

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA  
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD**

**ROBERTO RIBEIRO DA SILVA**

**IMPACTO DE UM NOVO PROTOCOLO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA NA  
MORTALIDADE E DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19.**

**RIO DE JANEIRO  
Agosto de 2023**

ROBERTO RIBEIRO DA SILVA

**IMPACTO DE UM NOVO PROTOCOLO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA NA MORTALIDADE E DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cardiologia, Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Ciências Cardiovasculares

Orientador: Prof. Dr. Michel Silva Reis

RIO DE JANEIRO  
Agosto de 2023

## RESUMO

Silva, Roberto Ribeiro da. **IMPACTO DE UM NOVO PROTOCOLO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA NA MORTALIDADE E DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19**. Rio de Janeiro, 2023. Tese (Doutorado em Ciências Cardiovasculares) – Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

**Introdução:** Coronavírus é uma família de vírus causadores de infecções respiratórias. Segundo a OMS, os diversos coronavírus que causam doenças em humanos podem ocasionar desde um simples resfriado até doenças respiratórias possivelmente fatais. Em dezembro de 2019 foi descoberto na China o SARS-CoV-2, causando uma pneumonia denominada de COVID-19, que gerou uma pandemia causadora de milhões de mortes. Pacientes acometidos pela COVID-19 apresentam quadro clínico variando desde infecções assintomáticas a quadros respiratórios muito graves, com insuficiência respiratória grave podendo necessitar, inclusive, de suporte ventilatório avançado. O desconforto respiratório observado nesses pacientes parece incluir uma importante injúria vascular que potencialmente exige uma abordagem de tratamento diferente daquela habitualmente aplicada para a SDRA. Os pacientes acometidos podem desenvolver diferentes padrões fenotípicos pulmonares que provavelmente requerem estratégias ventilatórias diferentes e inovadoras. O fator mais importante do gerenciamento da insuficiência respiratória é a ventilação mecânica, que objetiva minimizar a VILI, e pode necessitar de configurações e estratégias de gerenciamento individualizada e únicas para cada fenótipo. Considerando o exposto, parece plausível a elaboração um protocolo de ventilação mecânica que contemple a individualização de estratégias ventilatórias de acordo com o fenótipo apresentado por cada paciente. **Objetivos:** Avaliar a eficácia de um novo protocolo individualizado de ventilação mecânica invasiva (PIVM-COVID) para cada perfil fenotípico na mortalidade e desfechos clínicos de pacientes acometidos pela COVID-19. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, com amostra por conveniência, com uma coorte retrospectiva e prospectiva realizado em centro único. Foi elaborado um protocolo de ventilação mecânica invasiva, de acordo com as publicações mais recentes acerca da classificação do perfil fenotípico do paciente diagnosticado com COVID-19 na forma grave, relacionados à mecânica ventilatória. O protocolo foi aplicado nos pacientes adultos que estiveram sob suporte ventilatório invasivo. O estudo foi realizado nas unidades de terapia intensiva CTI A, CTI B e CTI C do Hospital Federal de Bonsucesso com pacientes com suspeita ou confirmação do diagnóstico de COVID-19. O estudo teve duração de 60 dias a contar da data de aprovação pelo CEP. Inicialmente foi identificado, diariamente, o perfil fenotípico de todos os pacientes ventilados mecanicamente, através da complacência estática do sistema respiratório (Csr), sendo classificados em: Perfil 1 – Csr > 45mL/cmH<sub>2</sub>O; Perfil 2 – Csr < 45mL/cmH<sub>2</sub>O e > 35mL/cmH<sub>2</sub>O; Perfil 3 – Csr < 35mL/cmH<sub>2</sub>O. Desta forma foi possível determinar a ocorrência de transição dos perfis fenotípicos no mesmo paciente. Durante todas as etapas do protocolo, foram identificados quaisquer eventos adversos ocorridos, incluindo arritmias cardíacas e instabilidade hemodinâmica, durante a realização do novo protocolo de ventilação mecânica invasiva. Dados referentes a desfechos clínicos foram

planilhados e acompanhados diariamente para que fossem obtidos, ao final do estudo, as taxas de mortalidade hospitalar e tempo de internação em CTI, hospitalar e tempo em VMI. Além disso, foram também planilhados a evolução ventilatória diária dos pacientes para comparações de recrutabilidade pulmonar nas posições supino e prona. A análise estatística foi realizada no SigmaPlot (v.11.0). Todas as variáveis categóricas foram expressas em média  $\pm$  DP ou mediana (IQ 25% - 75%) de acordo com a natureza da distribuição dos dados. A taxa de mortalidade hospitalar, foi expressa em percentual em 60 dias. **Resultados:** Foi desenvolvido um novo protocolo de VMI que foi aplicado nos pacientes. O tempo de internação hospitalar no período PGVM teve mediana de 16,5 (9,5 – 39,2) dias, já no período PIVM-COVID esse tempo teve mediana de 18,5 (12,2 – 28,7) dias. Em relação ao tempo de internação no CTI a mediana de 12,0 (7,0 – 29,0) dias no período PGVM, contra 14,0 (8,2 – 25,0) dias no período PIVM-COVID. No tempo em VMI a que os pacientes ficaram submetidos, obtivemos mediana de 14,0 (6,2 – 23,7) dias no período PGVM, enquanto que observamos mediana de 10,5 (7,0 – 21,5) dias no período PIVM-COVID. A taxa de mortalidade dos pacientes submetidos ao PGVM foi de 65%, já nos submetidos ao PIVM-COVID foi de 42%. **Conclusão:** O novo PIVM-COVID desenvolvido reduziu a taxa de mortalidade dos pacientes em 23% e foi capaz de individualizar as estratégias ventilatórias, facilitando a assistência à beira do leito.

**Palavras-chave:** COVID-19, Coronavírus, SARS-CoV-2, Ventilação Mecânica, síndrome do desconforto respiratório agudo, pandemia por COVID-19

## ABSTRACT

Silva, Roberto Ribeiro da. **IMPACT OF A NEW INVASIVE MECHANICAL VENTILATION PROTOCOL ON MORTALITY AND CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS AFFECTED BY COVID-19.** Rio de Janeiro, 2023. Tese (Doutorado em Ciências Cardiovasculares) – Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

**Background:** Coronavirus is a family of viruses that cause respiratory infections. According to the WHO, the various coronaviruses that cause illnesses in humans can cause anything from a simple cold to possibly fatal respiratory illnesses. In December 2019, SARS-CoV-2 was discovered in China, causing a pneumonia called COVID-19, which generated a pandemic causing millions of deaths. Patients affected by COVID-19 present a clinical picture ranging from asymptomatic infections to very severe respiratory conditions, with severe respiratory failure that may even require advanced ventilatory support. The respiratory distress observed in these patients appears to include an important vascular injury that potentially requires a different treatment approach than that usually applied for ARDS. Affected patients can develop different pulmonary phenotypic patterns that probably require different and innovative ventilatory strategies. The most important factor in managing respiratory failure is mechanical ventilation, which aims to minimize VILI, and may require individualized and unique management settings and strategies for each phenotype. Considering the above, it seems plausible to develop a mechanical ventilation protocol that includes the individualization of ventilation strategies according to the phenotype presented by each patient. **Objectives:** Evaluate the effectiveness of a new individualized invasive mechanical ventilation protocol (PIVM-COVID) for each phenotypic profile on mortality and clinical outcomes of patients affected by COVID-19. **Methods:** This is a non-randomized clinical trial, with a convenience sample, with a retrospective and prospective cohort carried out in a single center. An invasive mechanical ventilation protocol was developed, according to the most recent publications on the classification of the phenotypic profile of patients diagnosed with severe COVID-19, related to ventilatory mechanics. The protocol was applied to adult patients who were under invasive ventilatory support. The study was carried out in the intensive care units ICU A, ICU B and ICU C of the Hospital Federal de Bonsucesso with patients with suspected or confirmed diagnosis of COVID-19. The study lasted 60 days from the date of approval by the REC. Initially, the phenotypic profile of all mechanically ventilated patients was identified daily, through the static compliance of the respiratory system (Crs), being classified into: Profile 1 – Crs > 45mL/cmH<sub>2</sub>O; Profile 2 – Crs < 45mL/cmH<sub>2</sub>O and > 35mL/cmH<sub>2</sub>O; Profile 3 – Crs < 35mL/cmH<sub>2</sub>O. In this way, it was possible to determine the occurrence of transition of phenotypic profiles in the same patient. During all stages of the protocol, any adverse events that occurred, including cardiac arrhythmias and hemodynamic instability, during the implementation of the new invasive mechanical ventilation protocol were identified. Data referring to clinical outcomes were plotted and monitored daily to obtain, at the end of the study, hospital mortality rates and length of stay in ICU, hospital stay and time on IMV. In addition, the daily ventilatory evolution of the patients was also plotted

for comparisons of pulmonary recruitability in the supine and prone positions. Statistical analysis was performed in SigmaPlot (v.11.0). All categorical variables were expressed as mean  $\pm$  SD or median (25% - 75%) according to the nature of the data distribution. The hospital mortality rate was expressed as a percentage in 60 days. **Results:** A new IMV protocol was developed and applied to patients. The length of hospital stay in the PGVM period had a median of 16.5 (9.5 – 39.2) days, whereas in the PIVM-COVID period this time had a median of 18.5 (12.2 – 28.7) days. Regarding the length of stay in the ICU, the median of 12.0 (7.0 – 29.0) days in the PGVM period, versus 14.0 (8.2 – 25.0) days in the PIVM-COVID period. In terms of the time on IMV that the patients were submitted to, we obtained a median of 14.0 (6.2 – 23.7) days in the PGVM period, while we observed a median of 10.5 (7.0 – 21.5) days in the PIVM-COVID period. The mortality rate of patients undergoing PGVM was 65%, whereas in those undergoing PIVM-COVID it was 42%. **Conclusion:** The newly developed PIVM-COVID reduced the mortality rate of patients by 23% and was able to individualize ventilatory strategies, facilitating bedside assistance.

**Keywords:** COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2, Mechanical Ventilation, acute respiratory distress syndrome, COVID-19 pandemic

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1. Esquema adaptado de divisão em 2 padrões fenotípicos pulmonares.	05
Figura 2. Esquema adaptado de divisão em 3 padrões fenotípicos pulmonares.	06
Figura 3. Imagem do novo coronavírus obtida por microscopia eletrônica de transmissão.	08
Figura 4. Mapa de localização da cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China.	11
Figura 5. Painel de controle do coronavírus (COVID-19) da OMS (adaptado).	13
Figura 6. Radiografia de tórax em uma mulher de 53 anos com confirmação de pneumonia por COVID-19.	17
Figura 7. Achados de Tomografia Computadorizada de Tórax em uma mulher de 69 anos com confirmação de pneumonia por COVID-19: padrão de pavimentação em mosaico.	18
Figura 8. Novo protocolo de ventilação mecânica invasiva para pacientes acometidos pela COVID-19.	38
Figura 9. Fluxograma descrevendo a análise dos pacientes elegíveis em cada etapa do estudo.	40
Figura 10. Gráfico demonstrativo da diferença entre os tempos de internação hospitalar durante o uso do Protocolo Generalista de Ventilação Mecânica (PGVM) e a aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica em pacientes com COVID-19 (PIVM-COVID).	42
Figura 11. Gráfico demonstrativo da diferença entre os tempos de internação no CTI durante o uso do Protocolo Generalista de Ventilação Mecânica (PGVM) e a aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica em pacientes com COVID-19 (PIVM-COVID).	43
Figura 12. Gráfico demonstrativo da diferença entre os tempos de ventilação mecânica invasiva a que os pacientes ficaram submetidos durante o uso do Protocolo Generalista de Ventilação Mecânica (PGVM) e a aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica em pacientes com COVID-19 (PIVM-COVID).	44
Figura 13. Gráfico demonstrativo da diferença entre as taxas de mortalidade dos pacientes acometidos pela COVID-19 em sua forma grave e que foram submetidos à ventilação mecânica invasiva durante o uso do Protocolo Generalista de Ventilação Mecânica (PGVM) e durante a aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica em pacientes com COVID-19 (PIVM-COVID).	45

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Características demográficas e clínicas das populações estudadas antes (PGVM) e após (PIVM-COVID) a aplicação do novo protocolo individualizado de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19.

