



REPERCUSSÕES DO MANEJO VENTILATÓRIO EM PACIENTES CRÍTICOS PORTADORES DE SARS-COV-2 (COVID-19): UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Isaac Soares Felinto¹Alan Ehrich de Moura²Henry Witchael Dantas Moreira³Bruno da Silva Brito⁴

RESUMO

O vírus SARS-CoV-2 (Covid-19) trouxe inúmeros desafios por ser uma nova patologia de rápida propagação e, em alguns casos, fatal. O desafio imposto se baseou não só em compreender sua fisiopatologia, mas também em como conduzir os pacientes portadores através de uma terapêutica adequada e da prática baseada em evidências (PBE). Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, obedecendo as cinco fases do projeto de elaboração, para avaliar as repercussões de qual manejo ventilatório mais adequado e com melhores desfechos. Logo, utilizar-se-ão as seguintes bases de dados: PUBMED, Europe PMC, Web of Science, Cochrane Library e revistas e jornais indexados da área com artigos em inglês e português. Após as buscas realizadas, 37 artigos foram considerados elegíveis e fizeram parte do estudo. Resultados: A análise demonstrou que esses pacientes necessitam de uma vigilância contínua, pois podem não responder às terapias não invasivas e, com isso, evoluir de maneira rápida após piora dos sintomas respiratórios necessitando de Ventilação Mecânica. Logo, é necessário adotar medidas de ventilação protetora, tendo em vista que ocorre o desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Conclusão: este estudo permitiu um breve entendimento da fisiopatologia da Covid-19, do seu impacto no sistema respiratório do indivíduo e da necessidade de uma monitorização e cuidado intensivo dos pacientes para que se forneça um manejo ventilatório adequado com desfechos favoráveis em virtude da sua gravidade e da rápida evolução para uma piora clínica.

Palavras-chave: Covid-19; fisiopatologia; terapia intensiva; ventilação mecânica.

ABSTRACT

Objective: the SARS-CoV-2 virus (Covid-19) brought numerous challenges due to the fact that it is a new pathology that quickly and, in some cases, fatally affects the individual. Therefore, the challenge imposed was based not only on understanding its pathophysiology, but also on how to guide carrier patients through appropriate therapy and evidence-based practice (EBP). Methodology: produce an Integrative Review, obeying the five phases of the elaboration project, to assess the repercussions of which ventilatory management is most appropriate and with better outcomes. Therefore, the following databases will be used: PUBMED, Europe PMC, Web of Science, Cochrane Library and indexed journals and journals in the area with articles in English and Portuguese. After the searches carried out, 37 articles were considered eligible and were part of the study. Results: the analysis showed that these patients need continuous surveillance, as they may not respond to non-invasive therapies and, therefore,

¹ Faculdade dos Palmares. E-mail: ft.isaacfelinto@gmail.com

² Faculdade dos Palmares. E-mail: alan@faculdedospalmares.com.br

³ Faculdade dos Palmares. E-mail: henry.cz@hotmail.com

⁴ Faculdade dos Palmares. E-mail: brunobrito@faculdedospalmares.com



evolve quickly after worsening of respiratory symptoms, requiring Mechanical Ventilation. Therefore, it is necessary to adopt protective ventilation measures, in view of the development of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Conclusion: this study allowed a brief understanding of the pathophysiology of Covid-19, its impact on the individual's respiratory system and the need for monitoring and intensive care of patients in order to provide adequate ventilatory management with favorable outcomes due to its severity. and the rapid evolution to clinical worsening.

Keywords: Covid-19; pathophysiology; intensive care; mechanical ventilation.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia de causa desconhecida emergiu em Wuhan, Hubei, China, com apresentações clínicas muito semelhantes à pneumonia viral. A análise profunda de sequenciamento de amostras do trato respiratório inferior indicou um novo coronavírus, 2019-nCoV (Huang et al, 2020). As características clínicas reveladas por uma Tomografia Computadorizada (TC) de tórax apresentaram-se como pneumonia, além de características anormais, como SDRA, lesão cardíaca aguda e incidência de opacidades de “vidro fosco” que levaram à morte. Em alguns casos, as múltiplas opacidades periféricas foram observadas nas regiões subpleurais de ambos os pulmões que provavelmente induziram resposta imunológica sistêmica e localizada, que levou ao aumento da inflamação (Rothan & Byrareddy, 2020).

Muitos pacientes apresentam hipoxemia arterial pronunciada, mas sem sinais proporcionais de desconforto respiratório e nem mesmo verbalizam uma sensação de dispneia. Este fenômeno é conhecido como hipoxemia silenciosa ou "feliz". Em pacientes com COVID-19, a gravidade da hipoxemia está independentemente associada à mortalidade intra-hospitalar e pode ser um importante preditor de que o paciente corre o risco de necessitar de internação em unidade de terapia intensiva (Dhont et al., 2020).

Logo, é importante o reconhecimento e encaminhamento precoces de pacientes com piora da função respiratória durante as terapias convencionais de oxigênio. Entretanto, pacientes com piora da hipercapnia, acidemia, fadiga respiratória, instabilidade hemodinâmica ou com estado mental alterado devem ser considerados para ventilação mecânica invasiva precoce, se apropriado (ANZICS COVID-19, 2020).

Pode ocorrer insuficiência respiratória em pacientes com Pneumonia por COVID-19. Além disso, a SDRA é a complicação mais comum e pode ocorrer em 60-70% dos pacientes com COVID-19 internados na UTI. Curiosamente, pacientes com pneumonia por COVID-19 podem apresentar uma forma atípica de SDRA caracterizada por uma dissociação entre a



mecânica pulmonar relativamente preservada e a gravidade da hipoxemia. Uma explicação possível para hipoxemia tão grave nos pulmões aderentes é a perda de regulação da perfusão pulmonar vasoconstricção hipóxica (Frizzelli et al., 2020).

Estudos sugerem que o esforço ventilatório espontâneo não regulado por longos períodos de tempo também pode induzir a progressão do dano pulmonar, conhecida como P-SILI (Pacient-Self Inflicted Lung Injury), e que essas alterações podem ser prevenidas com pela Ventilação Mecânica e sedoparalisia (Cruces et al., 2020).

