

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Estudos do desmame do paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica e da titulação da pressão positiva no final da expiração em COVID-19: *insights* sobre monitoração da ventilação mecânica

Karolinny Borinelli de Aquino Moura

Porto Alegre, RS, Brasil

2024

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Estudos do desmame do paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica e da titulação da pressão positiva no final da expiração em COVID-19: *insights* sobre monitoração da ventilação mecânica

Karolinny Borinelli de Aquino Moura

Orientador: Prof. Márcio Manozzo Boniatti

Coorientadora: Prof.^a Silvia Regina Rios Vieira

*Tese submetida como requisito para
obtenção do grau de Doutor ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área
de concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul*

Porto Alegre, RS, Brasil

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Moura, Karolinny Borinelli de Aquino
Estudos do desmame do paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica e da titulação da pressão positiva no final da expiração em COVID-19: insights sobre monitoração da ventilação mecânica / Karolinny Borinelli de Aquino Moura. -- 2024.
73 f.
Orientador: Márcio Manozzo Boniatti.

Coorientadora: Sílvia Regina Rios Vieira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Desmame do Respirador. 3. Impedância Elétrica. 4. COVID 19. 5. Driving Pressure. I. Boniatti, Márcio Manozzo, orient. II. Vieira, Sílvia Regina Rios, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João de Carvalho Castro

Prof^a. Dr^a Roselaine Pinheiro de Oliveira

Prof. Dr. Thiago Costa Lisboa

“As pessoas podem fazer seus planos, porém é o Senhor Deus quem dá a última palavra. (...) Peça a Deus que abençoe os seus planos, e eles darão certo”

Provérbios 16:1 e 16:3

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, pelas inúmeras bênçãos nos caminhos guiados por Ele durante toda minha trajetória, repleta por pessoas extremamente qualificadas, de bom coração e que me inspiraram a buscar muito além da minha capacidade.

À minha família, meus pais Berenice e Francisco e meu irmão Thiago, pelo estímulo constante; especialmente à minha mãe Berenice, pelo apoio incondicional e por todos os esforços financeiros e emocionais - a quem também eu dedico a maior parte dos meus méritos e das minhas qualidades.

Ao meu companheiro de vida, Gabriel, pela paciência e amor ímpares. Incansavelmente, você me estimulou a alcançar novos vãos a passos largos, não importando qual fosse o tamanho desse desafio.

Ao meu mais novo motivo de ser um bom exemplo na família e na vida, minha filha Isabella, a qual mesmo que ainda em meu ventre já vem me ensinando muito mais do que eu poderia sequer um dia imaginar.

Ao meu melhor amigo e companheiro de pesquisa, Rennan, o qual foi pilar de toda a construção e execução desse trabalho e que me inspira a manter sempre o senso crítico e a buscar incessantemente o conhecimento.

Ao meu orientador, Márcio, e coorientadora, Sílvia, além dos meus colegas de pesquisa Iuri e Josué, que abraçaram as ideias iniciais, souberam lapidar e me guiar da melhor forma possível para que esse trabalho fluísse muito bem e de forma leve. Às colegas de pesquisa Mariana e Fernanda, também, por todo o suporte na coleta, análise e escrita dos dados.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) por me proporcionar uma formação de pós graduação em uma instituição pública de excelência e qualidade.

Aos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e seus familiares que muito contribuíram e tornaram possível a execução da pesquisa

A todos aqueles que, mesmo não tendo sido citados, acompanharam ou colaboraram de alguma forma no desenvolvimento das atividades deste trabalho. De todo o meu coração, muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	21
2.2 Insuficiência respiratória aguda e ventilação mecânica.....	22
2.3. Principais características das populações estudadas.....	23
2.3.1 DPOC.....	23
2.3.2 SRAG por COVID-19.....	24
2.4 Mecânica ventilatória.....	26
2.4.1 Resistência.....	26
2.4.2 Complacência pulmonar estática.....	26
2.4.3 <i>Driving pressure</i>	27
2.5 Monitorização ventilatória básica.....	28
2.5.1 Gasometria arterial.....	28
2.5.2 Pressão expiratória no final da expiração.....	29
2.5.3 Titulação de PEEP.....	29
2.5.4 P0.1.....	31
2.6 Monitorização ventilatória avançada.....	32
2.6.1 Tomografia computadorizada de tórax.....	32
2.6.2 Tomografia de impedância elétrica.....	32
2.6.3 Cateter esofágico.....	33
2.7 Complicações da VM.....	34
2.8 Assincronia.....	35
2.9 Desmame Ventilatório.....	37
3. MARCOS CONCEITUAIS	38
4. JUSTIFICATIVA	40
5. OBJETIVOS	42

5.1 Objetivo primário	42
5.2 Objetivos secundários	42
6. REFERÊNCIAS	43
7. RESULTADOS	57
7.1 ARTIGO 1	57
7.2 ARTIGO 2	60
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
9. ANEXOS.....	64
9.1 ANEXO 1: Fluxograma do protocolo assistencial de desmame da ventilação mecânica em adultos - HCPA.....	64
9.2 ANEXO 2: Fluxograma do protocolo assistencial de uso de VNI - HCPA	65
9.3 ANEXO 3: Protocolo Assistencial da Insuficiência Respiratória Aguda a COVID-19	66
9.4 ANEXO 4: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curvas da ventilação mecânica e assincronias mais comuns

Figura 2 – Marco Conceitual Esquemático 3.1

Figura 3 – Marco Conceitual Esquemático 3.2

Artigo 1

Figura 1 – Metodologia do estudo.

Figura 2 – Fluxograma do estudo

Figura 3 – Interação entre delta Z inferior, desfecho do desmame e tempos do estudo

Figura 4 – Interação entre ventilação pulmonar total, desfecho do desmame e tempos do estudo

Figura 5 – Interação entre P0.1, desfecho do desmame e tempos do estudo

Figura 6 – Interação entre *swings* de pressão esofágica e tempos do estudo

Artigo 2

Figura 1 – PEEP escolhida entre os métodos de titulação

Figura 2 – Correlação entre IMC e PEEP

Figura 3 – Mecânica ventilatória da PEEP escolhida conforme os métodos de titulação

Figura S1 – Titulação decremental da PEEP pela *driving pressure*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comportamento das variáveis da tomografia de impedância elétrica (TIE) em estudos durante o desmame da ventilação mecânica

Artigo 1

Tabela 1 – Características gerais de todos os pacientes com DPOC internados na UTI

Tabela 2 – Variáveis clínicas e gasométricas de todos os pacientes, do grupo de sucesso e do grupo falha do desmame da ventilação mecânica, nos tempos T0 (basal), T1 (30min em ventilação modo pressão de suporte (PSV)) e T2 (2h em PSV)

Tabela 3 – Variáveis da ventilação mecânica e do tomógrafo de impedância elétrica de todos os pacientes, do grupo de sucesso e do grupo falha do desmame da ventilação mecânica, nos tempos T0 (basal), T1 (30min em ventilação modo pressão de suporte (PSV)) e T2 (2h em PSV)

Tabela 4 – **Tabela 4:** Variáveis do cateter esofágico de todos os pacientes, do grupo de sucesso e do grupo falha do desmame da ventilação mecânica, nos tempos T0 (basal), T1 (30 min em ventilação modo pressão de suporte [PSV]) e T2 (2h em PSV)

Artigo 2

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes com SRAG por COVID-19 internados na UTI

Tabela 2 – Mecânica ventilatória conforme o método de titulação de PEEP

Tabela S1 – Tabelas de avaliação da PEEP pela FiO_2

Tabela S2 – Comparação da PEEP entre os métodos de titulação

Tabela S3 – Mecânica ventilatória conforme o método de titulação de PEEP

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARF – *Acute Respiratory Failure*

Auto-PEEP – Auto- Pressão Positiva no Final da Expiração (do inglês, *Auto Positive End-Expiratory Pressure*)

BMI – *Body Mass Index*

CE – Cateter Esofágico

Cest – Complacência Pulmonar Estática

COVID-19 – Doença pelo Coronavírus-19

CTI – Centro de Terapia Intensiva

HID – Hiperinsuflação Dinâmica

ΔP – *Driving Pressure*

ΔP_{es} – Pressão Esofágica Média Durante a Inspiração

$\Delta P_{es,c}$ – *Swings* ou Oscilações de Pressão Esofágica a cada Ciclo

$\Delta P_{es,m}$ – *Swings* ou Oscilações de Pressão Esofágica Máximas

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

IMC – Índice de Massa Corporal

ECMO – *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

EC – *Esophageal Catheter*

EIT – *Electrical Impedance Tomography*

FC – Frequência Cardíaca

FiO_2 – Fração Inspirada de Oxigênio

FR – Frequência Respiratória

GEE – Equações de Estimação Generalizadas

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ICU – *Intensive Care Unit*

IQR – Intervalo Interquartil

IRp – Insuficiência Respiratória

IRpA – Insuficiência Respiratória Aguda

IRpCA – Insuficiência Respiratória Crônica Agudizada

Min – Minutos

MP – *Mechanical Power*

MV – *Mechanical Ventilation*

NAVA – *Neurally Adjusted Ventilatory Assist*

P0.1 – Medida da pressão de Oclusão das Vias Aéreas durante os Primeiros 100 Milissegundos, após o início de um esforço inspiratório contra uma via aérea ocluída

PaCO₂ – Pressão Parcial Arterial de Dióxido de Carbono

PAM – Pressão Arterial Média

PaO₂ – Pressão Parcial Arterial de Oxigênio

PaO₂/FiO₂ – Relação entre a Pressão Parcial Arterial de Oxigênio e a Fração Inspirada de Oxigênio

PEP – Prontuário Eletrônico do Paciente

PEEP – Pressão Positiva no Final da Expiração (do inglês, *Positive End-Expiratory Pressure*)

Pes – Pressão Esofágica

Pes,pi – Picos de Pressão Inspiratória Esofágicas

PL, ee – Pressão Transpulmonar Expiratória Final Dinâmica

Pplatô – Pressão de platô

P-SILI – *Patient-self Inflicted Lung Injury*

PSV – Modo Ventilatório Pressão de Suporte

PCV – Modo Ventilatório Pressão Controlado

QID – Quadrante Inferior Direito

QIE – Quadrante Inferior Esquerdo

QSD – Quadrante Superior Direito

QSE – Quadrante Superior Esquerdo

S/ I – Relação superior/inferior

Sat – Saturação Periférica de Oxigênio

SAPS 3 – *Simplified Acute Physiology Score 3*

SARS-COV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SARS – *Severe Acute Respiratory Syndrome*

SPEEP – Pressão Acima da PEEP

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave

STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

T0 – Tempo basal do estudo, antes da mudança modo ventilatório

T1 – Tempo de trinta minutos após mudança do modo ventilatório para pressão de suporte

T2 – Tempo de duas horas após mudança do modo ventilatório para pressão de suporte

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEP – Tromboembolismo Pulmonar

TIE – Tomografia de Impedância Elétrica

TC – Tomografia Computadorizada

TRE – Teste de Respiração Espontânea

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

VC – Volume Corrente

VCV – Modo Ventilatório Volume Controlado

VD – Ventrículo Direito

VILI – *Ventilator-induced Lung Injury*

VM – Ventilação Mecânica

VNI – Ventilação Não Invasiva

RESUMO

Introdução: A ventilação mecânica (VM) é um capítulo da terapia intensiva em constante evolução. Esforços para reconhecimento do papel das distintas patologias e dos aspectos fisiológicos e fisiopatológicos de cada uma das etapas da insuficiência respiratória (IRp) tem sido cada vez mais utilizados para o seu entendimento global e das aplicações à beira leito do manejo do ventilador e do binômio paciente-ventilador. Em pacientes com IRp por DPOC, as alterações fisiológicas que ocorrem durante o desmame ainda necessitam ser mais bem estudadas para se compreender os mecanismos de falha. Por sua vez, a IRp por COVID-19 é de causa multifatorial e a melhora da oxigenação é objetivo cardinal. Para tanto, a titulação da PEEP (do inglês, *Positive End-Expiratory Pressure*) pela menor *driving pressure* (ΔP) possível tem sido fonte de estudos, aventando possibilidades sobre sua validade na prática clínica.

Objetivo: Descrever os mecanismos fisiológicos implicados na falha de desmame dos pacientes com DPOC e a aplicação da fisiologia para escolha da melhor PEEP em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19.

Métodos: Realizaram-se dois estudos com ferramentas clínicas como avaliação da mecânica respiratória, da tomografia de impedância elétrica (TIE), da pressão esofágica e da clínica, em ambiente não parametrizado, ou seja, durante a assistência de pacientes na UTI. O primeiro estudo tratou-se de um estudo de coorte prospectivo de pacientes intubados com DPOC aptos para iniciar o desmame da VM. Os dados do TIE, do cateter esofágico (CE) e da mecânica pulmonar foram coletados em três momentos: basal (T0), 30 minutos (T1) e 2 horas (T2) após ventilação em modo ventilatório de pressão de suporte (PSV). O segundo estudo foi uma coorte de pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica, cuja PEEP foi titulada pela *driving pressure* (ΔP) e comparada a três tabelas de PEEP/FiO₂, descritas nos estudos ARDSnet, ALVEOLI e LOVs^{7,8,15}.

Resultados: O primeiro estudo incluiu dezoito testes de respiração espontânea, de julho de 2019 a abril de 2023. Dados do TIE evidenciaram que, em comparação ao grupo sucesso, o

grupo falha apresentou uma maior ventilação pulmonar total, em regiões posteriores e nos quadrantes inferiores no T2. Detectou-se, ainda, uma interação entre a ventilação pulmonar na região posterior e total entre os grupos falha e sucesso, dentre os diferentes tempos do estudo. Também ocorreu maior esforço respiratório e do drive ventilatório evidenciado por valores mais negativos de picos de pressão inspiratória esofágicas, além de maiores *swings* de pressão esofágica a cada ciclo e de P0.1 no grupo falha. O segundo estudo incluiu 91 pacientes (141 titulações) com SRAG por COVID-19 e PaO₂/FiO₂ mediana 133 (97- 170). A titulação de PEEP pela ΔP foi semelhante à tabela ARDSnet⁸ e diferente da tabela LOVs e ALVEOLI^{7,15}, embora tenha diferido no grupo de pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m²). A PEEP titulada pela ΔP apresentou uma correlação positiva moderada entre PEEP e IMC.