41



**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

OMS – Organização Mundial da Saúde

MERS-CoV – Síndrome Respiratória do Oriente Médio

SARS-CoV – Síndrome Respiratória Aguda Grave

RNA – ácido ribonucleico

SARS-CoV-2 – doença do novo coronavírus

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

P-SILI – lesão pulmonar auto-induzida pelo paciente

UTI – unidades de terapia intensiva

VILI – lesão pulmonar induzida por ventilador

VMI – ventilação mecânica invasiva

RT-PCR – reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase

IgG – imunoglobulina G

IgM – imunoglobulina M

PCR – Proteína C Reativa

VHS – velocidade de hemossedimentação

CPK – creatinofosfoquinase

LDH – desidrogenase láctica

TCTx – tomografia computadorizada de tórax

PEEP – pressão positiva expiratória final

RAM – recrutamento alveolar máximo

**SUMÁRIO**

1. INTRODUÇÃO .....	01
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	06
2.2 Coronavírus .....	06
2.2 Novo Coronavírus / COVID-19 .....	08
2.3 Ventilação Mecânica Invasiva individualizada .....	16
3. OBJETIVOS .....	19
3.1 Objetivos gerais .....	19
3.2 Objetivos específicos .....	19
4. HIPÓTESE .....	20
5. JUSTIFICATIVA .....	21
6. MÉTODOS .....	22
6.1 Desenho .....	22
6.2 Intervenção .....	22
6.2.1 Fase I – Desenvolvimento do novo PIVM-COVID .....	23
6.2.2 Fase II – Time de Estratégia Ventilatória e Aplicação do novo PIVM-COVID .....	23
6.3 População .....	23
6.4 Coleta de dados .....	24
6.5 Análise de dados .....	25
6.6 Aspectos Éticos .....	26
7. RESULTADOS .....	26
7.1 Fase I – Desenvolvimento do novo PIVM-COVID .....	26
7.2 Fase II – Aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica para pacientes com COVID-19 .....	31

8. LIMITAÇÕES .....	37
9. CONCLUSÃO .....	38
10. REFERÊNCIAS .....	39
11. APÊNDICES (TCLE) .....	45
(APROVAÇÃO CEP) .....	48

## 1. INTRODUÇÃO

Coronavírus é uma família de vírus causadores de infecções respiratórias, sendo os primeiros coronavírus humanos isolados em 1937, entretanto foi apenas em 1965 que esses vírus ganharam essa nomenclatura devido ao perfil apresentado na microscopia, lembrando uma coroa<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>2</sup>, os diversos coronavírus que causam doenças em humanos podem ocasionar desde um simples resfriado até doenças mais graves como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV). Os coronavírus são vírus de ácido ribonucleico (RNA) envelopados, sendo o MERS-CoV e o SARS-CoV de origem zoonótica e associados a doenças possivelmente fatais<sup>3</sup>.

Em dezembro de 2019 foi descoberto na China, em Wuhan na província de Hubei, um novo coronavírus, o 7º membro da família de coronavírus conhecidos que podem infectar humanos, o SARS-CoV-2, assim denominado devido a sua semelhança com o vírus da SARS-CoV, causando uma pneumonia que foi denominada pela OMS em fevereiro de 2020 de *coronavirus disease* 2019 ou apenas COVID-19<sup>2,3</sup>. Apesar dos esforços do governo local, o novo coronavírus disseminou-se para países de todos os continentes<sup>3</sup>. Em março de 2020, a OMS declarou a situação como pandemia e o número de países acometidos pela doença atualmente passa de 200, com mais de 768 milhões de casos confirmados e mais de 6,9 milhões de mortes<sup>2</sup>. Somente no Brasil são mais de 37 milhões de casos confirmados, passando de 704 mil óbitos<sup>2</sup>.

Pacientes acometidos pela COVID-19 apresentam quadro clínico variando desde infecções assintomáticas a quadros respiratórios muito graves<sup>1</sup>. Entre os sinais e

sintomas relatados destacam-se febre, tosse, mialgia ou fadiga e dispneia, podendo apresentar também dor de garganta, cefaleia, tosse produtiva e/ou hemoptise, anosmia, sintomas gastrointestinais, entre outros<sup>3</sup>. A grande maioria das pessoas acometidas pela COVID-19 são assintomáticas (cerca de 80%), enquanto cerca de 20% delas podem apresentar dificuldades respiratórias e podem necessitar de atendimento hospitalar e desses casos apenas cerca de 5% podem evoluir com insuficiência respiratória grave podendo necessitar, inclusive, de suporte ventilatório avançado<sup>1-3</sup>.

Essa nova infecção que acomete o trato respiratório inferior tem sua fisiopatologia e tratamento ainda pouco conhecidos<sup>4,5</sup>. Estudo chinês<sup>6</sup> demonstrou que cerca de 42% dos pacientes internados por COVID-19 desenvolveram síndrome respiratória aguda grave, apresentando taxa de fatalidade de cerca de 52%. Existem alguns fatores de risco que podem estar associados com falência respiratória e mortalidade, incluindo idade avançada, neutrofilia, disfunção de coagulação, falência de órgãos e D-dímero elevado<sup>6</sup>. Autópsias realizadas nos pulmões de pacientes com SARS-CoV-2 confirmado sugeriram um papel importante do componente vascular e da perfusão pulmonar na fisiopatologia da COVID-19<sup>7</sup>.

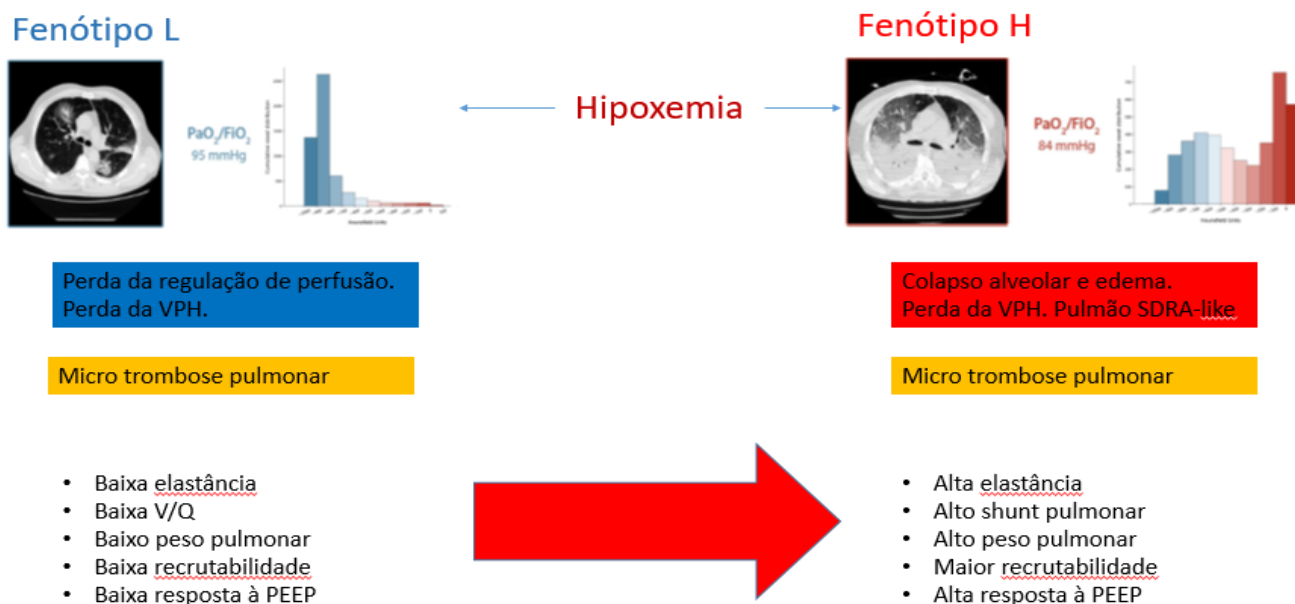
Segundo painel inicial da *Surviving Sepsis Campaign*<sup>4</sup>, “pacientes ventilados mecanicamente com COVID-19 deveriam ser tratados de maneira semelhante a outros pacientes com insuficiência respiratória aguda na UTI”. Entretanto, percebeu-se que a pneumonia da COVID-19 apresenta uma forma atípica de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)<sup>8</sup>, mostrando ser uma doença bem específica, sendo a hipoxemia grave frequentemente associada a uma complacência do sistema respiratório próxima da normalidade, fato que dificilmente é observado na SDRA grave<sup>9</sup>.

Esses pacientes gravemente hipoxêmicos podem apresentar diversas maneiras de evolução como eupneia (hipoxemia silenciosa) ou por vezes em franca dispneia, sensíveis ou não ao óxido nítrico, bastante hipocápnicos ou então normo/hipercápnicos, e até responsivos ou não à posição prona<sup>9</sup>. Uma possível explicação para essa hipoxemia grave que ocorre em pulmões com boa complacência é a perda da regulação da perfusão pulmonar e a perda da vasoconstrição pulmonar hipoxêmica<sup>8</sup>.

O desconforto respiratório observado nesses pacientes parece incluir uma importante injúria vascular que potencialmente exige uma abordagem de tratamento diferente daquela habitualmente aplicada para a SDRA. Pode-se afirmar então que a COVID-19 é uma doença sistêmica que agride principalmente o endotélio vascular<sup>10</sup>.

Segundo estudo de Gattinoni e cols<sup>9</sup>, os diferentes padrões de COVID -19 dependem da interação entre três fatores: “ (1) a gravidade da infecção, a resposta do hospedeiro, a reserva fisiológica e as comorbidades; (2) a capacidade de resposta ventilatória do paciente à hipoxemia; (3) o tempo decorrido entre o início da doença e a observação no hospital. ” Ainda segundo os autores<sup>9</sup>, a interação entre esses fatores leva ao desenvolvimento de dois "fenótipos" principais: tipo *Low* (L), caracterizado por baixa elastância (alta complacência), baixa relação ventilação/perfusão (V/Q), baixo peso pulmonar e baixa recrutabilidade; e tipo *High* (H), caracterizado por alta elastância (baixa complacência), alto shunt direita-esquerda, alto peso pulmonar e alta recrutabilidade (Figura 1). Os mesmos afirmam ainda que a possível causa que determina a evolução da doença para um pior padrão é a ocorrência da combinação entre pressão intratorácica inspiratória negativa e aumento da permeabilidade

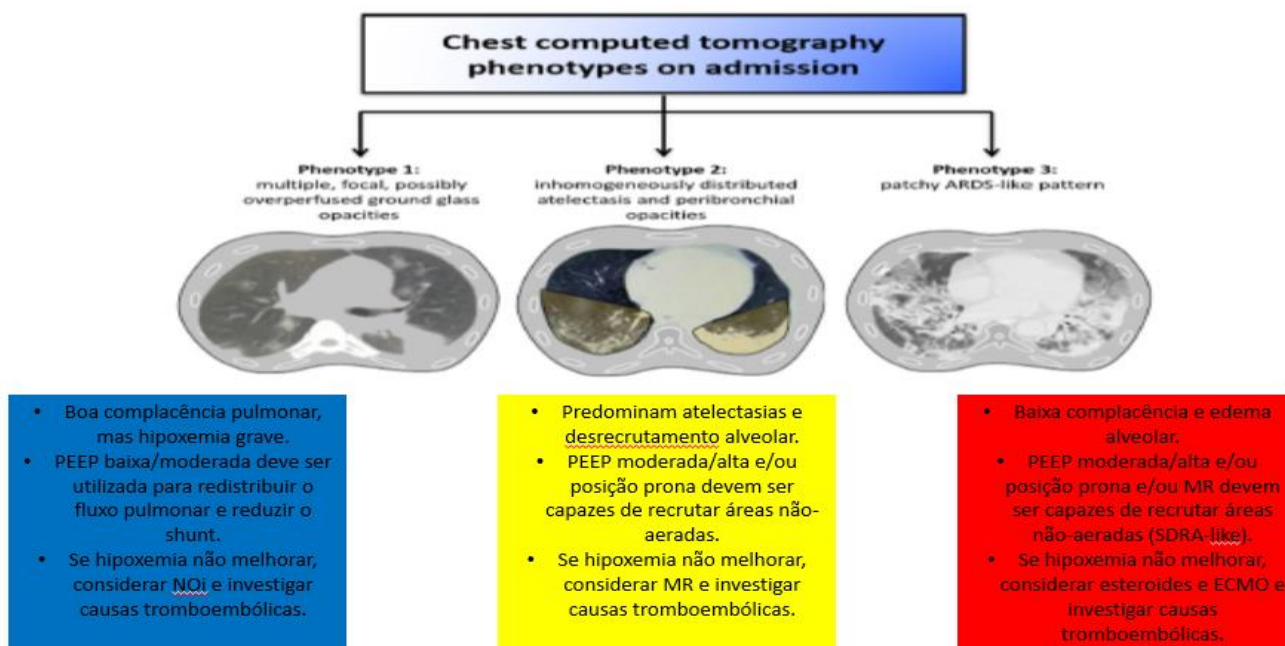
pulmonar devido à inflamação resultando em edema intersticial pulmonar, gerando lesão pulmonar auto-induzida pelo paciente (P-SILI)<sup>9</sup>.



**Figura 1:** Esquema adaptado de divisão em 2 perfis fenotípicos pulmonares. Fonte: Acervo pessoal.

Já Robba e cols<sup>11</sup>, identificaram três padrões principais na tomografia de tórax em pacientes com COVID-19, que representam 3 diferentes “fenótipos”: 1) opacidades múltiplas, focais e possivelmente hiperperfundidas em vidro fosco principalmente na região subpleural (que corresponde ao tipo L de Gattinoni); 2) atelectasias distribuídas não-homogeneamente e opacidades peribrônquicas (um padrão de transição); e 3) um padrão parecido com SDRA (correspondente ao tipo H de Gattinoni) (Figura 2).