A Ventilação Mecânica, embora vital no suporte respiratório em pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica ou SDRA, pode promover dano pulmonar, um fenômeno conhecido como Lesão Pulmonar Induzida pelo Ventilador (VILI – Ventilator Induced Lung Injury). Os principais estudos revisados recentemente identificaram a redução do valor do volume corrente e manutenção da pressão alveolar estática, medida como pressão de platô inferior a 30 cmH₂O. Se o volume corrente for reduzido, os pacientes podem desenvolver um grau de hipercapnia por causa da ventilação minuto reduzida, tolerando um pH de 7,20 e acidose respiratória e buscando um equilíbrio entre ventilação adequada e proteção ácido/base para o paciente (Parker, Hernandez & Peevy, 1993; Dries, 2016).

Os cuidados com os ajustes ventilatórios se dão pelo fato de que nem todos os casos de insuficiência respiratória aguda causada pelo COVID-19 eram SDRA, pois os achados típicos de TC do COVID-19 mostraram padrão em “vidro fosco” bilateral com distribuição pulmonar periférica. Embora houvesse consolidação e exsudação, não era uma imagem “típica” da SDRA, pois essa resulta em complacência pulmonar reduzida e hipoxemia grave (Ranieri et al., 2012; Tao et al., 2020).

Pacientes que evoluem com as formas mais graves da doença podem permanecer hipoxêmicos por um longo período, necessitando de parâmetros elevados de ventilação mecânica e, por vezes, diversas sessões de pronação. Ainda que, por essas razões, o desmame da ventilação mecânica esteja sendo pensado com cautela, recomenda-se que sejam utilizados protocolos de desmame nos quais a possibilidade de respiração espontânea seja avaliada diariamente, sempre que as condições clínicas permitirem, sendo elas: nível de consciência adequado, oxigenação adequada, estabilidade hemodinâmica, ausência de secreções excessivas, capacidade de proteção de vias aéreas e não apresentar suspeita de edema de vias aéreas (WHO, 2020).

Nesse sentido, a SARS-CoV-2 (COVID-19) tem se apresentado como uma doença desafiadora devido à sua fisiopatologia complexa e, nos casos mais graves, é de suma importância que o profissional de saúde saiba conduzir o paciente crítico e dependente de



Ventilação Mecânica promovendo segurança e com isso favorecendo o seu prognóstico. Deste modo, esta pesquisa tem o objetivo produzir uma revisão integrativa, obedecendo as seis fases do projeto de elaboração, para analisar a fisiopatologia da COVID-19 e avaliar as repercussões de qual o manejo ventilatório mais adequado e com melhores desfechos.

2 METODOLOGIA

O proponente trabalho trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, que é uma metodologia cuja proposta combina dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular. Assim, pode-se identificar lacunas de conhecimento, levantar o conhecimento já produzido e indicar prioridades para futuros estudos, ou seja, é uma metodologia que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática clínica (Souza, Silva & Carvalho, 2010).

Logo, foram realizadas as cinco fases do projeto de elaboração: (1) identificação do problema; (2) busca na literatura; (3) avaliação de dados; (4) análise de dados e (5) apresentação (Hopia, Latvala & Liimatainen, 2016). Devido à quantidade e complexidade de informações produzidas e veiculadas na área da saúde diariamente, torna-se necessário reunir as melhores evidências disponíveis que respondam a uma questão clínica que necessita ser elucidada, levando-se em consideração a validade e relevância da evidência encontrada (Ercole, Melo & Alcoforado, 2014). De tal forma, para orientar esse estudo de acordo com a estratégia PICO, obteve-se: P – pacientes críticos e diagnosticados com COVID-19, I – manejo ventilatório em pacientes críticos, C – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), O – melhores desfechos. Com isso, temos como pergunta norteadora: “Baseado no entendimento da fisiopatologia da doença, qual o manejo ventilatório mais adequado e que promove melhores resultados nos pacientes críticos portadores de Sars-CoV-2 (COVID-19)?”.

A busca foi realizada durante o ano de 2020 envolvendo os estudos em língua inglesa e portuguesa e com data de publicação dos anos de 2019 e 2020, tendo em vista que a doença foi descoberta em outubro de 2019 e partir desse período, vários estudos foram publicados com o objetivo de fornecer um melhor entendimento da fisiopatologia doença de tal forma que fosse possível proporcionar um tratamento adequado e eficaz, em especial com relação ao manejo ventilatório.

Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados para a busca dos estudos científicos que atendessem ao objetivo desse estudo: (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2” OR “2019-



nCOV”) AND (“ARDS” OR “pneumonia” OR “respiratory failure”) AND (“mechanical ventilation”). Os descritores foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Fizeram parte da seleção para esse estudo, os trabalhos disponíveis nas bases de dados citadas anteriormente, nos idiomas inglês e português, que atendessem o objetivo desse estudo e a pergunta norteadora e que envolveram indivíduos adultos de ambos os sexos, portadores de COVID-19.

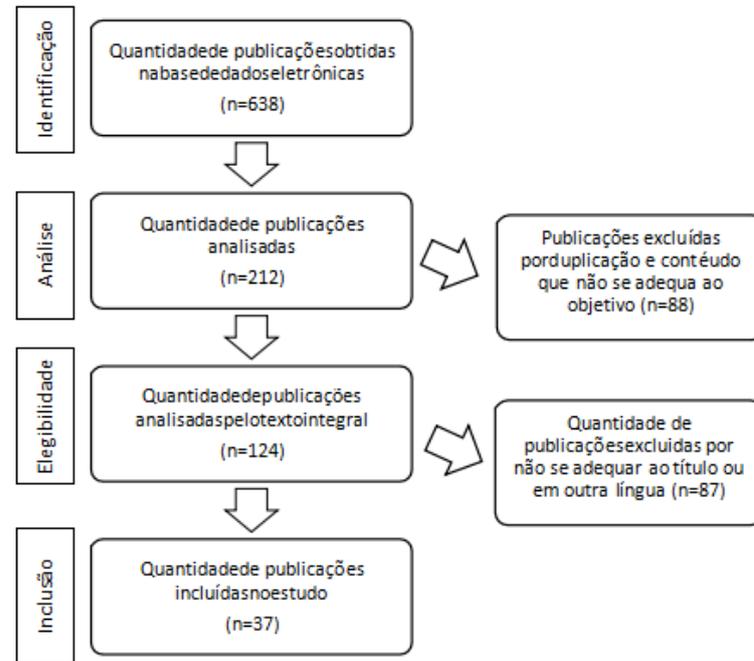
Não foram selecionados os trabalhos científicos que não contemplaram o objetivo desse estudo bem como a pergunta norteadora, além dos trabalhos que não correspondiam à ideia central do estudo ou que não envolviam pacientes adultos ou publicados em outro idioma. Alguns estudos mais antigos (*experimentum crucis*) foram incluídos com o objetivo de complementar o entendimento e pelo fato de servirem de base para a elaboração de estudos mais recentes na área.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

Para a elaboração desse estudo, foram utilizadas as seguintes bases de dados: National Library of Medicine (NIH via PubMed) – 226, Europe PubMed Central (Europe PMC) – 205, Web of Science (via CAPES) – 71, COCHRANE LIBRARY – 136, além de portais de Órgãos Governamentais e portais de Serviços de Saúde.

