UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

DÉBORA SIDRÔNIO CAETANO

DISTRIBUIÇÃO REGIONAL DA VENTILAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Recife
2022

DÉBORA SIDRÔNIO CAETANO

DISTRIBUIÇÃO REGIONAL DA VENTILAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em fisioterapia.
Área de concentração: Fisioterapia na atenção à saúde

Orientador (a): Prof.ª Dr.ª Daniella Cunha Brandão

Coorientadores: Prof.ª Dr.ª Shirley Lima Campos

Prof. Dr. Caio César Araújo Morais

Recife

2022

Catalogação na Fonte
Bibliotecário: Rodriggo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

C128d Caetano, Débora Sidrônio.
Distribuição regional da ventilação pulmonar em pacientes críticos com COVID-19 / Débora Sidrônio Caetano. – 2022.
57 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Daniella Cunha Brandão.
Coorientadora : Shirley Lima Campos.
Coorientador : Caio César Araújo Morais.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2022.

Inclui referências, apêndices e anexo.

1. COVID-19. 2. Síndrome do Desconforto Respiratório. 3. Ventilação Pulmonar. 4. Tomografia de Impedância Elétrica. I. Brandão, Daniella Cunha (Orientadora). II. Campos, Shirley Lima (Coorientadora). III. Morais, Caio César Araújo (Coorientador). IV. Título.

615.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2022-232)

DÉBORA SIDRÔNIO CAETANO

DISTRIBUIÇÃO REGIONAL DA VENTILAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em fisioterapia.
Área de concentração: Fisioterapia na atenção à saúde

Aprovada em: 16 / 05 / 2022

BANCA EXAMINADORA

_____

Profª. Drª. Arméle Dornelas de Andrade (Presidente da Banca)

Universidade Federal de Pernambuco

_____

Profª. Drª. Maria Inês Remigio De Aguiar (Examinador Interno)

Hospital das Clínicas De Pernambuco (HC-UFPE)

_____

Prof. Dr. Antônio Christian Evangelista Gonçalves (Examinador Externo)

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

AGRADECIMENTOS

A Deus por cada passo dado nesta vida, porque tudo o que tenho, o que sou e o que vier a ser são frutos da sua graça.

Aos meus amados pais Inez e Gerônimo (*in memoriam*) que investiram tanto em minha educação e formação, me ensinando, corrigindo, aconselhando, consolando.

Ao meu esposo e companheiro de vida, Perseu, pelo cuidado e apoio diários e por me ajudar a ser forte e corajosa em todos os momentos.

A Daniella Cunha pelas valiosas orientações e conselhos, por compreender minhas limitações e os momentos de dificuldades e por não ter soltado a minha mão.

A Shirley Campos por abrir as portas do LINDEF e pela idealização do grande projeto que resultou neste trabalho.

A Caio Morais pelas contribuições imprescindíveis para a construção deste produto e pelo exemplo de dedicação, inteligência e humildade. Não teria conseguido sem sua ajuda.

A Rodrigo Cornejo e Kyle Medeiros pela colaboração na escrita e tradução do artigo.

Aos colegas e companheiros de coleta Rômulo Aquino, Emanuel Fernandes e, em especial, a Wagner Leite por toda paciência, pelo conhecimento partilhado e pela ajuda fundamental para concretização deste trabalho.

À toda a equipe das UTI COVID-19 do Hospital Otávio de Freitas, principalmente a Lívia Melo, por toda generosidade e acolhimento durantes as coletas;

Aos colegas do mestrado por todos os momentos compartilhados, especialmente a Ana Eugênia, Pedro Moura, Camilla Isis e Epâmela Carvalho. Os laços que construímos “presencialmente” foram combustíveis para enfrentar os desafios do “remoto”.

À Niége Melo por todo carinho e pelo socorro nos momentos de dificuldade;

Finalmente, a todos os pacientes e a suas famílias que, mesmo no momento de medo e incertezas, participaram deste estudo, contribuindo para a produção do conhecimento científico.