Como esses fenótipos diferentes são atribuíveis a diferentes mecanismos fisiopatológicos, provavelmente requerem estratégias ventilatórias diferentes<sup>11</sup>. De fato, a grande variação nas taxas de mortalidade em diferentes unidades de terapia intensiva (UTI) aumenta a possibilidade de que a abordagem do manejo ventilatório possa estar contribuindo para o resultado<sup>10</sup>.



**Figura 2:** Esquema adaptado de divisão em 3 perfis fenotípicos pulmonares. Fonte: Acervo pessoal.

O fator mais importante do gerenciamento da insuficiência respiratória é a ventilação mecânica, que objetiva minimizar a lesão pulmonar induzida por ventilador (VILI)<sup>11</sup>. Como descrito por Robba e cols<sup>11</sup>, os pacientes que são acometidos pela COVID-19 se enquadram em três fenótipos diferentes, que necessitam de configurações de ventilação mecânica invasiva (VMI) e estratégias de gerenciamento individualizada e únicas para cada fenótipo.

Considerando o exposto, parece plausível a elaboração um protocolo de VMI que contemple a individualização de estratégias ventilatórias de acordo com o fenótipo apresentado por cada paciente, além da identificação do impacto de estratégias individualizadas de ventilação mecânica na melhora clínica e na mortalidade de pacientes com COVID-19 na forma grave.



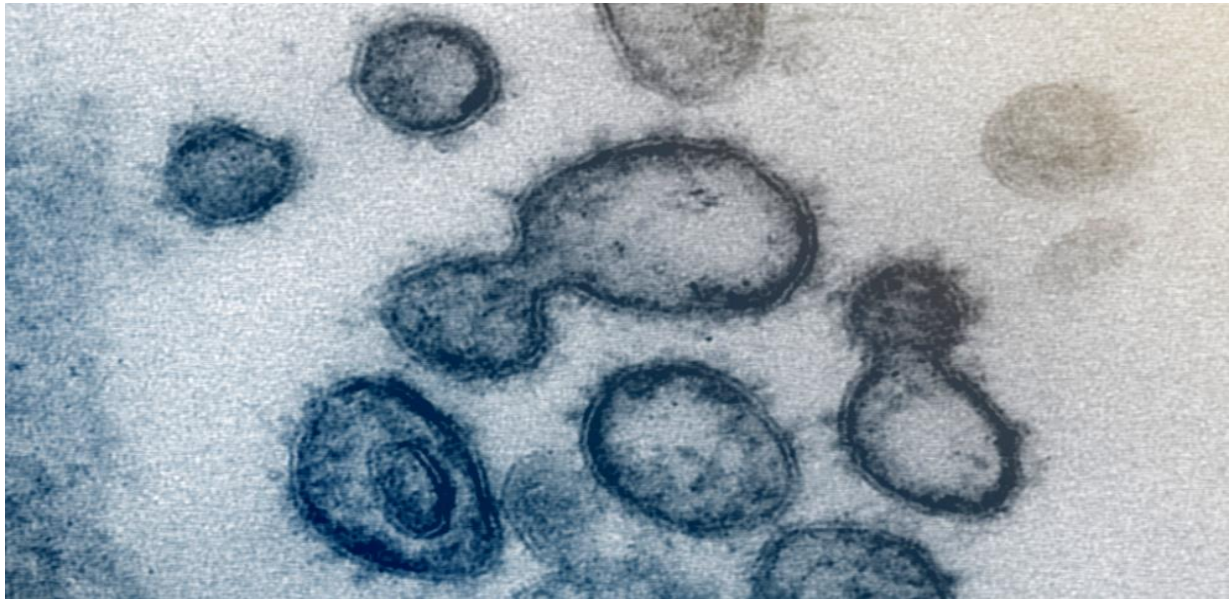
## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. *Coronavírus*

Diversos patógenos emergentes representam um grande desafio para a saúde pública mundial<sup>12</sup>. Até o momento, ainda existe uma variedade de doenças humanas com etiologia desconhecida<sup>13</sup>. Uma origem viral tem sido sugerida para muitas dessas doenças, enfatizando a importância de uma busca contínua por novos vírus<sup>14</sup>.

Coronavírus é uma família de vírus de RNA envelopados, com um grande genoma de RNA de fita positiva, que variam de 60nm a 140nm de diâmetro<sup>15</sup>, causadores de infecções respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas, e são amplamente infectantes de humanos, outros mamíferos e pássaros<sup>16,17</sup>.

Os primeiros coronavírus humanos foram isolados em 1937, entretanto foi apenas em 1965, após serem isolados em microscopia eletrônica pela virologista britânica June Almeida, e inicialmente confundidos com o vírus da Influenza, que esses vírus ganharam essa nomenclatura<sup>1</sup>. A nomenclatura “*corona*” foi atribuída devido ao perfil apresentado na microscopia eletrônica, com projeções formadas por proteínas semelhantes a pontas em sua superfície, lembrando uma coroa<sup>15</sup> (Figura 3).



**Figura 3:** imagem do novo coronavírus obtida por microscopia eletrônica de transmissão. As partículas virais do novo coronavírus são arredondadas e podemos observar as pontas das proteínas de superfície que o vírus utiliza para a ligação com as células, apresentando um formato de coroa. Foto: NIAID/RML. Fonte: <https://coronavirus.butantan.gov.br/veja-o-coronavirus>

Segundo a OMS<sup>2</sup>, os diversos coronavírus que causam doenças em humanos podem ocasionar desde um simples resfriado até doenças mais graves e potencialmente fatais. Antes do novo coronavírus, outras seis espécies de coronavírus eram conhecidas por serem capazes de infectar seres humanos, sendo quatro vírus, o alpha coronavírus 229E e NL63, e o beta coronavírus OC43 e HKU1, prevalentes e causadores normalmente de sintomas de resfriado comum em indivíduos imunocompetentes<sup>18</sup>.

As outras duas cepas conhecidas são de origem zoonótica e são associadas a doenças possivelmente fatais<sup>3</sup>, sendo ambas oriundas do cruzamento de vírus betacorona animais com humanos que resultou em doença grave<sup>19</sup>. A primeira ocorrência se deu em 2002 e 2003 na província de Guangdong, na China, quando um novo coronavírus do gênero  $\beta$  e com origem em morcegos cruzou para os humanos tendo gatos como hospedeiro intermediário<sup>20</sup>, ficando conhecida como SARS-CoV, agente causal dos surtos de síndrome respiratória aguda grave<sup>21,22</sup>, que afetou 8.422

peessoas, principalmente na China e Hong Kong, e causou 916 mortes, com taxa de mortalidade de 11%, antes de ser contido<sup>23</sup>.

Aproximadamente uma década após, em 2012, a cepa MERS-CoV, causadora da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, responsável pela ocorrência de surtos de doenças respiratórias graves em 2012 no Oriente Médio<sup>24</sup>, também de origem no morcego, surgiu na Arábia Saudita tendo camelos e dromedários como hospedeiros intermediários e afetou 2.468 pessoas em 27 países, principalmente no Oriente Médio, África e sul asiático, causando 851 mortes, com taxa de mortalidade de 35%<sup>25</sup>.

Novos coronavírus são susceptíveis de surgir periodicamente em humanos devido a infecções frequentes entre espécies e eventos de transbordamento ocasionais, dada a alta prevalência e ampla distribuição dos coronavírus, a grande diversidade genética e recombinação frequente de seus genomas e o aumento das atividades de interface humano-animal<sup>26,27</sup>.

## **2.2. Novo Coronavírus / COVID-19**

No final de dezembro de 2019, algumas unidades de saúde locais relataram pacientes com um tipo de pneumonia de causa desconhecida que estavam epidemiologicamente ligados a um mercado atacadista de frutos do mar, animais aquáticos e animais vivos em Wuhan, capital da província de Hubei, na China<sup>2,3,20,27-34</sup> (Figura 4). Em 31 de dezembro de 2019, a China notificou o surto à OMS e o centro de controle e prevenção de doenças chinês enviou uma equipe de resposta rápida para acompanhar as autoridades de saúde locais, com o objetivo de conduzir uma investigação epidemiológica e etiológica<sup>27,32,34</sup>.

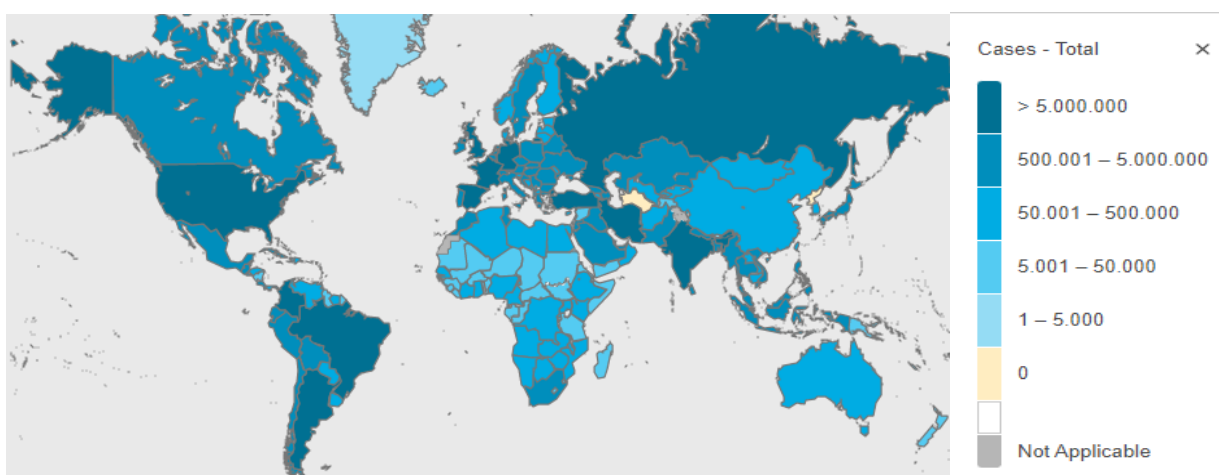


**Figura 4:** mapa de localização da cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China. Fonte: <https://valor.globo.com/mundo/noticia/2020/01/23/china-coloca-cidade-em-quarentena-para-conter-epidemia-casos-chegam-a-571.ghtml>

Após amostras respiratórias dos pacientes serem enviadas para laboratórios de referência para investigações etiológicas, em 7 de janeiro de 2021 o vírus foi identificado como um coronavírus que tinha mais de 95% de semelhança com o coronavírus de morcego e mais de 70% de similaridade com o SARS-CoV<sup>31,35</sup>. A análise e sequenciamento completo do genoma viral foi realizada, publicada em um relatório preliminar, e revelou que o vírus compartilhava mais de 88% da identidade de sequência com dois coronavírus semelhantes ao SARS derivados de morcego, porém um pouco mais distantes do coronavírus SARS, sendo cerca de 75 a 80% idêntico ao vírus SARS-CoV<sup>35,36</sup>. O vírus foi inicialmente chamado de novo coronavírus 2019 (nCoV-2019)<sup>30,34</sup>.

Este novo coronavírus, o 7º membro da família de coronavírus conhecidos que podem infectar humanos, foi posteriormente denominado SARS-CoV-2, devido a sua semelhança com o vírus da SARS, causando uma pneumonia que foi nomeada pela OMS em fevereiro de 2020 de *coronavirus disease 2019* ou apenas COVID-19<sup>2,3</sup>. Pela terceira vez na história, um coronavírus zoonótico cruzou espécies para infectar populações humanas<sup>34</sup>.

A rápida resposta das comunidades chinesas de saúde pública, clínica e científica facilitou o reconhecimento da doença clínica e a compreensão inicial da epidemiologia da infecção<sup>34</sup>. Apesar dos esforços do governo local, o novo coronavírus disseminou-se para países de todos os continentes<sup>3</sup>. Em março de 2020, a OMS declarou a situação como pandemia e o número de países acometidos pela doença atualmente passa de 200, com mais de 768 milhões de casos confirmados e mais de 6,9 milhões de mortes<sup>2</sup> (Figura 5).



**Figura 5:** Painel de controle do coronavírus (COVID-19) da OMS (adaptado). Fonte: <https://covid19.who.int/>

Por ser um vírus novo, há muito o que se estudar sobre a doença causada pelo SARS-CoV2 e sua etiologia e epidemiologia. Até onde se sabe, o vírus é capaz de acometer qualquer ser humano, de qualquer etnia e idade, sendo a infecção transmitida por gotículas geradas por pacientes sintomáticos ou não<sup>29,37</sup>. Estudos<sup>38,39</sup> têm mostrado cargas virais mais altas na cavidade nasal em comparação com a garganta, não apresentando diferenças na carga viral entre pessoas sintomáticas e assintomáticas.

Sabe-se que pacientes podem permanecer como potenciais propagadores do vírus enquanto durarem os sintomas e até mesmo durante a recuperação clínica, podendo um só paciente disseminar o vírus para diversas pessoas através dessas gotículas<sup>40</sup>, que podem se espalhar e depositar em superfícies, onde o vírus pode permanecer viável por dias em condições atmosféricas favoráveis, porém são facilmente eliminados com desinfetantes comuns como hipoclorito de sódio e peróxido de hidrogênio<sup>41</sup>.