Conclusão: Alterações visualizadas através da TIE e do CE em pacientes com DPOC sugerem que ocorrem mecanismos na falha do desmame de forma precoce, como aumento da hiperinsuflação, aumento do drive e do esforço ventilatório. Por outro lado, a titulação de PEEP por ΔP parece ser uma opção razoável para pacientes da população geral com SDRA por COVID-19. Entretanto, em obesos, os métodos atualmente disponíveis na prática clínica para a titulação de PEEP diferiram significativamente entre si. Apesar desses resultados preliminares, o uso do TIE e do CE podem ser úteis na avaliação e manejo do desmame de pacientes com DPOC, assim são alvo de futuros estudos para a titulação de PEEP de pacientes com SRAG por COVID-19, especialmente na população de obesos, encorajando novas pesquisas nessas áreas baseadas na fisiologia respiratória.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Desmame do Respirador, Impedância Elétrica, Medidas de Volume Pulmonar, Ventilação Pulmonar; COVID 19; Infecção por SARS-CoV-2; Síndrome do Desconforto Respiratório; Respiração com Pressão Positiva (PEEP); Complacência Pulmonar; *Driving Pressure*

ABSTRACT

Introduction: Mechanical ventilation (MV) is a constantly evolving chapter of intensive care. Efforts to recognize the role of different pathologies and the physiological and pathophysiological aspects of each of the stages of respiratory failure (IRp) are growing for its global understanding and bedside applications of ventilator management and the patient-ventilator binomial. In patients with ARF due to COPD, the physiological changes that occur during weaning still need to be better studied to understand the failure mechanisms. In turn, ARF due to COVID-19 has a multifactorial cause and improving oxygenation is a cardinal objective. To this end, titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) to the lowest possible driving pressure (ΔP) has been a source of studies, raising possibilities about its validity in clinical practice.

Objective: Describing the physiological mechanisms involved in weaning failure in patients with COPD and the application of physiology to choose the best PEEP in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) due to COVID-19.

Methods: Two studies were performed with clinical tools, such as assessment of respiratory mechanics, electrical impedance tomography (EIT), esophageal pressure and clinical variables, in a non-parameterized environment (during the care of patients in the ICU). The first study was a prospective cohort study of intubated COPD patients ready to weaning from MV. EIT, esophageal catheter (EC) and lung mechanics data were collected at three moments: baseline (T0), 30 minutes (T1) and 2 hours (T2) after ventilation in pressure support ventilation mode (PSV). The second study was a cohort of patients with COVID-19 on MV, whose PEEP was titrated by driving pressure (ΔP) and compared to three PEEP/FiO₂ tables (ARDSnet, ALVEOLI and LOVs)^{7,8,15}.

Results: The first study included eighteen spontaneous breathing tests from July 2019 to April 2023. TIE data showed that the failure group had greater total lung ventilation in posterior regions and in the lower quadrants in T2 when compared to the success group. An interaction

was also detected between pulmonary ventilation in the posterior and total regions between the failure and success groups, among the different study times. There was also higher respiratory efforts and drive, evidenced by more negative values of esophageal inspiratory pressure peaks in addition to esophageal pressure swings with each cycle and higher P0.1 values in the failure group. The second study included 91 patients (141 titrations) with SARS due to COVID-19 and median PaO₂/FiO₂ 133 (97 - 170). PEEP titration by ΔP was similar to the ARDSnet⁸ table and different from the LOVs⁷ and ALVEOLI¹⁵ tables, although it was different in patients with body mass index (BMI) > 30 kg/m²). PEEP titrated by ΔP showed a moderate positive correlation between PEEP and BMI.

Conclusion: Changes seen through EIT and EC in patients with COPD suggest that some mechanisms occur in early weaning failure, such as increased hyperinflation, increased respiratory efforts and higher respiratory drive. On the other hand, titrating PEEP by ΔP appears to be a reasonable option for patients in the general population with ARDS due to COVID-19. However, in obese patients the methods currently available in clinical practice for titrating PEEP differed significantly from each other. Despite these preliminary results, the use of EIT and CE may be useful in the evaluation and management of weaning of patients with COPD, thus being the target of future studies to titrate PEEP in patients with SARS due to COVID-19, especially in the population of obese, encouraging new research in these areas based on respiratory physiology.

KEYWORDS: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Mechanical Ventilation; Ventilator Weaning; Electric Impedance Tomography; COVID 19; SARS-CoV-2 infection; Acute respiratory distress syndrome; Positive end-expiratory pressure; Lung Compliance; Driving pressure

1. INTRODUÇÃO

A avaliação fisiológica de pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRpA) em ventilação mecânica (VM) é fundamental para compreender os complexos mecanismos subjacentes a essa condição clínica¹. A insuficiência respiratória (IRp) representa um desafio significativo no tratamento de pacientes criticamente enfermos, exigindo uma abordagem multidisciplinar e uma compreensão aprofundada da fisiologia pulmonar². A aplicação de técnicas de avaliação fisiológica não apenas permite uma melhor caracterização da gravidade da IRp, mas também facilita a otimização das estratégias de ventilação mecânica, promovendo um manejo mais eficaz e personalizado para cada paciente¹.

Nos pacientes em IRp por Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), o processo de desmame da VM é mais difícil quando comparado à população geral, porém até hoje não existem ferramentas ideais com boa acurácia para discriminar o sucesso da falha³. A avaliação e quantificação das alterações fisiológicas e o entendimento dos achados de monitoração desses pacientes que ocorrem durante o desmame da VM ainda necessitam ser mais bem estudadas na prática clínica e são de fundamental importância para compreender as repercussões fisiopatológicas da falha. Nesse ínterim, a TIE surge como uma ferramenta alternativa não invasiva de monitoração e de uso crescente na terapia intensiva, permitindo o estudo da fisiologia através da visualização de imagens pulmonares em tempo real, com quantificação dos volumes pulmonares, do *pendelluft* e das assincronias⁴⁻⁷. Além disso, o cateter esofágico (CE) também é um instrumento adicional para avaliação desses pacientes, uma vez que pode estimar as pressões inspiratórias, transpulmonares e os *swings*, além de detectar o esforço respiratório durante o desmame da VM¹.

Por outro lado, o estudo da fisiologia e fisiopatologia pulmonar aplicada aos pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 também é de fundamental importância. Classicamente, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é caracterizada por baixa complacência pulmonar de etiologia multifatorial, e o recrutamento de unidades alveolares colapsadas através da titulação de PEEP (do inglês, *Positive End-*

Expiratory Pressure) é um dos primeiros e principais pilares do efetivo tratamento de suporte^{8,9}. Baseado em conceitos fisiológicos, cada vez mais a busca pela menor *driving pressure* (ΔP) possível, que corresponde à melhor complacência pulmonar, tem sido alvo terapêutico e fonte de estudos¹⁰⁻¹⁴. Tradicionalmente, as clássicas tabelas para encontrar o valor de PEEP ideal, baseadas apenas na fração inspiratória de oxigênio (FiO_2) são de baixíssima especificidade (não refletem a heterogeneidade do acometimento pulmonar ou gravidade de apresentação), culminando em diferentes respostas aos tratamentos propostos¹⁵⁻¹⁸. Considerando esse cenário, a individualização da titulação da PEEP pela melhor ΔP parece ser uma forma inteligente e particular de atingir os objetivos de uma PEEP ideal, considerando a fisiologia pulmonar individual de uma doença tão heterogênea¹⁹⁻²⁰. Contudo, há dúvida na literatura se uma estratégia de titulação de PEEP guiada pela ΔP em comparação com outras formas de titulação de PEEP seja superior²¹⁻²⁵.

Portanto, em ambas as situações, o estudo da fisiologia respiratória e suas repercussões no momento do desmame do suporte ventilatório dos pacientes com DPOC e para a titulação de PEEP em pacientes com SRAG por COVID-19 é necessário e fundamental para evitar danos relacionados à lesão pulmonar induzida pela ventilação (do inglês, *ventilator-induced lung injury* ou VILI) e à lesão pulmonar auto infligida pelo paciente (do inglês, *self-inflicted lung injury* ou P-SILI)^{1,26}.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura foi realizada visando buscar duas populações diferentes com IRpA (DPOC e SRAG por COVID-19). A primeira busca visou os aspectos relacionados à avaliação do desmame da VM em pacientes com DPOC e uso de TIE. Foi realizada busca no período de 1980 a 2024 e nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE, LILACS, Pubmed e CAPES e literatura cinzenta. Foram buscados artigos em língua inglesa e/ou portuguesa e utilizados vocabulários controlados, quando possível. Foram pesquisados os seguintes *Mesh terms* do MEDLINE: (1) "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh], (2)"Ventilator Weaning"[Mesh], (3)"Tomography"[Mesh], (4)"Electric Impedance"[Mesh]. Já para a pesquisa de pacientes com SRAG por COVID-19, a estratégia de busca tentou selecionar estudos internacionais e nacionais relacionados à titulação de PEEP decremental em pacientes com COVID-19. Foram realizadas buscas de trabalhos publicados nas base de dados do *Pubmed* e *MEDLINE* de 2019 a 2024, com os termos em inglês 'decremental PEEP titration', 'ideal PEEP', 'mechanical ventilation' acrescidas das palavras 'COVID-19' e 'Sars-cov-2'. Além disso, foram pesquisados em bases de dados nacionais os estudos com os termos 'titulação de PEEP decremental', 'PEEP ideal' e 'ventilação mecânica', acrescidas das palavras 'COVID-19' e 'SARS-COV-2'.

2.2 Insuficiência respiratória aguda e ventilação mecânica

Insuficiência respiratória aguda (IRpA) é definida como a incapacidade do sistema respiratório de atender às necessidades de oxigenação, ventilação e/ou às demandas metabólicas do paciente²⁷⁻²⁸. Ela pode ser de etiologia hipoxêmica (IRpA tipo 1), definida como uma pressão arterial de oxigênio (PaO_2) menor do que 60 mmHg, e pode ser ocasionada por hipoventilação alveolar, baixa pressão atmosférica/fração de oxigênio inspirado, alterações de difusão, anormalidades de ventilação/perfusão (V/Q) e shunt direito-esquerdo. Pode também ser hipercápnica (IRpA tipo 2), a qual se caracteriza por pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) em valores superiores a 50 mmHg e $\text{pH} < 7,35$ e que pode ocorrer devido à incapacidade de ventilação (por alterações na parede torácica, parênquima pulmonar, músculos respiratórios, sistemas nervoso central e periférico), aumento do espaço morto, aumento da produção de gás carbônico e hipoventilação alveolar. Ainda, pode ser de etiologia mista, envolvendo ambos os mecanismos²⁷⁻²⁸.

Quando o paciente se encontra em IRpA, são indicações clássicas de intubação: parada respiratória ou cardíaca; nível de consciência reduzido, agitação psicomotora inadequadamente controlada por sedação; aspiração maciça ou vômito persistente, incapacidade persistente de remover secreções respiratórias; instabilidade hemodinâmica grave, arritmias ventriculares ou supraventriculares e hipoxemia com risco de vida em pacientes incapazes de tolerar a ventilação não invasiva (VNI)^{27,29,30}. Em pacientes com DPOC, intolerância ou falha à VNI com acidose respiratória grave refratária também constituem indicações clássicas de intubação^{29,31}.

Uma vez realizada a intubação, os objetivos da VM são melhorar as trocas gasosas, aliviar o trabalho ventilatório (revertendo ou evitando a fadiga muscular), minimizar o desconforto respiratório, reduzir o consumo de oxigênio, corrigir a acidose respiratória e fornecer suporte ventilatório até que a causa da piora ventilatória esteja resolvida ou, pelo menos, controlada^{29,30}. Nos pacientes com DPOC, o manejo ventilatório também pode auxiliar a reduzir

o hiperinsuflação dinâmica (HID) e, portanto, a auto-PEEP (do inglês, *Auto Positive End-Expiratory Pressure*, DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)²⁹.

2.3. Principais características das populações estudadas

2.3.1 DPOC

O curso da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por exacerbações recorrentes e declínio funcional progressivo dos pacientes³¹. A exacerbação da DPOC é causa frequente de internação nas unidades de terapia intensiva (UTI), com aumento da morbimortalidade quando o suporte via ventilação invasiva é necessário³²⁻³⁴.

Portanto, conhecer a fisiopatologia da DPOC é essencial para um melhor manejo desta população. Além disso, ajustes adequados da VM podem auxiliar na recuperação dos pacientes e minimizar os riscos potenciais de VM por períodos mais longos^{26,35-37}.

As principais características que definem a DPOC são obstrução ao fluxo aéreo e persistência de sintomas respiratórios³¹. Entretanto, a DPOC é uma doença bastante heterogênea e apresenta-se através de diversos fenótipos e graus de envolvimento pulmonar, que são resultados de uma patogênese com diferentes mecanismos predominantes^{31,38}. Na DPOC, pode haver diferentes tipos e gravidade de inflamação, doença das vias aéreas, enfisema, disfunção vascular em graus diversos, os quais determinam os diferentes fenótipos e respostas aos tratamentos³⁹⁻⁴¹.

A anormalidade fisiológica mais importante envolvida é a piora da limitação do fluxo aéreo expiratório devido ao aumento da resistência das vias aéreas e à diminuição da retração elástica³¹. A partir disso, são desenvolvidos mecanismos compensatórios, como aumento do fluxo inspiratório e do volume pulmonar. Porém, essas respostas trazem consequências: obstrução ao fluxo aéreo, recolhimento elástico deficiente, alta demanda ventilatória e menor tempo expiratório que resultam em aprisionamento de ar e consequente HID e autopressão positiva ao final da expiração (auto-PEEP)⁴². Na DPOC, a HID e a auto-PEEP são os principais

fatores que levam ao aumento da pressão intratorácica e ao aumento do trabalho respiratório até a fadiga muscular, culminando em IRp, piora da lesão induzida pela ventilação, assincronia, instabilidade hemodinâmica, dependência do ventilador e falha no desmame da VM(figura 1)⁴²⁻⁴⁴.

2.3.2 SRAG por COVID-19

Desde dezembro de 2019, com o surgimento e a disseminação pandêmica do novo coronavírus e a SRAG por ele ocasionada (SARS-CoV-2), surgiram novas discussões sobre sua fisiopatologia e melhor forma de otimização ventilatória⁴⁵⁻⁴⁶. Por um lado, é necessário melhorar as trocas gasosas e a oxigenação tecidual; em contrapartida, é importante limitar a lesão induzida pela VM, que, muitas vezes, é utilizada por longos períodos.

A SDRA é classicamente caracterizada por baixa complacência pulmonar devido a edema pulmonar, hipoxemia relacionada ao shunt e tamanho pulmonar efetivamente aerado reduzido (denominado *baby lung*)^{8,9,46}. A SRAG por COVID-19 pode causar as alterações patológicas típicas da SDRA, com dano alveolar difuso pulmonar. Ainda, alguns pacientes, durante o curso de sua doença, ainda podem evoluir com pneumonia organizante e/ou fibrose pulmonar⁴⁷.

Muito embora os casos de COVID-19 frequentemente apresentassem critérios de Berlim definidores de SDRA⁴⁸, a SRAG por COVID-19 apresentou-se por vezes diferente da SDRA usual, com grande diversidade de acometimento (desde idosos a jovens, obesos a desnutridos, imunossupressos a imunocompetentes), com variedade da gravidade da apresentação e, ainda, com alterações pulmonares muito heterogêneas entre si e com diferentes respostas aos tratamentos propostos^{9,49}. Ainda, a duração mediana da VM nos pacientes com SRAG por COVID-19 grave costuma ser longa, o que também justifica as preocupações com complicações ventilatórias e infecciosas⁴⁶. Então, o emprego de esforços para compreensão de sua fisiopatologia específica demonstrou-se de fundamental importância para melhor manejo desses pacientes na tentativa de melhorar os desfechos clínicos.