RESUMO

Embora pacientes críticos com COVID-19 preencham a definição mais ampla de SDRA, ainda são conflitantes as evidências a respeito da distribuição das áreas de acometimento pulmonar e como esta pode influenciar na oxigenação e mecânica ventilatória destes pacientes. Neste cenário, o uso de tecnologias para diagnóstico por imagem à beira-leito como a Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) podem auxiliar na avaliação e tomada de decisão clínica. Assim, o objetivo desta dissertação foi descrever o padrão de distribuição regional das áreas de hipoventilação pulmonar em pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 sob ventilação mecânica invasiva, além de verificar a associação destes padrões com a complacência do sistema respiratório e troca gasosa. Trata-se de um estudo transversal, resultante de uma análise de dados secundária a um ensaio clínico do mesmo grupo de pesquisa. Foram selecionados 53 participantes internados em Unidade de Terapia Intensiva especializada no atendimento de pacientes com COVID-19, em uso de ventilação mecânica. Foi realizada a avaliação da distribuição da ventilação pulmonar através da Tomografia de Impedância Elétrica (TIE). A mecânica do sistema respiratório e a gasometria arterial também foram avaliadas. Para análise, as imagens pulmonares foram divididas em quadrantes de igual tamanho e as imagens foram categorizadas de acordo com a porcentagem da mudança na impedância para cada quadrante. Foram identificadas quatro padrões de distribuição das áreas de hipoventilação pulmonar, em ordem de prevalência: ventilação dorsal bilateral preservada; hipoventilação dorsal unilateral; hipoventilação dorsal bilateral; hipoventilação unilateral. Dentre os padrões, os pacientes com hipoventilação dorsal bilateral apresentam maior nível de comprometimento da oxigenação indicado pela relação PaO_2/ FiO_2, no entanto não há diferença nos valores de complacência do sistema respiratório entre os padrões analisados.

Palavras-chave: COVID-19; síndrome do desconforto respiratório; ventilação pulmonar; tomografia de impedância elétrica.

ABSTRACT

Although critically ill patients with COVID-19 meet the broader definition of ARDS, there is still conflicting evidence regarding the distribution of areas of pulmonary impairment and how these may influence oxygenation and ventilatory mechanics. In this scenario, the use of technologies for bedside diagnostic imaging such as Electrical Impedance Tomography (EIT) can help in clinical evaluation and decision making. Thus, the objective of this dissertation was to map the pulmonary hypoventilation regions of mechanically ventilated patients with ARDS secondary to COVID-19; and verify their association with respiratory system compliance and gas exchange. This is a cross-sectional study, resulting from an analysis of data secondary to a clinical trial of the same research group. A total of 53 participants hospitalized in an Intensive Care Unit specialized in the care of patients with COVID-19 on mechanical ventilation were selected. Pulmonary ventilation distribution was evaluated using Electrical Impedance Tomography (EIT). Respiratory system mechanics and arterial blood gases were also evaluated. For analysis, the lung images were divided into quadrants of equal size, and the regional distribution of ventilation was determined as a percentage of change in impedance for each quadrant in relation to the total change in impedance. Four patterns of distribution of areas of pulmonary hypoventilation were identified, in order of prevalence: preserved bilateral dorsal ventilation; unilateral dorsal hypoventilation; bilateral dorsal hypoventilation; unilateral hypoventilation. Among the patterns, patients with bilaterally reduced dorsal ventilation have a higher level of compromised oxygenation indicated by the PaO_2/FiO_2 ratio, however, there is no difference in respiratory system compliance values between the analyzed patterns.

Keywords: COVID-19; respiratory distress syndrome; pulmonary ventilation; electrial impedance tomography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

DISSERTAÇÃO

Quadro 1 – Espectro clínico da COVID-19 16

Quadro 2 – Definição de Berlim de SDRA e mortalidade observada 17

Figura 1 – Tomografia de Impedância Elétrica. (A) ENLIGHT® 1800 (Timpel Medical); (B) Posicionamento da cinta com 32 eletrodos da TIE na região torácica do paciente. 24

Figura 2 – Instrumentos para monitorização e aquisição de dados: (1) Ventilador mecânico; (2) Monitor multiparamétrico; (3) Tomógrafo de impedância elétrica 25

Figura 3 – Tela do software *Offline Analysis*. (A) Mapa da ventilação com divisão em ROIs superior direito (SD), superior esquerdo (SE), inferior direito (ID) e inferior esquerdo (IE). (B) Percentual do ΔZ (VZ_{ROI}) calculado para os ROIs SD,SE,LD e LE, respectivamente. 26