Adquire-se a infecção pelo SARS-CoV2 através da inalação dessas gotículas suspensas ou por contato direto de mucosa, como nariz, boca ou olhos, com secreção contaminada, como saliva ou coriza<sup>40</sup>. Existe a hipótese também de transmissão oral-fecal<sup>40</sup>. Ainda não há certeza sobre a transmissão transplacentária para o feto, entretanto a transmissão pós-natal já é descrita na literatura<sup>42</sup>. Com período de incubação variando de 2 a 14 dias (mediana 5 dias), estudos<sup>38,39</sup> descreveram o receptor de angiotensina 2 como o receptor pelo qual o vírus entra na mucosa respiratória.

Pacientes acometidos pela COVID-19 apresentam diversas características clínicas, que podem variar de assintomáticos ou com sintomatologias leves a quadros

respiratórios gravíssimos e disfunção múltipla de órgãos<sup>1,20,30</sup>. Entre os sinais e sintomas relatados destacam-se febre, tosse, mialgia ou fadiga e dispneia, podendo apresentar também dor de garganta, cefaleia, tosse produtiva e/ou hemoptise, anosmia, sintomas gastrointestinais, conjuntivite, entre outros<sup>3,5,43</sup>, sendo, assim, indistinguíveis de outras infecções respiratórias, e podendo evoluir, ao final da primeira semana, para pneumonia, insuficiência respiratória e morte<sup>20,44</sup>.

A progressão da doença para casos mais graves está associada ao grande aumento de citocinas inflamatórias<sup>5</sup>. As complicações podem incluir lesão pulmonar aguda, SDRA, choque e lesão renal aguda, além de neutrofilia, disfunção de coagulação e quadros neurológicos graves<sup>5,6,20,43,44</sup>. Resultados adversos e morte são mais comuns em idosos e naqueles com comorbidades subjacentes, destacando-se cardiopatias, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, obesidade, doença renal crônica e pneumopatias<sup>20,44</sup>. Há relatos da doença em neonatos, bebês e crianças, porém estes são significativamente mais brandos do que em adultos, com taxa de mortalidade tendendo a zero<sup>45</sup>.

A grande maioria das pessoas acometidas pela COVID-19 são assintomáticas (cerca de 80%), enquanto cerca de 20% delas podem apresentar dificuldades respiratórias e podem necessitar de atendimento hospitalar e desses casos apenas cerca de 5% podem evoluir com insuficiência respiratória grave podendo necessitar, inclusive, de suporte ventilatório avançado<sup>1-3</sup>.

Os exames diagnósticos realizados para a detecção da COVID-19 são, preferencialmente, o teste molecular de reação da transcriptase reversa seguida de

reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), sendo este o teste padrão-ouro, a ser realizado em amostras coletadas prioritariamente entre o 4º e 7º dias desde os primeiros sintomas (podendo ser entre o 2º e 10º dias) por esfregaço da nasofaringe e da orofaringe, sendo que este teste busca detectar o RNA do vírus através da amplificação do ácido nucleico pela reação em cadeia da polimerase, e os testes sorológicos de imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM), que devem ser realizados a partir da segunda semana do início dos sintomas, preferencialmente após o 14º dia, por punção venosa e análise laboratorial do soro sanguíneo em busca desses anticorpos contra o vírus<sup>20,46</sup>.

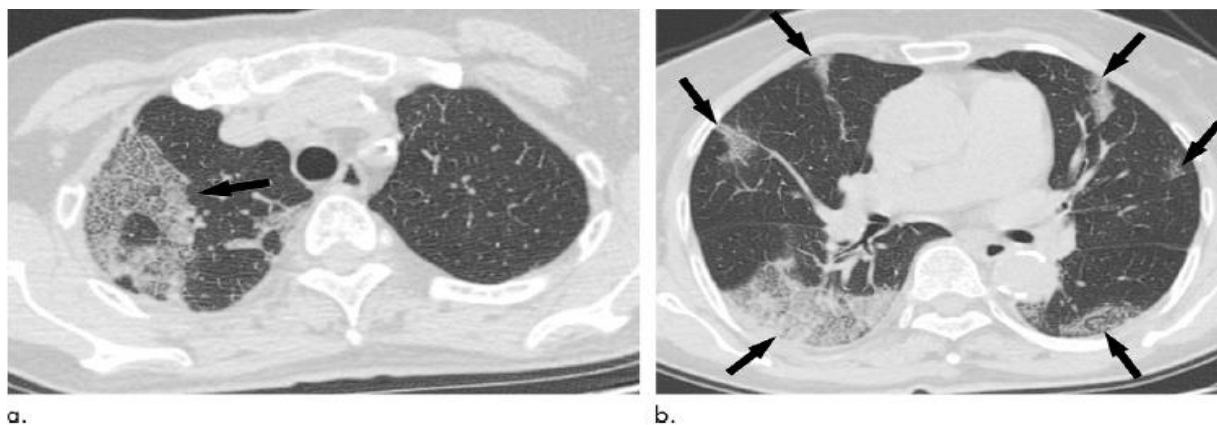
Ao exame de sangue pode-se encontrar um leucograma normal ou baixo, podendo haver linfopenia que está associada à doença grave. A contagem de plaquetas se mostra geralmente normal ou ligeiramente baixa, com níveis de Proteína C Reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevados. Os níveis de procalcitonina geralmente são normais, enquanto que um alto nível de procalcitonina pode indicar uma co-infecção bacteriana. O tempo de protrombina, a creatinina, o dímero-D, a creatinofosfoquinase (CPK) e a desidrogenase láctica (LDH) podem estar elevados, podendo estar associados a doença grave<sup>20,46</sup>.





**Figura 6:** Radiografia de tórax de mulher de 53 anos com confirmação de pneumonia por COVID-19. Opacidades irregulares multifocais podem ser vistas em ambos os pulmões (setas). Fonte: Zu, Z.Y., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*. 2020;296(2):E15-E25.

À radiografia de tórax geralmente mostra infiltrados bilaterais, mas pode ser normal no início da doença<sup>47</sup> (Figura 6). A tomografia computadorizada de tórax (TCTx), que é mais sensível e específica, geralmente mostra infiltrados periféricos ou difusos, opacidades multifocais bilaterais em vidro fosco com consolidações irregulares, distribuição subpleural periférica proeminente e predileção da parte posterior ou do lobo inferior<sup>32</sup>, sendo este exame também anormal em assintomáticos, sendo a TCTx utilizada para diagnosticar COVID-19 em casos suspeitos com diagnóstico molecular negativo<sup>32,33,47</sup> (Figura 7). A TCTx em cortes finos pode ajudar no diagnóstico imediato, orientar a tomada de decisão clínica e monitorar a progressão da doença<sup>32,47</sup>.



**Figura 7:** Achados de Tomografia Computadorizada de Tórax (TCTx) em uma mulher de 69 anos com confirmação de pneumonia por COVID-19: padrão de pavimentação em mosaico. (a) TCTx sem contraste axial basal mostra opacidade em vidro fosco irregular com padrão de pavimentação em mosaico típico (seta). (b) TCTx sem contraste axial, realizada 5 dias após a primeira, mostra múltiplas áreas de opacidade em vidro fosco subpleurais distribuídas. Fonte: Zu, Z.Y., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*. 2020;296(2):E15-E25.

Essa nova infecção que acomete o trato respiratório inferior tem sua fisiopatologia e tratamento ainda pouco conhecidos<sup>4,5</sup>, sendo o tratamento de suporte e sintomático ainda o mais indicado<sup>20,33,46</sup>. Autópsias realizadas nos pulmões de pacientes com SARS-CoV-2 confirmado sugeriram um papel importante do componente vascular e da perfusão pulmonar na fisiopatologia da COVID-19<sup>7</sup>.

Os pacientes que evoluem com o quadro grave da COVID-19 podem se apresentar gravemente hipoxêmicos, e com isso, podem evoluir de algumas maneiras como eupneia (hipoxemia silenciosa) ou por vezes em franca dispneia, podendo ser sensíveis ou não ao óxido nítrico, bastante hipocápnicos ou então normo/hipercápnicos, e até responsivos ou não à posição prona<sup>9</sup>.

Entretanto, um fato diferente que se pôde perceber foi que a pneumonia da COVID-19 apresenta uma forma atípica de SDRA<sup>8</sup>, na qual a complacência do sistema

respiratório se apresenta próxima da normalidade mesmo havendo uma hipoxemia grave, fato que dificilmente é observado na SDRA grave<sup>9</sup>. Pode-se inferir como explicação para este fato, a perda da regulação da perfusão pulmonar e a perda da vasoconstrição pulmonar hipoxêmica<sup>8</sup>.

Observa-se nesses pacientes um desconforto respiratório que parece incluir uma importante injúria vascular que potencialmente exige uma abordagem de tratamento diferente daquela habitualmente aplicada para a SDRA<sup>8-10</sup>. A partir dessas informações, pode-se afirmar que a COVID-19 é uma doença sistêmica, que agride principalmente o endotélio vascular<sup>10</sup>.

### **2.3. Ventilação Mecânica Invasiva individualizada**

A SDRA é uma síndrome bem heterogênea, que envolve diferentes fenótipos, com características clínicas e de desfechos distintos<sup>48,49</sup>. Essa síndrome é uma complicação bastante agressiva de diversas patologias pulmonares e não pulmonares, que invariavelmente está associada a altas taxas de mortalidade e baixa qualidade de vida em longo prazo<sup>50,51</sup>.

Visando minimizar esse tipo de complicação, já há diversas diretrizes<sup>52-58</sup> que recomendam o uso de ventilação protetora, *driving pressure* limitada a 15cmH<sub>2</sub>O e o incentivo de utilização da posição prona. Estudos internacionais<sup>59-61</sup> sobre VMI para pacientes com SDRA encorajam a sua individualização, porém a forma como a personalização deve ser alcançada segue incerta.

Os pacientes que desenvolvem SDRA não possuem as mesmas características pulmonares, e esses diferentes fenótipos precisam ser considerados ao configurar a VMI

ou ao escolher os medicamentos<sup>62</sup>. A definição do fenótipo de pacientes com SDRA é mais difícil do que o esperado e, quando ocorre uma classificação incorreta e os pacientes não estão com a VMI alinhada com as estratégias específicas da doença, os resultados clínicos são piores do que quando as estratégias padrão são usadas<sup>61</sup>.

A padronização e a individualização precoces da VMI podem explicar as diferenças na mortalidade entre os estudos que abordam o tema, sendo menor nos estudos em que essas estratégias são utilizadas<sup>50,61,63</sup>. No primeiro estudo<sup>64</sup> a personalizar a pressão positiva expiratória final (PEEP) de acordo com a mecânica respiratória, houve melhorias nos dias sem necessidade de VMI e sem falência de órgãos, na oxigenação e na complacência estática pulmonar, porém não mostrou nenhum efeito significativo na sobrevida.

Já no recente estudo ART<sup>65</sup>, não foram consideradas as diferenças entre os tipos de SDRA e suas apresentações fenotípicas, além de suas diferentes respostas à PEEP e a manobras de recrutamento alveolar, resultando em melhora de oxigenação, porém piora da taxa de mortalidade.

Segundo pesquisadores<sup>11</sup>, a VMI é fator crucial no gerenciamento da insuficiência respiratória, que tem como objetivo principal minimizar a VILI. Conforme já descrito, a evolução pulmonar dos pacientes acometidos pela COVID-19 em sua forma grave se dá em diferentes padrões fenotípicos devido a diferentes mecanismos fisiopatológicos<sup>9,11</sup>. Esse fato traz a provável necessidade de diferentes estratégias ventilatórias<sup>11</sup>.

A possibilidade de que a abordagem inadequada do manejo da ventilação mecânica invasiva possa estar contribuindo para o resultado de altas taxas de mortalidade dos pacientes que evoluem com a forma grave da COVID-19 e necessitam de intubação orotraqueal pode ser inferida devido à grande variação nas taxas de mortalidade em diferentes unidades de terapia intensiva<sup>10,66</sup>.

Sendo assim, parece plausível que esses pacientes necessitem de configurações de VMI e estratégias de gerenciamento individualizada e únicas para cada fenótipo<sup>11</sup>, diferentemente do que afirmou inicialmente o painel da *Surviving Sepsis Campaign*<sup>4</sup>, que “pacientes ventilados mecanicamente com COVID-19 devem ser tratados de maneira semelhante a outros pacientes com insuficiência respiratória aguda na UTI”.

Já foi demonstrado<sup>61</sup> que ocorre um aumento substancial da taxa de mortalidade quando se utilizam, de forma equivocada, estratégias ventilatórias individualizadas em desalinhamento com a morfologia pulmonar. Torna-se notório o fato de que quando há a associação entre a correta classificação do paciente quanto à morfologia pulmonar e estratégias de VMI individualizada e corretamente alinhadas a essa morfologia pulmonar, há de fato um importante aumento na probabilidade de sobrevida desses pacientes em 90 dias<sup>49,61</sup>.