A SRAG por COVID-19 caracteriza-se classicamente por hipoxemia marcada, com alterações de complacência pulmonar variáveis ao longo do curso da doença e com evolução diversa, a

depender das individualidades de cada paciente^{9,46}. Então, otimizar o suporte ventilatório desses pacientes tornou-se pedra angular no tratamento, principalmente através da titulação de PEEP¹⁰⁻¹⁴. As formas de titulação de PEEP até então utilizadas mostraram-se um tanto imprecisas e inespecíficas e novas formas de titulação eram necessárias¹⁵⁻¹⁸. Nesse contexto, surgiu a discussão sobre titulação de PEEP baseado no conceito fisiológico de se obter os melhores valores de complacência pulmonar estática (ou seja, titular a PEEP pela ΔP)^{10,11,19,20}. Além disso, a população de pacientes obesos (índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m²) com SRAG por COVID-19 representa um desafio ventilatório ainda maior, com peculiaridades no seu manejo. Sabe-se que o colapso alveolar, resultante do maior peso sobre a caixa torácica, é um fenômeno mais frequente em obesos, o que influencia a mecânica pulmonar^{49,50}. Ainda, durante toda a duração da VM é fundamental atentar para o trabalho respiratório, uma vez que o aumento da pressão pleural nesses pacientes pode levar a uma compressão diafragmática e aumento da pressão intratorácica, induzindo à atelectasia, principalmente em pacientes com fraqueza muscular associada⁴⁹⁻⁵¹. Portanto, pacientes obesos podem se beneficiar de maiores valores de PEEP durante o período que ficarem sob VM, incluindo o período pré-extubação⁵².

Sendo assim, a escolha da PEEP é de fundamental relevância no manejo dos pacientes com SRAG por COVID-19 e também em obesos, a fim de reduzir o colapso alveolar e evitar a hiperdistensão alveolar que pode piorar ainda mais as trocas gasosas e a mecânica pulmonar⁴⁹⁻⁵⁴. Entretanto, até hoje não se sabe a forma ideal de titulação de PEEP¹⁹. Em nível de pesquisa, novas ferramentas vêm surgindo e, nesta linha, um estudo recente evidenciou que com a escolha de PEEP guiada por cateter esofágico (CE) pode acelerar o tempo de desmame, naquele grupo de pacientes que foi desmamado com sucesso⁵¹. Mais recentemente, a busca por individualização dos cuidados para obtenção de melhores respostas aos tratamentos de suporte vem reforçando a importância da aplicação prática de conceitos fisiológicos à beira do leito. Nesse contexto, diversos estudos estão surgindo com a

discussão de avaliar a PEEP pela melhor complacência (considerando a melhor *driving pressure*)¹⁹⁻²².

2.4 Mecânica ventilatória

2.4.1 Resistência

A resistência da via aérea corresponde ao grau de dificuldade que o ar tem de se movimentar ao longo de toda a extensão da árvore traqueobrônquica. Portanto, possui relação direta com a pressão de pico (das vias aéreas), além de sofrer interferência do fluxo e do volume corrente (VC)⁵⁵.

É calculada através da relação entre a diferença da pressão de pico e PEEP, sobre o fluxo. Em pacientes intubados, possui valores normais de 4 a 8 cmH₂O/L/s⁵⁶. Matematicamente, a resistência é inversamente proporcional à quarta potência do raio da via aérea, o que significa que mesmo condições de pequenos estreitamentos das vias aéreas (como broncoespasmo ou secreção) aumentam expressivamente a resistência das vias aéreas⁵⁶.

2.4.2 Complacência pulmonar estática

A complacência pulmonar estática traduz o grau de distensibilidade dos pulmões, avaliando a facilidade do pulmão se expandirem. Está intrinsecamente relacionada à pressão de platô, a qual possui boa correlação com pressão transpulmonar e alveolar^{27,55}.

É aferida classicamente no modo de ventilação a volume controlado (VCV), com onda de fluxo quadrado, fluxo zero, pausa inspiratória de 2 ou mais segundos, ausência de esforço muscular respiratório e ausência de fuga aérea²⁷. Nessas condições, a complacência pulmonar dinâmica é calculada pela divisão entre o VC e a diferença entre pressão de platô e a PEEP, ou seja $C_{est} = VC / (P_{platô} - PEEP)$ ²⁷. Ela é inversamente proporcional à elastância pulmonar e, em pacientes intubados, possui valores normais de 50 a 80 ml/cmH₂O²⁷.

2.4.3 Driving pressure

Na ausência de esforço muscular respiratório do paciente, a *driving pressure* (ΔP) é a pressão acima da PEEP aplicada a todo o sistema respiratório para atingir um determinado volume corrente²⁷⁻⁵⁵. Possui forte correlação com a pressão transpulmonar, ao *stress* pulmonar e com o *baby lung*^{8,11}.

A ΔP representa o quanto de pressão é transmitida ao sistema respiratório e está inversamente relacionada com a complacência respiratória ($C_{est} = VC/\Delta P$). A ΔP é calculada como pressão de platô (P_{platô}) menos a PEEP ($\Delta P = P_{platô} - PEEP$) e idealmente deve ser mantida em valores menores do que 15 cmH₂O.

Em 2015, estudo de Amato e cols. evidenciaram significativa redução de mortalidade em pacientes com SDRA quando a ΔP foi mantida menor do que 15 cmH₂O, mesmo sob condições de VM protetora (ou seja, a relação de mortalidade se manteve independente dos valores VC, PEEP ou P_{platô})¹⁰. Desde então, preconiza-se valores de ΔP menores do que 15cmH₂O e evidências crescentes vêm se acumulando no sentido de guiar metas VM pela ΔP e não mais pelo VC, em vários cenários (SDRA, membrana de circulação extra corpórea (do inglês, *extracorporeal membrane oxygenation* ou ECMO), condições pós operatório, dentre outros), com melhores desfechos e menores complicações^{11,57-60}.

A busca pela menor ΔP possível, que corresponde à melhor complacência pulmonar, tem sido alvo terapêutico e fonte de várias pesquisas. Estudo recente publicado por Urner e cols evidenciou uma maior força da associação diretamente proporcional entre mortalidade e ΔP , em situações de menores PaO₂/FiO₂ e com efeito cumulativo ao longo do tempo⁶¹. Outro estudo publicado por Goligher e cols trouxe o maior benefício de redução de mortalidade com baixos valores de ΔP e VC em pacientes com alta elastância, com benefício comparativamente baixo em pacientes com baixa elastância²⁵. Da mesma forma, sugere que aumentos modestos no VC podem ser seguros em pacientes de complacência normal, desde que a ΔP permaneça em valores aceitáveis, facilitando situações como desmame, ventilação espontânea e possibilitando menor sedação²⁵. Esses achados sugerem que a adequação proteção pulmonar

durante a ventilação deve ser avaliada principalmente em termos de ΔP , em vez de valores de VC calculados pelo peso predito.

A despeito desses avanços, não se tem certeza se os maiores valores de ΔP relacionados à maior mortalidade são apenas marcadores de gravidade ou se possuem de fato uma relação de causalidade. Também, até hoje nenhum estudo concluiu que intervenções em ΔP podem traduzir um maior benefício clínico em desfechos relevantes¹⁹⁻²⁵.

Ainda, a forma de obtenção da melhor ΔP também não é esclarecida entre os estudos, que utilizam diferentes métodos: menor VC, maiores valores de PEEP, manobras para melhora da oxigenação e recrutamento^{19,25,61}. Provavelmente, a manobra para obter a DP ideal é individual, dependerá do tipo do paciente e a gravidade de sua patologia de base, assim como a responsividade às manobras, sendo obtida dentro dos limites seguros determinados pela literatura e sem maiores consequências das estratégias necessárias para alcançá-la (por exemplo, acidose respiratória, choque, disfunção de ventrículo direito (VD), necessidade de aumento da sedação)^{19,20}.

2.5 Monitorização ventilatória básica

2.5.1 Gasometria arterial

A gasometria arterial é uma ferramenta de auxílio para diagnóstico sindrômico etiológico da insuficiência respiratória aguda (IRpA)²⁷. Ela também pode auxiliar na diferenciação entre IRpA, insuficiência respiratória crônica (IRpC) e insuficiência respiratória crônica agudizada (IRPCA), através dos valores de bicarbonato, que corresponde a resposta renal à PaCO_2 ²⁷. Em ambas as IRpA ou IRPCA, ocorre acidose respiratória, e pode-se diferenciá-las através valores de bicarbonato: normais a baixos na IRpA e altos na IRPCA, já que os rins aumentam lentamente a absorção de HCO_3 no túbulo contorcido proximal ao longo de horas a dias de hipercapnia. Na IRPC, há aumento dos valores de bicarbonato séricos sem alteração de valores de pH^{27,63}.

2.5.2 Pressão expiratória no final da expiração

O manejo da PEEP é uma das primeiras e a principais estratégias para otimização ventilatória. Idealmente, a melhor PEEP é aquela que simultaneamente fornece uma troca gasosa adequada com melhora da oxigenação, mantém o maior número de unidades alveolares abertas, evitando tanto o colapso cíclico destas quanto a hiperdistensão alveolar, sem comprometer a hemodinâmica do paciente¹⁹. Porém, encontrar esse equilíbrio é desafiador à beira do leito.

Considerando que, para melhorar a oxigenação dos pacientes com SDRA e SRAG é necessário aumentar o tamanho do pulmão aerável (recrutamento de unidades alveolares colapsadas), a aplicação de maiores níveis de PEEP, manobras de recrutamento e/ou posicionamento em posição prona são procedimentos passíveis a serem aplicados à beira do leito⁸.

Sabe-se que a aplicação de PEEP extrínseca pode auxiliar a recrutar unidades alveolares para reduzir shunt pulmonar, além de que se mantida PEEP até 80% da PEEP total pode ajudar a diminuir o trabalho respiratório e a fadiga muscular através da redução do gradiente de pressão necessário para disparar o ventilador (compensação da auto-PEEP), principalmente em pacientes com DPOC⁶⁴⁻⁶⁵. Ainda, quando uma PEEP extrínseca aplicada causa uma redução na PEEP intrínseca e mantém um volume pulmonar constante no final da expiração, esse fenômeno é denominado comportamento de absorvedor de PEEP (do inglês, *PEEP absorber behavior*)⁶⁶. Esse fenômeno também pode ser observado quando o grau de hiperinflação permanece inalterado, ou seja, quando PEEP extrínseca é aplicada em pacientes ventilados em modo volume controlado, não há aumento na pressão de pico e nem da pressão de platô⁶⁶.

2.5.3 Titulação de PEEP

Alguns estudos, entre eles de Amato e cols.¹⁰, e de Villar e cols.¹¹, através de análise retrospectiva, identificaram o valor de ΔP como fator independente de mortalidade em pacientes com SDRA em VM. Estima-se que, em situação de volumes correntes constantes,

uma menor pressão de distensão (*driving pressure*) afetaria as unidades alveolares através desta titulação^{10,11}. Considerando ainda o conceito de "*baby lung*" nos pacientes com SDRA (tamanho pulmonar efetivamente aerado reduzido), poderíamos obter valores de PEEP mais adequados para abrir unidades alveolares colapsadas, gerando o menor dano possível em unidades não comprometidas (conceito de PEEP ideal para melhor complacência pulmonar)^{8,19}. Na prática, titular PEEP pela ΔP (melhor complacência pulmonar) corresponde à normalização do VC para a complacência do sistema respiratório. Sendo assim, a titulação da PEEP pela ΔP é uma forma de atingir os objetivos de uma PEEP ideal, considerando a fisiologia pulmonar individual de uma doença tão heterogênea.²⁰. Contudo, há dúvida na literatura se uma estratégia de titulação de PEEP guiada pela ΔP em comparação com outras formas de titulação de PEEP seja superior^{24, 53,54,57-60}.

A SRAG pelo COVID-19 inaugurou uma nova era de discussão sobre a melhor forma de otimização ventilatória através da titulação da PEEP. Tradicionalmente, estudos como ARDSNET, LOVs e ALVEOLI apresentaram clássicas tabelas para encontrar o valor de PEEP ideal, baseadas apenas na fração inspiratória de oxigênio (FiO_2) utilizada pelo paciente naquele momento¹⁵⁻¹⁸. Outros estudos também propuseram outras tabelas de PEEP baseadas em oxigenação, porém foram falhos em demonstrar diferenças de desfechos clínicos relevantes com valores maiores com relação a valores menores de PEEP, todas selecionadas a partir de tabelas PEEP/ FiO_2 ^{23,67}.

Muito provavelmente esses estudos falharam, pois essas tabelas são de pouca especificidade, já que não há graduação do nível de PEEP com base na mecânica pulmonar individual, além de o recrutamento alveolar se relacionar pouco com a oxigenação (que resulta de interações complexas entre função pulmonar e hemodinâmica)^{10,20}.

Além disso, muito embora os casos de COVID-19 frequentemente apresentassem critérios de Berlim definidores de SDRA⁴⁸, a SRAG por COVID-19 apresentou-se por vezes diferente da SDRA usual, com grande diversidade de acometimento populacional, da gravidade da

apresentação e das alterações pulmonares apresentadas, resultado em diferentes respostas aos tratamentos propostos^{9,49}.

Um estudo recente em pacientes com SDRA, mas sem acometimento por COVID-19, mostrou que a direção da mudança de PEEP necessária para reduzir a ΔP foi variável a partir dos valores dados na tabela PEEP/FiO₂⁶⁸. Os estudos até então existentes apresentam resultados limitados e imprecisos e atualmente é desconhecido sobre qual a melhor forma de titulação de PEEP nos pacientes com SRAG por COVID-19^{1,19}. Por outro lado, há outras ferramentas de imagem promissoras para a titulação de PEEP, como tomografia computadorizada de tórax (TC de tórax), TIE e até mesmo outras um pouco mais invasivas, como CE^{51,69-71}. Entretanto, a primeira exige imagens seriadas pulmonares e necessidade de deslocamento para o setor de radiologia - o que muitas vezes é proibitivo pela extrema gravidade do paciente -, ou até mesmo de um tomógrafo portátil - o que também não é realidade na maioria das UTIs. Por outro lado, TIE e CE são ferramentas mais utilizadas a nível de pesquisa, com custo elevado e pouco disponíveis. Então, as técnicas de titulação de PEEP baseada em parâmetros de mecânica pulmonar parecem ser mais fisiológicas, permitindo um tratamento mais individualizado, sem custos adicionais, além de serem disponíveis para aplicação à beira leito^{23,67}.

2.5.4 P0.1

P0.1 corresponde à medida da pressão de oclusão das vias aéreas durante os primeiros 100 milissegundos, após o início de um esforço inspiratório contra uma via aérea ocluída^{26,72}.

É um método validado que expressa o comportamento do drive respiratório neural e correlacionam-se com o esforço respiratório (que potencialmente pode ser utilizado com valor prognóstico para desmame da VM)²⁶.