Com isso, foram selecionadas 37 referências e para estruturar essa seleção, foi utilizada a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta – Analyses (PRISMA) (Galvão, Pansani & Harrad, 2015) e essas etapas estão listadas no fluxograma abaixo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos que fizeram parte da amostra.



Para facilitar o entendimento do manejo ventilatório do paciente portador de COVID-19, esse estudo foi dividido em subtópicos de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1. Referências distribuídas de acordo com os subtópicos

Sub Tópicos	Referências
Fisiopatologia da COVID-19	6, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 32, 35.
Ajustes na Ventilação Mecânica	6, 11, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37.
Prona em Ventilação Mecânica	38, 40, 41
ECMO em Ventilação Mecânica	42, 43, 44, 45
Desmame da Ventilação Mecânica	46
CNAF e VNI	4, 47, 48, 49, 50

A tabela 1 abaixo fornece informações sobre os autores, ano, local de publicação, desenho metodológico e principais resultados dos estudos que foram incluídos na etapa final.

Tabela 1. Dados descritivos dos estudos incluídos no estudo

Autor (ano)	Título do estudo	Local do estudo	Desenho metodológico	Principais resultados encontrados
Chia et al. (2013)	Clinical quality improvement:	Japão	Estudo clínico	Por 12 meses após a implementação





	eliminating unplanned extubation in the CCU		Método de melhoria da prática clínica (CPI), para identificar causas raiz mais significativas. Protocolos de sedação/analgesia e desmame da ventilação não dirigidos por médicos foram criados e testados em ciclos Plan-Do- Study-Act antes da implementação formal. Foram tomadas providências para alocar um fisioterapeuta diariamente na UCO para as rondas matinais.	completa das intervenções, a incidência de extubação não planejada caiu de 5,2% para 0,9%. Não houve resultados adversos, reintubação e/ou readmissão em 48 horas.
Chang et al. (2020)	Preventive use of noninvasive ventilation is associated with reduced risk of extubation failure in patients on mechanical ventilation for more than 7 days: A propensity- matched cohort study	Japão	Estudo de coorte retrospectivo Revisão de 5.497 pacientes cardiopatas de UTI que receberam VM para intubação traqueal. Inclusão de 134 pacientes. Critérios: VM por mais de 24h; Sucesso na avaliação de desmame; Primeira extubação; Fração de ejeção < 50%;	Dos 104 pacientes analisados, a falha do tratamento dentro de 72 horas nos dois grupos não foi estatisticamente significante, isto é, não foram diferentes entre o grupo experimental e profilático.



NPPV ou CNAF
como escolha pós
extubação

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Fisiopatologia da COVID-19

No final de 2019, o COVID-19 tornou-se uma pandemia e afetou mais de 120.000 indivíduos em mais de 80 países, resultando em mais de 5.000 mortes em todo o mundo. Com isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) emitiu orientações preliminares sobre o controle de infecções, triagem e diagnóstico na população em geral, mas há orientação limitada sobre o manejo agudo de pacientes criticamente enfermos com doença grave devido ao COVID-19 (Alhazzani et al., 2020).

A maioria dos indivíduos infectados desenvolve uma doença viral autolimitada, com doença grave que se manifesta principalmente como SDRA. Mesmo com o tratamento de suporte ideal na UTI, muitos pacientes desenvolvem falência de múltiplos órgãos e morrem poucos dias após o início do tratamento nessa unidade (Zareifopoulos et al., 2020).

Cerca de 5% dos pacientes afetados pela nova doença por COVID-19 precisaram ser admitidas na UTI, com uma taxa de letalidade variando entre 30 e 60%. A ventilação mecânica invasiva é necessária na maioria dos pacientes para tratar anormalidades nas trocas gasosas e representa a base da terapia de suporte (Grieco et al., 2020).

Se os pacientes com COVID-19 associada à SDRA apresentam uma fisiopatologia semelhante para SDRA “típica” e correspondem à definição dos Critérios de Berlim, permanece um assunto de debate. Com base nos dados clínicos atuais disponíveis, os seguintes componentes foram descritos nesses pacientes: Insuficiência Respiratória Hipoxêmica, Tempestade de Citocinas e Hipercoagulabilidade relacionada a COVID-19 (Gattinoni, Chiumello & Rossi, 2020).

Independentemente das variações no tamanho da amostra e das localizações geográficas, doenças cardiovasculares e hipertensão permanecem as comorbidades mais comuns post mortem. Além disso, estudos relataram que a maioria dos pacientes com COVID-19 tinham coexistências de comorbidades, principalmente doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e diabetes, semelhantes a MERS-CoV ou qualquer tipo de doença infecciosa grave que requeira internação em hospital ou UTI (Patel et al., 2020). Um estudo de Guan et al. (2020) encontrou risco significativamente aumentado de resultados ruins em pacientes com



COVID-19 com pelo menos uma comorbidade, ou até mais, em comparação com pacientes sem comorbidade.

Eles também relataram que os casos graves eram mais propensos a ter hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares e diabetes em comparação com casos não graves, sugerindo que tanto a categoria quanto o número de comorbidades devem ser levados em consideração ao prever COVID-19 prognóstico dos pacientes. Há uma suposição de que a desregulação imunológica e a inflamação prolongada podem ser os principais impulsionadores dos maus resultados clínicos em COVID-19, mas aguardam verificação em mais estudos (Guan et al., 2020).