Estratégias ventilatórias desalinhadas com a morfologia pulmonar poderiam explicar as altas taxa de mortalidade de pacientes graves e intubados confirmados com COVID-19<sup>66</sup>. No entanto, quando a morfologia pulmonar é avaliada corretamente, a mortalidade pode diminuir com estratégias ventilatórias individualizadas<sup>61</sup>.

Além disso, a utilização de estratégias ventilatórias adequadas, minimizam a progressão da lesão pulmonar<sup>57</sup> e, portanto, a aplicação de um protocolo de VMI individualizado, através da identificação de perfis fenotípicos da mecânica pulmonar, pode minimizar a VILI<sup>11</sup>, o que provavelmente impacta na taxa de mortalidade, na taxa de extubação traqueal, no tempo de permanência sob VMI e na alta hospitalar.

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1. Objetivos Gerais**

Avaliar a eficácia de um novo protocolo de ventilação mecânica invasiva individualizado (PIVM-COVID) para cada perfil fenotípico na mortalidade e desfechos clínicos de paciente acometido pela COVID-19.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Avaliar a mortalidade em 28 dias dos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente antes e após implementação do PIVM-COVID;
- Avaliar o número e a taxa de extubações traqueais dos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente antes e após implementação do PIVM-COVID;
- Avaliar o número e a taxa de realizações de traqueostomias nos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente antes e após implementação do PIVM-COVID;
- Avaliar o número e a taxa de desmames concluídos dos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente antes e após implementação do PIVM-COVID;
- Comparar as taxas de mortalidade hospitalar, extubação, traqueostomia e desmames concluídos e comparar a mortalidade em 28 dias obtidas com a

aplicação de um protocolo generalista de ventilação mecânica invasiva (PGVM) com as novas taxas obtidas após a aplicação do PIVM-COVID;

- Avaliar o número de pronações e pronações e RAM eficazes realizadas nos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente antes e após implementação do PIVM-COVID;
- Avaliar o número de RAM realizados nos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente antes e após implementação do PIVM-COVID;
- Avaliar o tempo de internação na UTI dos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente antes e após implementação do PIVM-COVID;
- Avaliar o tempo de internação hospitalar dos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente antes e após implementação do PIVM-COVID;
- Comparar os tempos de internação nas UTIs, internação hospitalar e tempo em ventilação mecânica obtidos com a aplicação do PGVM com os novos tempos obtidos após a aplicação do PIVM-COVID;
- Identificar as barreiras encontradas pelos profissionais para a aplicação do PIVM-COVID diariamente;
- Identificar a ocorrência de eventos adversos durante a realização do PIVM-COVID;

#### **4. HIPÓTESE**

**H0** – o novo PIVM-COVID não altera a taxa de mortalidade hospitalar.

**H1** – o novo PIVM-COVID reduz a taxa de mortalidade hospitalar.

## 5. JUSTIFICATIVA

A elaboração de um protocolo de ventilação mecânica individualizado, através da identificação de perfis fenotípicos da mecânica pulmonar, pode minimizar a lesão induzida pelo ventilador mecânico, o que provavelmente impacta na taxa de mortalidade, na taxa de extubação traqueal, no tempo de permanência sob ventilação mecânica invasiva e na alta hospitalar.

A literatura acerca do manejo do paciente com COVID-19 em VMI ainda é incipiente e necessita de novos estudos para garantir mais segurança na abordagem clínica destes pacientes. Nenhum estudo, até a presente data, definiu um protocolo individualizado, seguro e amigável capaz de facilitar a assistência à beira do leito.

A proposta deste estudo é a elaboração de um protocolo de ventilação mecânica que possa proporcionar a abordagem ventilatória individualizada e que, organicamente, acompanhe a evolução da literatura voltada para os pacientes com COVID-19 na forma grave.

Entender o impacto da aplicação de um novo protocolo de ventilação mecânica na taxa de mortalidade reflete, diretamente, a qualidade do protocolo e sua eficácia no enfrentamento à doença em questão.



## 6. MÉTODOS

### 6.1. Desenho:

Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, com amostra por conveniência, com uma coorte retrospectiva e outra prospectiva realizado em centro único. O novo PIVM-COVID foi aplicado nos pacientes que estiveram sob suporte ventilatório invasivo.

O estudo foi realizado nas unidades de terapia intensiva CTI A, CTI B e CTI C do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) no Rio de Janeiro, hospital definido como referência para pacientes com suspeita ou confirmação do diagnóstico de COVID-19. A previsão de duração deste estudo e aplicação do novo PIVM-COVID foi de 60 dias mais 28 dias de acompanhamento dos pacientes ainda internados no HFB.

A concepção deste estudo de protocolo foi baseado no guideline Standard Protocol Items: recommendations for interventional trials (SPIRIT)<sup>68</sup>.

### 6.2. Intervenção:

Todos os pacientes ventilados mecanicamente anteriormente ao início de aplicação do novo PIVM-COVID, foram ventilados com protocolo generalista de ventilação protetora, PGVM, utilizando volume corrente de 6mL/Kg de peso predito e *PEEP Table (lower PEEP)* da *ARDSNet*<sup>69</sup>, sendo pronados quando a relação P/F<150<sup>55</sup> e sofrendo manobra de RAM com titulação de PEEP ideal<sup>65</sup>, independente do posicionamento no leito (posição supino ou prona), quando P/F<100.

### **6.2.1. Fase I – Desenvolvimento do novo PIVM-COVID**

Um grupo de 6 fisioterapeutas especialistas em Terapia Intensiva, especialmente em ventilação mecânica avançada, foi recrutado para a elaboração de um novo protocolo de estratégia ventilatória individualizada para pacientes graves com COVID-19 sob VMI (figura 8, apresentada adiante em RESULTADOS), baseado em literatura atualizada.

### **6.2.2. Fase II – Criação do Time de Estratégia Ventilatória e Aplicação do novo PIVM-COVID**

Um time de estratégia ventilatória, composto por 7 Fisioterapeutas plantonistas e 1 Fisioterapeuta coordenador geral da estratégia ventilatória do HFB, todos especialistas em Terapia Intensiva, foi recrutado e treinado, pelo coordenador geral, para treinar, conduzir, orientar e incentivar os médicos e fisioterapeutas quanto ao uso diário e adequado novo PIVM-COVID, retirando também possíveis dúvidas, e quanto a estratégia ventilatória mais adequada a ser adotada, individualmente, para cada paciente em VMI, diariamente.

### **6.3. População:**

Foram incluídos neste estudo pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que estavam internados nas unidades de terapia intensiva CTI A, CTI B e CTI C do HFB, suspeitos ou confirmados com diagnóstico de COVID-19 e que necessitaram de suporte ventilatório invasivo em período maior que 48h, para que houvesse tempo de inclusão e aplicação dos protocolos de VMI.

Foram excluídos deste estudo pacientes que estivessem internados nas unidades de terapia intensiva CTI A, CTI B e CTI C do HFB, porém não necessitaram de suporte ventilatório invasivo em nenhum momento durante o período de internação e também os pacientes que ficaram menos de 48h sob suporte ventilatório invasivo.

#### **6.4. Coleta de Dados:**

Dados referentes a mecânica ventilatória, desfechos clínicos foram planilhados e acompanhados diariamente para que fossem obtidos, ao final do estudo, a prevalência dos fenótipos, classificados de acordo com dados iniciais da mecânica ventilatória, as taxas de mortalidade hospitalar, extubação, traqueostomia, desmames concluídos e decanulações, a mortalidade em 28 dias, as quantidades de pronações, pronações eficazes e realizações de RAM e os tempos de internação nas UTIs e internação hospitalar. Além disso, foram também planilhados a evolução ventilatória diária dos pacientes.

Todos os pacientes foram classificados através do índice preditor de mortalidade para pacientes admitidos em UTIs SAPS 3<sup>74</sup>.

Durante todas as etapas do protocolo, foram identificados quaisquer eventos adversos ocorridos, incluindo arritmias cardíacas e instabilidade hemodinâmica, durante a realização do novo protocolo de VMI.

O tempo considerado de aplicação do novo PIVM-COVID para esse estudo foi de 60 dias, após 16 dias do início da aplicação de fato do novo PIVM-COVID para adequado tempo de aprendizado e treinamento da equipe para aplicação, e todos os dados foram coletados por esses 60 dias mais 28 dias. Sendo assim, a data de início de

aplicação de fato do novo PIVM-COVID foi 16/07/2020, e a data considerada para coleta dos dados da aplicação do novo PIVM-COVID para esse estudo foi de 01/08/2020 até 29/09/2020 (+28 dias).

Os mesmos dados foram coletados retrospectivamente através de análise dos prontuários dos pacientes internados nos CTIs nos 60 dias anteriores ao início da aplicação de fato do novo PIVM-COVID, sendo assim, de 17/05/2020 até 15/07/2020 (+28 dias), com isso, o início dessa coleta se deu após 45 dias da primeira internação por COVID-19 no HFB, respeitando assim um tempo mínimo de aprendizado da equipe para o tratamento da doença.

#### **6.5. Análise dos dados:**

Um banco de dados com todas as variáveis estudadas foi construído ao longo do estudo no programa Excel. A análise estatística foi realizada no programa SigmaPlot (v.11.0).

Na análise descritiva as variáveis categóricas foram descritas por sua frequência (percentual) e as variáveis numéricas por sua média e desvio padrão, no caso de distribuição normal, ou por sua mediana e intervalos interquartis (IQ 25% – 75%), quando a distribuição não era normal.

O tempo de internação hospitalar, tempo de internação no CTI e tempo de ventilação mecânica invasiva e a taxa de mortalidade, dados não-paramétricos, foram analisados através do Teste de Mann-Whitney. E por fim, a taxa de mortalidade foi apresentada através do seu percentual.

As diferenças foram consideradas significativas estatisticamente quando for obtido um valor de  $p \leq 0,05$ .

Para a versão final desta tese, as taxas de mortalidade hospitalar, extubação, traqueostomia, desmames concluídos e decanulações serão expressas em percentual. As quantidades de pronações, pronações eficazes e realizações de RAM e os tempos em dias de internação nas UTIs, internação hospitalar e em VMI serão apresentados em números absolutos.

A regressão logística univariada e multivariada será realizada para explorar a associação das características clínicas, parâmetros ventilatórios e risco de morte. Por fim, a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier será usada para comparar a mortalidade em 28 dias antes e depois da aplicação do novo protocolo de VMI.

#### **6.6. Aspectos éticos:**

Foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com a Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, de forma remota, ao familiar do paciente, emitido em duas vias. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HFB (CAAE: 35925020.8.0000.5253).

## **7. RESULTADOS**

### **7.1. Fase I – Desenvolvimento do novo PIVM-COVID baseado em evidências**

Foi identificado, diariamente, o perfil fenotípico de todos os pacientes ventilados mecanicamente, através da complacência estática do sistema respiratório

(Csr). Inicialmente, o ventilador mecânico (VM) era ajustado em modo ventilatório controlado a volume (VCV) com volume corrente ( $V_c$ ) = 6 mL/kg de peso predito, frequência respiratória (FR) de 15 incursões respiratórias por minuto (IRPM),  $FiO_2 = 1,0$  e onda de fluxo quadrada a 30 L/ min.

Era realizado, diariamente, o cálculo da Csr fazendo uma rápida pausa inspiratória de 0,5s no VM e, com os valores obtidos de  $V_c$ , pressão de platô (Pplatô) e PEEP, era realizada a equação  $V_c/Pplatô - PEEP$ , obtendo, assim, o valor da Csr para classificar os pacientes em 3 diferentes perfis fenotípicos, a saber: Perfil 1 – Csr > 45mL/cmH<sub>2</sub>O; Perfil 2 – Csr < 45mL/cmH<sub>2</sub>O e > 35mL/cmH<sub>2</sub>O; Perfil 3 – Csr < 35mL/cmH<sub>2</sub>O. Desta forma foi possível determinar a ocorrência de transição diária dos perfis fenotípicos no mesmo paciente, determinar a prevalência de cada perfil fenotípico e estipular o  $V_c$  alvo para cada indivíduo, de acordo com o perfil fenotípico em que se encontra o paciente, objetivando também manter a *driving pressure* (dP) < 15cmH<sub>2</sub>O e Pplatô < 30cmH<sub>2</sub>O<sup>67</sup> (perfil 1 –  $V_c$  entre 8 e 6 mL/ kg de peso predito; perfil 2 –  $V_c = 6$  mL/kg de peso predito; e, perfil 3 –  $V_c$  entre 6 e 4mL/kg de peso predito).

Imediatamente após a identificação do perfil fenotípico de cada indivíduo, com o paciente sedado e curarizado, a cabeceira do leito a 0° e respeitando os ajustes ventilatórios de  $V_c = 6$  mL/kg de peso predito, modo VCV, FR de 15 IRPM,  $FiO_2 = 1,0$ , onda de fluxo quadrada e relação inspiração:expiração (I:E) = 1:1, era realizada uma manobra de homogeneização pulmonar escalonada (mini-MR)<sup>69</sup>, com aumento gradual da PEEP, a cada 8 ciclos respiratórios, de dois em dois cmH<sub>2</sub>O a partir da PEEP de 8 cmH<sub>2</sub>O até que a PEEP de 24 cmH<sub>2</sub>O fosse atingida.