De maneira geral, os valores fisiológicos de P0.1 variam de 0,5 a 1,5 cmH₂O e valores de P0.1 inferiores a 4,0 ou 4,2cmH₂O geralmente predizem um desmame bem sucedido da VM²⁶. Outros estudos apontam valores discriminantes entre sucesso e falha de desmame entre 3,4 a 6,0 cmH₂O⁷³. Outra pesquisa aponta para valores de P0.1 de 3,5 cmH₂O que correspondem a

um esforço respiratório de aproximadamente 0,75 Joules por litro (J/L) e valores inferiores a esse são considerados preditivos de desmame bem-sucedido⁷³.

Conforme a literatura atual, não existe uma definição universal consensual para valores de corte de P0.1⁷². Outra dificuldade existente é que uma complexidade de fatores podem alterar o drive neural, como ajustes ventilatórios (altos volumes correntes), altos níveis de sedação, dentre outros. Além disso, sabe-se que a precisão dos valores de P0.1 pode variar entre ventiladores⁷².

2.6 Monitorização ventilatória avançada

2.6.1 Tomografia computadorizada de tórax

Inicialmente, estudos com TC de tórax foram utilizados para a compreensão fisiopatológica do parênquima pulmonar para melhor manejo ventilatório dos pacientes, adequação de VC, recrutamento alveolar, manejo da PEEP e resultados de manobra de prona⁷⁴⁻⁷⁷. Entretanto, o método vem sendo cada vez menos utilizado, já que exige transporte do paciente ao setor de radiologia, além de expor os pacientes à radiação.

2.6.2 Tomografia de impedância elétrica

Mais recentemente, surgiu o TIE para monitorização e manejo ventilatório dos pacientes criticamente enfermos. É um método usado à beira do leito, livre de radiação e não invasivo que avalia os dados gerados de forma gráfica e visual de forma automática e em tempo real^{78,79}.

As imagens e dados gerados permitem a avaliação da distribuição da ventilação pulmonar, expressa por valores de delta Z que são diretamente proporcionais aos valores de VC locorregionais nos diferentes quadrantes e regiões pulmonares⁸⁰⁻⁸². Além disso, o TIE apresenta visualmente os gráficos de pressão, fluxo e volume da VM, assim como quantifica os volumes de *pendelluft* oculto (não detectado pelo ventilador mecânico convencional) e fornece o índice de assincronia^{80,81}.

Assim sendo, a avaliação regional através da TIE durante a presença de esforços ventilatórios espontâneos durante o teste de respiração espontânea pode mostrar alterações dinâmicas da ventilação pulmonar⁷.

Estudos recentes em populações gerais e com SDRA têm demonstrado a utilidade do estudo da fisiologia respiratória com o TIE durante a situação de desmame ventilatório (tabela 1)⁸³⁻⁸⁷.

Para pacientes com DPOC, o TIE pode ser de grande valia, considerando o desafiador desmame da VM. O seu estudo em detalhe tem sido oportuno visto as múltiplas particularidades da sua fisiopatologia e a influência da VM e respiração espontânea na fisiologia respiratória. Sendo assim, há uma lacuna na literatura, sem descrição do comportamento da ventilação pulmonar durante o desmame da VM de pacientes com DPOC.

Estudo	Resultado
Bickenbach J, e cols. 2017 ⁸³	Perda da homogeneidade pulmonar durante TRE no desmame prolongado
Zhao Z, e cols. 2017 ⁸⁴	Aumento da ventilação em regiões dorsais com níveis reduzidos de PSV no sucesso do desmame
Lima JNG, e cols. 2019 ⁸⁵	Perda da aeração pulmonar pacientes que realizaram TRE com tubo T x PSV
Longhini F, e cols. 2019 ⁸⁶	Perda de recrutamento e heterogeneidade pulmonar no grupo que falhou ao TRE
Vieira, e cols. 2020 ⁸⁷	Aumento da ventilação posterior no desmame prolongado em SDRA

Tabela 1. Comportamento das variáveis da tomografia de impedância elétrica (TIE) em estudos durante o desmame da ventilação mecânica

2.6.3 Cateter esofágico

O CE é um instrumento adicional para avaliação dos pacientes em VM, uma vez que pode estimar as pressões expiratórias, inspiratórias e transpulmonares, além de detectar o esforço

respiratório e auxiliar na melhor compreensão da interação coração-pulmão e das assincronias durante o desmame de pacientes com DPOC^{1,88}.

O CE, ainda, possui papel na pesquisa da fisiopatologia do desmame em populações gerais. Existem diversos estudos que demonstram que, nos pacientes que falharam o desmame da VM, desenvolve-se esforço respiratório de forma progressiva^{43,89-91}. Em oposição aos pacientes que têm sucesso no desmame (quando as pressões esofágicas permanecem inalteradas), nos pacientes que falham ocorre um aumento acentuado e progressivo das pressões esofágicas, resultantes do aumento da carga mecânica na musculatura respiratória^{89,90-94}. Assim sendo, as alterações das pressões esofágicas parecem fornecer dados úteis na avaliação à beira do leito durante o desmame da VM em populações gerais, incluindo DPOC. Ainda, nos pacientes com DPOC ocorre HID que gera auto-PEEP - situações em que o uso do CE pode auxiliar na identificação das mesmas. Dessa forma, o CE torna-se uma ferramenta de potencial de auxílio na compreensão das alterações hemodinâmicas e ventilatórias que ocorrem durante o desmame e levam à falha do mesmo⁹⁰⁻⁹⁴.

2.7 Complicações da VM

O uso da VM não está isento de complicações. Podem ocorrer: síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica (VILI), como atelectrauma, barotrauma, volutrauma, biotrauma e miotrauma, além da lesão pulmonar induzida pelo paciente (P-SILI), descrita mais recentemente⁹⁵⁻⁹⁶.

Em pneumopatias agudas ou crônicas com agudização, uma piora súbita com hipotensão arterial aguda ou hipoxemia com colapso hemodinâmico também deve levantar a suspeita de auto-PEEP extrema, barotrauma com pneumotórax e *cor pulmonale*^{31,32}.

Além disso, também pode ocorrer complicações infecciosas, como traqueobronquite e pneumonia associada à VM⁹⁷⁻¹⁰⁰. Em paralelo, sabe-se que muitas das complicações graves da VM estão diretamente relacionadas ao tempo de duração da ventilação; portanto, estudar o processo de desmame é de extrema relevância^{26,29,37,101}.

2.8 Assincronia

A assincronia entre paciente e ventilador é causada por uma desproporção entre as necessidades do paciente e o que é fornecido pelo ventilador⁵⁵. Um estudo de Thille e cols. demonstrou que pacientes em VM com índice de assincronia de 10% ou mais (ou seja, 10% ou mais das respirações são assíncronas) tiveram maior duração da VM e maiores taxas de traqueostomia¹⁰² - também observado em outros estudos^{103,104}. Mais recentemente, um estudo sugeriu que alto índice de assincronia e alto índice de gatilho ineficaz também podem ser preditores precoces de falha no desmame da VM em pacientes com DPOC¹⁰⁴. Na tentativa de reduzir a assincronia, diversas estratégias são sugeridas, como ajustes ventilatórios, redução do suporte ventilatório no modo PSV, aumento da PEEP definida em VM, ajuste do tempo expiratório e mais recentemente, assistência ventilatória ajustada neuralmente (do inglês, *neurally adjusted ventilatory assist* ou NAVA)¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

Em pacientes com DPOC, muitas das assincronias são geradas pela auto-PEEP (figuras 1a e 2b)⁴². A Auto-PEEP pode causar gatilhos ineficazes, sendo uma das assincronias mais comuns na DPOC em VM – até 80%¹⁰⁹⁻¹¹¹ (figura 1c). Quando ocorrem em *clusters*, muitas vezes prolongados e ineficazes, estão mais associados a desfechos desfavoráveis, como aumento da mortalidade e VM prolongada¹⁰². Pacientes com DPOC em ventilação com pressão de suporte (PSV), a assincronia tardia da ciclagem também é comum devido à obstrução grave do fluxo aéreo⁴² (figura 1d).

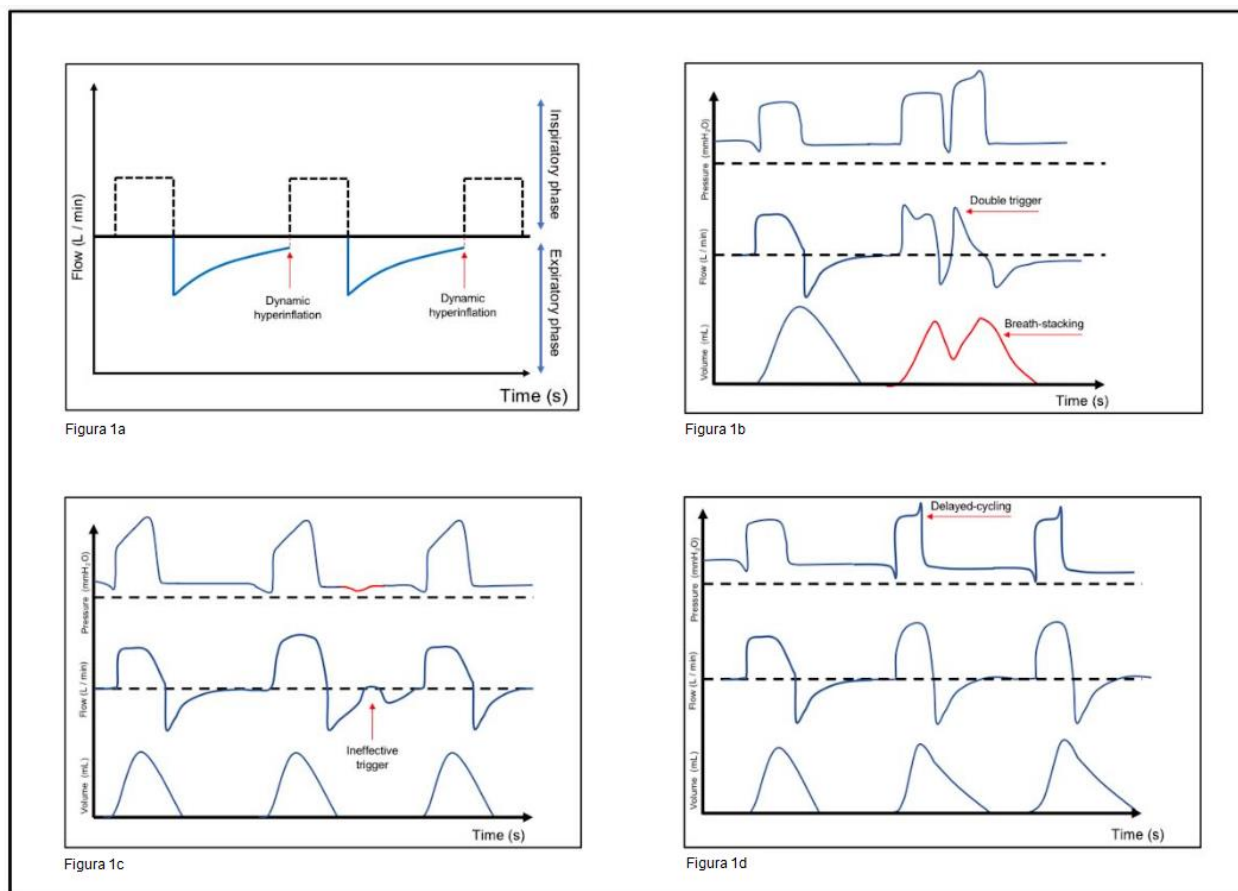


Figura 1: Curvas da ventilação mecânica e assincronias mais comuns. Figura 1a: Curva fluxo-tempo em paciente com DPOC, ventilação controlada por volume (VCV). Fluxo expiratório persistente evidente, com hiperinflação dinâmica que gera auto-PEEP. Figura 1b: Curvas pressão-tempo, fluxo-tempo e volume-tempo, respectivamente em ventilação controlada por pressão (PCV). Segundo ciclo respiratório mostra uma assincronia de duplo gatilho, resultando em empilhamento de respiração e conseqüentemente piorando a hiperinsuflação dinâmica e a auto-PEEP. Figura 3c: Curva fluxo-tempo na ventilação controlada por pressão (PCV). O segundo ciclo respiratório representa a assincronia mais comum em Pacientes com DPOC: gatilho ineficaz. Figura 3d: Curvas pressão-tempo, fluxo-tempo e volume-tempo, respectivamente em ventilação controlada por pressão (PCV). Segunda e terceira respiratória ciclo representa uma assincronia comum em pacientes com DPOC: ciclagem tardia. Ocorre o aumento na curva de pressão com a válvula expiratória ainda fechada, criando um entalhe na curva.

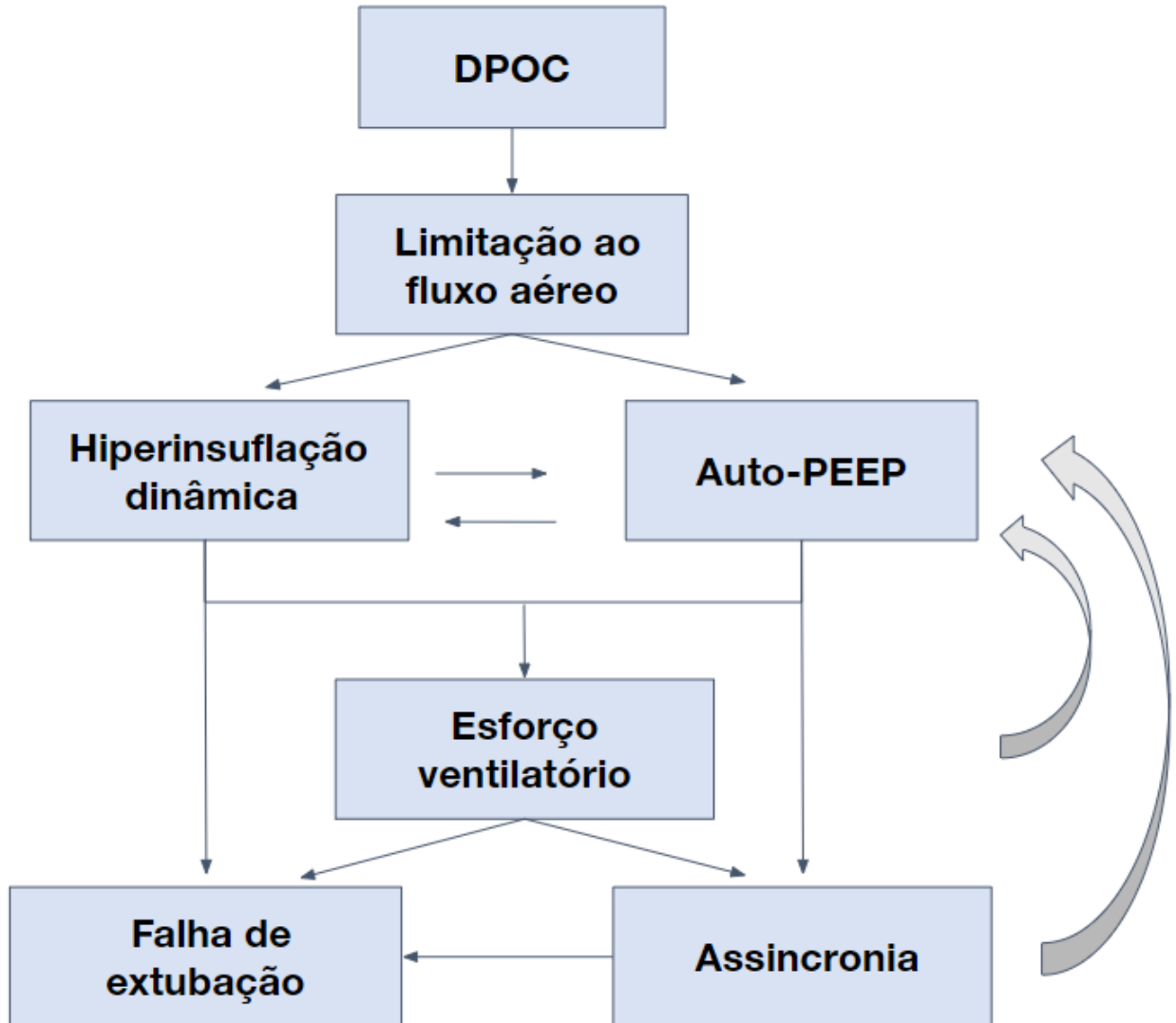
Fonte: Os autores.