Embora possa atender à definição de SDRA de Berlim, a pneumonia COVID-19 é uma doença específica com fenótipos peculiares. Sua principal característica é a dissociação entre a gravidade da hipoxemia e a manutenção de uma mecânica respiratória relativamente boa. É importante notar que os pacientes com complacência respiratória menor ou maior do que o valor mediano, apresentam hipoxemia de gravidade semelhante. Para isso, propõe-se a presença de dois tipos de pacientes (“não SDRA” tipo 1 e SDRA tipo 2) com fisiopatologia diferente. O tipo 1 refere-se à pneumonia COVID-19 inicial, caracterizada por baixa elastância, baixa relação Ventilação/Perfusão (V/Q), baixo peso pulmonar e baixa recrutabilidade. Por outro lado, o tipo 2 atende aos critérios clássicos de SDRA. Em uma pequena série de casos de 16 pacientes, os autores descreveram que os pacientes mudaram do tipo 1 para o tipo 2 após 1 semana de suporte não invasivo. Os autores propuseram que, diante do impulso respiratório alto, o P-SILI é responsável pela progressão dos fenótipos COVID-19 do tipo 1 para o tipo 2 (Gattinoni, Chiumello & Rossi, 2020, Cruces et al., 2020). Paciente com COVID-19 – SDRA é caracterizado por elevada alteração da relação V/Q, com maior prevalência de unidades pulmonares não perfundidos e ventilados (espaço morto) em comparação com unidades pulmonares não ventiladas e perfundidas (shunt) (Mauri et al., 2019).

Os padrões de TC de tórax no COVID-19 podem ser divididos em três fenótipos principais: 1) opacidades em vidro fosco múltiplas, focais, possivelmente superperfundidas, principalmente na região subpleural; 2) atelectasia e opacidades peribrônquicas com distribuição não homogênea; e 3) um padrão irregular do tipo SDRA (Robba et al., 2020). Em um estágio inicial, os pacientes podem ter um único lobo ou envolvimento de vários lobos, mas conforme a doença progredia, os pulmões apresentavam lesões difusas e a densidade de ambos os pulmões aumentava amplamente em curto prazo. O presente estudo mostrou que o envolvimento bilateral do tórax foi um indicador de caso grave, o que facilita o diagnóstico precoce com base nos achados de imagem (Huang et al., 2020).



O monitoramento do drive e do esforço respiratório é essencial em pacientes com respiração espontânea para detectar os estágios iniciais de fadiga respiratória. Embora manobras ventilatórias não invasivas (VNI) tenham sido empregadas em pacientes com pneumonia COVID-19 e a literatura sobre o momento adequado para intubação seja controversa, a maioria dos autores concorda que, na presença de mecânica respiratória prejudicada, piora da respiração, acidose respiratória e, mais importante, diminuição do estado mental, intubação endotraqueal e ventilação mecânica não devem ser retardadas (Dudaryk, 2020).

Hipoxemia grave com Complacência do Sistema Respiratório (Csr) relativamente bem preservada medida em condições padrão é característica de COVID-19-SDRA, e difere de SDRA de outras causas (SDRA típica). A natureza heterogênea da SDRA permite que - no nível da população - possa haver ampla sobreposição entre COVID-19-SDRA e a SDRA típica, e essas observações continuam a gerar um debate. Em outras palavras, a relação PaO₂/FiO₂ e a Csr se deterioraram juntos na SDRA típica. Esse pareamento pode não ocorrer no COVID-19-SDRA, onde uma discrepância entre as gravidades da hipoxemia e a mecânica respiratória pode ser a questão principal, em vez de seus valores absolutos individuais por si só (Chiumello et al., 2020).

A intubação endotraqueal e a ventilação mecânica devem ser feitas o mais rápido possível, independentemente do fenótipo da pneumonia COVID-19, quando os sinais de dificuldade respiratória estão associados à hipoxemia grave. Na SDRA, o momento da intubação pode estar relacionado aos resultados clínicos. Um estudo anterior relatou que os pacientes com SDRA submetidos à intubação tardia tiveram taxas de mortalidade marcadamente maiores em comparação com aqueles que foram intubados no início do curso da doença (Dudaryk, 2020; Lee, Choi & Choi, 2020).

Uma declaração conjunta da Sociedade de Medicina Alemã de Cuidados Intensivos, Anestesia e Emergência sugere escalonamento direto para intubação e ventilação mecânica se PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg. Um grupo de especialistas franceses recomendou a implementação de ventilação mecânica em pacientes com expectativa de falha em outras estratégias de oxigenação/ventilação devido a insuficiência respiratória ou deterioração clínica (por exemplo, choque, falência de órgãos, etc.) com os desafios sintomáticos da SDRA. É importante notar que os observadores na China identificaram a presença de hipoxemia sem sinais de dificuldade respiratória (hipoxemia silenciosa), especialmente em populações idosas. Durante qualquer manejo respiratório, os pacientes devem ser monitorados e checados regularmente quanto a deterioração respiratória para prevenir esta ocorrência (Pavlov et al., 2020).



Ajustes na Ventilação Mecânica

Existem fortes evidências de que a ventilação espontânea durante a VM desempenha um papel na progressão da lesão pulmonar. Embora a respiração espontânea tenha se mostrado benéfica no tratamento de pacientes com SDRA leve, efeitos opostos ocorreram quando a lesão pulmonar era grave. A respiração espontânea amplificou o dano em lesão pulmonar grave, aumentando as pressões transpulmonares, atelectasia, colapso cíclico e sinais histológicos de dano (Cruces et al., 2020).

Resultados sugerem que uma estratégia de oxigenação enfatizando a otimização de oxigenação, intubação com base em critérios clínicos de hiperventilação e evitando VILI (Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação) associada à ventilação mecânica não invasiva, salvariam vidas em uma proporção significativa de pacientes. Apesar desses fatos, pode ser contra intuitivo à recomendação atual de evitar ou atrasar deliberadamente o início da ventilação mecânica (Villagra et al., 2020; Cruces et al., 2020).

A apresentação clínica da fase L foi determinada por uma importante hipoxemia decorrente de mecanismo vasoplégico. De fato, uma hipótese preliminar levou-se a atribuir esse fenômeno à perda do reflexo vasoconstritor pulmonar hipóxico, que é fisiologicamente capaz de desviar o fluxo sanguíneo das áreas mal ventiladas; a ausência deste reflexo causaria uma notável hiperperfusão de tecido sem ar (Perchiazzi et al., 2020).