A mini-MR era seguida de uma manobra de titulação da PEEP ideal<sup>58,70</sup>, que foi realizada decrescendo a PEEP, a cada 8 ciclos respiratórios, de dois em dois cmH<sub>2</sub>O a partir de 24 cmH<sub>2</sub>O até 8 cmH<sub>2</sub>O. Eram registrados os valores da diferença entre a Pplatô e a PEEP ( $\Delta P$ ) e da Csr para cada nível de PEEP em ambas as manobras. A PEEP ideal era definida como o momento de maior Csr com  $dP \leq 15$  cmH<sub>2</sub>O. Após essa titulação, uma nova mini-MR era realizada com posterior retorno a PEEP ideal seguido de ajustes ventilatórios de acordo com o perfil pulmonar, e reduzida a FiO<sub>2</sub> para a menor possível objetivando-se obter uma saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) = 90%-95%.

Era solicitada, de 2 a 4 horas após tais manobras, uma gasometria arterial (GSA) com a qual era calculada a relação PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> (P/F), que determinaria os próximos passos do protocolo. Relações P/F < 200 foram indicativas de manobra de pronação do paciente<sup>55,56,71</sup>. Considerando que a ventilação em posição prona minimiza a lesão pulmonar induzida pelo ventilador (VILI)<sup>55,56,71</sup> e, ainda, minimizar precocemente a VILI em pacientes graves de COVID-19 poderia melhorar os desfechos, apesar de a literatura ser contraditória em relação ao valor de corte da P/F ideal para a pronação, foi escolhido como ponto de corte para a pronação o valor de P/F < 200.

Após a realização da pronação, novas mini-MR e titulação de PEEP ideal eram realizadas, devido a possível alteração da PEEP ideal após a pronação e a provável alteração na recrutabilidade pulmonar<sup>71</sup>. Após 2h a 4h destas novas manobras, era solicitada nova GSA e a resposta positiva à manobra de pronação em pacientes sob VMI foi definida quando houve aumento da P/F em 20% ou a PaO<sub>2</sub> aumentou em mais de 20mmHg. Quando respondedor, o paciente era mantido pronado por 16h-24h. É

importante elucidar que, após ser pronado, o paciente era prontamente supinado caso apresentasse piora grave não-controlável no estado cardiovascular.

Pacientes não respondedores à manobra de pronação foram submetidos a um teste adaptado de recrutabilidade pulmonar na posição prona<sup>72</sup>, onde era calculada a diferença entre a dP do nível de melhor PEEP da manobra de titulação e a dP do mesmo nível de PEEP (manobra de titulação) na mini-MR. Valores  $\leq -4\text{cmH}_2\text{O}$  indicavam um paciente recrutável<sup>72</sup>. Pacientes recrutáveis e não respondedores à manobra de pronação, foram submetidos à manobra de recrutamento alveolar (MRA). Pacientes não respondedores à pronação e não recrutáveis foram supinados.

Para a MRA<sup>58,73</sup>, com o paciente sedado e curarizado e a cabeceira do leito a 0°, o VM deveria ser ajustado em modo PCV, com a variação de pressão ajustada em 15 cmH<sub>2</sub>O, T<sub>insp</sub> = 2,0s, relação I:E = 1:1, FR de 15 IRPM e FiO<sub>2</sub> = 1,0. A MRA consistiu em aumento gradual da PEEP de cinco em cinco cmH<sub>2</sub>O a partir da PEEP de 15 cmH<sub>2</sub>O até 35 cmH<sub>2</sub>O. A PEEP era mantida por 40s a cada incremento até o valor de 30 cmH<sub>2</sub>O e por dois minutos para o valor de 35 cmH<sub>2</sub>O. Após os 2min em PEEP de 35 cmH<sub>2</sub>O, esta era retornada a 24 cmH<sub>2</sub>O e então seria realizada a manobra de titulação de PEEP ideal. Pós-titulação era realizada nova MRA com posterior retorno ao valor da PEEP ideal acrescido de 2 cmH<sub>2</sub>O, seguido de ajustes ventilatórios de acordo com perfil pulmonar.

Cada uma das manobras realizadas era interrompida quando, durante a manobra, os pacientes apresentavam instabilidade hemodinâmica grave ou arritmia cardíaca grave não-controláveis.

O protocolo criado descrito acima encontra-se na figura 8 a seguir.





## PROTOCOLO DE VM DO HFB EM PACIENTES COVID-19



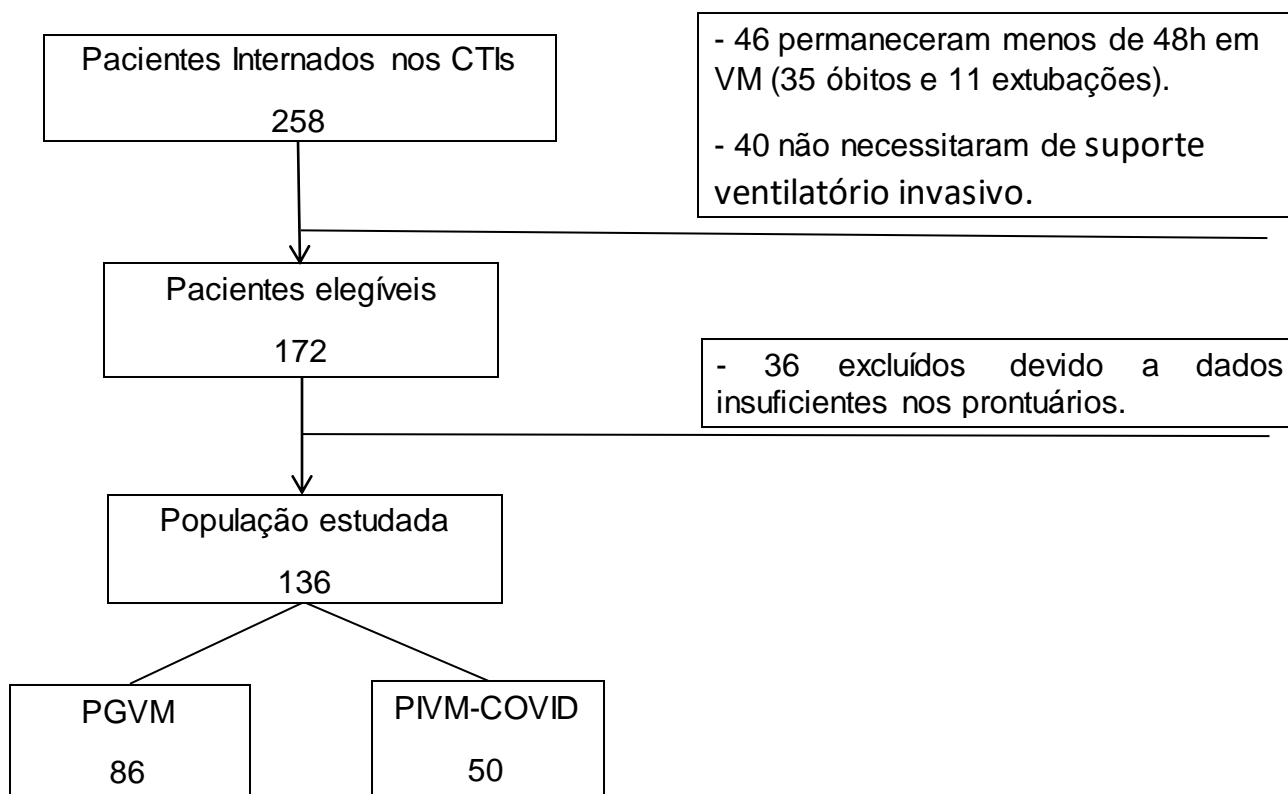
**Figura 8:** Novo protocolo de ventilação mecânica invasiva para pacientes acometidos pela COVID-19. BNM: Bloqueador Neuromuscular; VCV: ventilação controlada a volume; Vc volume corrente; FR: frequência respiratória; PEEP: pressão positiva expiratória final; FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; Cest: complacência estática; SR: sistema respiratório; Csr: complacência estática do sistema respiratório; Pplatô: pressão de platô; dP: *driving pressure*; Ti: tempo inspiratório; I:E: relação inspiração-expiração; ΔP: diferença de pressão entre a pressão máxima na inspiração e a PEEP; GSA: gasometria arterial; P/F: relação da pressão arterial de oxigênio com a fração inspirada de oxigênio; PCO<sub>2</sub>: pressão arterial de gás carbônico; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio; PCV: ventilação com pressão controlada.

## **7.2. Fase II – Aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica para pacientes com COVID-19**

De um total de 258 pacientes internados nos 3 CTIs do HFB durante o período de estudo, 46 foram retirados da pesquisa devido ao fato de não terem permanecido por tempo igual ou superior a 48h em VMI, sendo 35 óbitos e 11 extubações, enquanto outros 40 pacientes também foram retirados do estudo por não terem necessitado de VMI em nenhum momento durante o período em que permaneceram internados nos CTIs.

Dos 172 pacientes elegíveis para o presente estudo, 36 foram retirados devido à má qualidade de seus prontuários, que não permitiram a adequada coleta dos dados necessários para o estudo. Ficamos, assim, com um total de 136 pacientes adequadamente elegíveis para o estudo, sendo 86 pacientes do período PGVM e 50 pacientes do período PIVM-COVID.

A seguir, a figura 9 mostra o fluxograma que descreve essa análise dos pacientes elegíveis em cada etapa do estudo.



**Figura 9:** Fluxograma descrevendo a análise dos pacientes elegíveis em cada etapa do estudo.

Conforme podemos verificar na tabela 1 adiante, a média da idade da população que foi submetida ao PGVM era de 67,91 ( $\pm$  12,64) anos, enquanto que a média da idade da população submetida ao PIVM-COVID era de 61,22 ( $\pm$  16,96) anos. Observa-se também que a população submetida ao PGVM era 51,1% masculina, enquanto que a população submetida ao PIVM-COVID era 46% masculina.

Ainda na tabela 1, observamos algumas características clínicas de ambas as populações, as quais demonstram percentuais discretamente maiores na população submetida ao PGVM, comparada à população submetida ao PIVM-COVID, quanto à existência de comorbidades como HAS (68,5%), DM (38,3%) e DRC (20,0%), enquanto que nesta população há percentuais consideravelmente maiores, em relação àquela

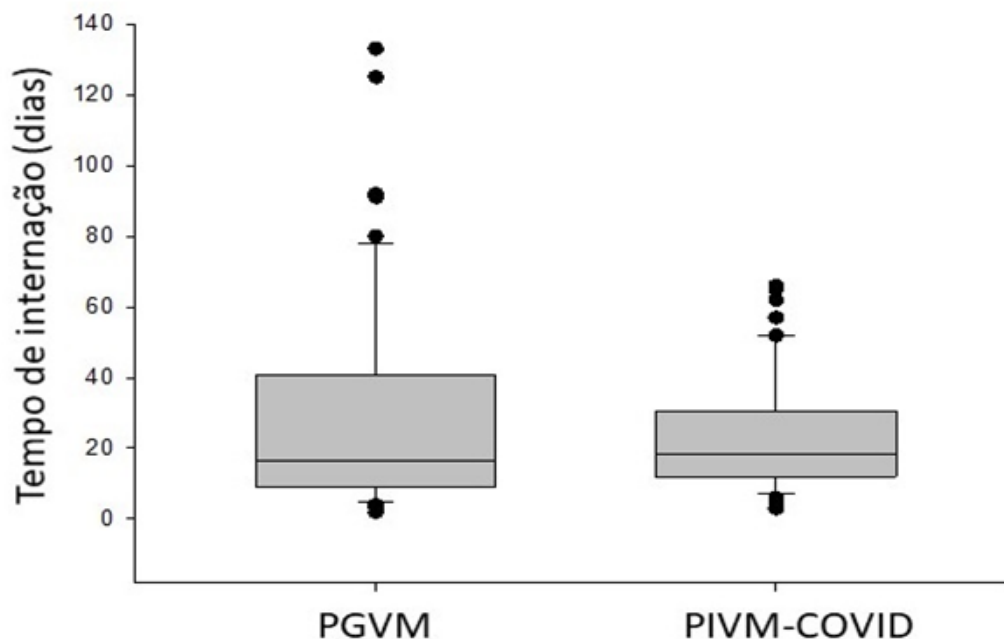
população, quanto à existência das seguintes comorbidades: IC (22,0%), IAM (12,0%), DPOC (10,0%), tabagismo (10,0%) e obesidade (26,0%).

Tabela 1: Características demográficas e clínicas das populações estudadas antes (PGVM) e após (PIVM-COVID) a aplicação do novo protocolo individualizado de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19.