2.9 Desmame Ventilatório

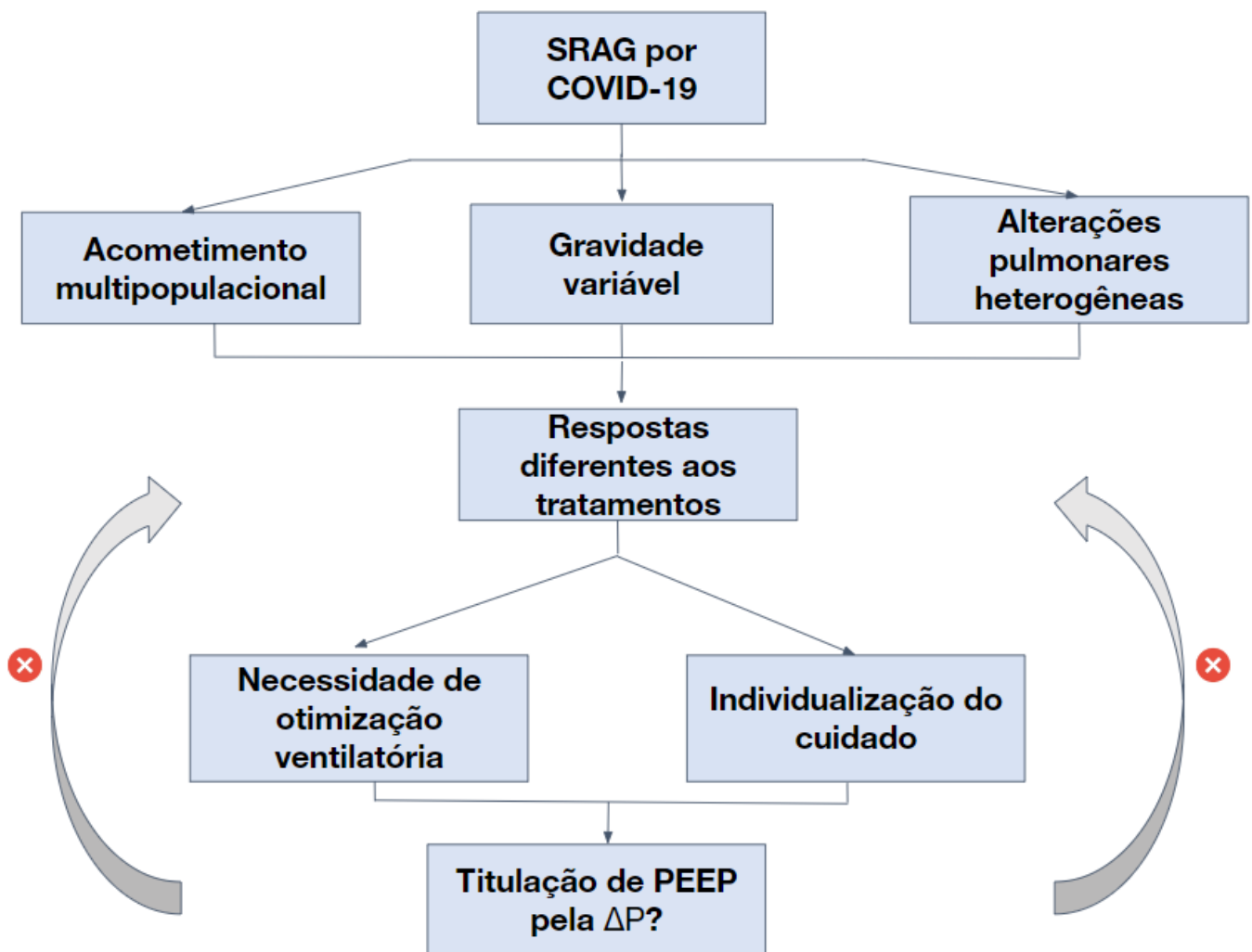
Idealmente, o processo de desmame ventilatório deve ser planejado desde o momento após a intubação, e iniciado tão logo permitam as condições clínicas e ventilatórias do paciente². Classicamente, para todos os pacientes internados em UTI, a decisão para início do processo de desmame da VM é realizada com base em dados exclusivamente clínicos e gasométricos. Considera-se o paciente apto para um teste de respiração espontânea (TRE) quando o motivo que levou à VM já foi resolvido ou, pelo menos, parcialmente controlado, oxigenação satisfatória (relação $PaO_2/FiO_2 > 150-200$ com $PEEP < 5-8$ cmH₂O), estabilidade hemodinâmica, adequado nível de consciência (paciente acordado ou responsivo) e bom manejo das secreções^{43,55,112}. Após obter esses critérios, o paciente pode realizar um TRE em PSV ou em tubo T de 30 a 120 minutos e, após, é considerado apto ou não à extubação^{43,55,112}. Entretanto, sabe-se que a avaliação clínica carece de precisão entre os diferentes tipos de patologias e de doentes da UTI e, muitas vezes, apresentam sinais tardios de falha^{44, 113,115}. Ainda, a forma de avaliação atual não permite elucidar diretamente os mecanismos de falha¹¹⁵.

Em uma UTI geral, estudos apontam que de 10-19% dos pacientes apresentam falha de extubação, com mortalidade de 26-50% nos pacientes reintubados¹¹⁶⁻¹¹⁸. Em pacientes com DPOC, o desmame é ainda mais peculiar: pode levar até 59% do tempo de VM, com maior frequência de falha no desmame (até 61%) e maior prevalência de desmame prolongado (46 a 59%) do que na população geral^{2,42,119}. A HID e a auto-PEEP são os principais fatores que levam ao aumento do trabalho respiratório, lesão pulmonar induzida pelo ventilador, assincronias e falha no desmame⁴². Ainda, o desmame da VM em pacientes com DPOC envolve o controle da causa da exacerbação, do broncoespasmo e, como uma estratégia para o desmame, a VNI pode ser utilizada como manobra direta de extubação, bem como facilitadora do desmame após a extubação³⁵⁻¹⁰⁸.

3. MARCOS CONCEITUAIS



Marco conceitual esquemático 3.1: O paciente com DPOC em VM após início do processo de desmame apresenta esforços ventilatórios espontâneos com a retirada da sedação e bloqueador neuromuscular. Alguns casos cursam com importante hiperinsuflação dinâmica e geração de PEEP intrínseca ocasionando aumento dos volumes pulmonares do paciente, assincronias e *pendelluft*. Essas alterações podem ser determinantes para a falha do desmame da VM.



Marco conceitual esquemático 3.2: O paciente com SRAG por COVID-19 apresenta uma heterogeneidade de acometimento populacional, gravidade de apresentação e de alterações pulmonares, que implicam em diferentes respostas aos tratamentos padronizados propostos. Assim sendo, há necessidade de otimização ventilatória e individualização do cuidado, sendo proposta a titulação da PEEP pela *driving pressure* (ΔP), ou seja, guiada pela melhor complacência, e seguindo os preceitos da fisiologia respiratória, a fim de melhorar os desfechos desses doentes.

4. JUSTIFICATIVA

Estudaram-se as populações de pacientes em VM com DPOC ou SRAG por COVID-19. Os artigos tiveram que ser adaptados devido à legislação local que regia o impedimento de coleta de dados de pacientes não COVID durante a pandemia de COVID-19 de 2020 a 2022. Considerou-se este momento da pandemia e a existência de uma população com uma nova e grave pneumopatia de fisiopatologia até então pouco compreendida e com desfechos clínicos desfavoráveis. Sendo assim, propusemos a adaptação do estudo com a inclusão de pacientes com SRAG por COVID-19, considerando a fisiologia respiratória para aplicar a titulação de PEEP no manejo ventilatório desses pacientes.

Em pacientes com SRAG por infecção por COVID-19 é de grande relevância compreender, comparar e avaliar as melhores estratégias ventilatórias para ajustes mais adequados a essa população. A possibilidade de individualizar uma VM protetora e evitar efeitos deletérios de uma PEEP não adequada para as demandas respiratórias dos pacientes são cruciais para provavelmente melhorar os desfechos em pacientes graves com SRAG por infecção por COVID-19.

O estudo de pacientes com DPOC, por sua vez, envolveu o processo de desmame da VM que é muitas vezes desafiador para o intensivista, já que esse processo é mais difícil, prolongado e tem maiores taxas de insucesso do que em populações gerais. Considerando ainda que a falha no desmame pode ser multifatorial e, até o momento, não há uma ferramenta isolada e com boa acurácia para predizê-la, o estudo da fisiologia respiratória do paciente com DPOC durante as fases do desmame pode auxiliar na compreensão e identificação de mecanismos envolvidos na falha e encorajar estudos clínicos que interfiram nesses mecanismos. Além disso, a avaliação mais adequada e confiável pode ajudar na implementação de medidas mais personalizadas e, assim, na recuperação da descompensação da DPOC. Nesse contexto, o uso de métodos de imagem dinâmicos, à beira do leito e minimamente invasivos, como TIE e CE são ferramentas promissoras. Estudos subsequentes com esta população são

essenciais para compreender o real papel na avaliação e manejo da descompensação desses pacientes durante a internação na UTI.

Em ambos os cenários de pacientes criticamente enfermos (com DPOC ou com SRAG por COVID-19), embora sejam consideradas patologias graves cursando com IRpA e necessidade de VM, constituem doenças muito distintas e com mecanismos fisiopatológicos próprios. Assim sendo, necessitam ser estudadas de forma individualizada para a melhor com a aplicação da fisiologia respiratória nesses cenários distintos para a melhor compreensão desses mecanismos, a fim de que hipóteses possam ser geradas e testadas em estudos clínicos maiores.

Então, em ambos os casos, há necessidade de entendimento melhor da sua avaliação (tanto para o desmame quanto para a titulação de PEEP). Portanto, além dos métodos habitualmente utilizados, novas ferramentas são necessárias para identificar e melhor compreender a fisiopatologia envolvida, como TIE, CE e outros parâmetros ventilatórios não usuais.

Logo, justificam-se esses trabalhos a partir da importância clínica e epidemiológica da COVID-19 e do significativo impacto clínico e maior morbimortalidade que as elevadas taxas de falha no desmame de pacientes com DPOC ocasionam.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

-Descrever os mecanismos implicados na falha de desmame dos pacientes com DPOC e da escolha da melhor PEEP em pacientes com SRAG por COVID-19

5.2 Objetivos secundários

-Descrever as fases do desmame da VM em pacientes com DPOC que tiveram falha no desmame em relação aos que tiveram sucesso, através da TIE, do CE e de parâmetros clínicos

-Descrever a ventilação pulmonar total e em cada quadrante pulmonar, assim como o volume de *pendelluft* e o índice de assincronia através da TIE, nos grupos sucesso e falha do desmame da VM em pacientes com DPOC

- Avaliar o esforço respiratório através da quantificação da P0.1 aferida através da VM e do comportamento das pressões aferidas pelo CE e compará-las entre os grupos falha e sucesso, durante as fases do desmame da VM em pacientes com DPOC.

- Avaliar se a PEEP escolhida através do método de titulação pela melhor complacência (*driving pressure*) apresenta correlação com os valores de PEEP usados pelas tabelas de PEEP/FiO₂ nos pacientes intubados com SRAG por COVID-19

6. REFERÊNCIAS

1. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Physiological and Pathophysiological Consequences of Mechanical Ventilation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022 Jun;43(3):321-334
2. Tobin MJ, Jubran A. Weaning from mechanical ventilation, In: *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*, Jubran A, Tobin MJ (Eds), McGraw Hill, New York 2012, p,1340
3. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, e cols. WIND (Weaning according to a New Definition) Study Group and the REVA (Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle)Network. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 195(6):772-783
4. Wang G, Zhang L, Li B, Niu B, Jiang J, Li D e cols. “The Application of Electrical Impedance Tomography During the Ventilator Weaning Process.” *Int J Gen Med.* 2021 14:6875-6883
5. Mauri T, Eronia N, Abbruzzese C, Marcolin R, Coppadoro A, Savino S e cols.. “What’s New in Electrical Impedance Tomography.” *Intensive Care Med.* 2019 45 (5): 674–77
6. Rauseo M, Spinelli E, Sella N, Slobod D, Spadaro S, Longhini F, Giarratano A, Gilda C, Mauri T, Navalesi P; SIAARTI Study Group. Expert opinion document: "Electrical impedance tomography: applications from the intensive care unit and beyond". *J Anesth Analg Crit Care.* 2022 21;2(1):28
7. Bickenbach J, Czaplik M, Polier M, Marx G, Marx N, Dreher M. Electrical impedance tomography for predicting failure of spontaneous breathing trials in patients with prolonged weaning. *Crit Care.* 2017;21(1):177
8. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M et al. The “baby lung” became an adult. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):663-673.
9. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329–2330

10. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747–755
11. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, et al. A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-Protective Ventilation. *Crit Care Med* 2017; 45:843–850
12. Barbas CSV, Palazzo RF. Should we titrate mechanical ventilation based on driving pressure?-yes. *Ann Transl Med* 2018;6:393
13. Sahetya SK, Hager DN, Stephens RS, et al PEEP Titration to Minimize Driving Pressure in Subjects With ARDS: A Prospective Physiological Study. *Respir Care* 2020; 65:583–589
14. Guérin C, Papazian L, Reignier J, et al (2016) Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care* 20:384
15. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327–336
16. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45
17. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al; 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; 342:1301–1308
18. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al (2007) ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 176:761–76

19. Gattinoni L, Marini JJ. In search of the Holy Grail: identifying the best PEEP in ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2022 Jun;48(6):728-731
20. Pelosi P, Ball L, Barbas CSV, et al. Personalized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. 2021; *Crit Care* 25:250
21. Rezoagli E, Bellani G. How I set up positive end-expiratory pressure: evidence- and physiology-based! *Crit Care* 2019; 23:1–3
22. Heunks L, Piquilloud L, Demoule A) How we approach titrating PEEP in patients with acute hypoxemic failure. *Crit Care* 2023;27:1–5
23. Pintado M-C, de Pablo R, Trascasa M, et al (2013) Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. *Respir Care* 58:1416–1423
24. Li Y, Zhang Q, Liu N, Tan XY, Yue H, Fang MX. The effect of driving pressure-guided ventilation strategy on the patients with mechanical ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Aug;26(16):5835-5843
25. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G, Brower RG, Slutsky AS, Amato MPB. Effect of Lowering Vt on Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome Varies with Respiratory System Elastance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(11):1378-1385
26. Provost KA, El-Solh AA. Complications associated with mechanical ventilation. In: Tobin MJ, ed. *Principles and practice of mechanical ventilation*, 3rd edn. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2012: 973–94
27. Mirabile VS, Shebl E, Sankari A, et al. Acute Respiratory Failure. [Updated June 11, 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526127>
28. Roussos C, Koutsoukou. Acute Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl.* 2003;47:3s-14s.