A Csr preservada (ou fenótipo L) foi relatada como mais comum em pacientes com pneumonia COVID-19, mas outros pequenos estudos recentes mostraram que a Csr na SDRA COVID-19 é semelhante à observada na SDRA não – COVID-19. A SDRA é uma síndrome heterogênea, e o tratamento ideal e a estratégia de ventilação mecânica provavelmente serão diferentes para diferentes subconjuntos de pacientes. Além disso, nossos dados fornecem garantias de que um fenótipo de Csr preservada em combinação com hipoxemia também existe na SDRA não-COVID-19, e as melhores práticas baseadas em evidências envolvendo "ventilação de proteção pulmonar" com uma estratégia de Volume Corrente (VC) limitado ainda seriam aplicáveis para tais pacientes (Panwar et al., 2020).

A mecânica respiratória de pacientes com COVID-19 – ARDS é heterogênea e, de maneira global, não muito diferente do paciente não COVID-19; pacientes com COVID-19 – SDRA tiveram uma razão recrutamento/insuflação (R/I) superior sugerindo uma maior recrutabilidade. Tendo em vista as várias associações de respiratórias mecânica, gravidade da hipoxemia e recrutabilidade pulmonar em pacientes com COVID-19 – SDRA, nossos resultados advogam para a avaliação sistemática da mecânica respiratória e recrutabilidade



beira leito para personalizar as configurações do ventilador nesses pacientes (Haudebourg et al., 2020).

Em pacientes com SDRA, as diretrizes internacionais recomendam um volume VC \leq 6ml / kg de peso corporal ideal e uma pressão de platô de não mais que 30 cm H₂O. A Pressão Expiratória Final Positiva (PEEP) pode ser ajustada de acordo com as tabelas da ARDS NET. SDRA moderada e grave necessita de PEEP mais alta (Kluge et al., 2020). A PEEP pode então ser titulada gradualmente para cerca de 15 cm H₂O de acordo com a necessidade e mantendo a Driving Pressure (ΔP) baixa. É importante ressaltar que ΔP não é simplesmente a diferença entre PEEP e pressão de platô, mas o resultado do VC deve ser normalizado à Csr, ou seja, $\Delta P = VC / Csr$ e, portanto, ser ajustado ao tamanho do pulmão aerado (Möhlenkamp & Thiele, 2020).

Uma mudança no VC ou na pressão afetará a complacência do sistema respiratório. É possível que uma mudança na PEEP possa diminuir a pressão associada a um VC (ou seja, melhorar a Csr) se for capaz de recrutar pulmão previamente não aerado. Da mesma forma, também é possível que um aumento na PEEP possa piorar a Csr se um aumento na pressão não melhorar o recrutamento e, em vez disso, causar sobredistensão, levando a lesão pulmonar e piora do espaço morto ou causando comprometimento hemodinâmico. A ΔP foi a variável ventilatória que melhor estratificou o risco de mortalidade na SDRA. Uma mortalidade mais alta foi observada, também, com uma pressão de platô mais alta apenas quando a driving pressure mais alta estava presente. Da mesma forma, os efeitos protetores da PEEP foram observados apenas quando associados à diminuição da ΔP (Lentz et al., 2020).

A busca pela “melhor PEEP” tem estado no centro de um debate que inflama a literatura científica nos últimos 40 anos. Atualmente é aceito que, para alcançar a melhor combinação entre mecânica respiratória, oxigenação, hemodinâmica e proteção pulmonar, é necessário aceitar um compromisso (Perchiazzi et al., 2020). A sobrevivência dos pacientes melhora se a PEEP mais alta recrutar com sucesso o tecido pulmonar atelectásico. No entanto, a PEEP excessiva pode causar sobredistensão alveolar, resultando em redução da sobrevivência do paciente. Portanto, a PEEP deve ser personalizada para maximizar o recrutamento alveolar e minimizar a quantidade de sobredistensão alveolar (Perchiazzi et al., 2020). Além disso, uma estratégia de PEEP mais alta (> 10 cm H₂O) deve ser preferida a uma PEEP mais baixa, e a PEEP deve ser titulada de acordo com a FiO₂ para manter uma SpO₂ apropriada a fim de reduzir a atelectasia e hiperinsuflação alveolar, bem como a resistência vascular pulmonar (Robba et al., 2020).

Níveis elevados de PEEP reduzem a complacência pulmonar e, na maioria dos casos, aumenta a ventilação do espaço morto, indicando que altos níveis de PEEP provavelmente



causam hiperinsuflação em pacientes com COVID-19 (Roesthuis, Berg & Hoeven, 2020). Portanto, é imperativo que os pacientes durante a ventilação mecânica devam ser monitorados de perto para reduzir o risco de lesões. A oximetria de pulso permite o monitoramento da oxigenação adequada e pode identificar os primeiros sinais de agravamento da lesão pulmonar e queda da saturação (SpO₂). A capnografia pode permitir a avaliação das frações de Espaço Morto e mudanças na ventilação. Monitoramento da ΔP e Pressão Transpulmonar, bem como avaliação de loops P-V (Pressão-Volume), pode ajudar a otimizar a PEEP e minimizar a sobredistensão e barotrauma para os pulmões. Finalmente, monitorização contínua e ajuste da pressão do cuff do tubo endotraqueal pode reduzir o risco de lesão das vias aéreas e Pneumonia Associada à Ventilação (PAV) (Rackley, 2020).

Posição Prona em Ventilação Mecânica

Os benefícios fisiológicos do posicionamento em prona incluem melhora da oxigenação, melhora da mecânica respiratória, homogeneização dos gradientes de pressão pleural, redução da atelectasia, facilitação da drenagem de secreções e redução da VILI, conforme demonstrado pelos estudos do Posicionamento Prono de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda Grave (PROSEVA) (Byrne et al., 2020).