	<b>PGVM</b>	<b>PIVM-COVID</b>
<b>Idade</b> (mediana (IQ 25% – 75%))	70,0 (61,0 – 77,0)	62,5 (51,0 – 72,0)
<b>Gênero Masculino</b> (n/%)	44 / 51,1%	23 / 46,0%
<b>HAS</b> (n/%)	59 / 68,5%	33 / 66,0%
<b>DM</b> (n/%)	33 / 38,3%	19 / 38,0%
<b>DRC</b> (n/%)	18 / 20,0%	9 / 18,0%
<b>IC</b> (n/%)	12 / 13,9%	11 / 22,0%
<b>IAM</b> (n/%)	8 / 9,3%	6 / 12,0%
<b>DPOC</b> (n/%)	6 / 6,0%	5 / 10,0%
<b>TABAGISMO</b> (n/%)	3 / 3,4%	5 / 10,0%
<b>OBESIDADE</b> (n/%)	20 / 23,2%	13 / 26,0%

PGVM – protocolo generalista de ventilação mecânica; PIVM-COVID – protocolo individualizado de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19; IQ – interquartil; HAS – Hipertensão arterial sistêmica; DM – Diabetes mellito; DRC – Doença renal crônica; IC – Insuficiência cardíaca; IAM – Infarto agudo do miocárdio; DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica.

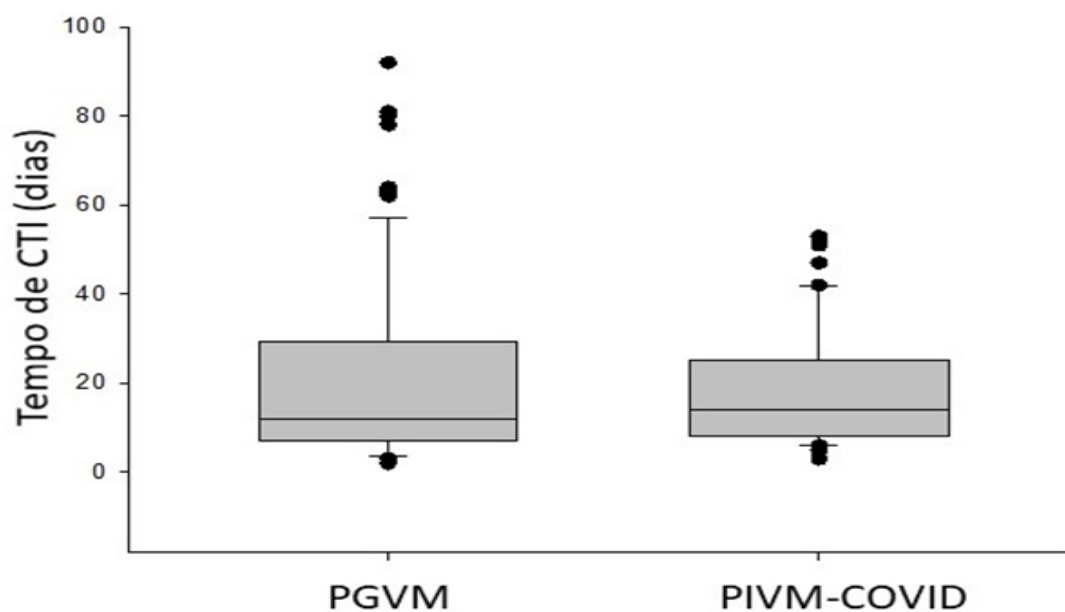
O tempo de internação hospitalar no período PGVM teve mediana de 16,5 (9,5 – 39,2) dias, enquanto que no período PIVM-COVID esse tempo teve mediana de 18,5 (12,2 – 28,7) dias (Figura 10).



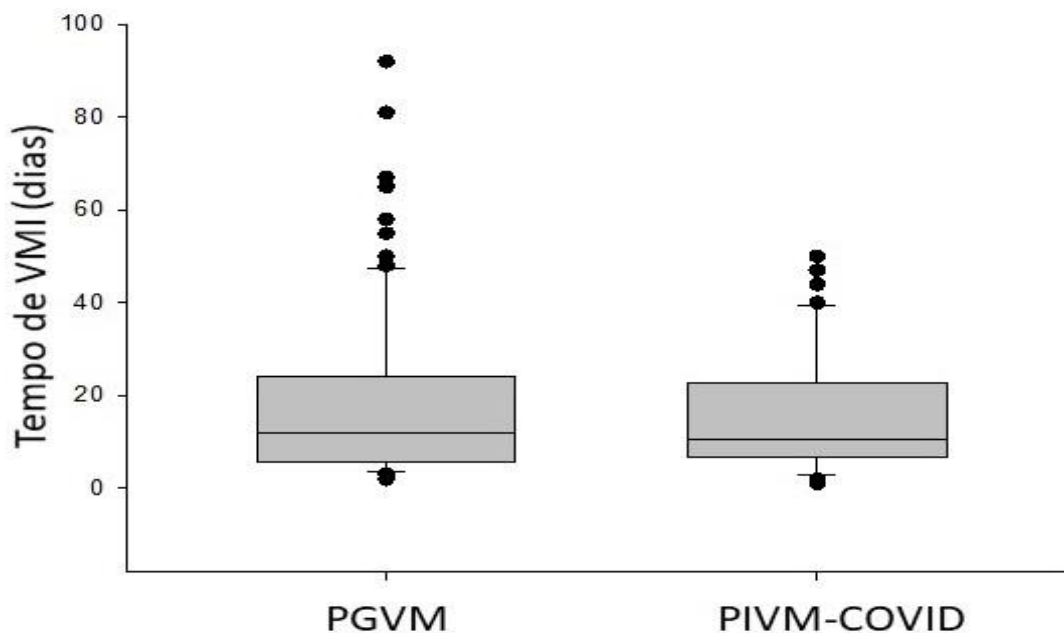
**Figura 10:** Gráfico demonstrativo da diferença entre os tempos de internação hospitalar durante o uso do Protocolo Generalista de Ventilação Mecânica (PGVM), com mediana 16,5 (9,5 – 39,2) dias, e a aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica em pacientes com COVID-19 (PIVM-COVID), mediana 18,5 (12,2 – 28,7) dias.

Já em relação ao tempo de internação no CTI tivemos mediana de 12,0 (7,0 – 29,0) dias no período PGVM, contra 14,0 (8,2 – 25,0) dias no período PIVM-COVID, conforme visto à frente na figura 11.

Observando o tempo em VMI a que os pacientes ficaram submetidos, obtivemos a mediana de 14,0 (6,2 – 23,7) dias no período PGVM, enquanto que obtivemos mediana de 10,5 (7,0 – 21,5) dias no período PIVM-COVID, dados observados na figura 12 adiante.

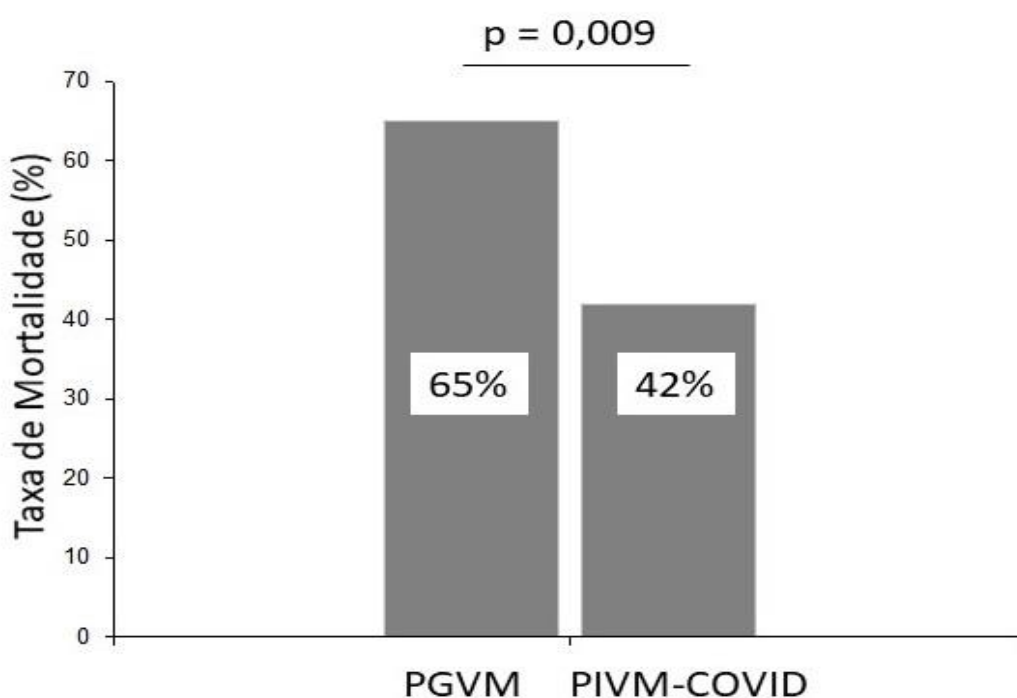


**Figura 11:** Gráfico demonstrativo da diferença entre os tempos de internação no CTI durante o uso do Protocolo Generalista de Ventilação Mecânica (PGVM), com mediana 12,0 (7,0 – 29,0) dias, e a aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica em pacientes com COVID-19 (PIVM-COVID), mediana 14,0 (8,2 – 25,0) dias.



**Figura 12:** Gráfico demonstrativo da diferença entre os tempos de ventilação mecânica invasiva a que os pacientes ficaram submetidos durante o uso do Protocolo Generalista de Ventilação Mecânica (PGVM), com mediana 14,0 (6,2 – 23,7) dias, e a aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica em pacientes com COVID-19 (PIVM-COVID), mediana 10,5 (7,0 – 21,5) dias.

Em relação à taxa de mortalidade dos pacientes acometidos pela COVID-19 na forma grave, no período de 60 dias proposto neste estudo, foi de 65% durante o período de aplicação do PGVM. Essa taxa de mortalidade reduziu consideravelmente para 42% no período estudado após o início da aplicação do novo PIVM-COVID, conforme ilustrado na figura 13 que segue.



**Figura 13:** Gráfico demonstrativo da diferença entre as taxas de mortalidade dos pacientes acometidos pela COVID-19 em sua forma grave e que foram submetidos à ventilação mecânica invasiva durante o uso do Protocolo Generalista de Ventilação Mecânica (PGVM), onde encontramos taxa de mortalidade de 65%, e durante a aplicação do novo Protocolo Individualizado de Ventilação Mecânica em pacientes com COVID-19 (PIVM-COVID), com taxa de mortalidade de 42%.  $p = 0,009$ .

## 8. LIMITAÇÕES

### ➤ **BARREIRAS**

Dentre as maiores barreiras encontradas durante a realização do estudo, se destacam principalmente a dificuldade encontrada com alguns médicos que por diversas vezes não realizavam a curarização de alguns pacientes, para que pudesse ocorrer de forma adequada a titulação da PEEP ideal, sem justificativa plausível, como também a instabilidade hemodinâmica apresentada por alguns pacientes previamente ao procedimento, o que não permitia a realização do protocolo naquele momento.

### ➤ **INCÊNDIO**

No dia 27/10/2020 ocorreu um incêndio de grandes proporções no prédio 1 do HFB, exatamente o prédio onde ficavam os pacientes adultos internados. Todos os pacientes internados neste prédio foram transferidos às pressas para outros hospitais de referência para COVID-19, inclusive os pacientes que ainda se encontravam sob ventilação mecânica invasiva.

O prédio 1 do HFB foi interditado por mais de 300 dias e, quando retomou suas atividades, o HFB já não era mais hospital de referência para COVID-19, praticamente não recebendo mais esse tipo de pacientes, inviabilizando assim a continuidade desse estudo.

### ➤ **PRONTUÁRIOS**

Os prontuários do HFB não são eletrônicos ou digitalizados, encontrando-se mal organizados, com diversas folhas fora de ordem cronológica, folhas perdidas e falta



de dados escritos, principalmente os dados do momento da internação, o que se justifica parcialmente pelo caos causado pela pandemia de COVID-19, pela falta de estrutura adequada e pela pouca experiência e diretrizes no manejo da nova doença por parte de toda as equipes, tendo esse conjunto de fatores dificultado bastante a coleta de dados nesses prontuários, resultando inclusive na exclusão de diversos prontuários (pacientes) deste estudo

## **9. CONCLUSÃO**

Foi desenvolvido com sucesso um novo Protocolo de Ventilação Mecânica Invasiva para pacientes acometidos pela forma grave da COVID-19 (PIVM-COVID) que é capaz de individualizar as estratégias de suporte ventilatório avançado, seguro e amigável, capaz também de facilitar a assistência à beira do leito a estes pacientes, totalmente baseado em evidências científicas atuais, na forma em que foi utilizado durante todo este estudo.

A aplicação adequada deste novo protocolo foi capaz de reduzir significativamente (23%) a taxa de mortalidade dos pacientes acometidos pela forma grave da COVID-19 que necessitaram de ventilação mecânica invasiva.