Figura 4 – Identificação dos padrões de distribuição da ventilação pelo VZ_{ROI} : **Padrão1** (VZ_{ID} + VZ_{IE} maior que 40%); **Padrão 2** (VZ_{ID} + VZ_{IE} menor que 40%); **Padrão 3** (ZV_{ID}, conforme exemplo, OU ZV_{IE} menor que 20%); **Padrão 4** (VZ_{SE} + ZV_{IE}, conforme exemplo, OU VZ_{SD} + VZ_{ID} menor que 40%) 27

ARTIGO 1 – ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHIC MAPPING OF HYPOVENTILATED LUNG AREAS IN INTUBATED PATIENTS WITH COVID-19

Figure 1 – A) Illustration of the distribution of hypoventilated regions patterns detected by electrical impedance tomography: *Pattern-1:* preserved bilateral dorsal ventilation (ZV_{LR} + ZV_{LL} > 40%); *Pattern -2:* bilateral dorsal hypoventilation (ZV_{LR} + ZV_{LL} < 40%); *Pattern -3:* unilateral dorsal hypoventilation (ZV_{LR} OR ZV_{LL} < 20%); *Pattern -4:* unilateral hypoventilation (ZV_{UR} + ZV_{LR} OR ZV_{UL} + ZV_{LL} < 40%). B) Respiratory system compliance (C_{rs}) normalized by predicted body weight and C) arterial partial pressure of oxygen to fraction

of inspired oxygen (PaO_2/FIO_2) according to the hypoventilation pattern. 39

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1 – ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHIC MAPPING OF HYPOVENTILATED LUNG AREAS IN INTUBATED PATIENTS WITH COVID-19

Table 1 – Patient characteristics 38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CNS	Conselho nacional de saúde
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
C-SDRA	Síndrome do desconforto respiratório relacionada à COVID-19
C_{sr}	Complacência do sistema respiratório
DP	Driving pressure
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
FC	Frequência cardíaca
HCO_3	Bicarbonato
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ID	Quadrante inferior direito
IE	Quadrante inferior esquerdo
IMC	Índice de massa corporal
OMS	Organização mundial da saúde
PAM	Pressão arterial média
$PaCO_2$	Pressão parcial de gás carbônico
PaO_2	Pressão parcial de oxigênio
PaO_2/ FiO_2	Relação pressão arterial de oxigênio/ fração inspirada de oxigênio
PAS	Pressão arterial sistólica
PEEP	Pressão positiva expiratória final
Ph	Potencial hidrogeniônico
P_{pico}	Pressão de pico
$P_{platô}$	Pressão de platô
ROI	Região de interesse
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
R_{va}	Resistência de vias aéreas
SaO_2	Saturação arterial de oxigênio
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SD	Quadrante superior direito
SE	Quadrante superior esquerdo
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SpO_2	Saturação periférica de oxigênio
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TIE	Tomografia de impedância elétrica
UTI	Unidade de terapia intensiva
VCV	Ventilação por volume controlado
V/Q	Ventilação/Perfusão
VM	Ventilação mecânica
VZ_{ROI}	Porcentagem da mudança na impedância para cada quadrante, em relação à mudança total na impedância

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	**14**
1.1	SARS-CoV-2 (COVID-19) - FISIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA	14
1.2	SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19	16
1.3	IMAGEM TORÁCICA E COVID-19	18
1.4	TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA	19
2	**OBJETIVOS**	**21**
2.1	OBJETIVO GERAL	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3	**METODOLOGIA**	**22**
3.1	DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO	22
3.2	ASPECTOS ÉTICOS	22
3.3	POPULAÇÃO E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
3.4	COLETA DE DADOS	23
3.4.1	**Ajuste inicial da ventilação mecânica**	**23**
3.4.2	**Monitorização da ventilação pulmonar regional**	**23**
3.4.3	**Parâmetros fisiológicos**	**24**
3.4.3.1	Sinais vitais	24
3.4.3.2	Dados ventilatórios	24
3.4.3.3	Dados gasométricos	25
3.4.4	**Análise off-line dos dados da TIE**	**25**
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
4	**RESULTADOS**	**28**
5	**CONSIDERAÇÕES FINAIS**	**29**
	REFERÊNCIAS	**30**
	APÊNDICE A – SHORT REPORT	**34**
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	**42**
	APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS	**48**
	ANEXO A – APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA	**55**

1 INTRODUÇÃO

1.1 SARS-CoV-2 (COVID-19) - FISIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) é um novo tipo de coronavírus que teve origem em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e é o vírus responsável pela doença nomeada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como COVID-19 (do inglês Coronavirus Disease) (ZHANG et al., 2020). Ao longo do curso da pandemia, têm sido identificadas ainda novas variantes de SARS-CoV-2, que surgem como um subproduto natural da replicação viral (LAURING; HODCROFT, 2021). Com isso a doença continuou evoluindo, sendo registrados, até 05 de abril de 2022, mais de 489 milhões de casos confirmados globalmente, incluindo cerca de 30 milhões no Brasil. Mais de 6 milhões de pacientes morreram dessa infecção viral em todo o mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; WHO, 2022).