29. Franco L. Mechanical Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Tobin MT, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*: McGraw-Hill; 2013. p. 741-59.
30. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(9):1382-1400
31. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300239
32. Gadre SK, Duggal A, Mireles-Cabodevila E, Krishnan S, Wang XF, Zell K, et al. Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Medicine*. 2018;97(17):e0487.
33. Alaithan AM, Memon JI, Rehmani RS, Qureshi AA, Salam A. Chronic obstructive pulmonary disease: hospital and intensive care unit outcomes in the Kingdom of Saudi Arabia. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012;7:819-23.
34. Raurich JM, Perez J, Ibanez J, Roig S, Batle S. In-hospital and 2-year survival of patients treated with mechanical ventilation for acute exacerbation of COPD. *Archivos de bronconeumologia*. 2004;40(7):295-300.
35. Burns KEA, Rizvi L, Cook DJ, et al. Ventilator weaning and discontinuation practices for critically ill patients. *JAMA* 2021; 325: 1173–84
36. Heunks L, Bellani G, Pham T, Brochard L, Laffey JG. The worldwide assessment of separation of patients from ventilatory assistance (WEAN SAFE) ERS Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802228
37. Herridge MS, Chu LM, Matte A, et al. The RECOVER program: disability risk groups and 1-year outcome after 7 or more days of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 831–44
38. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2022;399(10342):2227-42.

39. Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, Gharib SA, Loehr LR, Marcianti KD, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. *Nature genetics*. 2010;42(1):45-52.
40. Hobbs BD, de Jong K, Lamontagne M, Bosse Y, Shrine N, Artigas MS, et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nature genetics*. 2017;49(3):426-32.
41. Bártholo TP CC. Fenótipos da DPOC: há interesse prático nesta avaliação? *Pulmão RJ*. 2017;26(1):23-8.
42. Marini JJ. Dynamic Hyperinflation and Auto-Positive End-Expiratory Pressure, Lessons Learned over 30 Years, *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, Vol 184, pp 756–762
43. Heunks LM, van der Hoeven JG. Clinical review: the ABC of weaning failure--a structuredV approach. *Crit Care*. 2010;14(6):245.
44. Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M, Domínguez-Cherit G. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med*. 2013 14;368(11):106
45. Bastos GAN, Azambuja AZ, Polanczyk CA, Graf DD, Zorzo IW, Maccari JG, et al. Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with COVID-19 hospitalized in Southern Brazil. *Rev Bras Ter Int* 2021; 32, 487-492.
46. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
47. 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*. 2020;213(2):54-56.e1.
48. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):933-936.

49. Wawrzeniak IC, Moura KBA, Pacheco E. How medical conditions affect the weaning of mechanical ventilation. *IntechOpen*. 2022, 7. DOI: 10.5772/intechopen.100332
50. Grassi L, Kacmarek R, Berra L. Ventilatory Mechanics in the Patient with Obesity. *Anesthesiology*. 2020;132(5):1246-1256.
51. Obi ON, Mazer M, Bangley C, Kassabo Z, Saadah K, Trainor W, et al. Obesity and Weaning from Mechanical Ventilation-An Exploratory Study. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2018;12:1179548418801004.
52. Teggia Droghi M, De Santis Santiago RR, Pinciroli R, Marrazzo F, Bittner EA, Amato MBP, et al. High Positive End-Expiratory Pressure Allows Extubation of an Obese Patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(4):524-525.
53. De Jong A, Cossic J, Verzilli D, et al (2018) Impact of the driving pressure on mortality in obese and non-obese ARDS patients: a retrospective study of 362 cases. *Intensive Care Med* 44:1106–1114
54. Fumagalli J, Santiago RRS, Teggia Droghi M, et al (2019) Lung Recruitment in Obese Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology* 130:791–803
55. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):458-486
56. Gertler R. Respiratory Mechanics. *Anesthesiol Clin*. 2021 Sep;39(3):415-440
57. Chiu LC, Hu HC, Hung CY, Chang CH, Tsai FC, Yang CT, et al. Dynamic driving pressure associated mortality in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):12.
58. Douville NJ, McMurry TL, Ma JZ, Naik BI, Mathis MR, Colquhoun D, et al; Multicenter Perioperative Outcomes Group (MPOG) Perioperative Clinical Research Committee. Airway driving pressure is associated with postoperative pulmonary complications after major abdominal surgery: a multicentre retrospective observational cohort study. *BJA Open*. 2022;4:100099.

59. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med.* 2017;5(14):286
60. Van Meenen DMP, Serpa Neto A, Paulus F, Merkies C, Schouten LR, Bos LD, Horn J, Jet al; MARS Consortium. The predictive validity for mortality of the driving pressure and the mechanical power of ventilation. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(Suppl 1):60
61. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):905-913
62. Castro D, Patil SM, Zubair M, Keenaghan M. Arterial Blood Gas. 2024 Jan 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30725604. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439781/>
63. Georgopoulos D, Giannouli E, Patakas D. Effects of extrinsic positive end-expiratory pressure on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med.* 1993;19(4):197-203.
- 64 . Petrof BJ, Legare M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(2):281-9.
65. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, Pesce C, Brienza N, Ippolito EL, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(1):5-13.
66. Junhasavasdikul D, Talias I, Grieco DL, Chen L, Gutierrez CM, Piraino T, Brochard L. Expiratory Flow Limitation During Mechanical Ventilation. *Chest.* 2018 Oct;154(4):948-962.

67. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646–65568.

68. Sahetya SK, Hager DN, Stephens RS, et al. PEEP Titration to Minimize Driving Pressure in Subjects With ARDS: A Prospective Physiological Study. *Respir Care* 2020;65:583–589

69. Franchineau G, Bréchet N, Lebreton G, et al. Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Setting Positive End-Expiratory Pressure for Extracorporeal Membrane Oxygenation-treated Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:447–457

70. Pavlovsky B, Desprez C, Richard J-C, et al. Bedside personalized methods based on electrical impedance tomography or respiratory mechanics to set PEEP in ARDS and recruitment-to-inflation ratio: a physiologic study. *Ann Intensive Care* 2024;14:1

71. Jonkman AH, Alcalá GC, Pavlovsky B, et al (2023) Lung Recruitment Assessed by Electrical Impedance Tomography (RECRUIT): A Multicenter Study of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 208:25–38

72. Chow JWY, Al-Bassam W, Yanase F, O'Brien Z, Bassam A, Hadzakis S, et al; Pressure Support Ventilation Study Group Investigators. P0.1 During Pressure Support Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 22.

73. Nemer SN, Barbas CSV. Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *J Bras Pneumol* . Sep-Oct 2011;37(5):669-79.

74 Lu Q, Constatin JM, Nieszkowska A, Elman M, Vieira SRR, Rouby JJ. Measurement of alveolar derecruitment in patients with acute lung injury: computerized tomography versus pressure-volume curve. *Critical Care* 2006; 10:R95.

75. Vieira SRR, Nieszkowska A, Lu Q, Elman M, Sartorius A, Rouby JJ. Low spatial resolution computed tomography underestimates lung overinflation resulting from positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 741-749

76. JJ, Rouby ; Q, Lu ; Vieira, SRR . Pressure-volume curves and lung computed tomography in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl.* 2003; 22:27s-36s
77. Puybasset L; Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ, ARDS, et al . A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1644-1655.
78. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramez MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(7):791-800.
79. Kobylanskii 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;35:33-50
80. Frerichs I, Amato MB, 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.* 2017;72(1):83-93.
81. Adler A, Amato MB, Arnold JH, Bayford R, Bodenstein M, Bohm SH, et al. Whither lung EIT: where are we, where do we want to go and what do we need to get there? *Physiol Meas.* 2012;33(5):679-94.
82. Rosa RR, William R, Madeira L, Ascoli AM, Dexheimer Neto FL, Maccari JG, et al. Use of thoracic electrical impedance tomography as an auxiliary tool for alveolar recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: case report and brief literature review. *Rev Bras Ter Int.* 2015; 27:406-411
83. Bickenbach J, Czaplik M, Polier M, Marx G, Marx N, Dreher M. Electrical impedance tomography for predicting failure of spontaneous breathing trials in patients with prolonged weaning. *Critical Care.* 2017;21(1):177

84. Zhao Z, Peng SY, Chang MY, Hsu YL, Frerichs I, Chang HT, et al. Spontaneous breathing trials after prolonged mechanical ventilation monitored by electrical impedance tomography: an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61(9):1166-75.
85. Lima JNG, Fontes MS, Szmuszkowicz T, Isola AM, Maciel AT. Electrical impedance tomography monitoring during spontaneous breathing trial: Physiological description and potential clinical utility. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(8):1019-27.
86. Longhini F, Maugeri J, Andreoni C, Ronco C, Bruni A, Garofalo E, et al. Electrical impedance tomography during spontaneous breathing trials and after extubation in critically ill patients at high risk for extubation failure: a multicenter observational study. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):88.
87. Wawrzeniak IC, Victorino JA, Vieira SRR, Amato M.. Use of electrical impedance tomography in the evaluation of the spontaneous ventilation during the weaning of mechanical ventilation in patients with ARDS: pilot study. In: American Thoracic Society Congress, 2018, San Diego. *Am J Resp Crit care Med*, 2018; 197: A5151.
88. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (01) 8-13
89. Doorduyn J, Roesthuis LH, Jansen D, van der Hoeven JG, van Hees HWH, Heunks LMA. Respiratory Muscle Effort during Expiration in Successful and Failed Weaning from Mechanical Ventilation. *Anesthesiology*. 2018;129(3):490-501
90. Uğur Özdemir, Gül Gürsel, Antonio M. Esquinas; Respiratory Muscle Effort during Weaning: Comment. *Anesthesiology* 2019; 130:856–857
91. Bureau C, Van Hollebeke M, Dres M. Managing respiratory muscle weakness during weaning from invasive ventilation. *Eur Respir Rev*. 2023 5;32(168):220205
92. Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, Ritz R, Malhotra A, Lisbon A, Loring SH. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1389-94

93. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, Pet al; PLUG Working Group (Acute Respiratory Failure Section of the European Society of Intensive Care Medicine). The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):520-31
94. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1360-73.
95. Marini JJ, Hotchkiss JR, Broccard AF. Bench-to-bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Critical Care.* 2003;7(6):435-44.
96. Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(7):767- 74.
97. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al; EU-VAP/CAP Study Group. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2360-8.
98. Haribhai S, Mahboobi SK. Ventilator Complications. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 32809370. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809370/>
99. Salluh JIF, Souza-Dantas VC, Martin-Loeches I, Lisboa TC, Rabello LSCF, Nseir S, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis: an update. *Rev Bras Ter Int.* 2019 Oct-Dec;31(4):541-547
100. Rello J, Ramírez-Estrada S, Romero A, Arvaniti K, Koulenti D, Nseir S, et al; EUVAE Study Group. Factors associated with ventilator-associated events: an international multicenter prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(9):1693-1699
101. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2233-9.

102. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1515-22.
103. Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M. Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112(6):1592-9.
104. Sadek SH E-kM, Abdulmoez MS, El-Morshedy RM. Patient-ventilator asynchrony as a predictor of weaning failure in mechanically ventilated COPD patients. *Egypt J Bronchol.* 2021;15(1):30.
105. Thille AW, Cabello B, Galia F, Lyazidi A, Brochard L. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1477-86.
106. Kuo NY, Tu ML, Hung TY, Liu SF, Chung YH, Lin MC, et al. A randomized clinical trial of neurally adjusted ventilatory assist versus conventional weaning mode in patients with COPD and prolonged mechanical ventilation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:945-51.
107. Patthum A, Peters M, Lockwood C. Effectiveness and safety of Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) mechanical ventilation compared to standard conventional mechanical ventilation in optimizing patient-ventilator synchrony in critically ill patients: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2015;13(3):31-46.
108. Matic I, Danic D, Majeric-Kogler V, Jurjevic M, Mirkovic I, Mrzljak Vucinic N. Chronic obstructive pulmonary disease and weaning of difficult-to-wean patients from mechanical ventilation: randomized prospective study. *Croat Med J.* 2007;48(1):51-8.
109. Fabry B, Guttman J, Eberhard L, Bauer T, Haberthur C, Wolff G. An analysis of desynchronization between the spontaneously breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support. *Chest.* 1995;107(5):1387-94.
110. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 1):1115-23.

111. Vaporidi K, Babalis D, Chytas A, Lilitis E, Kondili E, Amargianitakis V, et al. Clusters of ineffective efforts during mechanical ventilation: impact on outcome. *Intensive Care Med.* 2017;43(2):184-91.
112. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, Hess D, Hubmayer RD, Scheinhorn DJ; American College of Chest Physicians; American Association for Respiratory Care; American College of Critical Care Medicine. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest.* 2001;120(6 Suppl):375S-95S
113. Frutos-Vivar F e Esteban A. “Our Paper 20 Years Later: How Has Withdrawal from Mechanical Ventilation Changed?” *Intensive Care Med.* 2014; 40 (10): 1449–59
114. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W, et al. “Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults.” *Am J Respir Crit Care Med*,2017, 195 (1): 115–19.
115. Pham TM, Brochard LJ and Slutsky AS. “Mechanical Ventilation: State of the Art.” *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic.* 2017 92 (9): 1382–1400
116. Penuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguia C, e cols. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(4):430-7.
117. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdu I, e cols.. Spanish Lung Failure Collaborative Group. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995;332:345–350.
118. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2011; 39: 2612–18

119. Pham T, Heunks L, Bellani G et al (2023) Weaning from mechanical ventilation in intensive care units across 50 countries (WEAN SAFE): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(5):465-476.