## 10. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus (COVID-19). Profissionais e gestores de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em <https://coronavirus.saude.gov.br> (Acessado em 09/10/2022).
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) 2020. Disponível em <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Acessado em 03/08/2023).
3. Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB. Recomendações da Associação de Medicina Intensiva Brasileira para a abordagem do COVID-19 em medicina intensiva. Abril de 2020, atualizado em 10 de junho de 2020. Disponível em: [https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2020/junho/10/Recomendacoes\\_AMIB-3a\\_atual.-10.06.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/junho/10/Recomendacoes_AMIB-3a_atual.-10.06.pdf) (Acessado em 01/02/2022).
4. Alhazzani, W., Hylander Moller, M., Arabi, Y.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46:854–887.
5. Chen, N., Zhou, M., Dong, X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
6. Wu, C., Chen, X., Cai, Y. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):1-11.
7. Yao, X.H., Li, T.Y., He, Z.C. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing li xue za zhi = Chinese Journal of Pathology.* 2020;49(5):411-17.
8. Gattinoni, L., Coppola, S., Cressoni, M., et al, 2020b. Covid-19 does not lead to a “Typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* Epub ahead of print
9. Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P., et al, 2020a. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;14, 1–4.
10. Marini, J.J., Gattinoni, L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329-30.
11. Robba, C., Battaglini, D., Ball, L., et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;279:103455.

12. Gao, G.F. From “A”IV to “Z”IKV: attacks from emerging and re-emerging pathogens. *Cell*. 2018;172:1157-9.
13. Stohlman, S.A. & Hinton, D.R. Viral induced demyelination. *Brain Pathol*. 2001;11: 92–106.
14. van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. *et al.* Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10:368-73.
15. Richman, D.D., Whitley, R.J., Hayden, F.G. *Clinical Virology*, 4th ed. Washington: ASM Press; 2016.
16. Weiss, S.R., Leibowitz, J.L. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011;81:85-164.
17. Masters, P.S., Perlman, S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013:825-58.
18. Su, S., Wong, G., Shi, W., *et al.* Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24:490-502.
19. Cui, J., Li, F., Shi, Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
20. Singhal, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87:281-6.
21. Zhong, N.S., Zheng, B.J., Li, Y.M., *et al.* Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362:1353-8.
22. Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1967-76.
23. Chan-Yeung, M., Xu, R.H. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003;8:S9-14.
24. Zaki, A.M., van Boheemen, S., Bestebroer, T.M., *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814-20.
25. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (Acessado em 30/07/2021).
26. Wong, G., Liu, W., Liu, Y., *et al.* MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe*. 2015;18:398-401.
27. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.

28. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan Municipal Health Commission, 2019. Disponível em: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989> (Acessado em 30/07/2021).
29. Li, Q., Guan, X., Wu, P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1199-207.
30. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
31. Wang, C., Horby, P.W., Hayden, F.G., et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470-3.
32. Zu, Z.Y., Jiang, M.D., Xu, P.P., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology.* 2020;296(2):E15-E25.
33. He, F., Deng, Y., Li, W. Coronavirus disease 2019: What we know?. *J Med Virol.* 2020;92(7):719-25.
34. Perlman, S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med.* 2020; 382:760-2.
35. Lu, R., Zhao, X., Li, J., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565–74.
36. Zhou, P., Yang, XL., Wang, XG. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579: 270-3.
37. Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382:970-1.
38. Cheng, Z.J., Shan, J. 2019 novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection.* 2020;48:155-63.
39. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020; 382:1177-9.
40. World Health Organization. Situation reports. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. (Acessado em 10/08/2021).
41. Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S. et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020; 104:246-51.
42. Chen, H., Guo, J., Wang, C., et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395: 809-15.

43. Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
44. Xu, X.W., Wu, X.X., Jiang, X.G., et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606.
45. Wu, L., Zhang, X.F., Yang, Y., et al. Clinical Characteristics of Pediatric Cases of COVID-19 in Hunan, China: A Retrospective, Multi-Center Case Series. *Front Pediatr*. 2021;24:9:665377.
46. Jin, Y.H., Cai, L., Cheng, Z.S., et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res*. 2020;7: 4.
47. Huang, P., Liu, T., Huang, L., et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 2020; 295:22-3.
48. Prescott, H.C., Calfee, C.S., Thompson, B.T., et al. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194:147-55.
49. Calfee, C.S., Delucchi, K., Parsons, P.E., et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 611-20.
50. Bellani, G., Laffey, J.G., Pham, T., et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016; 315:788-800.
51. Herridge, M.S., Tansey, C.M., Matte, A., et al. Functional disability 5 years after a acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364:1293-304.
52. Fan, E., del Sorbo, L., Goligher, E.C., et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195: 1253-63.
53. Amato, M.B.P., Meade, M.O., Slutsky, A.S., et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 372: 747-55.
54. Slutsky, A.S., Ranieri, V.M. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2126-36.
55. Guérin, C., Reignier, J., Richard, J.C., et al; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368(23):2159-68.

56. Cornejo, R.A., Díaz, J.C., Tobar, E.A., et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(4):440-8.
57. Brochard, L., Slutsky, A., Pesenti, A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(4):438-42.
58. Kacmarek, R.M., Villar, J. Management of refractory hypoxemia in ARDS. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79(10):1173-9.
59. Delucchi, K., Famous, K.R., Ware, L.B., et al. Stability of ARDS subphenotypes over time in two randomised controlled trials. *Thorax.* 2018; 73: 439-45.
60. Jabaudon, M., Blondonnet, R., Audard, J., et al. Recent directions in personalised acute respiratory distress syndrome medicine. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018; 37:251-8.
61. Constantin, J.M., Jabaudon, M., Lefrant, J.Y., et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7:870-80.
62. Calfee, C.S., Delucchi, K.L., Sinha, P., et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6:691-8.
63. Mrozek, S., Jabaudon, M., Jaber, S., et al. Elevated plasma levels of sRAGE are associated with nonfocal ct-based lung imaging in patients with ARDS: a prospective multicenter study. *Chest.* 2016; 150:998-1007.
64. Mercat, A., Richard, J.C., 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.
65. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti, A.B., Suzumura, E.A., et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318:1335-45.
66. Richardson, S., Hirsch, J.S., Narasimhan, M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9.
67. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., 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 May 4;342(18):1301-8.

68. Chan A-W., Tetzlaff J.M., Gøtzsche P.C., et al. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.

69. Carvalho A.R., Bergamini B.C., Carvalho N.S., et al. Volume-independent elastance: a useful parameter for open-lung positive end-expiratory pressure adjustment. *Anesth Analg*. 2013 Mar;116(3):627-33.

70. Sang L., Zheng X., Zhao Z., et al. Lung Recruitment, Individualized PEEP, and Prone Position Ventilation for COVID-19 Associated Severe ARDS: A Single Center Observational Study. *Front Med (Lausanne)*; 7:603943, 2020.

71. Pan C., Chen L., Lu C., et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1294-1297.

72. Alcala G.C., Gomes S., Lima C.A.S., et al. Validation of a Recrutability Index Using Electrical Impedance Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:A5233.

73. Hess D.R. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respir Care*. 2015 Nov;60(11):1688-704.

74. Moreno R.P., Metnitz P.G., Almeida E., et al; SAPS 3 Investigators. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1345-55.

## 11. APÊNDICES

### Termo de Consentimento LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012)

#### **IMPACTO DE UM NOVO PROTOCOLO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA NA MORTALIDADE E DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19**

O(A) Sr(a) \_\_\_\_\_ está sendo convidado a participar deste estudo, para estudar as reações pulmonares nos pacientes completamente dependentes de respiração através de aparelhos.

Para a realização deste estudo, os pacientes em respiração artificial realizarão um protocolo ventilatório individualizado baseado no funcionamento do coração e do pulmão. Este protocolo individualizado utilizará ajustes do aparelho que levam em consideração a entrada e saída de ar e a pressão dentro dos pulmões. Também serão obtidos os valores de exames através de amostras sanguíneas, que são obtidas rotineiramente nos pacientes em respiração artificial para avaliação das trocas gasosas pulmonares de oxigênio e gás carbônico. A duração do protocolo individualizado será pelo tempo que perdurar a respiração através de aparelhos, período durante o qual os pacientes estarão sendo acompanhados pela equipe de saúde, independentemente do pesquisador. Para que a respiração seja completamente dependente do aparelho o paciente vai dormir profundamente sem nenhuma atividade da musculatura respiratória podendo ser usado drogas para completa inatividade dos músculos da respiração. Todos estes procedimentos são realizados normalmente em todos os pacientes graves que estão em uso de respiração por aparelhos.

**Benefícios:** o paciente ou seu representante legal ou procurador não terá benefício direto, mas este estudo poderá ajudar a entender melhor os fenômenos ligados às alterações pulmonares durante a respiração artificial e futuramente contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias ventilatórias.

**Riscos:** o procedimento de forma alguma provocará desconforto e é programado para não provocar riscos adicionais à saúde. Os resultados obtidos serão utilizados em pesquisas nessa instituição, no Programa de Pós-graduação em Cardiologia e no Laboratório GECARE da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

A participação neste estudo é voluntária. O representante legal ou o paciente poderá recusar-se a participar, bem como cancelar sua participação a qualquer momento do estudo. Esta decisão não afetará de nenhuma maneira os cuidados de saúde oferecidos aos pacientes internados na instituição.

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Caso não deseje autorizar a sua participação no estudo, não haverá qualquer restrição ou mudança no tratamento planejado previamente pela equipe de saúde e a você oferecido.



Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação nesse estudo.

A publicação dos resultados desta pesquisa, em parte ou no seu todo e em qualquer das instituições participantes não identificará os pacientes envolvidos, preservando totalmente sua identidade.

Garantia de acesso ao pesquisador: em caso de dúvidas sobre o estudo, por favor, entrar em contato com o Serviço de Fisioterapia do HFB, requisitando o Dr. Roberto Ribeiro (no celular 21 96415-8498 ou no e-mail: roberto.hfb@hotmail.com) ou Dr. Leonardo Costa (no celular 21 99634-9154 ou no e-mail: leocostha@globo.com) ou Dr. Bruno Bergamini ou Dra. Renata Cavalcanti e a equipe do Serviço de Fisioterapia do Hospital Federal de Bonsucesso, sito à Avenida Londres, 616, prédio 4 – sala 206 – Bonsucesso – Rio de Janeiro/RJ ou no telefone (21) 3977-9892. Em caso de dúvidas éticas sobre a pesquisa, será possível ainda entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Federal de Bonsucesso, sito à Avenida Londres, 616, prédio 5 – 5º andar – Bonsucesso – Rio de Janeiro/RJ, pelo telefone (21) 3977-9833 ou pelo e-mail: [cephgbrj@gmail.com](mailto:cephgbrj@gmail.com).

Consentimento:

Eu, \_\_\_\_\_, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado.

Declaro, assim, que discuti com os pesquisadores Dr. Roberto Ribeiro, Dr. Leonardo Costa, Dr. Bruno Bergamini, Dra. Renata Cavalcanti ou Prof. Dr. Michel Silva Reis sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesa. Concordo, voluntariamente, em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, em meu atendimento ou de meu familiar, nesta instituição. Eu receberei uma via desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com os pesquisadores responsáveis por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e os pesquisadores responsáveis deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

---

Nome do voluntário

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

---

Assinatura do voluntário

---

Nome do Pesquisador Responsável

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

Se o paciente não é capaz de consentir: a sua assinatura, como representante legal do paciente, significa que você leu este formulário ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação do paciente no estudo.

\_\_\_\_\_ não é capaz de dar o seu consentimento.

Nome do Paciente (em letra de forma)

---

Nome do Representante Legal (em letra de forma)

---

Grau de parentesco (em  
letra de forma) .

---

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

Assinatura (Representante legal)



## HOSPITAL FEDERAL DE BONSUCESSO - RJ



Continuação do Parecer: 4.194.090

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após avaliação, o CEP-HFB considerou o projeto aprovado, pois atende às normas da Resolução 466/12 do CNS.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos a necessidade de que sejam encaminhados a este CEP relatórios semestrais com os dados parciais da pesquisa.

Solicitamos que, ao término da pesquisa, seja encaminhada a esta Comissão uma cópia do Relatório Final.

"Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e final" (Item XI.2.d da Resolução 466/12)

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1599601.pdf	30/07/2020 15:00:20		Aceito
Outros	PLANILHAPLANTONISTA.xlsx	30/07/2020 14:58:19	Roberto Ribeiro da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	30/07/2020 14:56:29	Roberto Ribeiro da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartaassinaturasunidadesdeintervencao.pdf	28/07/2020 16:48:13	Roberto Ribeiro da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartadeapresProtcovid.pdf	27/07/2020 00:19:12	Roberto Ribeiro da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CURRICULOSLATTESDOSPESQUISADORES DOUTORADO.docx	23/07/2020 16:38:56	Roberto Ribeiro da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTODOLDEVENTILACAOMECHANICAEMPACIENTESACOMETIDOSPELACOVIDFINAL CEP.docx	23/07/2020 12:24:20	Roberto Ribeiro da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	22/07/2020 16:58:30	Roberto Ribeiro da Silva	Aceito

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Londres, 816, Prédio 5 - 5º andar

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.041-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3977-9833

E-mail: cephfb@gmail.com