidro fosco (33%). Em 41% dos pacientes foi observado um

acometimento de distribuição periférica, em 50% houve acometimento de zonas inferiores, em 50% houve envolvimento bilateral, e o derrame pleural foi incomum (3%) (WONG *et al*, 2019). Destacavam-se ainda 3 padrões de TC de tórax em pacientes com COVID-19: 1) opacidades em vidro fosco múltiplas e focais principalmente na região subpleural; 2) atelectasia distribuída heterogeneamente e opacidades peribronquiais; 3) padrão irregular de SDRA (ROBBA *et al*, 2020).

Ainda no início da pandemia, Marini & Gattinoni (2020) e Gattinoni *et al* (2020a), propuseram dois fenótipos: “tipo L” (“low”), caracterizado por baixa elastância pulmonar (alta complacência), baixo peso pulmonar estimado pela TC de tórax, e baixa resposta à PEEP. Para alguns pacientes, a doença poderia se estabilizar nesse estágio ou progredir para uma característica de SDRA. Esses seriam definidos como “tipo H” (“high”), com extensas consolidações, alta elastância (baixa complacência), alto peso pulmonar, elevado shunt, e alta resposta à PEEP. Os tipos “L” e “H” seriam os extremos conceituais de um espectro que inclui estágios intermediários. O aumento exacerbado do drive respiratório e/ou o manejo inadequado da ventilação mecânica pode levar a um alto *strain* (deformação do tecido por variação de volume causada pelo *stress*) devido aos esforços respiratórios do paciente, de forma que a lesão pulmonar auto-inflingida (*P-SILI*) se adicionaria aos fatores que desencadeiam o processo inflamatório, favorecendo a progressão para um quadro característico de SDRA.

Posteriormente, Gattinoni & Chiumello (2020) utilizam o termo “tipo 1” para se referir aos pacientes com características de “fenótipo L” (severa hipoxemia com complacência do sistema respiratório acima de 50 ml/cmH₂O), e “tipo 2” para se referir aos pacientes com características de “fenótipo H”, com severa hipoxemia associada a uma complacência do sistema respiratório abaixo de 40 ml/cmH₂O.

Alguns autores questionaram se a heterogeneidade da mecânica respiratória observada nos pacientes com COVID-19 diferia da forma convencional da SDRA. Grieco *et al* (2020) e Sjoding *et al* (2021), quando compararam pacientes com SDRA moderada a grave induzida por COVID-19 e pacientes com SDRA induzida por outras causas, observaram que os pacientes com COVID-19 demonstraram um fenótipo de SDRA convencional, com heterogeneidade da mecânica respiratória e da recrutabilidade similares. As diferenças fisiológicas (como por exemplo, a discretamente maior complacência do sistema respiratório encontrada nos pacientes

com COVID-19) pareceram ser clinicamente negligenciáveis. Em um estudo de coorte, 85% dos pacientes com COVID-19 na UTI preencheram os critérios de Berlin, e estratégias bem estabelecidas na SDRA, como volume corrente baixo e posição prona, resultaram em melhora significativa da oxigenação e da complacência pulmonar (ZIEHR *et al*, 2020; GIBSON, QIN & PUAH, 2020).

Fan *et al* (2020) sugere que os pacientes com COVID-19 provavelmente têm mecânica do sistema respiratório semelhante a de pacientes com SDRA proveniente de outras causas, de forma que COVID-19 relacionada à SDRA seria, no final, SDRA, e que dados de estudos recentes não reforçam a existência dos subfenótipos propostos por Gattinoni e colaboradores. Cerca de 20 a 30% dos pacientes estudados por Gattinoni *et al* (2020a) tiveram SDRA severa, enquanto que em alguns estudos realizado nos EUA, as médias de complacência do sistema respiratório foram de 28 e 35 ml/cmH₂O, usual para pacientes com SDRA (SCHENCK *et al*, 2020; CUMMINGS *et al*, 2020; BHATRAJU *et al*, 2020; ZIEHR *et al*, 2020).

Desta forma, sugere-se que a estratégia ventilatória deve-se basear nas evidências pré-existentes de ventilação protetora na SDRA, pois considerar a heterogeneidade de fenótipos poderia ocasionar em um risco de interpretação equivocada que pode ter implicações prejudiciais no manejo ventilatório (FAN *et al*, 2020). Fenotipar prematuramente os pacientes aumentaria o risco de causar danos, pois os autores sugerem que nossa intuição inicial pode ser falha ao indicar, por exemplo, que os pacientes inicialmente desenvolvem o fenótipo "L" (boa complacência). Além disso, segundo os autores, estudos de coorte demonstraram que a complacência nos pacientes com COVID-19 é baixa, similar aos de pacientes com SDRA, e que achados radiológicos e características fisiológicas dos fenótipos nem sempre possuem boa correlação (BOS, SINHA & DICKSON, 2020).

Porém, Gattinoni *et al* (2020b) relataram que alguns pacientes que preencheram os critérios de Berlin de SDRA apresentaram uma forma atípica da doença, onde houve um contraste entre a mecânica pulmonar relativamente preservada e uma severa hipoxemia. Em 16 pacientes pesquisados, a complacência média foi de $50 \pm 14,3$ ml/cmH₂O associada a uma fração de shunt de $0,50 \pm 0,11$. Uma possível explicação para essa severa hipoxemia em um pulmão complacente é a perda de regulação da perfusão pulmonar e vasoconstrição hipóxica. Dos pacientes avaliados, oito tiveram fração de shunt de $3,0 \pm 2,1$, sugerindo marcante hiperperfusão

de tecidos não aerados. Essas observações indicam o papel fundamental causado pela injúria endotelial a qual altera a vasorregulação, promovendo desequilíbrio ventilação-perfusão (causa inicial primária da hipoxemia), além da trombogênese, que culmina com aumento do espaço morto. A desregulação vascular poderia explicar os níveis massivamente elevados de D-dímero na maioria dos pacientes que desenvolveram insuficiência respiratória (MARINI & GATTINONI, 2020; LEISMAN, DEUTSCHMAN & LEGRAND, 2020; GIBSON, QIN & PUAH, 2020).

Os receptores da enzima conversora de Angiotensina II (ECA 2) estão presentes de forma expressiva no sistema respiratório de humanos. A proteína S do SARS-CoV-2 se conecta a esses receptores, de forma a dificultar a conversão da Angiotensina II em Angiotensina 1-7, levando ao aumento dos níveis de Angiotensina II e consequente diminuição da Angiotensina 1-7. Esse mecanismo resulta em efeitos de vasoconstrição, pró-coagulação, e pró-inflamação. Nessas áreas de vasoconstrição, a hipoperfusão em áreas normoventiladas levaria a uma alta relação ventilação/perfusão (V/Q). Associado a isso, a inflamação microvascular, que induz à ativação endotelial, leva à lesão microvascular trombótica (estado de pró-coagulação), contribuindo para o desequilíbrio V/Q. Simultaneamente, a desregulação do mecanismo de vasoconstrição pulmonar hipóxica devido à vasoplegia resulta em alta perfusão de áreas mal ventiladas (áreas de lesão do parênquima, com opacidades em vidro-fosco ou consolidações), resultando em baixo V/Q (*shunt*). Desta forma, as anormalidades na relação V/Q (*V/Q mismatch*) seria um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da COVID-19 (ATTAWAY *et al*, 2022; LEISMAN, DEUTSCHMAN & LEGRAND, 2020; SANTAMARINA *et al*, 2020).

Estudos de autópsia em pacientes que morreram com COVID-19 revelaram presença de injúria alveolar difusa consistente com a SDRA. No entanto, comparado à SDRA clássica, também foi observado maior presença de trombose nos capilares pulmonares, o que sugere um maior papel trombogênico e de vasculopatia na SDRA associada à COVID-19, ocorrendo de forma mais frequente e estando associado à maior mortalidade nesses pacientes (ATTAWAY *et al*, 2022).

2.2 TITULAÇÃO DE PEEP

Desde a primeira descrição da SDRA há 56 anos, apesar do avanço das estratégias ventilatórias, sua taxa de mortalidade permanece alta. No estudo SAFE LUNG, realizado em 500 UTI's de 50 países, a mortalidade foi de 40% (34.9% na SDRA leve, 40.3% na SDRA moderada, e 46,1% na SDRA grave) e sua incidência foi de 10% entre pacientes críticos nas UTI's (BELLANI *et al*, 2016). Em 1994 foi estabelecido o primeiro consenso em relação aos seus critérios de diagnóstico, que foram atualizados no consenso de Berlin. A SDRA é caracterizada por uma lesão alveolar difusa (presença de edema de origem não cardiogênico, inflamação, formação de membrana hialina, hemorragia alveolar), de origem aguda (início de sintomas com até 1 semana do insulto ou da piora dos sintomas respiratórios), cujos marcadores clínicos são hipoxemia, infiltrado bilateral difuso no raio-X de tórax, aumento do espaço morto fisiológico e redução da complacência pulmonar, e é classificada em leve ($200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$), moderada ($100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$) ou grave ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$) (ASHBAUGH *et al*, 1967; ARDS Definition Task Force, 2012; HENDERSON *et al*, 2017).

Em indivíduos com SDRA, a disfunção de surfactante, o efeito da gravidade no pulmão edemaciado, e a heterogeneidade da lesão induz ao colapso regional, resultando em aeração heterogênea, com gradiente de colapso em direção às áreas dependentes da gravidade. Considerando que a perfusão é preferencialmente distribuída para essas áreas dependentes (região dorsal), ocorrem áreas de *shunt* pulmonar, ou seja, redução da relação ventilação/ perfusão (V/Q) (GRASSELLI *et al*, 2023; BACHMANN *et al*, 2018).

A SDRA pode ser induzida ou agravada pela VILI, cujos mecanismos incluem a concentração local de tensões nas regiões de colapso, além do atelectrauma, predominantes em regiões dorsais, assim como excesso de distensão nas regiões não-dependentes, causando deformação excessiva do tecido epitelial e endotelial, levando a uma resposta pró-inflamatória (BORGES *et al*, 2014). A VILI pode ocorrer sob forma de barotrauma (lesão pulmonar mediada por altas pressões, como pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo e pneumatocele), volutrauma (lesão pulmonar mediada por altos volumes correntes - V_t), atelectrauma (abertura e colapso cíclico de vias aéreas e alvéolos em baixos valores de volume pulmonar expiratório), e biotrauma (inflamação pulmonar resultando em dano celular em outros

órgãos) (SAHETYA, GOLIGHER & BROWER, 2017; BEITLER, MALHOTRA & THOMPSON, 2016)

Para minimizar o risco de VILI, é recomendado o uso de estratégias de ventilação protetora (SILVA *et al*, 2019). Tem sido evidenciado que o uso de baixos volumes (4- 6 ml/kg de peso predito) associado a uma *driving pressure* (ΔP) menor que 15 cmH₂O é capaz de reduzir mortalidade. A ΔP ($\Delta P = V_T/C_{RS}$) tem o objetivo de normalizar o volume corrente à complacência, adaptando o V_t ao tamanho funcional do pulmão de SDRA. Outras estratégias de ventilação protetora incluem o controle da frequência respiratória e do *mechanical power*, posição prona, o uso criterioso da manobra de recrutamento alveolar, o uso de bloqueador neuromuscular e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), além de estratégias para individualização da PEEP (ARDSnet TRIAL, 2000; AMATO *et al*, 2015 BATTAGLINI *et al*, 2023).

Desde que os efeitos da PEEP nas trocas gasosas, volume pulmonar e hemodinâmica foram reconhecidos, foram desenvolvidos os primeiros métodos para titulação de PEEP (GATTINONI & MARINI, 2022). A PEEP pode melhorar a hipoxemia através do recrutamento de alvéolos colapsados, reduzindo o shunt intrapulmonar e prevenindo o atelectrauma (abertura e colapso cíclicos), tornando o pulmão mais homogêneo, reduzindo o *strain*, e resultando em melhora da complacência pulmonar (SCARAMUZZO *et al*, 2020). Porém, o uso de altos valores de PEEP pode resultar em hiperdistensão, piora do shunt intrapulmonar, aumento do espaço morto e instabilidade hemodinâmica. Desta forma, têm sido descritas estratégias de cálculo de PEEP e os benefícios do uso de PEEP alta e PEEP baixa em pacientes com SDRA moderada a grave (WALKEY *et al*, 2017).

Alguns métodos para a titulação da PEEP incluem titulação pela oxigenação, pela melhor complacência, *stress index*, curva pressão-volume, pressão transpulmonar estimada pela pressão esofágica, ou através de métodos de imagem como a TIE (SAHETYA, GOLIGHER & BROWER, 2017).

Inicialmente a PEEP tinha o objetivo principal de corrigir a hipoxemia. Na década de 70, foi proposto um método de titulação de PEEP baseado na redução da mistura venosa ($\leq 15\%$), e ainda hoje a oxigenação é o indicador mais utilizado para indicar resposta à PEEP, a despeito de ser um método questionável (TEINALLON *et al*, 1978; GATTINONI & MARINI, 2022). O ARDSnet *trial* (2000) propôs a tabela

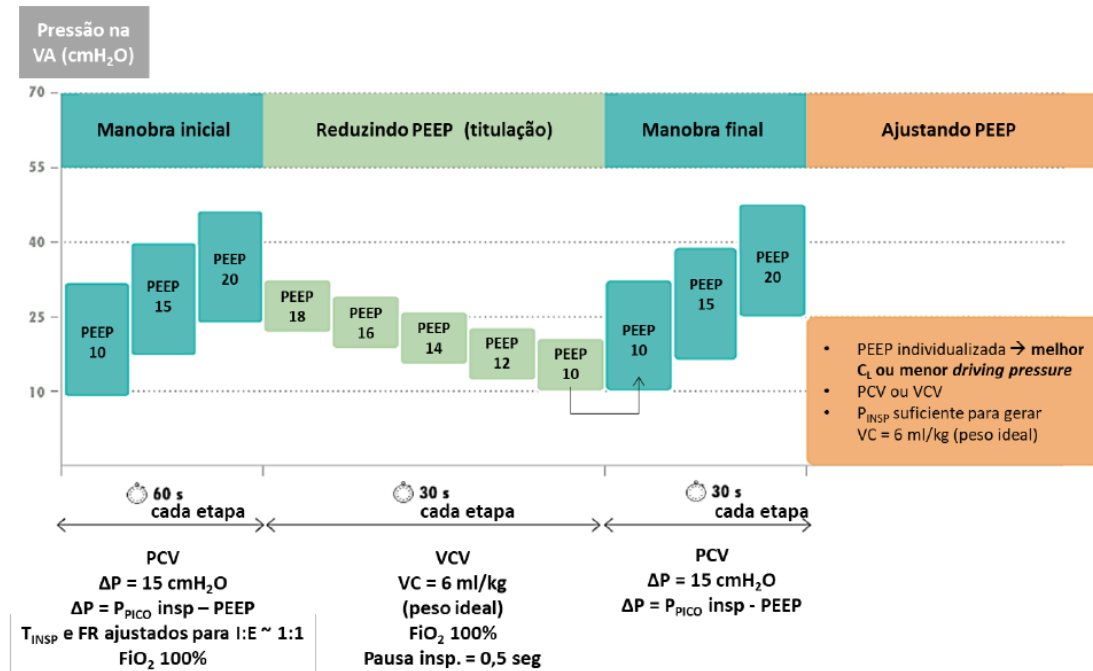
PEEP/FiO₂, que seleciona o valor de PEEP em relação ao valor de FiO₂ necessário para manter a SpO₂ alvo (88 a 95%). Considerando o papel protetor da PEEP na SDRA, o ARDSnet *trial* desenvolveu uma segunda tabela com valores de PEEP em média 6 cmH₂O mais altos que os da tabela inicial (GRASSO *et al*, 2007; HUH *et al*, 2009). (Figura 1).

Figura 1. Tabela baixa PEEP/FiO₂ e alta PEEP/FiO₂. PEEP: Pressão positiva expiratória final. FiO₂: fração inspirada de O₂. Fonte: Sahetya *et al*, 2017

Lower PEEP/FiO ₂ Combination*													
FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	1.0
PEEP, cm H ₂ O	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18–24
Higher PEEP/FiO ₂ Combination†													
FiO ₂	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9	1.0
PEEP, cm H ₂ O	12	14	14	16	16	18	20	20	20	20	22	22	22–24

Fonte: Sahetya *et al*, 2017

Outro método utilizado é a titulação de PEEP decremental, precedida ou não da manobra de recrutamento alveolar (MRA), com o objetivo de maximizar o recrutamento pulmonar e manter a estabilidade alveolar (*Open Lung Approach*). A MRA consiste na elevação transitória de pressão nas vias aéreas por um curto período (PEEP 35 a 45 cmH₂O com pressão inspiratória de 50 a 60 cmH₂O durante 20 a 40 segundos), e em seguida uma PEEP de 20 a 25 cmH₂O é selecionada, seguido de decrementos de 2 cmH₂O, onde usualmente complacência é avaliada em cada *step*, para determinar a melhor complacência, podendo-se também selecionar a PEEP que resulte em melhor oxigenação. Ao final, A MRA é repetida, e então a PEEP que resultou em melhor complacência ou oxigenação é selecionada (figura 2) (BROWER *et al*, 2003; LAPINSKY & MEHTA, 2005; GERNOTH *et al*, 2009; HESS, 2015; HESS, 2015; ERONIA *et al*, 2017; ART TRIAL, 2017; HODGSON *et al*, 2018). Uma alternativa à MRA máxima é a MRA modificada, onde o nível máximo de PEEP ajustado é de 20 cmH₂O (24 cmH₂O em pacientes com IMC acima de 30 kg/m²) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Figura 2. Titulação de PEEP pelo método *open lung approach*.