Inicialmente, o SARS-CoV-2 liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente nas células alveolares (pneumócitos tipo II, macrófagos alveolares e no epitélio das pequenas vias aéreas), miócitos cardíacos, endotélio vascular e outras células, desencadeando uma resposta inflamatória viral (JOLY; SIGURET; VEYRADIER, 2020; VARGA et al., 2020). Em estágios posteriores da infecção, quando a replicação viral acelera, a resposta inflamatória é acentuada, causando rupturas de células epiteliais e endoteliais que culminam em infiltrado celular inflamatório e altos níveis de citocinas pro-inflamatórias (IL-1,IL-6 e TNF-α),levando ao que chamamos de “tempestade inflamatória” e início da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (JOLY; SIGURET; VEYRADIER, 2020)

Esta tempestade inflamatória gera múltiplos mecanismos de desregulação da perfusão pulmonar, em diversas áreas do parênquima, explicando a heterogeneidade das unidades alveolares, como: (1) a perda da vasoconstrição pulmonar hipóxica em algumas áreas, levando a um aumento na proporção da mistura venosa, semelhante a um *shunt*; (2) vasoconstrição pulmonar excessiva em outras áreas; (3) trombose e manutenção da ventilação alveolar, levando ao aumento do espaço morto; (4) microtrombose pulmonar e dano endotelial. Em

conjunto, essas alterações resultam em desequilíbrio ventilação/perfusão (V/Q), (CAMPOROTA et al., 2020; HAJJAR et al., 2021).

Esta evolução da desregulação da perfusão pulmonar, nos casos severos da COVID-19, pode proporcionar lesão endotelial grave, inflamação exacerbada, fibrinólise suprimida, perda de anticoagulantes naturais, ativação de plaquetas e fatores de coagulação, culminando com a disfunção endotelial de múltiplos órgãos, com consequente aumento da mortalidade (HAJJAR et al., 2021; WIERSINGA et al., 2020).

Algumas condições têm sido associadas à mortalidade ou a um maior risco de evolução para quadros graves de COVID-19, incluindo idade maior que 60 anos e a presença de comorbidades, como hipertensão, diabetes, câncer, obesidade, doenças cardiovasculares crônicas, doenças pulmonares crônicas, tabagismo, imunodeficiência, doenças renais e hepáticas, entre outras (JORDAN; ADAB; CHENG, 2020).

Os indivíduos infectados podem ter apresentações clínicas em graus de intensidade e gravidade variados (Quadro 1), podendo apresentar-se assintomáticos, com sintomas leves de infecção do trato respiratório superior (80%) ou até podendo evoluir para pneumonia grave (15%) com insuficiência respiratória (5%) e morte (JOLY; SIGURET; VEYRADIER, 2020; PARASHER, 2021; WHO, 2020).

Quadro 1– Espectro clínico da COVID-19

Gravidade da doença	Apresentação clínica
Assintomático	▪ Sem sintomas clínicos ▪ Teste de *swab* nasal positivo ▪ Raio-X de tórax normal
Doença leve	▪ Febre, dor de garganta, tosse seca, mal-estar e dores no corpo ou ▪ Náusea, vômito, dor abdominal, fezes pastosas
Doença moderada	▪ Sintomas de pneumonia (febre e tosse persistentes), sem hipoxemia ▪ Lesões significativas na TC de tórax
Doença grave	▪ Pneumonia sem hipoxemia (SpO_2 < 92%)
Doença crítica	▪ Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), podendo estar acompanhada de choque, alterações de coagulação, encefalopatia, insuficiência cardíaca e lesão renal aguda

Fonte: Adaptado de Parasher (2021)

Ainda nos estágios iniciais da pneumonia por SARS-CoV-2, pode ocorrer progressão rápida para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), produzindo hipoxemia refratária à oxigenoterapia, com alterações fisiopatológicas semelhantes às encontradas na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (CHEN et al., 2020). A SDRA é considerada a maior complicação desta pneumonia viral, ocorrendo em cerca de 20% dos pacientes em uma média de 8 dias de evolução (GUAN et al., 2020).