Os critérios para inclusão englobam: SDRA moderada a grave, resultando em insuficiência respiratória hipoxêmica com relação $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg, $PEEP \geq 5$ cmH₂O, $FiO_2 \geq 0,6$; ventilação com baixo volume corrente ≤ 6 ml/kg de peso corporal previsto; melhor titulação PEEP realizada anteriormente. A duração sugerida em prona é ≥ 16 h contínuas por 24 h, supino ≥ 4 h por 24 e esta duração pode ser ajustada com base na relação PaO_2/FiO_2 . Já as indicações para encerrar a terapia prona envolvem: melhora na oxigenação com $PaO_2/FiO_2 \geq 150$ mmHg com $PEEP \leq 10$ cm H₂O e $FiO_2 \leq 0,6$ para atender $SpO_2 \geq 92\%$ ou $PaO_2 \geq 65$, que persistiu 4 h após o término da sessão anterior; deterioração da relação $PaO_2/FiO_2 > 20\%$ em relação ao supino após 2 sessões consecutivas em pronação (Ng et al., 2020).

Pacientes com COVID-19 SDRA podem se beneficiar em termos de oxigenação da ventilação mecânica com PEEP alta, bem como do posicionamento em prona (Mittermaier et al., 2020). Ocorre aumento da ventilação na metade dorsal do tórax enquanto a perfusão diminui na mesma área, movendo-se em direção às áreas ventrais. Há um aumento da relação ventilação/perfusão no pulmão, o que pode ajudar a explicar a melhora observada na oxigenação com o posicionamento em prona em pacientes com insuficiência respiratória aguda secundária a SARS-CoV-2 (Zarantonello et al., 2020).



Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) em Ventilação Mecânica

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Comissão Nacional de Saúde da China (NHCC) sugeriram o uso de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) para auxiliar na respiração (e circulação, se necessário) em pacientes criticamente enfermos com COVID-19. Seu objetivo é resolver a hipoxemia e melhorar a perfusão sanguínea. Considerando a reversibilidade do COVID-19 como uma infecção autolimitada, bem como o efeito terapêutico da ECMO em MERS e influenza A H1N1, a implementação de ECMO ajudaria em grande medida no suporte respiratório e circulatório em doenças críticas com COVID -19. Deve ser considerado como suporte respiratório padrão, ventilação de proteção pulmonar ($V_c \leq 6$ ml/kg, Pressão Platô < 30 cmH₂O, PEEP ≤ 10 cmH₂O) e falha em melhorar a função respiratória após recrutamento pulmonar, posicionamento em prona, bloqueio neuromuscular e sedação. Especificamente, a ECMO deve ser implementada de acordo com os seguintes critérios: (1) PaO₂/FiO₂ < 50 mmHg por mais de 3 h; (2) PaO₂/FiO₂ < 80 mmHg por mais de 6 h; (3) pH do sangue arterial $< 7,25$ e PaCO₂ > 60 mmHg por mais de 6 h (Liang & Ding, 2020).

Um subconjunto desses pacientes desenvolve hipoxemia refratária, apesar da ventilação mecânica convencional máxima e requer ECMO. Os passos iniciais neste esforço envolveriam capitalizar os benefícios da ECMO na SDRA para minimizar a VILI, ajustar o estado de fluidos, otimizar a nutrição e iniciar a neuroreabilitação precoce na UTI. No momento, há poucos relatórios detalhados sobre o uso de ECMO no COVID-19. Porém, o papel da ECMO para SDRA secundária a epidemias respiratórias e pandemias se expandiu e continua a crescer. Os estudos limitados em pacientes com COVID-19 exigindo a ECMO demonstrou até agora uma baixa sobrevida. Embora a maioria dos pacientes com COVID-19 tenha doença leve, uma proporção significativa fica gravemente doente e desenvolve SDRA e comprometimento circulatório. Apesar do equilíbrio em relação ao benefício da ECMO na SDRA e da falta de evidências robustas para técnicas de ventilação mecânica ideais e controle de infecção, pesquisas recentes e emergentes continuam a ser encorajadoras, destacando a importância de capitalizar o suporte da ECMO para minimizar VILI e falência de múltiplos órgãos, bem como melhorias em tecnologia e práticas para reduzir os riscos de ECMO (Lim et al, 2020; Mustafa et al., 2020). A sobrevivência de pacientes graves com COVID-19 resgatados por ECMO foi semelhante ao relatado em estudos sobre suporte de ECMO para SDRA grave publicados nos últimos anos (Schmidt et al., 2020).

Desmame da Ventilação Mecânica



Pacientes com COVID-19 ventilados invasivamente exibiram uma longa duração de ventilação mecânica e tempo de internação na UTI. O debate sobre se os pacientes COVID-19 têm uma forma especial de SDRA ainda está em andamento (Zareifopoulos et al., 2020; Dudaryk, 2020), mas artigos recentes focados na fisiopatologia do COVID-19-SDRA relatam valores de oxigenação (relação P/F) e complacência semelhantes aos da SDRA "clássica". Considerando as características fisiológicas dos pacientes, a maioria deles exibiu uma complacência estática reduzida e necessitando de tratamento com níveis relativamente altos de PEEP. Pacientes com COVID-19 apresentaram alto risco de falha da liberação da VM em 28 dias. Idade, escore SOFA, relação PaO₂/FiO₂, Crs, necessidade de terapia renal substitutiva, PAV de início tardio e complicações cardiovasculares foram todos fatores de risco independentes para ventilação mecânica prolongada (Gamberini et al., 2020).

Cânula Nasal de Alto Fluxo (CNAF) e Ventilação Não Invasiva (VNI)

CNAF tem várias vantagens quando comparado à terapia de oxigênio convencional. Vários estudos descobriram que a CNAF pode melhorar o nível de conforto, aumentar a oxigenação e diminuir o escore de dispneia em pacientes adultos. No entanto, não houve um consenso claro sobre os resultados do tratamento (como taxa de intubação, aumento da taxa de suporte respiratório e mortalidade). Recentemente, estudos randomizados controlados bem planejados não diferenciaram o efeito de CNAF e VNI nas taxas de intubação e mortalidade (Zhao et al., 2017).

Porém, a CNAF pode ser utilizada com sucesso para fornecer suporte respiratório para pacientes com pneumonia COVID-19 e IRpA Hipoxêmica, e evitar ventilação mecânica mesmo em pacientes com hipoxemia profunda. Isso destaca ainda mais a necessidade de diferenciação precoce de pacientes que podem se beneficiar de CNAF e daqueles que necessitarão de ventilação mecânica, pois pacientes com PaO₂ / FiO₂ mais baixa eram mais propensos a apresentar falha na CNAF. Um ROX index mais alto medido às 6 h após o início de CNAF (ROX-6), junto com o tratamento com esteroides, promoveu sucesso de forma independente (Wang et al., 2020; Calligaro et al., 2020).