Fonte: Respiratory management protocol of patients with SARS-COV-2 (WeVent)

A MRA pode estar associada ao barotrauma e instabilidade hemodinâmica, e ainda se questiona a efetividade da manobra quanto a desfechos como mortalidade e oxigenação, e quanto à sua segurança (FAN *et al*, 2012; GOLIGHER *et al*, 2017). Duas recentes revisões sistemáticas encontraram benefícios da MRA em relação à mortalidade em UTI e melhora da oxigenação em até 72 horas, sem aumento do risco de barotrauma (HODGSON *et al*, 2016; GOLIGHER *et al*, 2017). Já nas mais recentes revisões sistemáticas com metanálise, não foram observados benefício da MRA associada à PEEP alta na mortalidade em UTI e mortalidade hospitalar, assim como no tempo de UTI e tempo de estadia hospitalar, e da mesma forma, não houve aumento risco de barotrauma (BHATTACHARJEE, SONI & MAITRA, 2018; BALL *et al*, 2020). A incidência de comprometimento hemodinâmico difere entre os estudos, porém a maior parte dos eventos consiste em uma hipotensão transitória (GOLIGHER *et al*, 2017).

Mensurar a ΔP em diferentes níveis de PEEP é uma maneira prática de encontrar o equilíbrio entre hiperdistensão e colapso durante a ventilação, e consequentemente, reduzir a VILI. *Driving pressure* significa a diferença entre pressão

de platô e PEEP (Pplat-PEEP). Considerando que a complacência estática do sistema respiratório (Csr) é a relação entre o Vt e a ΔP ($C_{sr} = V_t / P_{plat-PEEP} = V_t / \Delta P$), pode-se dizer que a $\Delta P = V_t / C_{sr}$, ou seja, representa o volume corrente corrigido para a complacência do sistema respiratório. Com um volume constante (modo VCV), se a PEEP alta resulta em aumento da ΔP , isso indica redução da complacência por hiperdistensão alveolar. Em contraste, se com a elevação da PEEP a ΔP reduz, a complacência aumenta, sugerindo recrutamento alveolar. Considerando os resultados de uma análise *post-hoc* com mais de 3.000 pacientes com SDRA, que sugerem que há um aumento do risco de mortalidade para $\Delta P > 15$ cmH₂O, uma PEEP que induz a um aumento da ΔP teria o potencial de aumentar a mortalidade, além de aumentar o risco de VILI. Desta forma, ajustar a PEEP para minimizar a ΔP pode ser uma estratégia de titulação individualizada. No entanto, necessita-se de estudos prospectivos para determinar se titular PEEP pela menor ΔP é capaz de alterar desfechos como mortalidade (HESS, 2015; SAHETYA, GOLIGHER & BROWER, 2017).

Outro método de titulação de PEEP é através da TIE, através da quantificação de áreas de colapso e hiperdistensão alveolar, descrito no tópico a seguir (VAN DER ZEE *et al*, 2020).

2.3 TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA (TIE)

2.3.1. Conceitos

A Tomografia computadorizada (TC) é uma tecnologia que é capaz de avaliar a heterogeneidade do parênquima pulmonar de pacientes com SDRA, quantificando o tecido normalmente aerado. No entanto, seu uso é limitado pela presença de radiação e pela necessidade de transferência do paciente. Neste cenário, nos últimos anos, a TIE tem se destacado como importante recurso para monitorização de pacientes em ventilação mecânica (BACHMANN *et al*, 2018).

A TIE é uma técnica de imagem não invasiva, livre de radiação, realizada à beira do leito, que permite a monitorização da ventilação pulmonar em tempo real durante a ventilação mecânica ou durante a respiração espontânea (FRERICHS, BECHER e WEILER 2014; PUTENSEN *et al*, 2019; COSTA *et al*, 2009). A imagem

dinâmica torácica no monitor da TIE exhibe alterações regionais de ventilação em tempo real, possibilitando detectar recrutamento, desrecrutamento, hiperdistensão ou variação de unidades pulmonares mal ventiladas (silent spaces) em resposta à mudanças de PEEP, além de possibilitar estimativa de perfusão pulmonar regional (FRERICHS *et al*, 2003; TOMICIC & CORNEJO, 2019).

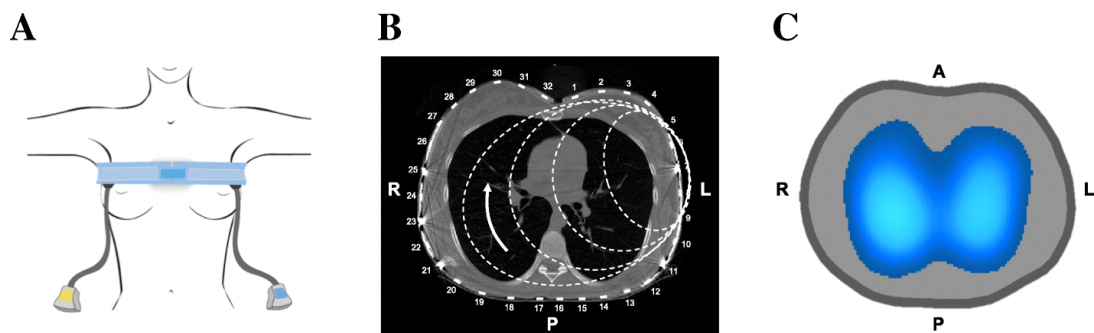
Uma cinta de eletrodos (16 ou 32, dependendo do dispositivo) é aplicada ao redor do tórax do paciente, entre o 4° e o 6° espaço intercostal, permitindo uma boa representação das demais regiões do pulmão. Cada par gera um fluxo alternado de corrente elétrica de intensidade imperceptível (5 a 10 mA), a uma frequência de 50 kHz, enquanto os demais registram o potencial elétrico resultante (STANKIEWICZ-RUDNICKI, 2015; LEONHARDT, 2012) (figura 3). As propriedades dos tecidos biológicos definem a resistência à passagem da corrente elétrica da TIE, e podem ser mensuradas a baixas ou altas frequências (20 Hz a 1 MHz). As células e membranas funcionam como pequenos capacitores, de modo que, quando uma alta frequência é utilizada, a corrente passa através desses capacitores, no entanto, quando uma baixa frequência é utilizada, as membranas celulares impedem a passagem da corrente elétrica (BAYFORD & TIZZARD, 2012) (figura 4).

A reconstrução da imagem é baseada na estimativa da alteração da resistência da corrente elétrica à passagem nos septos interalveolares, onde um aumento da resistência ocorre durante a insuflação pulmonar devido ao alongamento e afinamento do septo interalveolar e aumento do volume de ar, o que dificulta a passagem da corrente (HARRIS, 1987; TOMICIC & CORNEJO, 2019). Enquanto um par de eletrodos injeta a corrente elétrica, os demais processam a voltagem resultante. A injeção da corrente elétrica é alternada entre os pares de eletrodos, e ao final de um ciclo a mensuração da voltagem é usada para produzir uma imagem da distribuição da impedância elétrica do interior do tórax, formada por pixels. Cada pixel descreve a variação de resistência em um intervalo de tempo (KOTANI *et al*, 2016; FRERICHS *et al*, 2017)

A resolução espacial das imagens da TIE é baixa, não resultando em uma imagem anatômica do pulmão, porém a mesma possui alta resolução temporal, permitindo a formação de uma imagem dinâmica da distribuição da ventilação e da perfusão pulmonar regional (50 frames/segundo). A imagem é projetada em uma

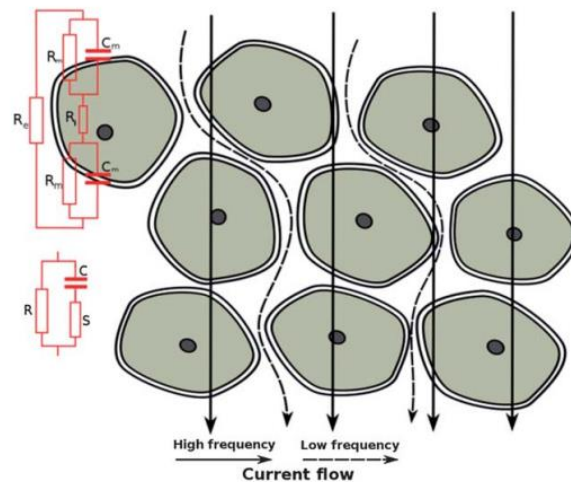
matriz de pixels, onde cada pixel descreve a variação de resistividade em um intervalo de tempo em relação a um momento de referência, sendo essa variação expressa em unidades arbitrárias (AU). A Pletismografia é um sinal gráfico gerado da soma de todos os pixels dentro de uma região de interesse (ROI) de uma imagem, plotada no tempo, que representa a quantidade de ar movida dentro do ROI. A oscilação da pletismografia em cada ciclo respiratório, chamado Delta Z (ΔZ), ou variação de impedância elétrica, está estreitamente correlacionada com a variação de volume pulmonar estimada pela TC ($R^2=0,92$). Da mesma forma, há uma forte correlação entre o volume pulmonar ao final da expiração estimado pela manobra de *washout* com nitrogênio e a impedância pulmonar ao final da expiração (EELZ) ($R^2=0,95$), de forma que a TIE é capaz de identificar alterações da ventilação e aeração pulmonar (LEONHARDT & LACHMANN, 2012; BACHMANN *et al*, 2018) (Figura 5).

Figura 3 – a. Posicionamento da cinta de eletrodos no tórax. b. Corte axial da tomografia computadorizada do tórax com a representação esquemática das vias de corrente elétrica da tomografia de impedância elétrica (TIE) através do tórax. c. Imagem funcional reconstruída pela TIE usando uma escala de cores: quanto mais claro o azul, maior será a ventilação regional. Imagem gerada pela TIE Enlight (TIMPEL SA, São Paulo).



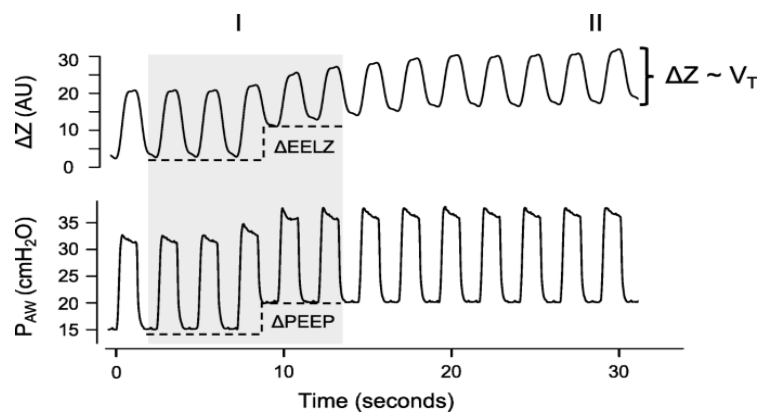
Fonte: Bachmann *et al*, 2018.

Figura 4. Diagrama ilustrando as propriedades de impedância dos tecidos. As membranas celulares atuam como capacitores. Os fluidos intra- e extracelulares comportam-se como resistores. Os capacitores têm baixa impedância à passagem de uma corrente elétrica de alta frequência, e à baixa frequência, a alta impedância da membrana da célula direciona o fluxo da corrente para o espaço extracelular.



Fonte: BAYFORD & TIZZARD, 2012

Figura 5- Pletismograma global e gráfico de pressão nas vias aéreas (PAW). (I) Incremento da pressão positiva expiratória final (PEEP) com aumento do volume pulmonar expiratório final ($\Delta EELZ$). (II) A variação de impedância (ΔZ) corresponde a mudanças no volume corrente (V_T). AU = unidades arbitrárias. Fonte: Bachmann *et al*, 2018



Fonte: BACHMANN *et al*, 2018

A TIE é uma técnica validada para avaliar a distribuição da ventilação, variação de volume pulmonar, mecânica respiratória regional e perfusão pulmonar, além de avaliar intervenções da ventilação mecânica, monitoramento de assincronias ventilatórias, e de ser capaz de identificar pneumotórax em tempo real (Morais *et al*, 2017; Kobylanskii *et al*, 2016; Putensen *et al*, 2019).

Para a análise da distribuição da ventilação pulmonar, permitindo uma avaliação regional da resposta às estratégias ventilatórias e da quantificação da homogeneidade pulmonar, algumas variáveis são derivadas da TIE, como o centro da ventilação (CoV) e o índice de heterogeneidade (GI) (PUTENSEN *et al*, 2019; CARDINALE *et al*, 2022; HEINES *et al*, 2022). O CoV, descrito inicialmente por FRERICHS *et al* (1998), é uma medida que representa a distribuição espacial da ventilação, onde um CoV de 50% indica uma distribuição da ventilação centrada na direção dorsal-ventral do tórax, e menores valores de CoV indicam deslocamento da distribuição da ventilação em direção à região ventral do pulmão. Já o índice de heterogeneidade global (GI) quantifica a homogeneidade da distribuição do volume corrente, através da soma da diferença absoluta entre a valor de impedância de cada pixel e o valor médio de impedância de todos os pixels, normalizados pela soma de todos os valores de impedância. O GI e CoV estão representado nas equações a seguir (BLANKMAN *et al*, 2014; HEINES *et al*, 2022):

$$GI (\%) = \frac{\sum_{x,y \in lung} |DI_{xy} - \text{Median}(DI_{lung})|}{\sum_{x,y \in lung} DI_{xy}} \times 100$$

DI_{xy}: variação de impedância do pixel (x,y) da área pulmonar; DI_{lung}: variação de impedância de todos os pixels da área pulmonar.

$$COV = \frac{TIV_{dorsal}}{TIV_{total}}$$

CoV – center of ventilation; TIV = tidal impedance variation

2.3.2 Titulação de PEEP através da Tomografia de Impedância Elétrica

A ventilação heterogênea da SDRA está associada ao colapso e abertura cíclicos de alvéolos e pequenas vias aéreas, assim como áreas de hiperdistensão alveolar (BACHMANN *et al*, 2018). Costa *et al* (2009) desenvolveu um método para estimar colapso e hiperdistensão regional através da TIE durante a manobra de PEEP decremental. Em cada nível de PEEP, a complacência de cada pixel pode ser calculada através da quantidade de ventilação (ΔZ) e da pressão elástica do sistema respiratório, ou seja, a diferença entre a pressão de platô e a PEEP (complacência pixel = $\Delta Z / P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$). De acordo com esse método, a perda de complacência de pixel a um nível de PEEP acima da PEEP encontrada para a melhor complacência indica hiperdistensão, enquanto essa perda abaixo do valor de PEEP encontrado na melhor complacência de pixel indica colapso, quantificando a perda de unidades alveolares recrutadas durante o decréscimo da PEEP. Segundo este método proposto, a PEEP ideal corresponde ao valor encontrado na intersecção entre as curvas que representam o percentual de colapso e hiperdistensão. Já a diretriz brasileira de ventilação mecânica recomenda o ajuste do valor da PEEP que resulte em menos de 5% de colapso (BARBAS *et al*, 2013).

Deve-se considerar que um dos princípios da “melhor” PEEP inclui não só a otimização da mecânica respiratória global e da oxigenação, como também da redução de áreas de hiperdistensão alveolar e consequente redução do risco de VILI regional. A TIE permite a avaliação da mecânica regional e da homogeneidade da distribuição da ventilação pulmonar, e desta forma, tem se mostrado uma ferramenta factível e segura para titular PEEP à beira do leito (SCARAMUZZO *et al*, 2020; GATTINONI & MARINI, 2022).

Levando em consideração que um pulmão recrutado com pouca ou nenhuma hiperdistensão está associado à uma distribuição homogênea, a PEEP ideal também pode ser associada ao menor valor de GI. No estudo de Zhao *et al* (2010), a GI mostrou-se um índice viável para titulação de PEEP, onde o menor valor correspondia a maior complacência dinâmica global, tendo sido considerado como um método viável para titulação de PEEP.

A titulação de PEEP pela TIE em pacientes com SDRA clássica e SDRA associada à COVID-19 tem sido associada a menor ΔP , maior complacência do sistema respiratório e a uma distribuição da ventilação mais homogênea em comparação a métodos como titulação pela curva pressão x volume e tabela PEEP/FiO₂, além de ter sido associada a uma menor mortalidade, quando comparado à outras estratégias (ZHAO *et al*, 2019; HSU *et al*, 2021; GIBOT *et al*, 2021).

A TIE também é capaz de estimar quantitativamente a distribuição da perfusão pulmonar regional através do método de condutividade pelo contraste salino hipertônico (método validado em estudos experimentais) ou de pulsabilidade, sendo útil para caracterizar a etiologia da hipoxemia e permitindo a avaliação da relação ventilação/perfusão, e consequentemente a avaliação da PEEP mais adequada em pacientes ventilados mecanicamente, à beira do leito. A incompatibilidade entre áreas ventiladas e áreas perfundidas (*unmatched units*) se mostrou fator de risco independente para mortalidade (XU, HE & LONG, 2021; SPINELLI *et al*, 2021; MORAIS *et al*, 2021; BACHMANN *et al*, 2018).

3 JUSTIFICATIVA

A epidemia da COVID-19 resultou em um impacto sem precedentes no sistema mundial de saúde, incluindo aumento dos custos e sobrecarga dos serviços de saúde devido ao aumento da hospitalização e da mortalidade decorrente da síndrome respiratória aguda grave (NICOLA *et al*, 2020). Além disso, não há consenso sobre a melhor estratégia de titulação de PEEP em pacientes com SDRA clássica ou relacionada à COVID-19, e são necessárias evidências relativas às estratégias mais adequadas de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19, com o intuito de reduzir VILI, tempo de ventilação mecânica e mortalidade desta população, consequentemente reduzindo gastos para o sistema de saúde. Por tanto, torna-se relevante o estudo das técnicas de titulação de PEEP na oxigenação, mecânica respiratória e distribuição da ventilação em pacientes com SDRA associada à COVID-19.

4 HIPÓTESES

H0: A PEEP titulada pela TIE, pela tabela PEEP/FiO₂ e pela ΔP resultam em mecânica respiratória, índice PaO₂/FiO₂, e distribuição da ventilação através dos índices CoV e GI semelhantes.

H1: A PEEP titulada pela TIE resulta em melhora da mecânica respiratória, melhor índice PaO₂/FiO₂, e uma distribuição mais homogênea da ventilação através dos índices CoV e GI, quando comparado à PEEP titulada pela PEEP/FiO₂ e pela ΔP .