1.2 SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19

Os primeiros relatos da SDRA relacionada à COVID-19 (C-SDRA) destacaram que, apesar de atenderem à definição de Berlim (Quadro 2), esses pacientes apresentavam uma forma atípica da síndrome. Havia uma dissociação entre a mecânica pulmonar relativamente preservada e a gravidade da hipoxemia. Esta discrepância não era comumente observada na maioria das formas de SDRA (GATTINONI et al., 2020a). Os primeiros relatos sugeriram ainda uma alta prevalência de trombose e coagulopatia nestes pacientes (KLOK et al., 2020).

Quadro 2– Definição de Berlim de SDRA e mortalidade observada.

SDRA: definição de Berlim
▪ Início agudo (dentro de 7 dias de sintomas respiratórios novos ou agravados) ▪ Opacidades radiográficas bilaterais, não são totalmente explicadas por derrame, atelectasia ou massas ▪ Hipoxemia arterial definida por limiares: o Leve: 200 < PaO_2/FiO_2 ≤300 mmHg, em CPAP* ou PEEP** ≥5 cm H_2O (mortalidade observada 27%) o Moderada: 100 < PaO_2/FiO_2 razão ≤200 mmHg, em PEEP ≥5 cm H_2O (mortalidade observada 32%) o Grave: relação PaO_2/FiO_2 ≤100 mm Hg, em PEEP ≥5 cm H_2O (mortalidade observada 45%) ▪ Fator de risco identificado para SDRA (se não houver fator de risco claro, excluir insuficiência cardíaca como causa) ▪ Não completamente explicado por causas cardíacas

Fonte: Adaptado de MEYER; GATTINONI; CALFEE (2020). SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; CPAP: ventilação com pressão positiva contínua; FiO_2: fração inspirada de oxigênio; PaO_2: pressão parcial de oxigênio. PEEP: pressão expiratória final positiva.

*CPAP administrado por ventilação não invasiva ou invasiva. **PEEP fornecida por ventilação mecânica invasiva.

No entanto, investigações subsequentes sugeriram que a C-SDRA compartilha muitos aspectos fisiológicos com a SDRA clássica, incluindo dano alveolar difuso, heterogeneidade da mecânica respiratória e da recrutabilidade dos alvéolos (GIBSON; QIN; PUAH, 2020; ZIEHR et al., 2020). Em estudo de coorte com pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica, 85% preencheram os critérios de Berlin, e estratégias bem estabelecidas na SDRA, como volume corrente baixo e posição prona, resultaram em melhora significativa da oxigenação e da complacência pulmonar (ZIEHR et al., 2020).

Quanto aos padrões de apresentação da COVID-19, foi hipotetizado um espectro de doença, relacionado ao tempo, dentro de dois “fenótipos” primários: “tipo L” (do inglês, *low*), caracterizado por baixa elastância (ou seja, alta complacência), baixa relação ventilação-perfusão (V/Q), baixo peso pulmonar e baixa capacidade de recrutamento; e “tipo H” (do inglês, *high*) caracterizado por alta elastância (baixa complacência), elevado shunt, alto peso pulmonar e alta capacidade de

recrutamento. Os tipos L e H seriam os extremos conceituais de um espectro que inclui estágios intermediários (GATTINONI et al., 2020b).

Apesar de ainda não haver consenso sobre a apresentação da C-SDRA, foi bem descrito que esta condição é uma das principais causas de internação de pacientes com COVID-19, com muitos deles necessitando de permanência em unidades de terapia intensiva e de ventilação mecânica. Em estudo com pacientes críticos com SDRA por COVID-19 realizado em Wuhan, cerca de 70% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e o percentual de óbito foi de 61,5% em 28 dias (YANG et al., 2020). Já no Brasil, um estudo recente que realizou a caracterização das primeiras 250 mil internações hospitalares por COVID 19 descreveu uma mortalidade hospitalar de 38% em geral, 59% entre os pacientes internados na UTI, chegando a 80% entre os pacientes ventilados mecanicamente com destaque para as regiões norte e nordeste (RANZANI et al., 2021).