A experiência atual sugere que a VNI para insuficiência respiratória hipoxemia de COVID-19 está associada a uma alta taxa de falha, intubação retardada e, possivelmente, risco aumentado de aerossolização com ajuste inadequado da máscara. CPAP é cada vez mais recomendado no tratamento de covid-19, com faixas de pressão sugeridas de 8-14 cm H₂O, 12-20 embora haja contraindicações. Para pacientes com IRpA hipercapnia, devido a um quadro grave de covid-19 ou fadiga, a VNI deve ser usada apenas como uma ponte para intubação, ou



como limite máximo de cuidados. Pacientes em deterioração devem ser considerados para intubação endotraqueal precoce e ventilação mecânica invasiva, apesar das medidas citadas (Frizzelli, 2020; Nicholson et al., 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No estudo em questão, foram elencadas fontes que discutiam a respeito do manejo ventilatório em pacientes graves portadores de COVID-19. De maneira geral, foi possível constatar a gravidade do quadro da doença e como essa evolui de maneira rápida e, em alguns casos, fatal, no que podemos considerar um quadro de emergência mundial que não se via há muitos anos.

Verifica-se que a COVID-19 se inicia com sintomas leves e um acometimento pulmonar discreto, mas que, havendo degradação da função respiratória, há uma alta probabilidade da necessidade de encaminhar o paciente para a UTI e fornecer suporte ventilatório invasivo, quando as outras terapêuticas não obtiveram sucesso. Não à toa, ainda não há um consenso com relação à sua classificação (fenótipos H e L ou 1, 2 e 3), mas é fato que sua evolução pode levar a um desfecho fatal. Para isso, é imprescindível a vigilância constante desses pacientes para que não se atrase a intubação e, conseqüentemente, piore o prognóstico.

No que diz respeito à Ventilação Mecânica em si, estudiosos relatam a atenção com relação a utilizar a ventilação protetora, com ajuste individual da PEEP, tendo em vista evitar uma possível VILI devido ao desenvolvimento de um quadro de SDRAs nesses pacientes.

A posição prona é utilizada em pacientes que apresentam uma piora da relação P/F, como uma forma de “resgate” e deve ser utilizada no paciente em VM, pois promove melhora da mecânica respiratória e da oxigenação e pode ser realizada em ciclos de 24 horas de duração com intervalos de 6 horas, respeitando suas indicações e contraindicações.

A terapia com ECMO ainda não possui resultados e/ou estudos expressivos em pacientes com COVID-19. Entretanto, recomenda-se sua utilização em pacientes com hipoxemia refratária à titulação da PEEP, recrutamento alveolar e uso da posição prona. Há necessidade de mais estudos a respeito dessa terapia.

O uso da CNAF e da VNI em pacientes com COVID-19 ainda é motivo de controvérsias em virtude da aerossolização de partículas e pelo fato de promover um atraso na intubação do paciente levando a uma piora do quadro por P-SILI ou ainda não promover impacto positivo em tempo de internação e taxa de mortalidade. Além disso, essas terapias são mais aplicadas e possuem um melhor desfecho numa população específica e com determinadas patologias associadas, como por exemplo a IRpA hipoxêmica e IRpA hipercápnica.



O desmame dos pacientes com COVID-19 pode apresentar uma maior dificuldade em virtude do tempo prolongado de ventilação mecânica e no caso de ocorrer comorbidades associadas, principalmente se essas forem de origem cardiovasculares, idade e mecânica respiratória insatisfatória com Csr reduzida.

É importante ressaltar que boa parte das referências utilizadas não foram obtidas através de ensaios clínicos randomizados, meta-análises ou revisões sistemáticas (dados seus graus de importância na PBE), pois, tendo em vista o aparecimento recente da doença e a gravidade da pandemia, aqueles trabalhos necessitam de mais tempo para serem concluídos. Contudo, os vários estudos atualmente disponíveis estão levando os profissionais de saúde a obter um saldo positivo no que diz respeito ao combate desta doença e o cenário atual pode vir a colaborar com o aperfeiçoamento cada vez maior das práticas e pesquisas utilizadas.

REFERÊNCIAS

Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*, 46, 854–887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.

ANZICS COVID-19 Guidelines. (2020). *Melbourne: (AU): Australian and New Zealand Intensive Care Society*. <https://www.anzics.com.au/coronavirus-guidelines/>

Byrne M, Kler P, Bandla N, et al. (2020). Persevering With Prone Ventilation in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. *Critical Care Explorations*, 2(8). doi:10.1097/CCE.0000000000000222

Calligaro, G., Lalla, U., Audley, G., et al. (2020). The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*, 28. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100570

Chiumello, D., Busana, M., Coppola, S., Romitti, F., Formenti, P., Bonifazi, M., Pozzi, T., Palumbo, M. M., Cressoni, M., & Herrmann, P. (2020). Physiological and quantitative CT - scan characterization of COVID – 19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Medicine*, 46(12), 2187–2196. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06281-2>

Cruces, P., Retamal, J., Hurtado, D., et al. (2020). A physiological approach to understand the role of respiratory effort in the progression of lung injury in SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*, 24(494). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03197-7>.

Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., et al. (2020). The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*, 21(198).

Dries, D. J. (2016). Acute Respiratory Distress Syndrome and Lung Protection. *Air Medical Journal*, 35(2), 59-62.



Dudaryk, R. (2020). Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiology*, 20, 177. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01095-7>.

Ercole, F., Melo, L., & Alcoforado, C. (2014). Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1). DOI: 10.5935/1415-2762.20140001

Frizzelli, A., Tuttolomondo, D., Aiello, M., et al. (2020). What happens to people's lungs when they get coronavirus disease 2019? *Acta Biomedica*, 91(2).

Galvão, T., Pansani, T., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 24(2). doi: 10.5123/S1679-49742015000200017

Gamberini, L., Tonetti, T., Spadaro, S., et al. (2020). Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: multicenter observational study in fifteen Italian ICUs. *Journal of Intensive Care*, 8(80). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00499-4>.