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o comportamento da oxigenação, da mecânica respiratória, da distribuição da ventilação pulmonar e da PEEP titulada em pacientes ventilados mecanicamente com SDRA relacionada à COVID-19 submetidos à titulação de PEEP pela tabela PEEP/FiO₂, pela *driving pressure* (ΔP) e pela tomografia de impedância elétrica (TIE), com monitorização pela TIE.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar demograficamente, clinicamente e laboratorialmente os pacientes ventilados mecanicamente com SDRA associada à COVID-19 na UTI COVID do Hospital das clínicas de Pernambuco.
- Comparar a PEEP titulada para os grupos tabela PEEP/FiO₂, ΔP e TIE, monitorados pela TIE.
- Comparar o comportamento da PaO₂/FiO₂ e da mecânica respiratória (complacência global e regional do sistema respiratório) antes e 4 horas após a titulação de PEEP nos grupos tabela PEEP/FiO₂, ΔP e TIE, monitorados pela TIE.
- Comparar a homogeneidade da distribuição da ventilação através do índice de heterogeneidade (GI) e do centro da ventilação (CoV) antes e após 4 horas de titulação de PEEP nos grupos tabela PEEP/FiO₂, ΔP e TIE , monitorados pela TIE.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi uma análise secundária do um ensaio clínico intitulado "Desfechos clínicos e funcionais de pacientes críticos com COVID-19", aprovado pelo comitê de ética do Hospital das clínicas de Pernambuco (protocolo 4.362.977) (NCT05024500, https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT05024500?V_1=View). O acesso aos dados de prontuários, bem como de exames laboratoriais e de imagem, foi autorizado pelo Hospital das Clínicas de Pernambuco em 29/04/2020 (anexo 1).

6.2 DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de uma série de casos, realizada em maio e junho de 2020, na UTI COVID do Hospital das Clínicas de Pernambuco (HC- UFPE).

6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados para o estudo pacientes que cursaram com insuficiência respiratória aguda e que foram submetidos à ventilação mecânica invasiva na UTI do HC-UFPE, em decorrência de insuficiência respiratória aguda causada pela COVID-19 (RT-PCR positivo), de ambos os sexos, com idade maior que 18 anos, com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor ou igual a 300, em uso de bloqueador neuromuscular, avaliados em um período de até 72 horas de VM, e que foram monitorados pela equipe de fisioterapia da UTI através da TIE.

Pacientes em uso de marcapasso (contra-indicação para uso da TIE), com instabilidade hemodinâmica (drogas vasoativas em ascensão e PAM menor que 65mmHg), assim como pacientes com sinais de barotrauma (pneumotórax, enfisema subcutâneo, pneumomediastino e pneumatocele) e com hipertensão intracraniana

não foram selecionados pela equipe da UTI para realizar manobra de recrutamento alveolar monitorada pela TIE.

Para fins de caracterização da amostra, foram coletadas informações sobre idade, sexo, dias de sintomas respiratório, uso de suporte de O₂ e/ou VNI prévios, presença de comorbidades (diabetes mellitus, pneumopatias crônicas, hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica), uso de imunossupressor (quimioterápicos e corticóides), neutropenia, uso de imunobiológicos, história de transplante, cardiopatia prévia (coronariopatia, insuficiência cardíaca), infecção por HIV ou outras imunodeficiências, neoplasias, doenças autoimunes.

Também foram checadas a presença das seguintes alterações laboratoriais: CPK > 2x o valor da normalidade, PCR > 100 mg/dL, DHL >245 U/L, Ferritina > 300mg/ml, D-dímero > 1000 ng/dl e elevação de troponina. Além disso, foram registradas as pontuações do National Early Warning (NEWS) escore modificado para COVID (figura 6) e da escala e Murray (LIS) (Figura 7) para avaliação da gravidade. O NEWS modificado para COVID-19 é uma ferramenta que auxilia na detecção da deterioração clínica desses pacientes, e uma pontuação maior ou igual a 7 indica necessidade de monitorização contínua do paciente. O escore de lesão pulmonar (Lung Injury Score – LIS), inclui os seguintes dados fisiológicos: escore de hipoxemia (relação PaO₂/FiO₂), nível de PEEP, complacência (Csr) e distribuição radiológica da lesão. Valores entre 1 e 2,5 (pontuação dividida pelo número de componentes avaliados) indicam lesão pulmonar moderada, e valores acima de 2,5 indicam lesão pulmonar severa (ARDS).

Figura 6. National Early Warning (NEWS) escore modificado para COVID.

	3	2	1	0	1	2	3
IDADE (anos)				< 65			≥ 65
FR (ipm)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SaO₂	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Ar / O₂		Uso O ₂		Ar ambiente			
FC (bpm)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
PAS (mmHg)	< 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Consciência				Alerta			CVUP*
Temperatura (°C)	< 35		35,1- 36	36,1-38	38,1-39	≥ 39,1	

*consideraremos CVUP como qualquer alteração aguda do estado mental

Figura 7. Escore de Murray (LIS).

Critério		Pontuação
Infiltrado pulmonar ao Raio X	Desconhecido	0
	Nenhum	0
	1 quadrante	1
	2 quadrantes	2
	3 quadrantes	3
	4 quadrantes	4
PaO ₂ /FiO ₂	Desconhecido	0
	≥300	0
	225-299	1
	175-224	2
	100-174	3
	<100	4
PEEP, cmH ₂ O	Desconhecido	0
	≤5	0
	6-8	1
	9-11	2
	12-14	3
	≥15	4
Complacência estática, ml/cm H ₂ O	Desconhecido	0
	≥80	0
	60-79	1
	40-59	2
	20-39	3
	≤19	4

Fonte: Murray, 1988

6.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através dos registros dos prontuários referentes ao período de maio e junho de 2020.

Os critérios admissionais dos pacientes na UTI COVID estão descritos no quadro 1.

Quadro 1. Critérios admissionais dos pacientes da UTI COVID do Hospital das Clínicas de Pernambuco.

Sinais clínicos de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica invasiva	FR > 24 ipm e/ou uso de musculatura acessória e/ou respiração paradoxal. Persistência de SpO ₂ < 92-93% e PaO ₂ < 63 mmHg mesmo com oferta de O ₂ seco 6 l/min (FiO ₂ > 50%)
Instabilidade hemodinâmica com sinais de hipoperfusão e/ou hipotensão arterial	alteração do nível de consciência, oligúria, hiperlactatemia, PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg a despeito de ressuscitação volêmica conservadora
Acidose respiratória	pH < 7,35 e PaCO ₂ > 50 mmHg

Fonte: Protocolo da UTI COVID do Hospital das Clínicas de Pernambuco, 2020

6.4.1 Ajuste admissional da ventilação mecânica

Foi instituída estratégia de ventilação de acordo com protocolo da equipe da UTI, que consistia em ventilação no modo VCV, Vt de 6 ml/kg do peso predito (calculado para homem: altura – 152,4 x 0,91 + 50 e para mulher: altura – 152,4 x 0,91 + 45,5, PEEP de 8 a 10 cmH₂O (podendo ter sido alterada previamente a critério do fisioterapeuta da equipe), FiO₂ de 60%, tendo como alvo inicial de SpO₂ 93% (variação entre 90-96%).

6.4.2 Monitorização pela Tomografia de Impedância Elétrica e análise dos dados

Após a intubação, a equipe selecionava os pacientes com indicação de titulação de PEEP, e de acordo com a disponibilidade do equipamento, era instalada a TIE, modelo ENLIGHT® 1800 (Timpel, São Paulo, Brasil) (figura 8), através de uma cinta com 32 eletrodos descartáveis ao redor do tórax, posicionada entre o 4º e 6º espaço intercostal.

A preparação do paciente para monitorização por TIE consistia em: 1. Elevação da cabeceira à 30º, sendo mantida durante toda a avaliação; 2. aferição do diâmetro do tórax e escolha do tamanho de cinta adequado, em seguida os eletrodos eram posicionados entre 4º e 6º espaços intercostais (figura 9) 3. Conexão do sensor de fluxo entre o tubo orotraqueal e a traqueia do circuito do ventilador mecânico; 4.

Monitorização do eletrocardiograma (ECG) online pelo aparelho e um eletrodo de referência colocado no ombro, e da distribuição da ventilação e pletismografia online (Figura 10); 5. Aquisição e gravação de dados de pressão, fluxo, volume e impedância elétrica.

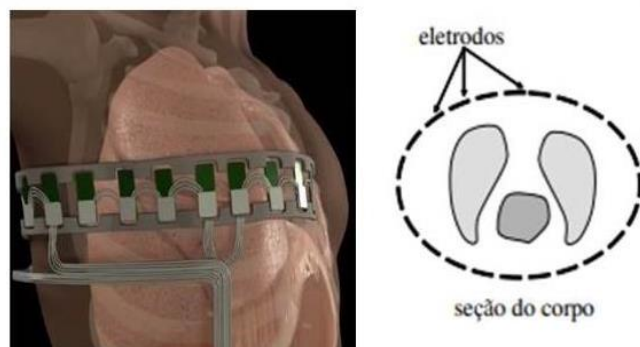
Uma avaliação inicial antes da titulação de PEEP era realizada, e a avaliação consistia em registro dos dados da TIE e de sinais vitais: frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), saturação periférica de O₂ (SpO₂); complacência estática do sistema respiratório (Csr); dados de ventilação mecânica; e gasometria arterial. Foram registrados também as doses de sedação, de droga vasoativa e de bloqueador neuromuscular. Posteriormente, era realizada a titulação de PEEP (método escolhido pelo fisioterapeuta responsável), e durante a titulação eram registrados os dados da TIE e sinais vitais, e após 4 horas, uma nova gasometria era coletada e eram registrados novamente os sinais vitais, e os dados da TIE e da ventilação mecânica.

Figura 8. Tomografia de Impedância Elétrica na UTI COVID



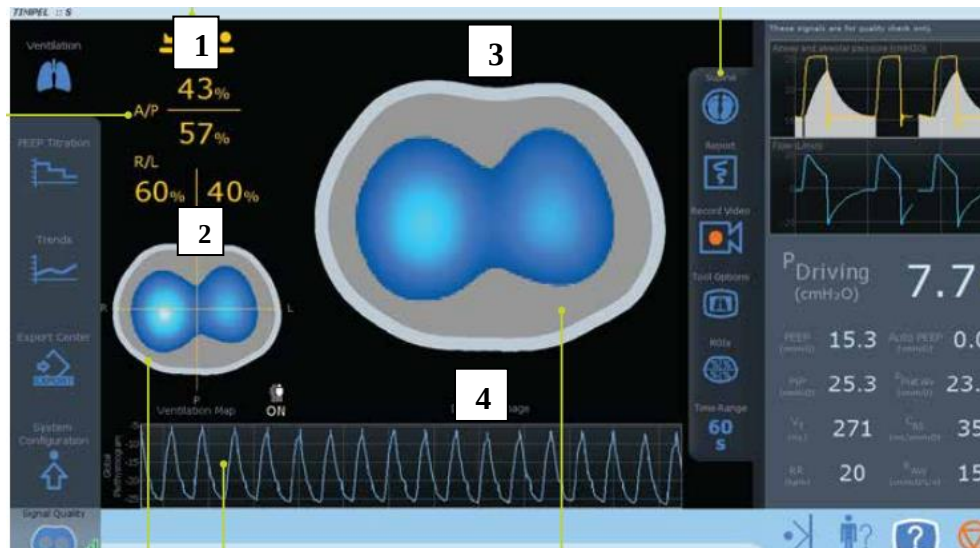
Fonte: elaborado pelo autor (2020)

Figura 9. Posicionamento da cinta da TIE



Fonte: www.timpel.com.br (2023)

Figura 10. 1 – Distribuição regional da ventilação (*online*): A- anterior, P- posterior, R (right) – direito, L (left) – esquerdo; 2 – Mapa de ventilação; 3 – Imagem dinâmica; 4 – Pletismograma



Fonte: Timpel (2022)

6.4.4. Titulação de PEEP pela tabela PEEP/FiO₂ (PEEP_{tabela})

A estratégia de titulação de PEEP pela tabela PEEP/FiO₂, quando adotada pela equipe, consistia no ajuste da PEEP de acordo com a FiO₂ necessária para obter saturação periférica de oxigênio (SpO₂) ≥ 93% (variação de 90-96%), conforme a tabela PEEP/FiO₂ baixa (Figura 11).

Em cada passo de modificação da FiO₂ ou da PEEP, aguardava-se aproximadamente 5 minutos para estabilização da SpO₂ até que não seja possível novo ajuste. A partir daí era iniciada contagem de janela de tempo de monitorização de 4 horas.

Figura 11. Tabela PEEP/FiO₂ (PEEP baixa).

F _I O ₂ (%)	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEEP (cmH ₂ O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

Fonte: Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2020

6.4.5. Manobra de recrutamento alveolar modificada

Os pacientes que eram submetidos a titulação por ΔP , ou pela TIE, eram submetidos a um procedimento prévio de homogeneização pulmonar sob sedação e bloqueio neuromuscular, através de aumento incremental de PEEP. Trata-se de uma MRA modificada (MRAm), já que não atingia níveis mais altos de PEEP, limitando-se a 20 cmH₂O ou até 24 cmH₂O (se obesos, IMC > 30 Kg/m²). A equipe da UTI era orientada a não desconectar o paciente ou mover o decúbito durante o estudo.

Após verificar a pressão de *Cuff*, a MRAm era realizada na modalidade no modo PCV, com FR de 20 ipm, relação I:E = 1:1, pressão inspiratória de 15 cmH₂O, sem alteração da FiO₂ prévia (60% ou superior, caso paciente não tenha tolerado). Eram utilizados dois níveis crescentes, subindo a PEEP de 10 para 15 cmH₂O, sustentando-a por 1 minuto; e a PEEP de 15 para 20 cmH₂O por mais 1 minuto. Para obesos, havia um terceiro passo, com sustentação de PEEP de 20 para 24 cmH₂O por mais 1 minuto, finalizando toda a manobra em três minutos.

A ventilação era reiniciada com os parâmetros utilizados previamente ao recrutamento e a MRAm era interrompida nas seguintes situações: pressão arterial média < 60 mmHg ou redução em mais de 20 mmHg do basal, SpO₂ < 88%, frequência cardíaca > 150 ou < 60 batimentos/minuto ou desenvolvimento de novas arritmias. A MRA era reiniciada assim que o paciente recuperasse a estabilidade hemodinâmica.

6.4.6 Titulação da PEEP pela Driving pressure (PEEP _{ΔP})

Após a MRAm, o modo ventilatório era mudado para VCV (Vt de 6 ml/kg do peso predito, FR de 25 ipm, onda de fluxo quadrada, fluxo inspiratório de 30 l/min, tentando-se manter uma relação I:E de 1:2, FiO₂ mantida em 60%). A partir da PEEP de 20 (ou 24 se obeso) cmH₂O, a PEEP era decrescida de 2 em 2 cmH₂O até 8 cmH₂O, aguardando 60 segundos em cada passo, e a ΔP era aferida utilizando uma pausa

inspiratória de 0,5 segundo. Havendo ΔP iguais para PEEP diferentes, a PEEP titulada era escolhida seguindo os critérios:

1. Maior complacência;
2. Menor PEEP
3. Maior SpO_2

Depois, retornava-se para o modo PCV e a MRAm era repetida até a PEEP escolhida. Instituíam-se a PEEP titulada e o valor de pressão controlada correspondente ao valor da menor ΔP encontrada. A FiO_2 era ajustada para SpO_2 alvo = 93% (máxima de 96% e mínima de 90%) e a gasometria arterial era coletada 30 minutos após os ajustes ventilatórios.

6.4.7 Titulação de PEEP pela TIE ($PEEP_{TIE}$)

As manobras de titulação da PEEP pela TIE, assim como descrito anteriormente, eram feitas no modo VCV (V_t de 6 mL/kg do peso predito, FR de 25 ipm, onda de fluxo quadrada, fluxo inspiratório de 30 l/min, pausa inspiratória de 0,5 segundo, tentando manter uma relação I:E de 1:2, a FiO_2 mantida em 60% a partir da PEEP de 20 cmH₂O (ou 24 cmH₂O, se obeso) com passos decrementais de 2 cmH₂O a cada 60 segundos até a PEEP de 8 cmH₂O.

A $PEEP_{TIE}$ era definida através da ferramenta de titulação da PEEP da própria TIE, tendo como critério o menor valor de PEEP com detecção de colapso pulmonar inferior a 5%. O colapso e a hiperdistensão foram apresentados em porcentagem em cada passo de PEEP durante as titulações.

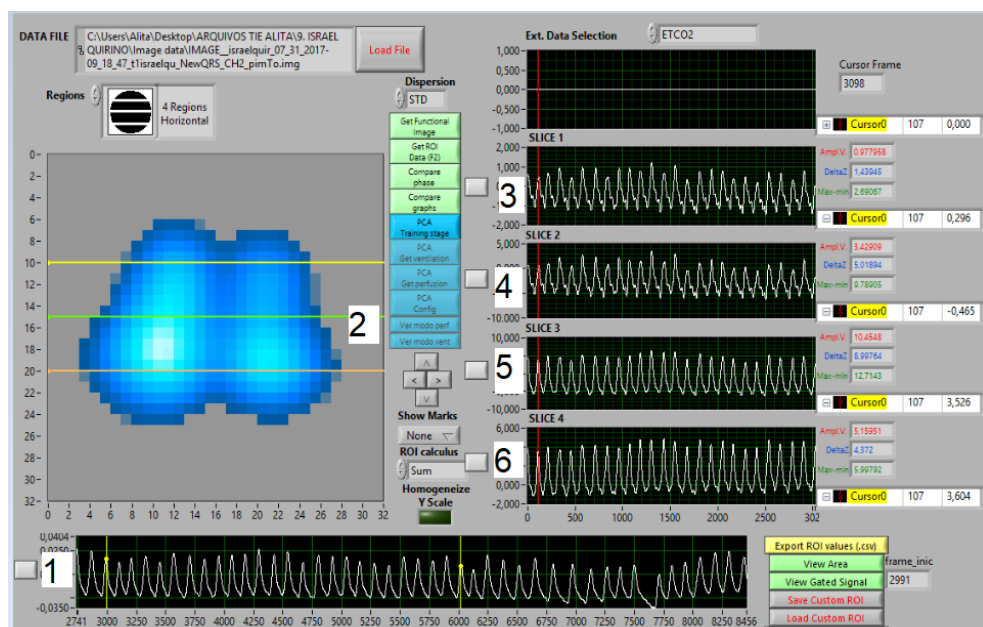
6.5 ANÁLISE OFF-LINE DOS DADOS DA TIE

Após a coleta dos dados, estes foram analisados off-line através do programa *EIT Analysis tools*, versão 11.0 (National Instruments, Texas, EUA). Antes da extração dos dados, os arquivos passaram por um filtro passa-baixa para eliminar os ruídos acima de 15 Hz, decorrentes da pulsabilidade cardíaca.