7. RESULTADOS

7.1 ARTIGO 1

Uso da Tomografia de Impedância Elétrica e do Cateter Esofágico na Avaliação dos Mecanismos de Falha do Desmame da Ventilação Mecânica de pacientes com DPOC

Karolinny Borinelli de Aquino Moura^{1,2}

Rennan Almir Bertoldi¹

Iuri Christmann Wawrzeniak²

Fernanda Balzan³

Mariana Berger do Rosário²

Eder Chaves Pacheco⁴

Marcelo Britto Passos Amato⁴

Josué Almeida Victorino^{2,5}

Silvia Regina Rios Vieira^{1,6}

Marcio Manozzo Boniatti^{1,2}

Filiações:

¹Programa de Pós Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

²Unidade de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

³Serviço de Fisioterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

⁴Laboratório de Pneumologia LIM-09, Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

⁵Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

⁶Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Autor Correspondente:

Iuri Christmann Wawrzeniak

E-mail: iwawrzeniak@hcpa.edu.br

RESUMO

Introdução: A falha no desmame pode ser multifatorial e, até o momento, não há ferramentas com boa acurácia que identifiquem os pacientes que terão insucesso no desmame. O presente estudo propõe avaliar o comportamento de variáveis durante o desmame de pacientes com DPOC, através da comparação das variáveis clínicas, gasométricas, ventilatórias, além de tomografia por impedância elétrica (TIE), do cateter esofágico (CE) entre os grupos sucesso e falha do desmame.

Métodos: Estudo de coorte com DPOC que apresentaram critérios de melhora clínica e foram julgados pela equipe responsável como aptos para desmame da VM. Os dados gasométricos, ventilatórios, CE e TIE foram coletados nos seguintes momentos: basal (T0) e após 30 minutos (T1) e 2 horas (T2) de teste de respiração espontânea (TRE) em modo ventilatório de pressão de suporte (PSV).

Resultados: Dezoito TRE foram realizados no período de julho de 2019 a abril de 2023. A média de idade dos pacientes foi de 69 ± 8 anos, 62,5% do sexo feminino e com SAPS 3 médio de 77 ± 17 . Em 8 casos houve falha do desmame (44,4%). Não houve diferenças significativas de dados clínicos e gasométricos basais entre os grupos. Em contrapartida à inalterabilidade dos volumes correntes aferidos pelo ventilador mecânico, os dados do TIE evidenciaram que, em comparação ao grupo sucesso, o grupo falha apresentou uma maior ventilação pulmonar total, em regiões posteriores e nos quadrantes inferiores no T2. Detectou-se, ainda, uma interação entre a ventilação pulmonar na região posterior e total entre os grupos falha e sucesso, dentre os diferentes tempos do estudo ($p=0,02$ e $0,01$, respectivamente). O maior esforço respiratório também ocorreu, explicado pela tendência de valores mais extremos de picos de pressão inspiratória esofágicas ($P_{es,pi}$), já detectado no início do TRE (T1) e mantido no T2, além de *swings* de pressão esofágica ($\Delta P_{es,c}$) a cada ciclo no grupo falha. Foi encontrada uma interação entre o grupo de pacientes que falhou o desmame e aumento do

drive ventilatório (P0.1) no T1 e no T2, em comparação ao basal (T0), respectivamente $p=0,001$ e $p=0,0001$.

Conclusões: Este estudo reforça que parâmetros clínicos, gasométricos e ventilatórios atualmente utilizados são imprecisos em diferenciar a falha do sucesso do desmame de pacientes com DPOC. As alterações visualizadas através da TIE sugerem que ocorrem alterações precoces, como aumento excessivo da ventilação pulmonar (hiperinsuflação). O aumento do esforço ventilatório também foi evidenciado por uma tendência de maiores extremos de picos inspiratórios de pressão esofágica e de *swings*, além de maiores valores de P0.1 no grupo falha, demonstrando que as três ferramentas são potencialmente úteis na avaliação da falha do desmame. Apesar dos resultados preliminares, o uso do TIE e do CE podem ser úteis na avaliação e manejo do desmame de pacientes com DPOC.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Desmame do Respirador, Impedância Elétrica, Medidas de Volume Pulmonar, Ventilação Pulmonar

7.2 ARTIGO 2

Comparação do uso das tabelas de PEEP baseada na oxigenação com a titulação da PEEP pela Driving Pressure em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19

Karolinny Borinelli de Aquino de Moura^{1, 2}

Mariana Berger do Rosário^{1, 2}

Marcos Frata Rihl¹

Rennan Almir Bertoldi¹

Josué Almeida Victorino^{2,3}

Iuri Christmann Wawrzeniak^{1, 2}

Silvia Regina Rios Vieira¹

Márcio Manozzo Boniatti^{1, 2, 4}

Filiações:

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

³ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

⁴ Universidade La Salle, Canoas, Brasil

Autor Correspondente:

Iuri Christmann Wawrzeniak

E-mail: iwawrzeniak@hcpa.edu.br

RESUMO

Introdução: A titulação da Pressão Positiva ao Final da Expiração (PEEP) em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) por COVID-19 é um assunto em debate. Os *guidelines* recomendam o uso das tabelas da relação entre PEEP e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) [PEEP/FiO₂] para ajuste da PEEP. Este estudo avaliou a titulação decremental da PEEP baseada na *driving pressure* (ΔP) nesta população de pacientes comparado com os valores predeterminados de PEEP nas tabelas baseadas na oxigenação.

Métodos: Coorte de pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica, cuja PEEP foi titulada pela ΔP e comparada com três tabelas de PEEP/FiO₂ (ARDSnet, ALVEOLI e LOVs).

Resultados: O estudo incluiu 91 pacientes (141 titulações) com SDRA por COVID-19 e PaO₂/FiO₂ mediana 133 (97-170). A titulação de PEEP pela ΔP foi semelhante à tabela ARDSnet ($p = 0,83$) e diferente da tabela LOVs e ALVEOLI ($p < 0,001$). Este resultado foi semelhante nos subgrupos de pacientes com tromboembolismo pulmonar (TEP), ($n = 26$, $p = 1,0$) e naqueles com relação PaO₂/FiO₂ < 150 ($n = 50$, $p = 0,79$), mas diferiu no grupo de pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m² ($n = 73$, $p < 0,001$). A PEEP titulada pela ΔP apresentou uma correlação positiva moderada entre PEEP e IMC ($\rho = 0,5$, $p < 0,001$).

Conclusão: Os valores de PEEP obtidos pela titulação ΔP foram similares aos obtidos pela tabela da ARDSnet PEEP baixa em pacientes com SDRA e COVID-19, sendo ambas diferentes dos demais métodos avaliados (tabelas LOVs e ALVEOLI). Entretanto, no subgrupo de pacientes obesos, houve diferença significativa na PEEP encontrada pela titulação entre todos os métodos avaliados neste estudo, o que sugere que esta subpopulação deva ser mais bem estudada. Além disso, os resultados deste estudo são exploratórios e novas pesquisas são necessárias para avaliar o melhor método de titulação de PEEP.

Palavras-chave: COVID-19; Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; Ventilação Mecânica; Pressão Expiratória Final Positiva; Complacência pulmonar; *Driving pressure*

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da fisiologia respiratória e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, assim como a aplicação destes conhecimentos à beira do leito, pode auxiliar no entendimento dos mecanismos de falha do desmame da VM de pacientes com DPOC, assim como da titulação de PEEP em pacientes intubados com SRAG por COVID-19.

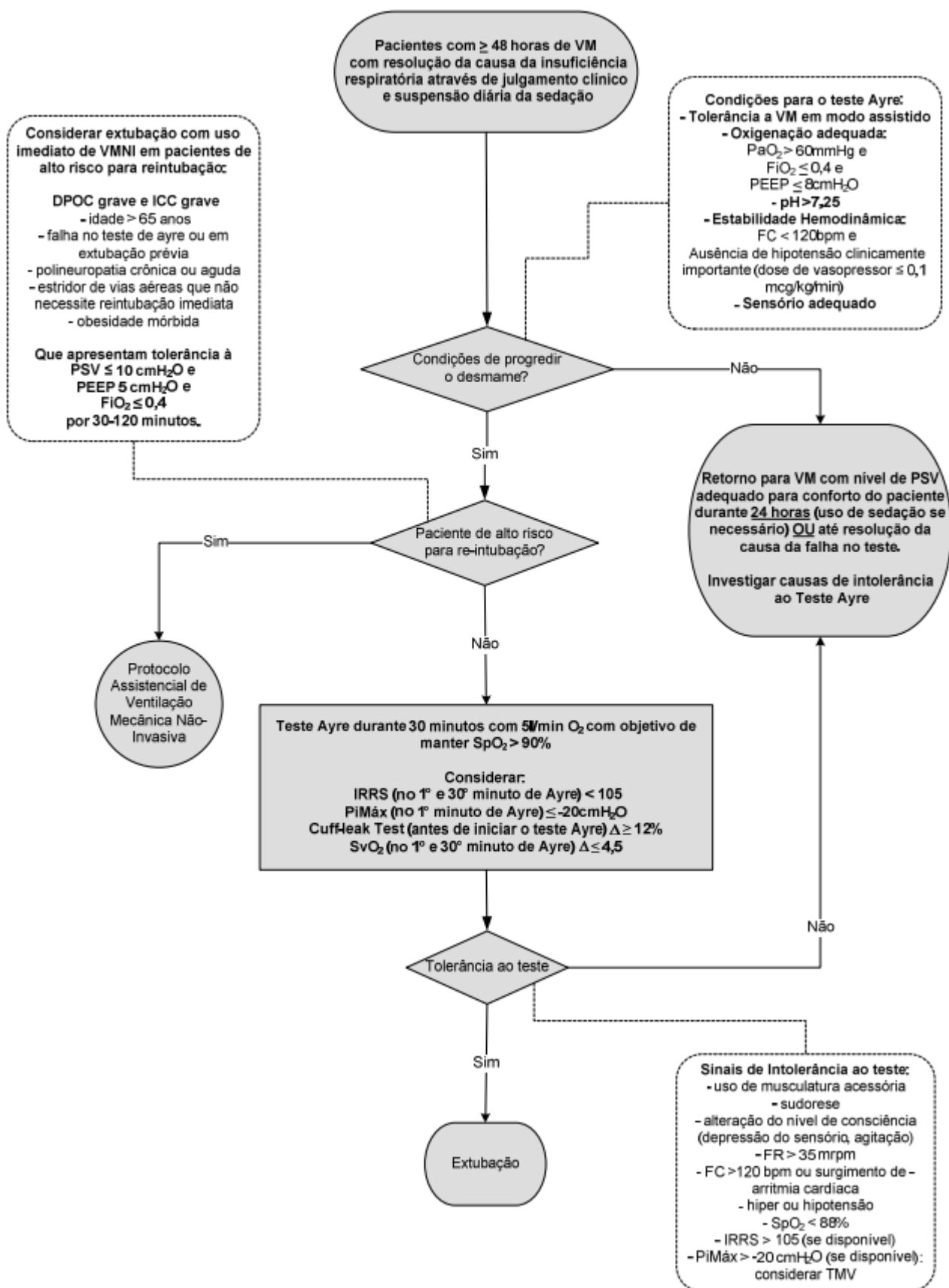
Os estudos desta tese de doutorado demonstraram novos achados promissores. As alterações pulmonares do grupo que falhou o desmame da VM encontradas no TIE (aumento excessivo da ventilação pulmonar - hiperinsuflação dinâmica), assim no CE (maiores *swings* de pressão esofágica) e também pelos maiores valores de $p_{0.1}$ (mais elevados), nos sugerem que esforço ventilatório e a hiperinsuflação dinâmica são mecanismos importantes na falha do desmame da VM de pacientes com DPOC. Esses resultados encorajam a realização de novos estudos multicêntricos e controlados para confirmar os resultados encontrados nessa amostra de pacientes, assim como novos outros estudos que avaliem o impacto da correção desses mecanismos (como aumento da PEEP total e outros manejos ventilatórios otimizados) na redução da falha do desmame. O emprego de TIE e CE nos pacientes mais graves ou com desmame difícil ou prolongado também parecem ser chaves na melhor compreensão dos mecanismos de falha, embora neste estudo essa população fosse de baixa representatividade. A identificação de regiões específicas de hiperinsuflação pulmonar e/ou *pendelluft* também poderiam auxiliar na melhor compreensão desses mecanismos. Outra perspectiva plausível é a formulação de um escore com o uso da TIE e do CE associado a outros dados clínicos para desmame em pacientes com DPOC baseado nos principais achados do estudo (aumento da ventilação pulmonar total e inferior, maiores valores de *swing* e de $p_{0.1}$) que poderiam identificar de forma mais precoce os pacientes que irão falhar no desmame da VM. O conhecimento dessas características antecipatórias de falha são muito pertinentes para a formulação de um plano terapêutico mais adequado e personalizado, reforçando conceitos de medicina de precisão que tem frisado a importância da individualização do tratamento de patologias específicas.

Os dados do estudo da titulação de PEEP nos pacientes com SDRA, por sua vez, também são muito promissores. Considerando a população geral internada em UTI por SRAG por COVID-19, a titulação de PEEP pela melhor complacência (ΔP) baseados nos conceitos fisiológicos é uma boa opção, tanto quanto àquela pela tabela ARDSnet. As tabelas ALVEOLI e LOVs, entretanto, apresentaram diferentes valores em relação à titulação baseada na fisiologia, destacando o papel da individualização dos tratamentos em pacientes com SRAG por COVID-19 e a consequente redução de danos da titulação supra ou infra fisiológica. A subpopulação de obesos, ainda, representa um desafio à parte e a melhor forma de titulação de PEEP ainda precisa ser melhor compreendida. Até o momento, a titulação de PEEP por ΔP parece ser uma opção razoável. Novos estudos envolvendo ferramentas como TIE e CE, além da fisiologia, são necessários, já que os resultados deste estudo evidenciaram que os métodos atualmente disponíveis na prática clínica para titulação de PEEP diferiram significativamente entre si, incluindo a própria tabela ARDSnet. Idealmente, novos estudos também devem considerar a fase da injúria pulmonar (mais aguda ou mais crônica) para testar a melhor abordagem ventilatória.