Gattinoni, L., Chiumello, D., & Rossi, S. (2020). COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care*, 24, 154. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z>

Grieco, D., Bongiovanni, F., Chen, L., et al. (2020). Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Critical Care*, 24, 529. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03253-2>

Guan, W., Liang, W., Zhao, Y., Liang, H., Chen, Z., Li, Y., Liu, X., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Ou, C., Li, L., Chen, P., Sang, L., Wang, W., Li, J., Li, C., Ou, L., Cheng, B., ... Zhong, N. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5), 2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>

Haudebourg, A. F., Perier, F., Tuffet, S., de Prost, N., Razazi, K., Mekontso Dessap, A., & Carteaux, G. (2020). Respiratory mechanics of COVID-19- versus non-COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(2), 287-290. doi: 10.1164/rccm.202004-1226LE. PMID: 32479162; PMCID: PMC7365370.

Hopia, H., Latvala, E., & Liimatainen, L. (2016). Reviewing the methodology of an integrative review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/scs.12327>.

Huang, C., Wang, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506.

Kluge, S., Janssens, U., Welt, T., Hennigs, J. K., Lubnow, M., Weber-Carstens, S., Marx, G., Karagiannidis, C., & Zeidler, D. (2020). German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 115(6), 462-465. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00689-w>



Lee, Y., Choi, K., & Choi, S. (2020). Clinical significance of timing of intubation in critically ill patients with COVID-19: A multi-center retrospective study. *J. Clin. Med.*, 9, 2847. <https://doi.org/10.3390/jcm9092847>

Lentz S, Roginski M, Montrief T, et al. (2020). Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *American Journal of Emergency Medicine*. doi:10.1016/j.ajem.2020.06.082

Liang, M., & Ding, M. (2020). Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit*, 26. DOI: 10.12659/MSM.925364.

Lim, J., Qadri, S., Toh, T., et al. (2020). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Respiratory Failure During Respiratory Epidemics and Pandemics: A Narrative Review. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 49, 199–214.

Mauri, T., Spinelli, E., Scotti, E., et al. (2020). Potential for lung recruitment and ventilation-perfusion mismatch in patients with the acute respiratory distress syndrome from coronavirus disease 2019. *Critical Care Medicine*, 48(8), 1129-1134. doi: 10.1097/CCM.0000000000004386.

Mittermaier, M., Pickerodt, P., Kurth, F., et al. (2020). Evaluation of PEEP and prone positioning in early COVID-19 ARDS. *EClinical Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100579>.

Möhlenkamp, S., & Thiele, H. (2020). Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. *Herz*, 45(4), 329-331. doi:10.1007/s00059-020-04923-1.

Mustafa, A., Alexander, P., Joshi, D., et al. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 in severe respiratory failure. *JAMA Surgery*, 155(10), 990–992. doi: 10.1001/jamasurg.2020.3950.

Nicholson, T., Talbot, N., Nickol, A., et al. (2020). Respiratory failure and non-invasive respiratory support during the covid-19 pandemic: an update for re-deployed hospital doctors and primary care physicians. *BMJ*, 369. doi: 10.1136/bmj.m2446

Ng, J., Miccile, L., Iracheta, C., et al. (2020). Prone Positioning of Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Related to COVID-19: A Rehabilitation-Based Prone Team. *Physical Therapy*, 100(10).

Parker, J. C., Hernandez, L. A., & Peevy, K. J. (1993). Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Critical Care Medicine*, 21(9), 131-143. <https://doi.org/10.1097/00003246-199309000-00002>

Patel, U., Malik, P., Usman, M., Shah, D., & Patel, U. (2020). Age-Adjusted Risk Factors Associated with Mortality and Mechanical Ventilation Utilization Amongst COVID-19 Hospitalizations – a Systematic Review and Meta-Analysis. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 1740–1749. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00551-5>



- Pavlov, I., Sacchetti, A., Whittle, J., et al. (2020). Respiratory support for adult patients with COVID-19. *JACEP Open*, 1, 95–101. DOI: 10.1002/emp2.12071
- Panwar, R., Madotto, F., Laffey, J. G., Van Haren, F., Bartlett, R. H., Bihari, S., Brett, S. J., Deane, A. M., Fraser, J. F., Gomersall, C. D., Govil, D., Koh, Y., McNamee, L., & Young, P. J. (2020). Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(9), 1244–1252. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0170OC>
- Perchiazzi, G., Pellegrini, M., Chiodaroli, E., et al. (2020). The use of positive end expiratory pressure in patients affected by COVID-19: Time to reconsider the relation between morphology and physiology. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 34, 561-567.
- Rackley R. (2020). Monitoring During Mechanical Ventilation. *Respiratory Care*, 65(6). doi:10.4187/respcare.07812
- Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., et al. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*, 307(23), 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- Robba C, Battagini D, Ball L, et al. (2020). Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 279. doi: 10.1016/j.resp.2020.103455
- Roesthuis, L., Berg, M., & Hoeven, H. (2020). Advanced respiratory monitoring in COVID-19 patients: use less PEEP! *Critical Care*, 24(1), 230. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02927-z>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Schmidt, M., Hajage, D., Lebreton, G., et al. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 1121–1131.
- Souza, M. T. S., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102-106.
- Tao, C., Di, W., et al. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *British Medical Journal*, 368, m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Van der zee P, Somhorst P, Endeman H, et al. (2020). Electrical Impedance Tomography for Positive End-Expiratory Pressure Titration in COVID-19–related Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(2). doi:10.1164/rccm.202001-0060LE
- Villagra, A., Balziskueta, G., Vinuesa, C., Ortiz de Lejarazu, R., Gonzalez, C., Garcia, A., Fernandez, R., Suarez-Sipmann, F., & Hernandez, M. (2020). SARS-CoV-2 in Spanish



Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 39(5), 553-561. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.06.003>

Wang, K., Zhao, W., Li, J., et al. (2020). The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Annals of Intensive Care*, 10(37). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00653-z>.

WHO - World Health Organization (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Geneva, SU.

Zarantonello, F., Andreatta, G., Sella, N., et al. (2020). Prone Position and Lung Ventilation and Perfusion Matching in Acute Respiratory Failure due to COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(2).

Zareifopoulos, N., Lagandinou, M., Karela, A., et al. (2020). Intubation and mechanical ventilation of patients with COVID-19: what should we tell them? *Monaldi Archives for Chest Disease*, 90(2), 1296. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1296>

Zhao, H., Wang, H., Sun, F., et al. (2017). High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 21(184). <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1760-8>.