O equipamento grava dados brutos de extensão PIM. Estes foram convertidos em arquivos de imagem. Para análise da distribuição da ventilação, quatro regiões de

interesse (ROIs) foram definidas. A delimitação das ROIs foi feita através de uma imagem funcional gerada por um intervalo de 3000 frames (1 minuto), que era selecionado dentro de um trecho gravado de cinco minutos. A imagem era dividida através de 3 barras divisórias em quatro partes iguais através da contagem dos pixels (ROI 1, ROI 2, ROI 3 e ROI 4, da região ventral até a região dorsal do pulmão, respectivamente), e a posição das barras eram mantidas no mesmo ponto durante a análise de todos os momentos. Para a análise dos dados da região ventral e dorsal do pulmão, eram somados ROI 1 com 2, e ROI 3 com 4, respectivamente. O mapa da ventilação é representado por tons de azul, onde tons mais claros de azul representam maior ventilação regional (Figura 12). A partir desses dados, eram extraídos o índice de heterogeneidade (GI) e o centro da ventilação (CoV) para avaliação da distribuição da ventilação regional.

Figura 12. Tela do programa EIT *Analisis Tools*. 1- Pletismograma da variação de impedância global com um intervalo selecionado de 3000 frames; 2- Divisão em ROIs da imagem funcional pulmonar gerada nos frames selecionados; 3, 4, 5, e 6: Pletismogramas da variação de impedância nos ROIS.



Fonte: A autora (2020)

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características basais foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IQR). A diferença entre os grupos em diferentes momentos nas variáveis respiratórias foi testada através do *linear mixed models*. O valor de p foi considerado significativo quando $< 0,05$. As análises foram realizadas com o programa R (R Core Team (2016) R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

8 RESULTADOS

Este projeto resultou na elaboração do artigo “*Comparison among three PEEP titration methods monitored by electrical impedance tomography in COVID-19*”, publicado em 14 de agosto de 2023 na revista Respiratory Care (Qualis A3 no CAPES) (Apêndice A).

Foram incluídos 15 pacientes com SDRA relacionada à COVID-19, cujas características basais estão descritas na Tabela 1. Todos os pacientes tinham RT-PCR positivos para COVID-19. Os pacientes tiveram idade de 61 (32-83) anos e IMC de 29,4 (19-42,4) kg/m². Sete pacientes tinham obesidade (IMC >30 kg/m²) e 6 tinham sobrepeso (IMC 25 a 29,9 kg/m²). A HAS foi a comorbidade mais comum (66,6%). O tempo de AVM foi de 14 (6-28) dias. Dos 15 pacientes, 9 (60%) tinham Csr basal menor que 40 ml/cmH₂O. O índice PaO₂/FiO₂ basal foi semelhante entre os grupos (p= 0.47), assim como a PEEP basal (p=0.80). Em relação à classificação da SDRA (definição de Berlin, 2012), 10 pacientes (66,6%) tinham SDRA moderada, 3 (20%) tinham SDRA grave e apenas 2 (13,3%) tinham SDRA leve, e 11 pacientes (73,3%) evoluíram com óbito na UTI. Os valores admissionais obtidos de D-dímero, ferritina e desidrogenase láctica (DHL) estavam elevados em todos os pacientes (Tabela 2).

Destes, foram selecionados 5 pacientes que foram submetidos à titulação de PEEP pela ΔP , 5 submetidos à titulação de PEEP pela TIE e 5 que foram submetidos a titulação de PEEP pela tabela PEEP/FiO₂.

A PEEP titulada foi maior no grupo da TIE (13 cmH₂O) em comparação com os grupos ΔP e PEEP/FiO₂ (10 cmH₂O) (Figura 13A, p = 0,01, efeito de grupo). A oxigenação (PaO₂/ FiO₂) aumentou de forma semelhante após a titulação da PEEP em todos os grupos (Figura 13B, p = 0,007, efeito de tempo). No entanto, não houve diferença na complacência global do sistema respiratório (p = 0,98, interação entre grupos e tempo).

Tabela 1. Características dos pacientes. IMC = índice de massa corpórea; PEEP: Pressão positiva ao final da expiração; DP= *driving pressure*; Csr= complacência do sistema respiratório; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; FiO₂: Fração inspirada de O₂.

Paciente	Titulação de PEEP	Sexo	Idade	IMC (Kg/m ²)	Escore News	Escala Murray (LIS)	DP (cmH2O)	Csr (ml/cmH2O)	PaO ₂ /FiO ₂
1	PEEP/FiO ₂	F	65	31.1	15	2.5	6	43.3	142
2	TIE	F	50	32.9	12	3.25	12	18	86
3	PEEP/FiO ₂	M	51	35	13	3	10	43	171
4	ΔP	M	54	29	11	3.25	13	36.1	95
5	TIE	M	68	29.4	7	2.5	8	50	248
6	TIE	M	32	30.8	8	2.25	11	45.4	241
7	ΔP	M	54	23,3	16	2.25	11	45.4	192
8	TIE	M	41	28.9	12	2.5	11	43.6	130
9	PEEP/FiO ₂	M	81	30.6	11	2.5	11	29.3	143
10	ΔP	F	77	28.5	13	2.75	13	23.8	168
11	ΔP	F	67	28.4	11	3.5	17	17.6	74
12	TIE	F	35	19	11	3	18	19.2	133
13	PEEP/FiO ₂	M	64	24.80	8	2.5	18	22	110
14	ΔP	F	83	37	12	3.5	13	23	170
15	PEEP/FiO ₂	F	61	42.7	10	3.5	24	12.5	166

Fonte: A autora (2023)

No grupo da TIE, houve um ligeiro aumento da complacência pulmonar na região dorsal e uma ligeira diminuição na região ventral, embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas (Figura 13C). Não houve alteração significativa da complacência regional nem no grupo ΔP nem no grupo PEEP/FiO₂. Não foram detectadas diferenças no CoV ($p = 0,48$ para interação entre os grupos e o tempo) e no índice GI ($p = 0,72$ para interação entre os grupos e o tempo), sugerindo que não houve diferenças na distribuição da ventilação após a titulação da PEEP em todos os grupos. Não foram registrados efeitos adversos na hemodinâmica.

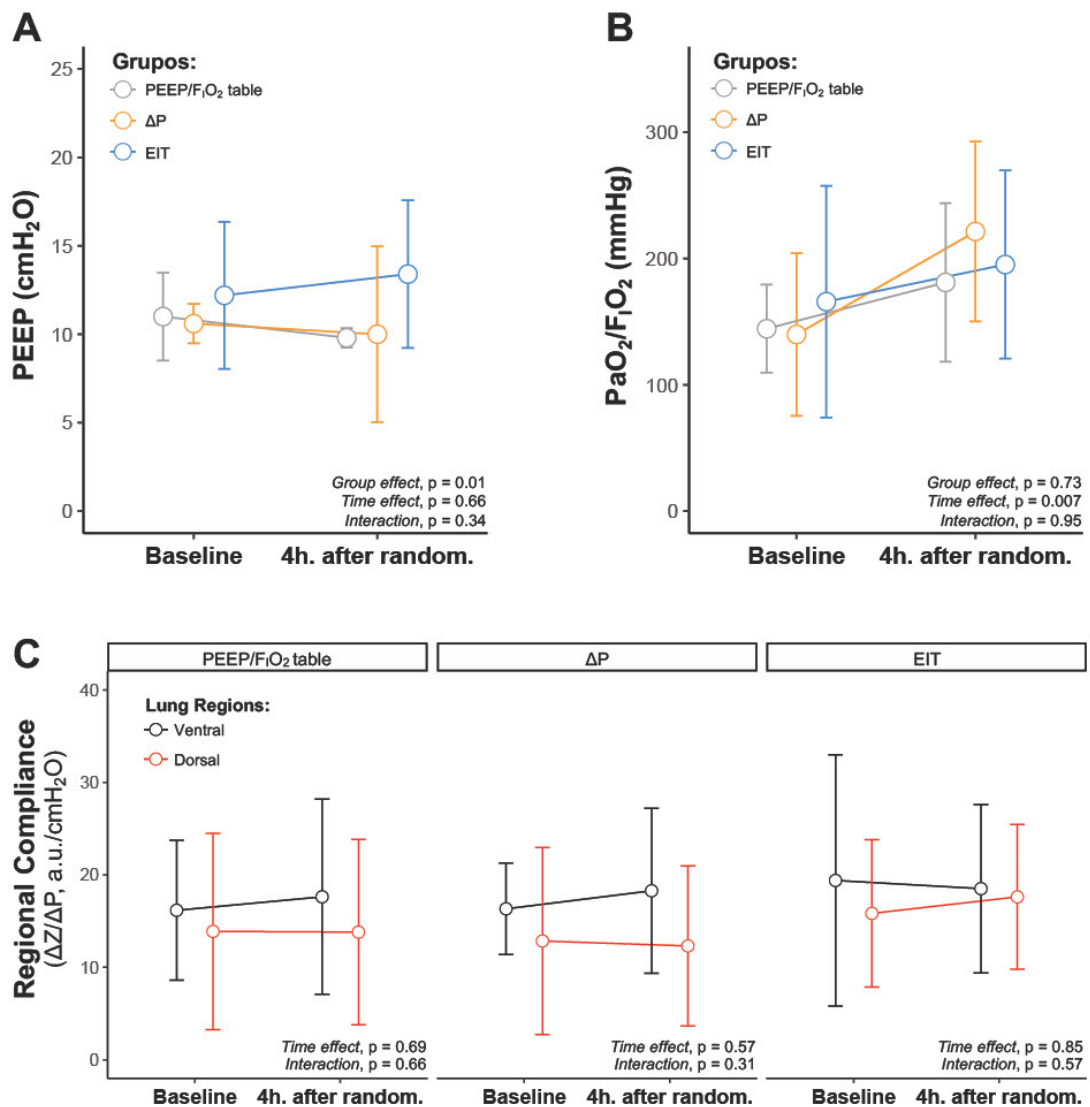
Tabela 2. Exames laboratoriais admissionais. CPK= Creatinofosfoquinase. PCR=Proteína C-Reativa. DHL = desidrogenase láctica. NA= não avaliado.

Paciente	Sexo	CPK (U/L)	PCR (mg/dL)	DHL (U/L)	Ferritina (mg/mL)	D-dímero (ng/ml)	Troponina (Pg/mL)
1	F	81,7	34,6	131,2	1944	3630	25,8
2	M	547,1	25	944,8	2657	NA	7,6
3	M	100,4	23,5	572,4	2465	3920	91
4	M	NA	9	NA	NA	NA	NA
5	F	52,4	38,5	1680,8	2390	2160	30,2
6	M	28,9	595,8	37,9	2790	NA	67,9
7	M	354,8	8,5	748,5	970	610	1,8
8	M	432,7	23,6	2630,8	11758	11030	236,9
9	F	73,2	22,6	329,9	1006,1	1760	28,7
10	M	96	31,6	1170,3	3540	NA	19,3
11	M	170,5	20,9	757,8	2000	2217	24,2
12	F	73,2	22,6	329,9	1006,1	1760	28,7
13	F	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14	F	NA	NA	276	NA	NA	NA
15	F	45	90	286	616	NA	NA

Fonte: A autora (2023)

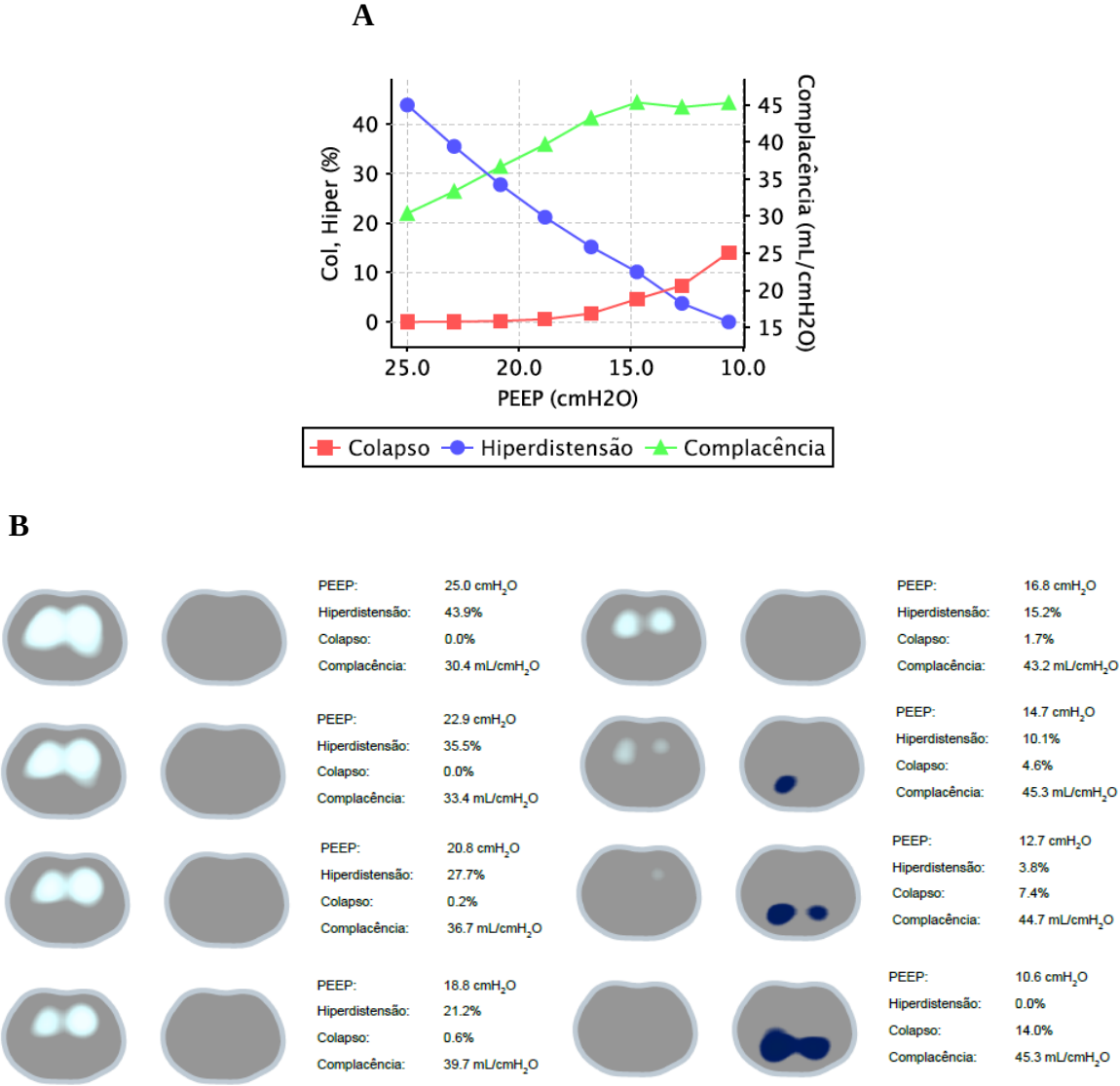
A figura 14 representa a titulação de PEEP realizada através da ferramenta de titulação da TIE em uma paciente do estudo. Esta ferramenta indica o percentual de hiperdistensão e colapso alveolar em cada nível de PEEP. A PEEP selecionada está logo antes da intersecção das curvas de colapso e hiperdistensão.

Figura 13. Mudança na pressão positiva expiratória final (PEEP) (A), oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) (B) e complacência regional (C) antes (*baseline*) e 4 horas após a titulação da PEEP no grupo TIE, grupo ΔP e grupo PEEP/ FiO_2 . Abreviações: PEEP: pressão positiva expiratória final. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e a fração de oxigênio inspirado; ΔP : *driving pressure*; TIE: tomografia de impedância elétrica.



Fonte: A autora, 2023

Figura 14. Titulação de PEEP decremental realizada em paciente através da tomografia de impedância elétrica. (A) Observa-se hiperdistensão alveolar (círculos azuis), colapso alveolar (quadrados vermelhos) e complacência do sistema respiratório (triângulos verdes) em cada nível de PEEP. A uma PEEP de 24 cmH₂O, ocorre hiperdistensão alveolar, porém não há colapso alveolar. A uma PEEP de 8 cmH₂O, ocorre predomínio de colapso alveolar, sem hiperdistensão alveolar. B: Áreas brancas: hiperdistensão alveolar. Áreas azuis: colapso alveolar. A PEEP selecionada foi 14,7 cmH₂O, acima da intersecção entre as curvas de colapso e hiperdistensão (colapso < 5%). Imagem: Enlight 1800, Timpel, Brasil.



Fonte: A autora, 2023

9 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que a PEEP titulada pela TIE foi maior em comparação com a PEEP titulada pela ΔP e pela tabela PEEP/FiO₂. Todos os métodos de titulação da PEEP se mostraram eficazes na melhora da oxigenação (PaO₂/FIO₂), porém não houve diferença significativa na relação PaO₂/FIO₂ entre os grupos.

Outros autores também encontraram maiores valores de PEEP titulados pela TIE quando comparados à PEEP titulada pela tabela PEEP/FiO₂ baixa em pacientes com SDRA associada ou não à COVID-19, como Sella *et al* (2020) (12 cmH₂O vs. 9 cmH₂O), Van der Zee *et al* (2020) (PEEP_{TIE} 21 cmH₂O, 10 cmH₂O maior que PEEP_{table}), Gibot *et al* (2021) (PEEP_{TIE} 13 cmH₂O, 3 cmH₂O maior que PEEP_{table}), e Eronia *et al* (2017) (13 ± 3 vs. 9 ± 2 cmH₂O).