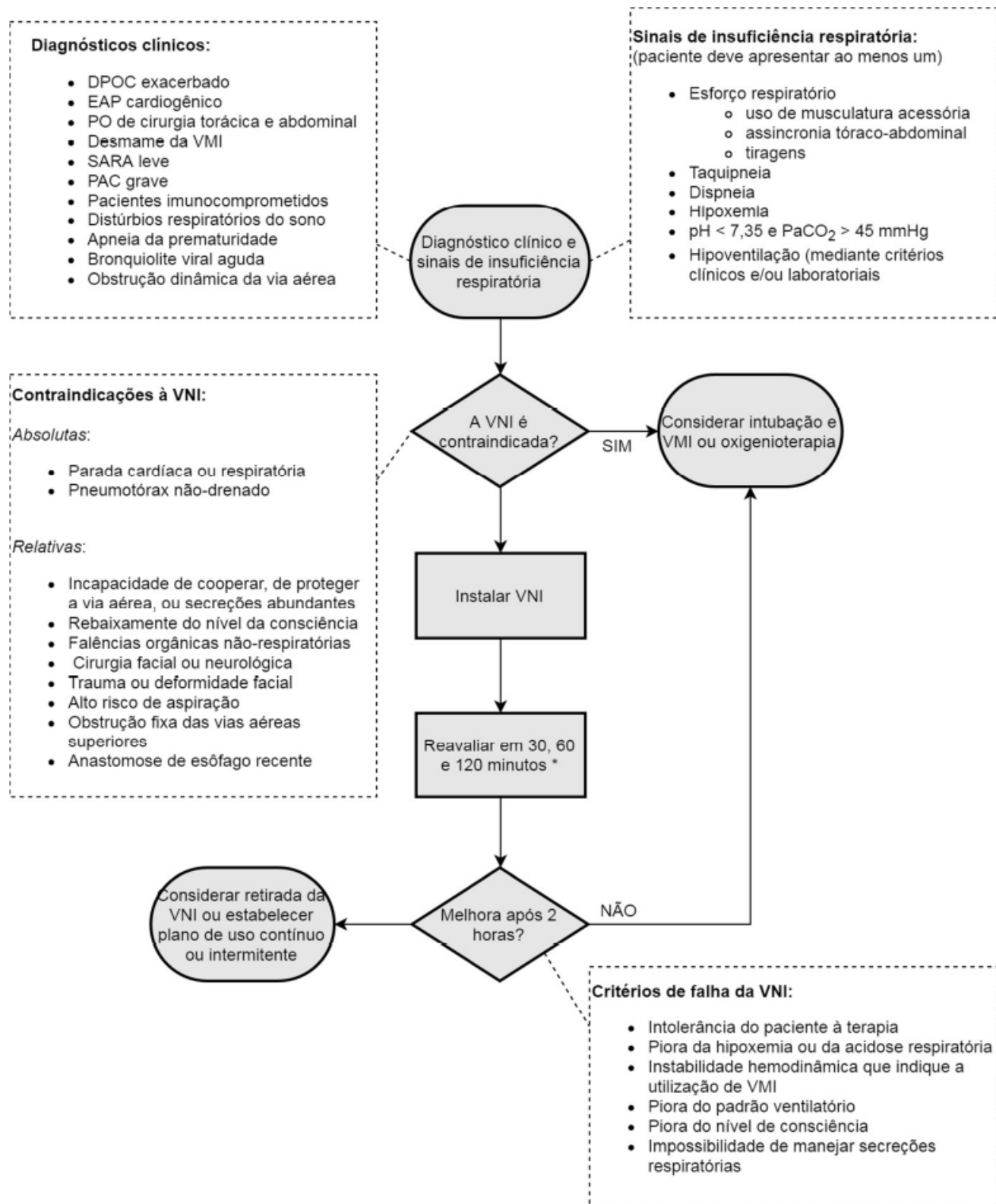
Em ambos os estudos desta tese, o estudo da fisiologia permite individualização das patologias com maior especificidade em futuras ações e encoraja a realização de novos de estudos clínicos que testem as hipóteses geradas a partir das pesquisas fisiológicas, a fim de que melhores desfechos clínicos dos pacientes sejam alcançados.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1: Fluxograma do protocolo assistencial de desmame da ventilação mecânica em adultos - HCPA



9.2 ANEXO 2: Fluxograma do protocolo assistencial de uso de VNI - HCPA



9.3 ANEXO 3: Protocolo Assistencial da Insuficiência Respiratória Aguda a COVID-19

HCPA - Serviço de Medicina Intensiva

Protocolo Assistencial da Insuficiência Respiratória Aguda na COVID-19

(Atualização 15 de maio de 2020)

1. Segurança da Equipe

É prioridade evitar o contágio da equipe assistencial. Por isso serão observadas precauções para aerossóis, e os procedimentos serão adaptados para minimizar a dispersão viral durante o atendimento.

2. Oxigênio Suplementar

Oxigenioterapia está indicada se a saturação de oxigênio (SpO_2) for menor que 92%. Hiperóxia tem sido associada a piores desfechos¹⁻³

O objetivo é se obter SpO_2 92-94%.

Considerando que altos fluxos de O_2 podem contribuir para dispersão de gotículas, é recomendável a opção de cateter nasal até 4 L/min ou máscara de Hudson.

3. VNI e HFNC

Visto que Ventilação Não-Invasiva (VNI) tem benefício comprovado (em evitar intubações e reduzir mortalidade) em pacientes com Edema Pulmonar Cardiogênico⁴⁻⁷ e DPOC exacerbada hipercápnica⁸, consideramos adequado seu emprego em pacientes com essas condições que porventura tenham Covid-19 sobreposta.

A utilização de VNI em pacientes com SARA grave ($PaO_2/FiO_2 < 150$) tem sido associada a maior mortalidade⁹, e não deve ser empregada nesses pacientes. Por outro lado, em pacientes com hipoxemia moderada ($PaO_2/FiO_2 > 200$), sem contraindicações, com baixo trabalho ventilatório, o uso cauteloso de VNI ou HFNC tem o potencial de evitar intubação e os riscos da VM invasiva.^{10,11} A execução de VNI no CTI HCPA será individualizada, com abordagem multiprofissional. A montagem do equipamento seguirá as precauções definidas em conjunto com a CCIH para reduzir a exposição da equipe a aerossóis^{12,13}. Mais detalhes estão publicados no Arquivo "Boas Práticas de Fisioterapia de Pacientes com Covid-19 - VMNI", disponível no Drive Covid-19.

É importante a monitorização atenta para identificar sinais de falha na VNI precocemente: não-melhora da hipoxemia e progressão do esforço ventilatório em 30 a 60 min devem indicar Intubação.

4. Intubação

Procedimento de alto risco de contaminação: deve ser realizado da maneira mais eficiente possível para reduzir o tempo de exposição.

a. Indicação:

- i. $SpO_2 < 90\%$ apesar de O_2 suplementar
- ii. Aumento do esforço ventilatório- FR > 24 rpm; FC > 125 bpm
- iii. Instabilidade hemodinâmica
- iv. Diminuição do nível de consciência

b. Equipe: todos devem estar com EPI para bloqueio de aerossol: i. médico executor: capacitado para minimizar tentativas e tempo de procedimento ii. médico auxiliar

iii. enfermeiro/a: responsável por conferir acessos, equipamentos e conexões iv. técnico de enfermagem: responsável pelo auxílio com medicamentos e infusões. v. fora do box: técnico de enfermagem circulante (EPI gotículas) c. Equipamento:

i. Caixa de Intubação - Checklist IOT dentro da caixa

ii. Material de via aérea avançada, incluindo bougie e kit cricotireoidostomia iii. Videolaringoscópio é recomendado - se disponível

iv. Barreiras para dispersão de gotículas

1. pinça forte para oclusão do tubo endotraqueal

2. conexões testadas para vazamentos (considerar reforço com fita adesiva) e só após ligar o ventilador

3. se possível , deve-se evitar uso de Bolsa-Válvula-Máscara ("ambu") pelo aumento de dispersão. Se for inevitável, deve ser utilizado filtro biológico antes da válvula e aplicar pressão cuidadosamente.

v. Capnógrafo para confirmação do posicionamento do tubo sem ausculta torácica. d. Pré-Oxigenação: oxigênio suplementar conforme item 2.

e. Sequência rápida de Intubação (Ver Protocolo específico)

É o standard em via aérea não complicada. Reduz o tempo de hipoxemia e o número de tentativas.

i. pré-medicação

Fentanil 3 µg/kg (ou Lidocaína 1,5 mg/kg)

ii. relaxamento muscular:

Succinilcolina 1,5 mg/kg ou Rocurônio 1,2 mg/kg

iii. hipnótico:

Midazolam 0,1 mg/kg ou Cetamina 1-2 mg/kg ou Propofol 1,5 - 3 mg/Kg A administração do relaxante muscular imediatamente seguido do hipnótico pode reduzir o tempo do procedimento.

f. Conexão com a Ventilador pós-Intubação

i. Manter a pinça fechada

ii. Conectar o ventilador ainda "em espera"

iii. Iniciar ventilação após verificação de todas as conexões

iv. Retirar a pinça

5. Ventilação Mecânica Invasiva com estratégia protetora¹⁴⁻¹⁶. Pacientes com SARS por COVID-19 têm demonstrado um comportamento diferente dos pacientes usuais com SARA, com dois padrões reconhecidos: a. Complacência pulmonar preservada: Hipoxemia relacionada à vasoconstrição hipóxica. PEEP elevada e posição prona têm pouco benefício por haver poucas áreas colapsadas e recrutáveis.

b. Complacência pulmonar reduzida (driving pressure (DP) elevada): sugere combinação de mecanismos: lesão pulmonar por P-SILI (patient self-inflicted lung injury)¹⁷⁻¹⁹ e ventilação não-protetora em VNI ou "high-flow nasal cannula" prévia ou sobreposição de pneumonia bacteriana. Pode ter melhor resposta a PEEP e posição prona.

Estratégia Protetora:

a. Volume corrente (Vc) 6 a 8 mL/kg (peso predito pela altura)

i. Ajuste para se obter a menor driving pressure possível (<15 cmH₂O) e a pressão platô

<30 cmH₂O;

ii. hipercapnia permissiva: ajuste FR para manter pH>7,20 e PCO₂ <80; iii. atenção para esforço do paciente e assincronias (fluxo insuficiente, duplo-disparo);

b. FiO₂ suficiente para SpO₂ entre 92-94% : Ajustes iniciais rápidos (30 a 120 s) baseados na oximetria.

Evitar a Hipoxemia e a Hiperóxia¹⁻³

c. FR ≥ 25 mpm

d. PEEP inicial: 8 cmH₂O

e. Medida da fração de shunt para apoio na decisão de oxigenação . A relação etCO₂ /PaCO₂ quando possível pode ser realizada a beira do leito. Uma razão <1 sugere shunt elevado e presença de espaço morto.

f. Avaliação da Complacência: de acordo com a complacência têm-se observado duas apresentações da síndrome²⁰ :

i. Complacência normal (≥40): Fenótipo "L" (low elastance, low VA/Q ratio, low lung weight, low recruitability): hipoxemia dependente de mecanismo de vasoconstrição pulmonar - comportamento diferente da SARA - tem pouco benefício de PEEP mais alta, mas pode se beneficiar de Posição Prona ou NO por mecanismo perfusional.

ii. Complacência reduzida (<40): Fenótipo "H"(high elastance, high VA/Q ratio, high lung weight, high recruitability): comportamento semelhante a SARA, com provável benefício de PEEPs mais altas e Posição Prona.

g. Ajuste de PEEP:

Deve-se evitar hiperdistensão alveolar. Não parece haver benefício para manobras de recrutamento com altas pressões em pacientes com SARA²¹. Portanto sugere-se titulação da PEEP baseada em:

i. Imagem (Tomografia computadorizada ou Tomografia de impedância elétrica), se disponível, para encontrar o ponto de menor colapsibilidade e hiperdistensão pulmonar.

ii. Titulação Decremental conforme relação PEEP x Driving Pressure (complacência)
Manobra de Titulação decremental:

a. Preliminar:

i. Monitorização: PAM invasiva; oximetria de pulso; GA pré-procedimento ii. Estabilização hemodinâmica (volemia e titulação vasopressor) iii. Sedação e BNM adequados

iv. Verificação de vazamentos no circuito ou secreções na via aérea. v. FiO₂ 1,0

b. Ventilação:

i. Modo Volume-controlado: Vc 6 mL/kg peso predito

ii. Fluxo 50-60 L/min constante;

iii. Pausa inspiratória 0,5-1s;

iv. Freqüência respiratória 12-14 rpm

c. Titulação:

i. Iniciar com PEEP 18 cmH₂O por aproximadamente 10 ciclos e calcular DP

ii. Realizar decrementos de 2 cmH₂O, registrando a DP para cada PEEP; iii. Diminuir progressivamente a PEEP até 6 cmH₂O ou valor em que a DP aumente de forma evidente

iv. Ajustar a PEEP no nível "ideal": melhor DP (melhor complacência).

v. Controle gasométrico em 30 min.

Quando houver 2 ou mais níveis de PEEP com a mesma DP, sugere-se escolher o valor

mais alto. Pacientes com pneumonia bacteriana sobreposta ou obesidade importante podem necessitar de PEEP mais alta.

Se houver piora hemodinâmica com a elevação da PEEP, recomenda-se ecocardiograma para avaliação do VD.

6. Bloqueio Neuromuscular contínuo:

Indicações:

i. assincronia persistente em ventilação protetora sob sedação adequada; ii. complacência comprometida (DP elevada mesmo com VC 4 mL/kg) iii. ventilação em posição prona
A indicação deve ser reavaliada após 48 horas ou melhora significativa da hipoxemia^{22,23}.

7. Posição Prona

Indicações:

i. $PaO_2/FiO_2 < 150$

ii. Complacência desfavorável em VM protetora (DP > 15 mesmo com VC < 6 mL/kg) iii. Disfunção Ventricular Direita

A execução seguirá o protocolo do Serviço e com membros da equipe treinados. 24 O tempo de posição prona sugerido é de 17-20 horas²⁵

8. Óxido Nítrico

Indicação: $PaO_2/FiO_2 < 100$ sem resposta a titulação PEEP e a Posição Prona.

9. Critérios para ECMO¹⁴

Em casos de hipoxemia, hipercapnia ou choque cardiogênico por Covid-19, deve-se discutir benefício e possibilidade de ECMO conforme protocolo do Hospital.

10. Estratégia de Terapia Fluido Restritiva²⁶

Deve-se evitar edema hidrostático sobreposto. Conforme estado hemodinâmico deve-se considerar as indicações de diurético e hemodiálise.

11. Desmame da VM

O desmame deve ser iniciado após melhora significativa de hipoxemia ($PaO_2/FiO_2 > 200$), com pausa do BNM e redução da sedação conforme o protocolo institucional. Nessa fase é necessário reconhecer e tratar aumento significativo do esforço ventilatório do paciente, drive ventilatório elevado, assincronias e prevenir P-SILI^{19,27,28}. O teste de ventilação espontânea deve ser realizado com paciente conectado na ventilação mecânica em modo de pressão de suporte (PSV). A VNI é uma opção no desmame após extubação para pacientes com DPOC, ICC e Obesos.

9.4 ANEXO 4: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies

STROBE Statement — checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	<p>(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract</p> <hr/> <p>(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found</p>
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	<p>(a) <i>Cohort study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up</p> <p><i>Case-control study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants</p> <hr/> <p>(b) <i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable

Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <hr/> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <hr/> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <hr/> <p>(d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i>—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i>—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy</p> <hr/> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p>

Results

Participants	1 3*	<p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <hr/> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <hr/> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p>
Descriptive data	1 4*	<p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p>

(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest

(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)

Outcome data	1 5*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures

Main results	1 6	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period

Other analyses	1 7	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
----------------	--------	--

Discussion

Key results	1 8	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	1 9	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	2 0	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	2 1	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding	2 2	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	--------	---

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.