Segundo o *Surviving Sepsis*, há forte recomendação do uso de PEEP alta (ex., PEEP >10 cmH₂O) em pacientes adultos ventilados mecanicamente com COVID-19 associada a SDRA moderada a severa (ALHAZZANI *et al*, 2021). Recentes revisões sistemáticas com metanálises evidenciam que níveis elevados de PEEP na SDRA são capazes de melhorar a oxigenação, com baixa evidência de risco para barotrauma. Porém, não há evidências de redução na mortalidade e no tempo de ventilação mecânica. Os estudos a favor de alta PEEP são realizados com uma estratégia de baixo Vt, não sendo possível separar o possível efeito benéfico do baixo Vt do alto valor de PEEP. Valores mais elevados de PEEP só podem ser protetivos quando resultarem em melhora da mecânica pulmonar, onde o mesmo Vt possa ser entregue com uma menor ΔP (AMATO *et al*, 2015; PELOSI *et al*, 2018).

Quando utilizada de forma equivocada, a PEEP alta pode levar a hiperdistensão alveolar, aumento de espaço morto, prejuízo da drenagem linfática, formação de edema, aumento da resistência vascular pulmonar, disfunção de ventrículo direito e repercussões hemodinâmicas. No estudo de Protti *et al* (2022), a PEEP alta (10 cmH₂O a 15 cmH₂O) esteve associada a piora da complacência, sugerindo hiperdistensão alveolar, em pacientes com SDRA associada à COVID-19. Além disso, tem sido discutida a ideia de atelectasia permissiva, onde um baixo Vt associado a valores mínimos de PEEP para assegurar adequada troca gasosa e evitar a abertura e colapso cíclico teria efeito protetivo, visto que estudo experimentais

mostraram que regiões com áreas de atelectasia parecem exibir menor área de inflamação (SANTA CRUZ *et al*, 2021; WALKEY *et al*, 2017; PELOSI *et al*, 2018).

Outro achado interessante no presente estudo foi a ausência de melhora na complacência respiratória global observada com todos os métodos de titulação da PEEP. Em relação à complacência regional, a titulação guiada pela TIE teve um efeito modesto, mas não significativo, na complacência pulmonar ventral e dorsal. As tendências inversas observadas nas regiões ventral e dorsal podem sugerir o recrutamento simultâneo das regiões dorsais e a sobredistensão na região ventral após a titulação da PEEP para o colapso mínimo. Em contraste, observamos uma tendência de aumento da complacência na região ventral após a titulação da PEEP nos grupos ΔP e PEEP/FiO₂, sugerindo um potencial alívio da hiperdistensão regional.

Além disso, não foram observadas diferenças significativas nos índices de distribuição da ventilação (CoV e GI) após a titulação da PEEP em nenhum dos grupos. Isso sugere que todos os métodos de titulação da PEEP tiveram efeitos semelhantes na distribuição da ventilação e não alteraram significativamente a heterogeneidade pulmonar.

9.1 TITULAÇÃO DE PEEP PELA TIE

Apesar de não termos encontrado diferenças de oxigenação, na mecânica respiratória e na distribuição da ventilação entre os grupos no presente estudo, a TIE vem sendo associada à melhora dessas variáveis em pacientes com SDRA associada ou não COVID-19. Quando a TIE foi comparada com a tabela PEEP/FiO₂ alta e baixa e com titulação pela pressão transpulmonar através do balão esofágico em pacientes com SDRA associada à COVID-19, Gibot *et al* (2021) encontraram no grupo TIE uma menor pressão de platô, menor *mechanical power*, melhor Csr e maior homogeneidade pulmonar.

De forma semelhante, em pacientes com SDRA clássica, Hsu *et al* (2021) encontraram aumento da Csr e do índice PaO₂/FiO₂ e uma menor ΔP , além de uma menor mortalidade hospitalar no grupo TIE quando comparado ao grupo titulação pela curva pressão x volume. Zhao *et al* (2019) também encontraram menor ΔP e maior Csr, e nos dois grupos houve aumento do índice PaO₂/FiO₂, após 2 horas de titulação

de PEEP pela TIE, quando comparado ao grupo titulação pela curva pressão x volume. Porém He *et al* (2021) não encontraram diferença de mortalidade quando comparado a TIE com a tabela PEEP/FiO₂. Em um recente estudo crossover, a TIE foi associada a uma menor ΔP , menor pressão de platô, maior Csr, menor PEEP titulada, e um menor *mechanical power*, quando comparado à titulação pela tabela PEEP/FiO₂ alta (JIMENEZ *et al*, 2023).

Em nosso estudo, o método de seleção da PEEP baseado na TIE (colapso < 5%) diferiu de estudos anteriores em que a PEEP foi determinada pela minimização simultânea do colapso e da hiperdistensão. Essas diferenças metodológicas poderiam explicar a ausência de melhorias significativas na mecânica pulmonar observada em nosso estudo em comparação com os estudos anteriores, e pode estar relacionada à tendência à hiperdistensão regional observado no grupo titulado pela TIE (JIMENEZ *et al*, 2023; SOMHORST *et al*, 2022; HE *et al*, 2021; HSU *et al*, 2021; SELLA *et al*, 2020; VAN DER ZEE *et al*, 2020; PEREIRA *et al*, 2018; ZHAO *et al*, 2019).

Alguns autores sugerem que a hiperdistensão pode induzir a um maior processo inflamatório do que o atelectrauma. O limite da estrutura pulmonar é atingido na capacidade pulmonar total, onde as fibras de colágeno são alongadas ao máximo. Os danos ocorrem se a distensão ocorrer repetidamente acima desse limite, resultando em lesões da matriz extracelular e liberação de citocinas inflamatórias (RENTZSCH *et al*, 2017; GATTINONI *et al*, 2018). Associado a isso, um recente ensaio clínico sugere que uma PEEP mais alta em associação com uma manobra de recrutamento máxima esteve associado a um aumento da mortalidade (ART *trial*, 2017). Desta forma, utilizar o ponto de intersecção das curvas de hiperdistensão e colapso possivelmente minimiza a hiperdistensão e seus efeitos deletérios. Em contrapartida, Van den Berg & van der Hoeven (2020) questionaram o método de PEEP selecionada pela curva de intersecção, por entenderem que o mesmo assume que colapso e hiperdistensão seriam igualmente danosos para os pacientes com SDRA.

9.2 TITULAÇÃO DE PEEP PELA *DRIVING PRESSURE* (ΔP)

A titulação de PEEP pela ΔP foi capaz de melhorar a oxigenação após 4 horas de titulação, porém não houve diferença significativa em relação às variáveis

analisadas entre os grupos. Trata-se de uma estratégia prática para avaliar o equilíbrio entre a hiperdistensão e a abertura-colapso cíclicos durante a ventilação, e não requer equipamento adicional (GIRRBACH *et al*, 2022). A um V_t constante, a redução da ΔP após o aumento da PEEP reflete aumento da C_{sr} por recrutamento de unidades alveolares. Em contraste, se a ΔP aumenta após o aumento da PEEP, a C_{sr} diminui, sugerindo hiperdistensão alveolar. Assim, a titulação da PEEP para minimizar a ΔP tem sido uma estratégia utilizada para titular PEEP, considerando que a menor ΔP é encontrada através da melhor relação entre hiperinsuflação e recrutamento e reflete um menor *strain* cíclico (AYOAMA *et al*, 2018; BARBAS & PALAZZO, 2018; SAHETYA *et al*, 2017; BUGEDO *et al*, 2017; SAHETYA *et al*, 2020; PELOSI *et al*, 2021). Além disso, a ΔP se mostrou um marcador independente de mortalidade, onde valores > 15 cmH₂O estão associados a uma maior mortalidade, independente do valor de PEEP e do V_t utilizados (AMATO *et al*, 2015; GUÉRIN *et al*, 2016; SAKR *et al*, 2021).

Porém, há algumas considerações em relação a esse método: 1) dependendo do V_t utilizado, a menor ΔP pode ser alcançada em diferentes níveis de PEEP; 2) A presença de auto-PEEP pode confundir a relação entre ΔP e PEEP; 3) Alguns autores sugerem que a ΔP e a C_{sr} são inefetivas em estimar o recrutamento induzido pela PEEP, por serem mensurações globais, enquanto o recrutamento e a hiperdistensão alveolar são fenômenos regionais e heterogêneos, havendo relatos de redução de C_{sr} e aumento de ΔP apesar de recrutamento significativo em pacientes com SDRA. Apesar do racional para a redução da ΔP ser forte, ainda não há evidências do uso da menor ΔP como estratégia de titulação de PEEP na SDRA (ZHAO *et al*, 2019; ROMANO *et al*, 2020; PELOSI *et al*, 2021; GRIECO *et al*, 2020; CHEN *et al*, 2020; GRIECO *et al*, 2022).

9.3 TITULAÇÃO DE PEEP PELA TABELA PEEP/FIO₂

Assim como os demais grupos, a titulação de PEEP pela tabela PEEP/FiO₂ foi capaz de melhorar a oxigenação após 4 horas de titulação, porém não houve diferença significativa em relação à oxigenação, mecânica respiratória e distribuição da ventilação entre os grupos. A tabela PEEP/FiO₂, é um método que propõe uma titulação da PEEP através de valores fixos de PEEP e FiO₂ com o objetivo de atingir uma SpO₂ alvo, de forma que o valor de PEEP escolhido baseia-se apenas na

oxigenação. Esse método não leva em consideração a mecânica respiratória, e não é capaz de identificar a presença de recrutamento e desrecrutamento alveolar (ex: *strain* dinâmico), o que pode ocasionar em hiperdistensão alveolar e resultar em efeitos deletérios, como deterioração da hemodinâmica e indução de VILI, em especial como o uso da tabela PEEP alta e em pacientes com hipoxemia associada a mecânica respiratória relativamente preservada (DASENBROOK *et al*, 2011; ANDREWS *et al*, 2015; SAHETYA *et al*, 2017; ZHAO *et al*, 2019). Além disso, outros métodos de titulação de PEEP têm se mostrado superiores à tabela PEEP/FiO₂ em relação a variáveis como índice PaO₂/FiO₂, ΔP , Pplat, Csr, homogeneidade pulmonar e *mechanical power* (GIBOT *et al*, 2021; JIMENEZ *et al*, 2023).

9.4 ÍNDICES DE DISTRIBUIÇÃO DA VENTILAÇÃO – GI E COV

Em contraste com o presente estudo, onde nenhum dos métodos de titulação da PEEP alteraram significativamente a heterogeneidade pulmonar após a titulação, a literatura tem demonstrado alterações da distribuição da ventilação durante a titulação de PEEP monitorada pela TIE em pacientes com SDRA e no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Blankman *et al* (2014) avaliaram a titulação decremental de PEEP (15 a 0 cmH₂O) através da TIE em 12 pacientes. O GI teve seu menor valor em 15 e 10 cmH₂O, indicando maior homogeneidade em maiores valores de PEEP, e maiores valores com menores de PEEP. Durante o decremento de PEEP, o CoV aumentou, indicando direcionamento da ventilação para a região ventral e perda de ventilação na região dependente. Heines *et al* (2022) demonstraram que a TIE é um recurso viável para visualizar alterações regionais de ventilação durante titulação de PEEP em pacientes com SDRA e no pós-operatório de cirurgia cardíaca, e observaram que GI reduziu gradativamente durante o incremento de PEEP e aumentou durante a PEEP decremental. Os autores sugerem que uma maior homogeneidade estaria relacionada à estratégia de ventilação protetora, pois reflete maior recrutamento e menor hiperdistensão alveolar.

O paciente em ventilação mecânica apresenta comportamento pulmonar heterogêneo. Na posição supina, o peso do pulmão, coração e das vísceras abdominais aumenta a pressão pleural na região dorsal, reduzindo a pressão transpulmonar e consequentemente as áreas dependentes são menos aeradas, em

contraste com a região não-dependente, para onde o volume corrente aplicado na ventilação mecânica é prioritariamente direcionado, predispondo à hiperdistensão alveolar. Este comportamento é acentuado durante o uso de anestesia e do bloqueio neuromuscular associados à uma ventilação controlada, induzindo à redução da ventilação na região dependente do pulmão. Associado a isso, na SDRA, algumas áreas do pulmão são bem aeradas e outras apresentam colapso, que predominam na região dorsal, resultando em uma insuflação heterogênea (MORAIS *et al*, 2018; Miček *et al*, 2021; BACHMANN *et al*, 2018; VAN DER ZEE & GOMMERS, 2019).

Deste modo, parâmetros globais não refletem de forma acurada as respostas fisiológicas regionais do pulmão induzidas pela PEEP, e nem garantem a proteção pulmonar (CAVALCANTI *et al*, 2017; SCARAMUZZO *et al*, 2020). A PEEP considerada “ideal” resulta em melhora das trocas gasosas (PaO_2 60/80 mmHg e PaCO_2 <50/55 mmHg, sem espaço morto excessivo ou valores tóxicos de FiO_2), mantendo simultaneamente o pulmão aberto, e ao mesmo tempo evitando a hiperdistensão alveolar, ao mesmo tempo que não traz prejuízos à hemodinâmica (ZHAO *et al*, 2020; GATTINONI & MARINI, 2022).

Tem sido sugerido que a PEEP “ideal” está relacionada uma maior homogeneidade da distribuição da ventilação pulmonar, sendo uma estratégia de proteção pulmonar, uma vez que minimiza a hiperdistensão. Porém, o objetivo de minimizar a heterogeneidade da ventilação não significa eliminar essa heterogeneidade, mas sim, de encontrar a heterogeneidade fisiológica, que reflete o equilíbrio entre hiperdistensão e atelectasia (ZHAO *et al*, 2010a; ZHAO *et al*, 2010b).

9.5 OUTRAS CONSIDERAÇÕES

A PEEP “ideal” talvez não exista, e na sua busca, muitas vezes são desconsiderados fatores como rigidez da caixa torácica, complacência regional e reavaliação da PEEP de acordo com a progressão da doença (ZHAO *et al*, 2010b; GATTINONI & MARINI, 2022). Desta forma, o racional aponta para uma PEEP que atinja o máximo possível desses objetivos, sendo a TIE uma ferramenta que pode ser útil, uma vez que é capaz de avaliar a ventilação regional durante a PEEP decremental (GIRRBACH *et al*, 2022).

No presente estudo, o protocolo da equipe incluiu MRA modificada previamente à titulação de PEEP pela ΔP e pela TIE, limitando a PEEP entre 20 a 24 cmH_2O .

Enquanto a MRA tradicional tem sido utilizada em alguns protocolos, consistindo em aplicar pressão positiva nas vias aéreas de 30 a 50 cmH₂O por 20 a 40 segundos previamente à titulação decremental de PEEP (ERONIA *et al*, 2017), em outros a MRA não é realizada (SCARAMUZZO *et al*, 2020; SELLA *et al*, 2020; HSU *et al*, 2021). O recrutamento máximo pode não ser sempre a melhor estratégia para minimizar a hiperdistensão alveolar, e o colapso alveolar nem sempre precisa ser revertido com manobras, de modo que o recrutamento “parcial” pode resultar em melhor desfecho e proteger mais o pulmão contra a VILI comparado às estratégias de recrutamento “máximo”. Ainda é incerto se o máximo recrutamento alveolar é necessário para minimizar a VILI e facilitar a recuperação pulmonar (SORBO, TONETTI & RANIEN, 2019).

De acordo com o *Survivig Sepsis Guidelines*, a recomendação para realização de MRA é fraca em pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente e com hipoxemia refratária, e não há evidência de superioridade entre as manobras de recrutamento (ALHAZZANI *et al*, 2021; MEAD *et al*, 2008; HODGSON *et al*, 2011; KACKMAREK *et al*, 2016; CAVALCANTI *et al*, 2017; HODGSON *et al*, 2019; XI *et al*, 2010).

Quanto aos efeitos adversos, nenhum paciente evoluiu com instabilidade hemodinâmica ou barotrauma durante a titulação de PEEP em nosso estudo. Esse resultado está de acordo com estudos recentes, onde a MRA também não foi associada ao aumento do risco de instabilidade hemodinâmica ou barotrauma (HODGSON *et al*, 2016; GOLIGHER *et al*, 2017; BHATTACHARJEE, SONI & MAITRA, 2018; BALL *et al*, 2020).

Os valores admissionais obtidos de D-dímero, ferritina e DHL estavam elevados, assim como em outros estudos em pacientes hospitalizados com COVID-19 (GOZALBO-ROVIRA *et al*, 2020; RODRIGUEZ-MORALES *et al*, 2020; HIGUERA-DE LA TIJERA *et al*, 2021). Os elevados valores dos biomarcadores sugerem um perfil hiperinflamatório e está associado à gravidade dos pacientes. Altos níveis de D-dímero e linfopenia severa estão associados à mortalidade devido ao estado pró-trombótico que determina falência múltipla dos órgãos (ORTIZ-PRADO *et al*, 2020). No presente estudo, 73,3% dos pacientes evoluíram com óbito.

O D-dímero, produto da degradação da fibrina, está usualmente elevado em eventos trombóticos. O tromboembolismo venoso é uma complicação frequente em pacientes hospitalizados com COVID-19 e frequentemente evolui com tromboembolismo pulmonar. A trombose microvascular, aliada a desregulação do tônus vascular pulmonar, resulta em um desequilíbrio da relação ventilação/perfusão (V/Q), o que justifica a hipoxemia mesmo em pacientes com complacência do sistema respiratório relativamente preservada (SANTAMARINA *et al*, 2020; PORFIDIA *et al*, 2020). A injúria alveolar difusa da SDRA associada à COVID-19 é consistente com a SDRA clássica, no entanto estudos evidenciam maior presença de trombose nos capilares pulmonares na SDRA associada à COVID-19, o que sugere um maior papel trombogênico e de vasculopatia nesses pacientes (ATTAWAY *et al*, 2022).

Nosso estudo tem algumas limitações. A pesquisa é unicêntrica e foi realizada em uma UTI COVID durante o estágio inicial da pandemia, onde havia limitações logísticas e de materiais para coleta de dados. Trata-se de um estudo observacional, e não foi realizada avaliação da recrutabilidade. Além disso, a UTI em questão se manteve em funcionamento por um breve período, resultando em uma amostra pequena.

10 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a titulação guiada pela TIE resultou uma maior PEEP em comparação com os grupos ΔP e PEEP/ FiO_2 , e que todos os métodos foram efetivos em melhorar o índice PaO_2/FiO_2 . No entanto, não foram encontradas diferenças significativas na oxigenação, mecânica global ou regional e na distribuição da ventilação entre os grupos. O melhor método de titulação de PEEP permanece indeterminado, porém, a TIE têm sido associada na literatura a melhora das variáveis estudadas em comparação a outros métodos de titulação.

REFERÊNCIAS

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, BROWER RG, MATTHAY MA, MORRIS A, SCHOENFELD D, THOMPSON BT, WHEELER A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**, v.342, n. 18, p.1301-8, 2000.

ADHIKARI, SASMITA POUDEL et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. **Infectious diseases of poverty**, v. 9, n.1, p.1-12, 2020.

AMATO MB, MEADE MO, SLUTSKY AS, BROCHARD L, COSTA EL, SCHOENFELD DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**, v.372, n.8, p.747-55, 2015.

ANDREWS PL, SADOWITZ B, KOLLISCH-SINGULE M, SATALIN J, ROY S, SNYDER K, et al. Alveolar instability (atelectrauma) is not identified by arterial oxygenation predisposing the development of an occult ventilator-induced lung injury. **Intensive Care Med** v.3, n.1, p.54, 2015

ARDS Definition Task Force, RANIERI VM, RUBENFELD GD, THOMPSON BT, FERGUSON ND, CALDWELL E, FAN E, CAMPOROTA L, SLUTSKY AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. **JAMA**, v.307, n.23, p.2526-33, 2012.

ARENTZ M, YIM E, KLAFF L, LOKHANDWALA S, RIEDO FX, CHONG M et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. **JAMA**, v.323, n.16, p. 1612-1614, 2020.

ALHAZZANI, WALEED; EVANS, LAURA; ALSHAMSI, FAYEZ; MØLLER, MORTEN HYLANDER *et al.* Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Crit Care Med**, v.48, n.6, p. e440-e469, 2020..

ATTAWAY AH, SCHERAGA RG, BHIMRAJ A, BIEHL M, HATİPOĞLU U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. **BMJ**. 2021 v.372, p. n436, 2021.

ASHBAUGH DG, BIGELOW DB, PETTY TL, LEVINE BE. Acute respiratory distress in adults. The Lancet, Saturday 12 August 1967. **Crit Care Resusc**, v.7, n.1, p.60-1, 2005.

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**. vol. 46, n.2, p.300-306, 2018.

BACHMANN MC, MORAIS C, BUGEDO G, BRUHN A, MORALES A, BORGES JB, COSTA E, RETAMAL J. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome. **Crit Care**, v.22, n.1, p.263, 2018.

BALL L, SERPA NETO A, TRIFILETTI V, MANDELLI M, FIRPO I, ROBBA C, et al. PROVE Network: PROtective Ventilation Network. Effects of higher PEEP and recruitment manoeuvres on mortality in patients with ARDS: a systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of randomized controlled trials. **Intensive Care Med Exp**.v.8, Suppl 1, p.39, 2020.

BARBAS CSV, PALAZZO RF. Should we titrate mechanical ventilation based on driving pressure?-yes. **Ann Transl Med**, v.6, n.19, p.393, 2018.

BARBAS CS, ÍSOLA AM, FARIAS AM, CAVALCANTI AB, GAMA AM, DUARTE AC, et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. **Rev Bras Ter Intensiva** v.26, n.2, 2014.

BATTAGLINI D, et al. Challenges in ARDS Definition, Management, and Identification of Effective Personalized Therapies. **J Clin Med**. v.12, n.4, p.1381, 2023.

BAYFORD R, TIZZARD A. Bioimpedance imaging: an overview of potential clinical applications. **Analyst**. v.137, n 20, p.4635-43, 2012.

BEITLER JR, MALHOTRA A, THOMPSON BT. Ventilator-induced Lung Injury. **Clin Chest Med**, v. 37, n.4, p.633-646, 2016.

BEITLER, JEREMY R. et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-Fio2 strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 321, n. 9, p. 846-857, 2019.

BELLANI G, LAFFEY JG, PHAM T, FAN E, BROCHARD L, ESTEBAN A, et al. LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. **JAMA**, v.315, n.8, p.788-800, 2016..

BHATRAJU PK, GHASSEMIEH BJ, NICHOLS M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region - case series. **N Engl J Med**, v.382, n.21,p. 2012–2022. 2020.

BHATTACHARJEE S, SONI KD, MAITRA S. Recruitment maneuver does not provide any mortality benefit over lung protective strategy ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis and systematic review of the randomized controlled trials. **J Intensive Care**. v. 26, n.6, p.35, 2018.

BORGES JB, COSTA EL, SUAREZ-SIPMANN F, WIDSTRÖM C, LARSSON A, AMATO M, HEDENSTIERNA G. Early inflammation mainly affects normally and poorly

aerated lung in experimental ventilator-induced lung injury*. **Crit Care Med**, v.42, n.4, p.e279-87, 2014.

BOS LDJ, SINHA P, DICKSON RP. The perils of premature phenotyping in COVID-19: a call for caution. **Eur Respir J** v.56, p. 2001768, 2020.

BROWER RG, MORRIS A, MACINTYRE N, MATTHAY MA, HAYDEN D, THOMPSON Tet al; ARDS Clinical Trials Network, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. **Crit Care Med**, v. 31, n.11, p.2592-2597, 2003.

BUGEDO G, RETAMAL J, BRUHN A. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? **Crit Care**. v.21n.1, p.199, 2017.

CARVALHO, AR. et al. Ability of dynamic airway pressure curve profile and elastance for positive end-expiratory pressure titration. **Intensive care medicine**, v. 34, n. 12, p. 2291, 2008.

CARDINALE M, BOUSSEN S, CUNGI PJ, ESNAULT P, MATHAIS Q, BORDES J, et al. Lung-Dependent Areas Collapse, Monitored by Electrical Impedance Tomography, May Predict the Oxygenation Response to Prone Ventilation in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. **Crit Care Med**. v.50, n.7, p.1093-1102, 2022.

CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, v.395, n.10223, p.507-513, 2020.

COSTA, ELV et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. **Intensive care medicine**, v. 35, n. 6, p. 1132-1137, 2009.

COVE ME, PINSKY MR, MARINI JJ. Are we ready to think differently about setting PEEP? **Crit Care**. v.26, n.1, p.222, 2020

CRESSONI M, CHIURAZZI C, CHIUMELLO D, GATTINONI L. Does high PEEP prevent alveolar cycling? **Med Klin Intensivmed Notfmed**, v.113, Suppl 1, p.7-12, 2018.

CUMMINGS MJ, BALDWIN MR, ABRAMS D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **Lancet**, v.395, p. 1763–70, 2020.

DASENBROOK EC, NEEDHAM DM, BROWER RG, FAN E. Higher PEEP in patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. **Respir Care**, v.56, n.5, p.568-75, 2011.

ERONIA N, MAURI T, MAFFEZZINI E, GATTI S, BRONCO A, ALBAN L, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure by electrical impedance tomography in hypoxemic patients: a feasibility study. **Ann Intensive Care**, v.7, n.1, p.76, 2017.

FAN E, BEITLER JR, BROCHARD L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? **Lancet Respir Med**, v.8, n.8, p.816-821, 2020.

FAN E, CHECKLEY W, STEWART TE, MUSCEDERE J, LESUR O, GRANTON JT, FREITAG AP, JACKA M, FERGUSON ND, MEADE MO. Complications from recruitment maneuvers in patients with acute lung injury: secondary analysis from the lung open ventilation study. **Respir Care**, v.57, n.11, p.1842-9, 2012.

FAN E, DEL SORBO L, GOLIGHER EC, et al. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**, v.195, n.9, p.1253-1263, 2017.

FERRANDO C, SUAREZ-SIPMANN F, MELLADO-ARTIGAS R, HERNÁNDEZ M, GEA A, ARRUTI E et al. COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. **Intensive Care Med**, v. 46, n.12, p. 2200-2211, 2020.

FRERICHS I, HAHN G, GOLISCH W, KURPITZ M, BURCHARDI H, HELLIGE G. Monitoring perioperative changes in distribution of pulmonary ventilation by functional electrical impedance tomography. **Acta Anaesthesiol Scand**, v.42, n.6, p. 721-6, 1998.

FRERICHS I, AMATO MBP, VAN KAAM AH, TINGAY DG, ZHAO Z, GRYCHTOL B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDY group. **Thorax**, v.72, p.83–93, 2017.

FRERICHS I., DARGAVILLE P.A., DUDYKEYVYCH T., RIMENSBERGER P.C. Electrical impedance tomography: a method for monitoring regional lung aeration and tidal volume distribution? **Intensive Care Med**, v. 29, n.12, p. 2312-6, 2003.

FUMAGALLI, J; BERRA, L. What does the Acute Respiratory Distress Syndrome trial (ART) teach us? it is time for precision medicine and precision trials in critical care! **Journal of thoracic disease**, v. 10, n. 3, p. 1300, 2018.

GALASSI L, SCHENA D. The Modified National Early Warning Score (m-NEWS) for COVID-19-Infected Patient Evaluation: a Proof-of-Concept. **SN Compr Clin Med**. v.3, n.1, p.9-10, 2021.

GATTINONI L, QUINTEL M, MARINI JJ. Volutrauma and atelectrauma: which is worse? **Crit Care**, v. 22, n.1, p. 264, 2018.

GATTINONI L, CHIUMELLO D, CAIRONI P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? **Intensive Care Med**, v.46, n.6, p.1099-1102, 2020a.

GATTINONI L, CHIUMELLO D, ROSSI S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? **Crit Care**, v.24, p.154, 2020c.

GATTINONI L, COPPOLA S, CRESSONI M, BUSANA M, CHIUMELLO D. Covid-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome **Am J Respir Crit Care Med**, v.201, n.10, p.1299–1300, 2020b.

GATTINONI L, MARINI JJ. In search of the Holy Grail: identifying the best PEEP in ventilated patients. **Intensive Care Med**, v.48, n.6, p. 728–731. 2022.

GERNOTH C, WAGNER G, PELOSI P, LUECKE T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. **Crit Care**, v.13, n.2, p.59, 2009.

GIBOT S, CONRAD M, COURTE G, CRAVOISY A. Positive End-Expiratory Pressure Setting in COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: Comparison Between Electrical Impedance Tomography, PEEP/FiO₂ Tables, and Transpulmonary Pressure. **Front Med (Lausanne)**, v.22, n.8, p.720920, 2021.

GIBSON PG, QIN L, PUAH SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. **Med J Aust**, v.213, n.2, p.54-56, 2020.

GIRRBACH F, ZEUTZSCHEL F, SCHULZ S, LANGE M, BEDA A, GIANNELLA-NETO A, WRIGGE H, SIMON P. Methods for Determination of Individual PEEP for Intraoperative Mechanical Ventilation Using a Decremental PEEP Trial. **J Clin Med**. v.11, n.13, p. 3707, 2022.

GOLIGHER EC, HODGSON CL, ADHIKARI NKJ, et al. Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. **Ann Am Thorac Soc**. v.14, Supplement 4, p.S304-S311, 2017

GOZALBO-ROVIRA R, GIMENEZ E, LATORRE V, et al. SARS-CoV-2 antibodies, serum inflammatory biomarkers and clinical severity of hospitalized COVID-19 patients. **J Clin Virol**, v.131, p.104611, 2020.

GRASSELLI G, GRECO M, ZANELLA A, ALBANO G, ANTONELLI M, BELLANI G, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. **JAMA intern Med**, v.180, n.10, p. 1345-1355, 2020.

GRASSELLI G, CALFEE CS, CAMPOROTA L, POOLE D, AMATO MBP, ANTONELLI M et al. European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. **Intensive Care Med**, 2023.

GRASSO S, STRIPOLI T, DE MICHELE M, BRUNO F, MOSCHETTA M, ANGELELLI G, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. **Am J Respir Crit Care Med**, v.176, n.8, p.761-7, 2007.

GRIECO DL, BONGIOVANNI F, CHEN L, MENGHA LS, CUTULI SL, PINTAUDI G, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. **Crit Care**, v.24, n.1, p.529, 2020.

GRIECO DL, BONGIOVANNI F, DELL'ANNA AM, ANTONELLI M. Why compliance and driving pressure may be inappropriate targets for PEEP setting during ARDS. **Crit Care**, v.26, n.1, p.234, 2022.

GUÉRIN C, PAPAIZIAN L, REIGNIER J, AYZAC L, LOUNDOU A, FOREL JM; investigators of the Acurasys and Proseva trials. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. **Crit Care**, v.20, n.1, p.384, 2016.

HARRIS ND, SUGGETT AJ, BARBER DC, BROWN BH. Applications of applied potential tomography (APT) in respiratory medicine. **Clin Phys Physiol Meas**, v.8, p. 155, 1987.

HEINES SJH, DE JONGH SAM, STRAUCH U, VAN DER HORST ICC, VAN DE POLL MCG, BERGMANS DCJJ. The global inhomogeneity index assessed by electrical impedance tomography overestimates PEEP requirement in patients with ARDS: an observational study. **BMC Anesthesiol**, v.22, n.1, p.258, 2022.

HENDERSON WR, CHEN L, AMATO MBP, BROCHARD LJ. Fifty Years of research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**, v.196, n.7, p. 822-833, 2017.

HESS DR. Recruitment Manuevers and PEEP Titration. **Respir Care**, v.60, n.11, p.1688-704, 2015.

HIGUERA-DE LA TIJERA F, SERVÍN-CAAMAÑO A, REYES-HERRERA D, et al. Impact of liver enzymes on SARS-CoV-2 infection and the severity of clinical course of COVID-19. **Liver Res**, v.5, n.1, p. 21–27, 2021.

HODGSON C, GOLIGHER EC, YOUNG ME, KEATING JL, HOLLAND AE, ROMERO L, BRADLEY SJ, TUXEN D. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. **Cochrane Database Syst Rev**, v.11, n.11, 2016.

HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y. et al, 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v.395, n.10223, p.497-506, 2020.

HUANG, Yingzi et al. Pulmonary acute respiratory distress syndrome: positive end-expiratory pressure titration needs stress index. **journal of surgical research**, v. 185, n. 1, p. 347-352, 2013.

HSU HJ, CHANG HT, ZHAO Z, WANG PH, ZHANG JH, CHEN YS, *et al*. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure–volume curve: a randomized trial in moderate to severe ARDS. **Physiol. Meas**, v. 42, n. 1, p. 01400, 2021.

HUH JW *et al*. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. **Critical care**, v. 13, n. 1, p. R22, 2009.

JIMENEZ JV, WEIRAUCH AJ, CULTER CA, CHOI PJ, HYZY RC. Electrical Impedance Tomography in Acute Respiratory Distress Syndrome Management. **Crit Care Med** v.50, n.8, p.1210-1223, 2022.

KOBYLIANSKII J, MURRAY A, BRACE D, GOLIGHER E, FAN E. Electrical impedance tomography in adult patients undergoing mechanical ventilation: A systematic review. **J Crit Care**. 2016, v.35, p.33-50, 2016.

KOTANI T, TANABE H, YUSA H, SAITO S, YAMAZAKI K, OZAKI M. Electrical impedance tomography-guided prone positioning in a patient with acute cor pulmonale associated with severe acute respiratory distress syndrome. **J Anesth**, v.30, n.1, p.161-5, 2016.

LAPINSKY SE, MEHTA S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. **Crit Care**, v.9, n.1, p. 60-5, 2005.

LEISMAN DE, DEUTSCHMAN CS, LEGRAND M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. **Intensive Care Med**, v.46, n.6, 1105–1108, 2020.

LEONHARDT S, LACHMANN B. Electrical Impedance Tomography: the holy grail of ventilation and perfusion monitoring? **Intensive Care Med**, v.38, n.12, p.1917-29, 2012.

LI, YAN; XIA, LIMING. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. **American Journal of Roentgenology**, v. 214, n.6, p.1280–1286, 2020.

LIU, SONGQIAO *et al*. Identification of regional overdistension, recruitment and cyclic alveolar collapse with electrical impedance tomography in an experimental ARDS model. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 119, 2016.

MARINI JJ, GATTINONI L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. **JAMA**, v.323, n.22, p. 2329–2330, 2020.

MARINI JJ, GATTINONI L. Time Course of Evolving Ventilator-Induced Lung Injury: The "Shrinking Baby Lung". **Crit Care Med**. v.48, n.8, p.1203-1209, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 1: Uso de Oxigênio, Intubação Orotraqueal e Ventilação Mecânica. p.1-31, 2021.

MUDERS, T; LUEPSCHEN, H; PUTENSEN, C. Impedance tomography as a new monitoring technique. **Curr Opin Crit Care**, v. 16, n. 3, p. 269-275, 2010.

MURRAY JF, MATTHAY MA, LUCE JM, FLICK MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. **Am Rev Respir Dis**, v.138, n.3, p.720-3, 1988.

MITRA AR, FERGUSON NA, LLOYD-SMITH E, WORMSBECKER A, FOSTER D, KARPOV A *et al.* Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series. **CMAJ**, v.192, n.26, p. E694-E701, 2020.

MORAIS CC, DE SANTIS SANTIAGO RR, FILHO JR, HIROTA AS, PACCE PH, FERREIRA JC, *et al.* Monitoring of Pneumothorax Appearance with Electrical Impedance Tomography during Recruitment Maneuvers. **Am J Respir Crit Care Med**, v.195, n.8, p.1070-1073, 2017.

ÑAMENDYS-SILVA SA, GUTIÉRREZ-VILLASEÑOR A, ROMERO-GONZÁLEZ JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. **Intensive Care Med**, v.46, n.11, p. 2086-2088, 2020.

NGUYEN, Doan Trang *et al.* Electrical impedance tomography for assessing ventilation/perfusion mismatch for pulmonary embolism detection without interruptions in respiration. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. **IEEE**, p. 6068-6071, 2014.

ORTIZ-PRADO E, SIMBAÑA-RIVERA K, GÓMEZ-BARRENO L, *et al.* Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.98, n.1, p.115094, 2020.

PELOSI P, BALL L, BARBAS C, BELLOMO R, BURNS K, EINAV S *et al.* Personalized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. **Crit care**, v.25, n.1, p.250, 2021.

PELOSI P, ROCCO P, ABREU M. Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury. **Crit care**, v.22, p.72, 2018.

PEREIRA SM, TUCCI MR, MORAIS CCA, SIMÕES CM, TONELOTTO BFF, POMPEO MS, *et al.* Individual Positive End-expiratory Pressure Settings Optimize Intraoperative Mechanical Ventilation and Reduce Postoperative Atelectasis. **Anesthesiology**. v.129, n.6, p.1070-1081, 2018.

PHAM T, RUBENFELD GD. Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. **Am J Respir Crit Care Med**, v.195, n.7, p.860-870, 2017.

PORFIDIA A, VALERIANI E, POLA R, PORRECA E, RUTJES AWS, DI NISIO M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. **Thromb Res**, v.196, p.67-74, 2020.

PROTTI A, SANTINI A, PENNATI F, CHIURAZZI C, CRESSONI M, FERRARI M, *et al.* Lung Response to a Higher Positive End-Expiratory Pressure in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. **Chest**, v.161, n.4, p.979-988, 2022.

PUTENSEN C, HENTZE B, MUENSTER S, MUDERS T. Electrical Impedance Tomography for Cardio-Pulmonary Monitoring. **J Clin Med**, v.8, n.8, p.1176, 2019.

QIN C, ZHOU L, HU Z, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Clin Infect Dis**, v.71, n.15, p. 762–768. 2020.

RENTZSCH I, SANTOS CL, HUHLE R, FERREIRA JMC, KOCH T, SCHNABEL C ET AL. Variable stretch reduces the pro-inflammatory response of alveolar epithelial cells. **PLoS One**, v.12, n.8, e0182369. 2017.

ROBBA C, ROBBA C, BATTAGLINI D, BALL L, PATRONITI N, LOCONTE M *et al.* Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. **Respiratory physiology & neurobiology**, v.279, 103455, 2020.

RODRIGUEZ-MORALES AJ, CARDONA-OSPINA JA, GUTIÉRREZ-OCAMPO E, *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Med Infect Dis**, v.34, p.101623, 2020.

ROTMAN V, CARVALHO AR, RODRIGUES RS, MEDEIROS DM, PINTO EC, BOZZA FA, CARVALHO CRR. Effects of the open lung concept following ARDSnet ventilation in patients with early ARDS. **BMC Anesthesiol**, v.16, n.1, p.40, 2016.

ROMANO ML, MAIA IS, LARANJEIRA LN, DAMIANI LP, PAISANI DM, BORGES MC *et al.* Driving pressure-limited strategy for patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Pilot Randomized Clinical Trial. **ANN AM Thorac Soc**, v.17, n.95, p. 596-604, 2020.

SAHETYA SK, GOLIGHER EC, BROWER RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**. 2017 v.195, n.11, p.429-1438, 2017.

SAHETYA, SK. *et al.* Reductions in Driving Pressure from Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) Titration Are Sustainable Over Short Time Intervals in ARDS Patients. **American Thoracic Society**, p.A1133-A1133, 2018.

SAHETYA, SK. et al. PEEP Titration to Minimize Driving Pressure in Subjects With ARDS: A Prospective Physiological Study. **Respiratory care**, v.65, n.5, p.583–589. 2019.

SAKR Y, FRANÇOIS B, SOLÉ-VIOLAN J, KOTFIS K, JASCHINSKI U, ESTELLA A et al. Temporal changes in the epidemiology, management, and outcome from acute respiratory distress syndrome in European intensive care units: a comparison of two large cohorts. **Crit care Lond Engl**, v.25, p.87, 2021..

SANTA CRUZ R, VILLAREJO F, IRRAZABAL C, CIAPPONI A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. v.3, n.3, p.CD009098, 2021

SANTAMARINA MG, BOISIER D, CONTRERAS R, BAQUE M, VOLPACCHIO M, BEDDINGS I. COVID-19: a hypothesis regarding the ventilation-perfusion mismatch. **Crit Care**, v.24, n.1, p. 395, 2020.

SCARAMUZZO G, SPADARO S, DALLA CORTE F, WALDMANN AD, BÖHM SH, RAGAZZI R, et al. Personalized Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome: Comparison Between Optimal Distribution of Regional Ventilation and Positive Transpulmonary Pressure. **Crit Care Med**, v.48, n.8, p.1148-1156, 2020.

SCHENCK EJ, HOFFMAN K, GOYAL P, et al. Respiratory mechanics and gas exchange in COVID-19 associated respiratory failure. **Ann Am Thorac Soc**, v.17, n.9, p.1158–1161, 2020.

SELLA N, ZARANTONELLO F, ANDREATTA G, GAGLIARDI V, BOSCOLO A, NAVALES P. Positive end-expiratory pressure titration in COVID-19 acute respiratory failure: electrical impedance tomography vs. PEEP/FiO₂ tables. **Crit Care**, v.24, n.1, p. 540, 2020.

SELLA N, PETTENUZZO T, ZARANTONELLO F, ANDREATTA G, DE CASSAI A, SCHIAVOLIN C, SIMONI C, et al. Electrical impedance tomography: A compass for the safe route to optimal PEEP. **Respir Med**, v.187, p.106555, 2021.

SILVA PL, BALL L, ROCCO PRM, PELOSI P. Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? *Intensive Care Med Exp*. 2019 Jul 25;7(Suppl 1):38.

SJODING MW, ADMON AJ, SAHA AK et al. Comparing Clinical Features and Outcomes in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19 and the Acute Respiratory Distress Syndrome. **Ann Am Thorac Soc**. v.18, n.11, 1876–1885. 2021..

STANKIEWICZ-RUDNICKI M, GASZYŃSKI T, GASZYŃSKI W. Assessment of regional ventilation in acute respiratory distress syndrome by electrical impedance tomography. **Anaesthesiol Intensive Ther**, v.47, n.1, p.77-81, 2015.

SU, P et al. Positive end-expiratory pressure selection based on best respiratory system compliance or collapse/hyperdistension curves in patients with acute

respiratory distress syndrome: lack of correlation with alveolar recruitment. **Intensive care medicine**, v. 44, n. 3, p. 389-391, 2018.

TALIC S, SHAH S, WILD H, GASEVIC D, MAHARAJ A, ADEMI Z, *et al.* Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. v.375, p.e068302, 2021.

TOMICIC V, CORNEJO R. Lung monitoring with electrical impedance tomography: technical considerations and clinical applications. **J Thorac Dis**, v.11n.7, p.3122-3135, 2019.

TZOTZOS SJ, FISCHER B, FISCHER H, ZEITLINGER M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. **Crit Care**, v.24, n.1, p.516, 2020.

VAN DER ZEE P, GOMMERS D. Recruitment Maneuvers and Higher PEEP, the So-Called Open Lung Concept, in Patients with ARDS. **Crit Care**, v.23, n.1, p.73, 2019.

VAN DEN BERG M, VAN DER HOEVEN H. In Patients with ARDS, Optimal PEEP Should Not Be Determined Using the Intersection of Relative Collapse and Relative Overdistention. **Am J Respir Crit Care Med**, v.202, n.8, p.1189, 2020.

WALKEY AJ, DEL SORBO L, HODGSON CL, ADHIKARI NKJ, WUNSCH H, MEADE MO, *et al.* Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. **Ann Am Thorac Soc**. v.14, Supplement_4, p.S297-S303, 2017.

WANG D, HU B, HU C, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China **JAMA**, v.323, n.11, p.1061-1069, 2020.

WANG L, WANG Y, YE D, LIU Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. **Int J Antimicrob Agents**. v.55, n.6, p.105948, 2020.

WILLIAMS GW, BERG NK, RESKALLAH A, YUAN X, ELTZSCHIG HK. Acute Respiratory Distress Syndrome. **Anesthesiology**, v.134, n.2, p; 270-282, 2021.

WONG HYF, LAM HYS, FONG AH, LEUNG ST, CHIN TW, LO CSY, Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. **Radiology**. v.296, n.2, p.E72–E78, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Acessado em maio de 2020.

Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, CAVALCANTI AB, SUZUMURA ÉA, LARANJEIRA LN, PAISANI DM, DAMIANI LP, GUIMARÃES HP, *et al.* Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in

Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**. v.318, n.14, p.1335-1345, 2017.

XU M, HE H, LONG Y. Lung Perfusion Assessment by Bedside Electrical Impedance Tomography in Critically Ill Patients. **Front Physiol**, v.12, p.748724, 2021.

YANG X, YU Y, XU J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **Lancet Respir Med**, v.8, n.5, p. 475–481, 2020.

YUN L, HE HW, MÖLLER K, FRERICHS I, LIU D, ZHAO Z. Assessment of Lung Recruitment by Electrical Impedance Tomography and Oxygenation in ARDS Patients. **Medicine (Baltimore)**, v.95, n.22, p.e3820, 2016.

ZHANG JJ, DONG X, CAO YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China **Allergy**, v.00, p.1–12, 2020.

ZHAO, Z et al. PEEP titration guided by ventilation homogeneity: a feasibility study using electrical impedance tomography. **Critical Care**, v. 14, n. 1, p. R8, 2010a.

ZHAO Z, STEINMANN D, FRERICHS I, GUTTMANN J, MÖLLER K. Ventilation inhomogeneity is one criterion among many in multidimensional PEEP titration. **Crit Care**, v.14, n.3, p.424, 2010b.

ZHAO Z, CHANG MY, CHANG MY, GOW CH, ZHANG JH, HSU YL *et al*. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve in severe acute respiratory distress syndrome. **Ann Intensive Care**, v.9, n.1, p.7, 2019..

ZHAO Z, LEE LC, CHANG MY, FRERICHS I, CHANG HT, GOW CH, *et al*. The incidence and interpretation of large differences in EIT-based measures for PEEP titration in ARDS patients. **J Clin Monit Comput**, v.34, n.5, p.1005-1013, 2020.

ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v.395, n.10229, p. 1038, 2020.

ZIEHR DR, ALLADINA J, PETRI CR, MALEY JH, MOSKOWITZ A, MEDOFF BD, HIBBERT KA, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. **Am J Respir Crit Care Med**. v.201, n.12, p.1560-1564, 2020.

APÊNDICE A- ARTIGO ORIGINAL

RESPIRATORY CARE Paper in Press. Published on August 14, 2023 as DOI: 10.4187/respcare.10627

Comparison Among Three PEEP Titration Methods Monitored by Electrical Impedance Tomography in COVID-19

Alita Paula Lopes de Novaes, Shirley Lima Campos, Wagner Souza Leite, Caio CA Moraes, Armêle de Fátima Dornelas de Andrade, Antônio Christian Evangelista Gonçalves, Fernando Moraes, and Daniella Cunha Brandão

Introduction

In patients with moderate-to-severe ARDS associated with COVID-19, mechanical ventilation guidelines recommend low tidal volumes to mitigate the risk of ventilator-induced lung injury.¹ Various strategies for PEEP titration have been proposed, such as PEEP/F_{IO2} tables and PEEP adjustment to optimize respiratory mechanics (ie, driving pressure). Nevertheless, the effectiveness of PEEP in improving oxygenation and protecting the lung is still a topic of debate.^{2,3} Electrical impedance tomography (EIT), a recently developed bedside imaging technique, offers the

potential to monitor regional lung function and guide PEEP titration. One potential application of EIT is to determine appropriate PEEP settings that minimize lung collapse, thus reducing the risk of atelectrauma.⁴

This study described a case series of subjects with ARDS related to COVID-19 who were monitored with EIT during 3 PEEP methods: (1) a low PEEP/F_{IO2} table proposed by the ARDSNet study,⁵ (2) PEEP to minimize driving pressure,⁶ and (3) PEEP to minimize lung collapse quantified by EIT.⁷ We aimed to compare those titration methods on the level of the selected PEEP, oxygenation, respiratory compliance, and regional lung indexes quantified by EIT.

Methods

This study is a secondary analysis of a clinical trial titled "Clinical, respiratory, peripheral, muscle and functionality outcomes of adult ICU inpatients and rehabilitation-center outpatients with COVID-19," conducted at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco, which was approved by the institution's ethics committee (IRB: 4.362.977) and registered on ClinicalTrials.gov (NCT05024500).

Study Design and Subjects

Adult patients admitted to the ICU during the first wave of the COVID-19 pandemic (May and June 2020) who were invasively ventilated and monitored with EIT were included in this analysis. The subjects received continuous sedation and neuromuscular blockade, and had P_{aO2}/F_{IO2} ≤ 300 mm Hg.

PEEP Titration Methods

All the subjects were initially ventilated according to the ICU protocol, which consisted of volume-controlled ventilation, tidal volume of 6 mL/kg of predicted weight, and F_{IO2} required to maintain an S_{pO2} of 90–96%. The EIT

Key words: COVID-19; PEEP titration; electrical impedance tomography

Ms Novaes and Dr Moraes are affiliated with Departamento de Cirurgia, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil. Dr Campos, Drs Leite, Moraes, de Andrade, and Brandão are affiliated with the, Physiotherapy Department, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil. Dr Gonçalves is affiliated with the Department of Anesthesia of Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco, Recife, Brazil.

This study was supported by the Dean of Graduate School at the Federal University of Pernambuco (PROPG-UFPE: 23076.018672/2020-32 to Dr Brandão), Process Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq 23076.015670/2021-88 and 312587/2022- to Dr Brandão; Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) (APQ 0801-4.08/21 to Dr de Andrade); and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 421756/2021-7 and 313165/2021-1 to Dr de Andrade); CNPq APQ 306240/2021-1; UFPE-PROPG, UFPE PROEXC, CAPES, CNPq (403341/2020-5 and CNPq APQ 306240/2021-1) and FACEPE (APQ-0249-4.08/20) to Dr Campos.

The authors have disclosed no conflicts of interest.

ClinicalTrials.gov registration NCT05024500.

Correspondence: Daniella Cunha Brandão PhD, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Jorn. Aníbal Fernandes, 173 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50740-560 Brazil. E-mail: daniella.brandao@ufpe.br.

DOI: 10.4187/respcare.10627

SHORT REPORTS

monitor (ENLIGHT1800; Timpel Medical, São Paulo, Brazil) was connected to a belt with 32 electrodes, which were placed between the fourth and sixth intercostal space. Baseline PEEP and PEEP titration method were selected at the physician's discretion. Individuals were divided into 3 PEEP titration methods: (1) in the PEEP/ F_{IO_2} group, PEEP and F_{IO_2} were set according to the PEEP - F_{IO_2} table⁴; (2) in the driving pressure group, PEEP was set for minimum driving pressure⁵; (3) in the EIT group, PEEP was adjusted to lung collapse < 5% detected by EIT.⁸

For individuals in the driving pressure and EIT groups, a recruitment maneuver was performed. The recruitment maneuver was conducted by using pressure-controlled ventilation, with incremental increases in PEEP by 5 cm H_2O every minute until reaching 20 cm H_2O . For subjects with a body mass index > 30 kg/m², the maximum PEEP was set at 24 cm H_2O . After the recruitment maneuver, a decremental PEEP trial was performed by using volume-controlled ventilation. The trial involved stepwise decreases in PEEP by 2 cm H_2O from 20 cm H_2O to 6 cm H_2O , with each step lasting 30 s. The purpose of the decremental PEEP trial was to find the optimal PEEP level that resulted in the minimum driving pressure or a recruitable lung collapse of < 5% as indicated by EIT. The EIT collapse was calculated by using the online PEEP titration tool and by using cumulative percentages of alveolar collapse, estimated by the drop in regional compliance during the reduction of PEEP.⁷ Respiratory mechanics and arterial blood gas data were collected at baseline and 4 h after titrated PEEP. EIT and respiratory variables, such as the global inhomogeneity index, center of ventilation, and regional respiratory system compliance, were analyzed offline.

Statistical Analysis

Baseline characteristics were presented as median and interquartile range (IQR). The difference between groups at different times on respiratory variables was tested by using linear mixed models. *P* values were considered significant when < .05. The analyses were performed with R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Our study consisted of 15 subjects who were evenly distributed among the PEEP titration groups. Baseline characteristics are described in Table 1. The median (IQR) age was 61 (32–83) years, and the median (IQR) body mass index was 29.4 (19–42.4) kg/m². Seven subjects (46.6%) had a body mass index > 30 kg/m². Median baseline (IQR) compliance of the respiratory system was 29.3 (19.2–43.6) mL/cm H_2O . With regard to the ARDS classification, 10 subjects (66.6%) had moderate, 3 (20%) had severe, and 2

(13.3%) had mild ARDS at baseline. Eleven subjects (73.3%) died during the ICU stay. The average PEEP was higher in the EIT group, targeting minimum collapse compared with the driving pressure and PEEP/ F_{IO_2} groups (Fig. 1A) (*P* = .01 for the group effect). The oxygenation (PEEP/ F_{IO_2}) increased similarly after PEEP titration in all the groups (Fig. 1B) (*P* = .007 for the time effect). However, no differences were detected in the global compliance of the respiratory system (*P* = .98 for interaction between groups and time).

In the EIT group, there was a slight increase in lung compliance in the dorsal region and a slight decrease in the ventral region, although these differences were not statistically significant (Fig. 1C). Neither the driving pressure group nor the PEEP/ F_{IO_2} groups resulted in significant changes in regional compliance. No differences were detected in the center of ventilation (*P* = .48 for interaction between the groups and time) and the global inhomogeneity index (*P* = .72 for interaction between the groups and time), which suggests no differences in ventilation distribution after PEEP titration in all the groups. No adverse effects on hemodynamics were recorded.

Discussion

This case series, which involved subjects with COVID-19-related ARDS, demonstrated that PEEP titration that aimed to minimize lung collapse resulted in higher PEEP levels compared with PEEP titration based on lower driving pressure and the PEEP/ F_{IO_2} table. Despite the differences in PEEP levels, there were no significant variations in the P_{aO_2}/F_{IO_2} among the groups. Interestingly, all PEEP titration methods proved to be effective in improving oxygenation.

Another interesting finding was the lack of improvement in global respiratory compliance observed with all PEEP titration methods. With regard to regional compliance, the EIT-guided approach had a modest, but nonsignificant, effect on ventral and dorsal lung compliance. The observed inverse trends in ventral and dorsal regions may suggest simultaneous recruitment of dorsal regions and overdistention in the ventral after PEEP titration for minimum collapse. In contrast, we observed a trend toward increased compliance in the ventral region after PEEP titration in the driving pressure and PEEP/ F_{IO_2} groups, which might suggests a potential release of regional overdistention.

In our study, the selection method for PEEP based on EIT (collapse < 5%) differed from previous studies in which PEEP was determined by simultaneously minimizing collapse and overdistention.^{9,10} These methodological differences could explain the absence of significant improvements in lung mechanics observed in our study compared with previous studies that specifically targeted the lower crossing point between collapse and overdistention.^{9,10}

Furthermore, no significant differences were observed in indices of ventilation distribution, such as the center of

SHORT REPORTS

Table 1. Subjects' Characteristics

Subject No.	Group	Sex	Age, y	BMI, kg/m ²	Driving Pressure, cm H ₂ O	C _{RS} , mL/cm H ₂ O	P _{aO₂} /F _{iO₂} , mm Hg
1	PEEP/F _{iO₂} table	F	65	31.1	6	43.3	142
2	EIT	F	50	32.9	12	18.0	86
3	PEEP/F _{iO₂} table	M	51	35.0	10	43.0	171
4	Driving pressure	M	54	29.0	13	36.1	95
5	EIT	M	68	29.4	8	50.0	248
6	EIT	M	32	30.8	11	45.4	241
7	Driving pressure	M	54	29.0	13	36.1	192
8	EIT	M	41	28.9	11	43.6	130
9	PEEP/F _{iO₂} table	M	81	30.6	11	29.3	143
10	Driving pressure	F	77	28.5	13	23.8	168
11	Driving pressure	F	67	28.4	17	17.6	74
12	EIT	F	35	19.0	18	19.2	124
13	PEEP/F _{iO₂} table	M	64	24.8	18	22.0	110
14	Driving pressure	F	83	37.0	13	23.0	170
15	PEEP/F _{iO₂} table	F	61	42.7	24	12.5	166

C_{RS} = static compliance of the respiratory system
BMI = body mass index
EIT = electrical impedance tomography

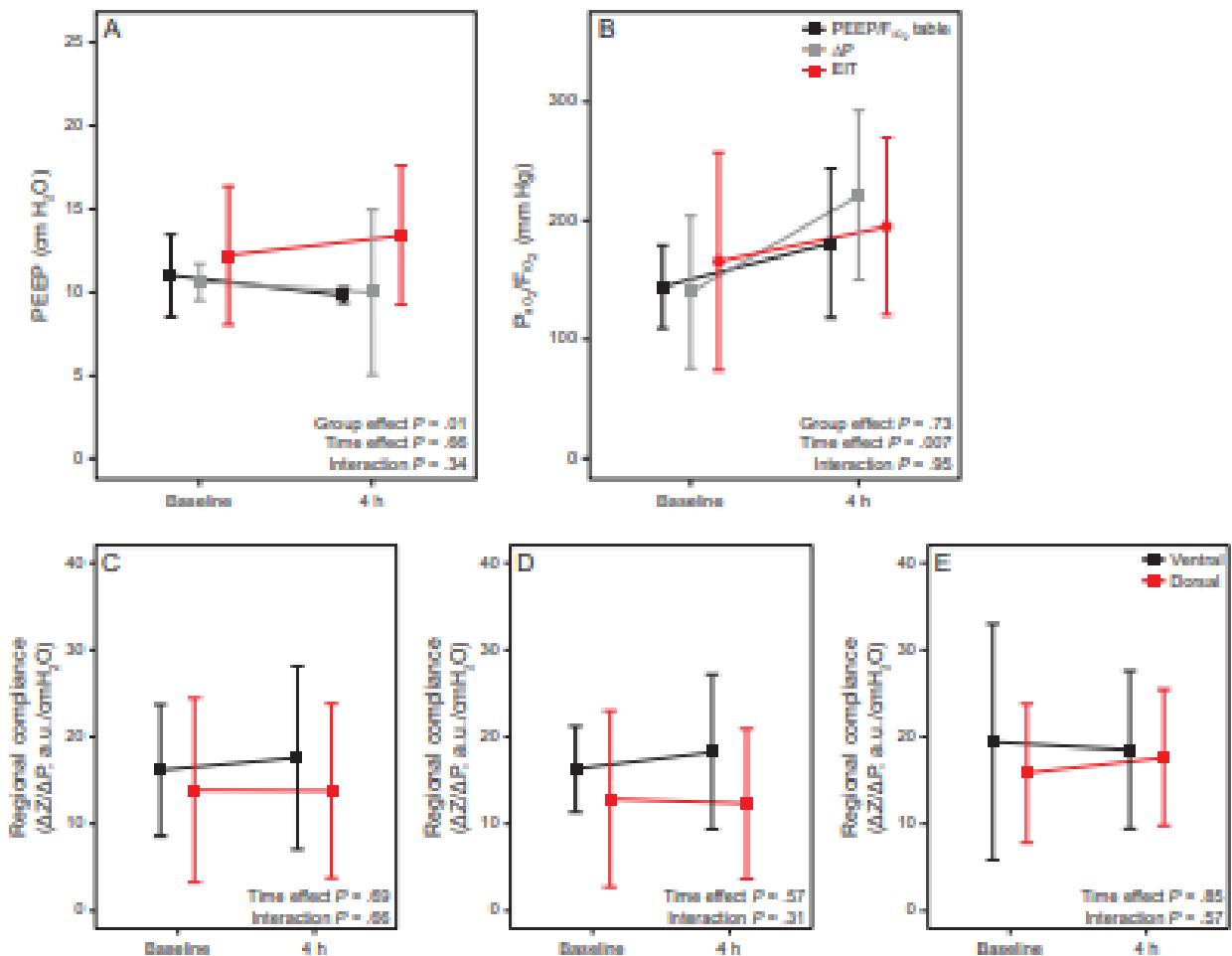


Fig. 1. Changes in PEEP (A), oxygenation (P_{aO₂}/F_{iO₂}) (B), and regional compliance (C–E) at baseline and 4 h after PEEP titration in the EIT group, AP group, and PEEP/F_{iO₂} group. EIT = electrical impedance tomography; AP = driving pressure.

SHORT REPORTS

ventilation and global inhomogeneity index, after PEEP titration in any of the groups. This suggests that all PEEP titration methods had similar effects on ventilation distribution and did not significantly alter lung heterogeneity. The main limitations of our study include the small sample size, the absence of lung recruitability assessment before PEEP changes, and that it was conducted in a single-center setting.

Our study demonstrated that the EIT-guided approach resulted in higher PEEP levels compared with the driving pressure and PEEP/ F_{IO_2} groups. However, no significant differences were found in global or regional mechanics among the PEEP titration groups. The small sample size of this case series limits strong conclusions.

REFERENCES

1. Alhazzani W, Evans L, Abuhani F, Moller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving sepsis campaign guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: first update. *Crit Care Med* 2021;49(3):e219-e234.
2. Hou H-J, Chang H-T, Zhao Z, Wang P-H, Zhang J-H, Chen Y-S, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve: a randomized trial in moderate to severe ARDS. *Physiol Meas* 2021;42(1):014002.
3. Gibot S, Conrad M, Courie G, Cravoisy A. Positive end-expiratory pressure setting in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: comparison between electrical impedance tomography, PEEP/ F_{IO_2} tables, and transpulmonary pressure. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:720920.
4. He H, Chi Y, Yang Y, Yuan S, Long Y, Zhao P, et al. Early individualized positive end-expiratory pressure guided by electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care* 2021;25(1):230.
5. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-1308.
6. Sahetya SK, Hager DN, Stephens RS, Needham DM, Brower RG. PEEP titration to minimize driving pressure in subjects with ARDS: a prospective physiological study. *Respir Care* 2020;65(5):583-589.
7. Costa ELV, Borges JB, Melo A, Suarez-Spina F, Trullen C Jr, Bohm SH, Amato MB. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2009;35(6):1132-1137.
8. Barbas CSV, Ísola AM, Farias AMC, Cavalcanti AB, Gama AMC, Duarte ACM, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014;26(2):89-121.
9. Pereira SM, Tucci MR, Moraes CCA, Simões CM, Toneletto BFF, Pompeo MS, et al. Individual positive end-expiratory pressure settings optimize intraoperative mechanical ventilation and reduce postoperative atelectasis. *Anesthesiology* 2018;129(6):1070-1081.
10. Jimenez JV, Weirauch AJ, Calter CA, Choi PJ, Hyatt BC. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome management. *Crit Care Med* 2022;50(8):1210-1223.

APÊNDICE B - FICHA DE AVALIAÇÃO



FICHA DE INFORMAÇÕES ADMISSIONAIS

Nome:		Peso:	IMC:	DN:
SAME/Registro:		Altura:	Kg pred:	Idade:
Contato/familiar:				Sexo: () M () F
Data de admissão na UTI: Em TOT () TQT () RE () Oxigenoterapia () método? FiO2:				
Data de TOT ou nº de dias de TOT pré-admissão no HC:				
Diagnóstico para o COVID-19: () Confirmado com Rt-PCR, dia: () Suspeito		Dias de sintomas respiratórios:		Data da avaliação:
Fatores de risco para COVID-19		sim	não	Qual?
Diabetes Mellitus				
HAS				
Doença renal crônica				
HD				
Uso de imunossupressor (quimioterápicos e corticóides)				
Neutropenia				
Uso de imunobiológicos				
História de transplante				
Neoplasia hematológica com ou sem QT				
Outras neoplasias com QT nos últimos 30 dias				
Asplenia funcional ou anatômica				
Pneumopatias crônicas				
Cardiopatia prévia (coronariopatia, IC)				
Infecção por HIV com CD4 estimado < 350 ou outras imunodeficiências				
Doenças autoimunes				
Uso de VNI prévia? () Sim () Não		SAPS3:		
Exames laboratoriais				
	Sim	Não	Valor:	
CPK > 2x o valor da normalidade				
PCR > 100				
DHL > 245				
Linfopenia < 800 cel/mm ³				
Ferritina > 300mg/ml				
D-dímero > 1000nng/dl				
Elevação de troponina				
National Early Warning (NEWS) escore modificado para COVID				
Cinta (hemiperimetria): cm () P (44-49 cm) () M (50-55 cm) () G (56-61 cm) () GG (>61 cm)				
Alocado em: 1 () ARDSnet 2 () Driving Pressure 3 () TIE				
1 – ajuste PEEP pela PEEP/FiO ₂ table				
2- Titulação da PEEP pela driving pressure (escolher a menor PEEP para menor DP, maior Cst e maior SpO ₂) – ajustes AVM para decrementação PEEP 2 a 2 até 8cmH ₂ O: VCV (VC 6 ml/h, FR 25, onda quadrada, fluxo 25 a 30 lpm (quando ajustável), I:E 1:2, FiO ₂ 60%, pausa inspiratória 0.5 s.				
3- Titulação da PEEP por TIE (VCV 6 ml/kg, FR 25, onda quadrada, fluxo 25 a 30 lpm, pausa ins 0.5s, I:E 1:2, FIO ₂ 60%, decrementa 2 em 2 a cada 60s da PEEP até 8cmH ₂ O. PEEP a ser definida por relatório da TIE (menor PEEP com colapso < 5%).				
MRA modificada: se realizado SAF, gravar 5 min de TIE pré e pós ASF, verificar Pcuiff em pré-MRA.				
PCV, FR 20, I:E 1:1, Pins 15cmH ₂ O, sem alterar FiO ₂ prévia (60% ou superior), manter 1min em cada nível PEEP.				
Interrupção de MRA: pressão arterial média < 60 mmHg ou redução em mais de 20 mmHg do basal, SpO ₂ < 88%, frequência cardíaca > 150, ou < 60 batimentos/minuto ou desenvolvimento de novas arritmias. A MRA será reiniciada assim que o paciente tenha estabilidade hemodinâmica				



FICHA CLÍNICA – GRUPO 1 (ADRSNET)

Paciente: CODIGOS ARQUIVO	Data da admissão:						
	T0 + nome paciente	T1 + nome paciente	T2 + nome paciente	T3 + nome paciente	T4 + nome paciente	T5 + nome paciente	T6 + nome paciente
Arquivo de PEEP decremental: decremental + nome paciente	Baseline – 30 min após IOT Hora:	Após ajuste PEEP/FiO2 ADRSNet Hora:	15 min após fim de T1 Hora:	30 min Hora:	1h Hora:	2h Hora:	4h Hora:
FC/PAM							
Cst/Rva							
Platô/PEEP (DP)							
Escore de Murray Registrar na admissão em baseline e pós-MRA 5. Se nova titulação PEEP, registrar em pré-MRA e pós- MRA 6							
Espaço morto (PaCO2-EtCO2/PaCO2)							
PaO2/FiO2 (IO) > 250 (1) < 250 (2) < 150 (.3)	Valor:			Valor:	Valor:	Valor:	Valor:
pH/PaCO2/SaO2							
HCO3/BE/ Lac							
Gravação TIE Nomes dos arquivos:	5 min () Nome:	5 min () Nome:		5 min () Arquivo:	5 min () Arquivo:	5 min () Arquivo:	5 min () Arquivo:



FICHA CLÍNICA – GRUPOS 2 (PEEP POR DP) E 3 (PEEP POR TIE)

[illegible]



PEEP DECREMENTAL

Paciente:	Data:								
	PEEP 24 Duração: 1 min	PEEP 22 Duração: 1 min	PEEP 20 Duração: 1 min	PEEP 18 Duração: 1 min	PEEP 16 Duração: 1 min	PEEP 14 Duração: 1 min	PEEP 12 Duração: 1 min	PEEP 10 Duração: 1 min	PEEP 08 Duração: 1 min
PAM									
FC									
Cst									
Rva									
Platô/PEEP (DP)									
SpO2									
Gravação TIE Arquivo de PEEP decremental: decremental + nome paciente	C O N T Í N U O								
Nome do Arquivo:									

OBS:



DURANTE MRA

Paciente:	Data:			
	PEEP 10 Duração: 1 min	PEEP 15 Duração: 1 min	PEEP 20 Duração: 1 min	PEEP 24 Duração: 1 min (se obesos, IMC > 30 Kg/m ²)
PAM				
FC				
Cst				
Rva				
Platô/PEEP (DP)				
SpO2				
Gravação TIE	C O N T Í N U O			
	Nome do Arquivo:			

OBS:

ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA COM AUTORIZAÇÃO PARA USO DE DADOS



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES

EBSERH
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES

CARTA DE ANUÊNCIA COM AUTORIZAÇÃO PARA USO DE DADOS

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos (o) a pesquisador (a) **SHIRLEY LIMA CAMPOS**, a desenvolver o seu projeto de pesquisa **DESFECHOS CLÍNICOS E DA FUNCIONALIDADE RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA DE PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19 SUBMETIDOS A DIFERENTES MÉTODOS DE TITULAÇÃO DA PEEP SOB MONITORAÇÃO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA**, que está sob a orientação do(a) Prof. (a) **(SHIRLEY LIMA CAMPOS)**, cujo objetivo é descrever a evolução clínica, oxigenação, ventilação, mecânica respiratória, e da funcionalidade da musculatura periférica em pacientes ventilados mecanicamente com COVID-19 submetidos a titulação da PEEP pela driving pressure (DP) e pela TIE em comparação à estratégia ARDSNET em posição supina e em prona.), nesta Instituição, no setor UTI COVID), bem como cederemos o acesso aos dados de prontuários, exames laboratoriais e de imagem para serem utilizados na referida pesquisa.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, comprometendo-se o/a mesmo/a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Uma vez que a resolução do Conselho Nacional de Saúde No 466/2012 no seu artigo V, item V.6, determina que “o pesquisador, patrocinador e as instituições e/ou organizações envolvidas nas diferentes fases da pesquisa devem proporcionar assistência imediata, bem como responsabilizarem-se pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa” declaro que recebi cópia do projeto e estou de acordo com sua execução no serviço/departamento/ambulatório do qual sou responsável.

Antes de iniciar a coleta de dados o/a pesquisador/a deverá apresentar a esta Instituição/Setor/Serviço o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Recife, em 29/ Abril/ 2020

Michele Maria Gonçalves de Godoy
Dra. Michele Maria Gonçalves de Godoy

Chefe da UTI do HC-UFPE

Michele Godoy
Chefe UTI Adulto
HC-UFPE/EBSERH
CRM-PE: 91371-SIAPE: 1134762

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA

19/10/2020

1603129746595.jpg



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES

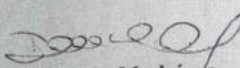
CARTA DE ANUÊNCIA

Recife, 19 de Outubro de 2020.

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o desenvolvimento, no Serviço de Arquivo Médico e Estatística – SAME, do projeto de pesquisa intitulado **“DESFECHOS CLÍNICOS E DA FUNCIONALIDADE RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA DE PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19 SUBMETIDOS A DIFERENTES MÉTODOS DE TITULAÇÃO DA PEEP SOB MONITORAÇÃO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA”**, que está sob a coordenação/orientação de profa. **SHIRLEY LIMA CAMPOS** e vice-coordenação de Profa. **DANIELLA CUNHA BRANDÃO**, tendo como orientando(a)(s) o(a)(s) pesquisador(a)(es) Alita Paula Lopes de Novaes, Pedro Henrique de Moura, Wagner Souza Leite, Romulo de Aquino Coelho Lins, Alicia Cintra de Almeida,, auxiliados pela colaboradora Alicia Cintra de Almeida e Marina Maria Torres Araujo Cavalcanti. Serão consultados trinta (30) prontuários em dois (02) meses.

A aceitação está condicionada a autorização da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC/UFPE, pelo período de execução previsto no referido projeto e ao cumprimento pelo(a)(s) pesquisador(a)(s) dos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se com a confidencialidade dos dados e materiais coletados, utilizando-os exclusivamente para os fins da pesquisa.

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e comunicação da Gerência de Ensino e Pesquisa, os prontuários serão disponibilizados mediante agendamento prévio.


Prof. Décio Medeiros
Chefe da Unidade de Gerenciamento
da Produção Científica


Diana Almeida
Assistente Administrativa
HC UFPE SIAPE 1792109
Chefe do Serviço de Arquivo
Médico e Estatística (SAME)

Núcleo de Apoio à Pesquisa – HC/UFPE Tel: (81) 2126.3500
Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária – Recife/PE CEP: 50670-420
nap.hcufpe@gmail.com