1.3 IMAGEM TORÁCICA E COVID-19

O diagnóstico da COVID-19 é tipicamente realizado através do teste reverse *transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) a partir de *swab* nasal, no entanto, exames de imagem do tórax podem ser necessários para a triagem da severidade dos casos. Em análise retrospectiva de radiografias torácicas de pacientes com COVID-19, a consolidação foi o achado mais comum (47%), seguido de opacidades em vidro fosco (33%). As anormalidades radiológicas tinham distribuição periférica (41%), com predominância em zonas inferiores (50%) com envolvimento bilateral (50%), e o derrame pleural foi incomum (3%) (WONG et al., 2020).

Para casos mais graves ou quando ocorrem discrepâncias entre a clínica e as características radiográficas, a tomografia computadorizada (TC) de tórax é utilizada como alternativa complementar ao diagnóstico.

Uma revisão sistemática da literatura recente analisou os achados de TC de tórax de pacientes com COVID-19, identificando que as lesões pulmonares tiveram predomínio bilateral (74%), multifocal (77%) e com distribuição subpleural (81%). As lesões frequentemente apresentaram opacidade em vidro fosco (68%) e consolidações (48%). O espessamento de pequenos vasos (70%) e espessamento do septo intralobular (53%) também foram comuns (ZHOU et al., 2022).

Segundo Robba et al. (2020), nas TC de tórax de pacientes com COVID-19 são destacados três padrões: (1) múltiplas opacidades em vidro fosco, focadas principalmente na região subpleural; (2) atelectasia distribuída heterogeneamente e opacidades peribrônquicas; (3) padrão irregular de SDRA. Esses padrões estariam atribuídos a diferentes mecanismos patofisiológicos, que requerem diferentes estratégias ventilatórias (ROBBA et al., 2020).

Li et al (2020) demonstraram que a análise quantitativa visual de anormalidades na TC reflete as categorias clínicas de COVID-19. A análise quantitativa da TC torácica também foi aplicada para estes pacientes no ambiente de emergência, sendo preditores independentes de admissão na unidade de terapia intensiva ou morte (COLOMBI et al., 2020; LI et al., 2020).

Diante disso, a tomografia computadorizada (TC) é uma ferramenta útil na avaliação da heterogeneidade do parênquima pulmonar de pacientes com SDRA, contribuindo para o diagnóstico precoce e para a avaliação da doença. No entanto, o uso da TC é limitado pela presença de radiação e pela necessidade de transferência do paciente da unidade de internação para o setor de radiologia do hospital. Além disso, muitas unidades hospitalares não possuem este recurso, por requerer investimento de alta demanda (BACHMANN et al., 2018; ZHOU et al., 2022). Diante disso, nota-se a necessidade de tecnologia para diagnóstico por imagem mais acessíveis e com menos riscos para o paciente.

1.4 TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA

A Tomografia de impedância elétrica é uma técnica de imagem não invasiva e livre de radiação, realizada à beira do leito, que permite a monitorização da ventilação pulmonar e suas alterações regionais em tempo real, de forma contínua e dinâmica. Além disso, quando comparada à TC, torna-se mais acessível do ponto de vista econômico. As imagens pulmonares bidimensionais são obtidas através de uma corrente elétrica de intensidade imperceptível (aproximadamente 5mA) gerada por uma cinta de eletrodos posicionada em torno do tórax do paciente, geralmente entre o 4° e o 6° espaço intercostal (COSTA et al., 2009; FRERICHS; BECHER; WEILER, 2014; PUTENSEN et al., 2019).

Nas imagens formadas, cada pixel descreve a variação de resistividade em um intervalo de tempo em relação a um momento de referência. A pletismografia

gerada da soma de todos os pixels dentro de uma região de interesse (ROI), plotada no tempo, representa a quantidade de ar movida dentro do ROI. A oscilação da pletismografia em cada ciclo respiratório, chamado Delta Z (ΔZ), está estreitamente correlacionada com a variação de volume pulmonar estimada pela TC, de forma que a TIE é capaz de identificar alterações da ventilação e aeração pulmonar (BACHMANN et al., 2018).

No contexto da COVID-19, a utilização da TIE foi mais ampla em unidades de terapia intensiva, a fim de monitorizar a distribuição espacial e temporal da ventilação pulmonar regional, frequentemente em pacientes submetidos a ventilação mecânica (BAYFORD; SADLEIR; FRERICHS, 2022).

Os estudos iniciais com esta ferramenta surgiram devido à necessidade de investigação de estratégias ventilatórias adequadas às diferentes formas de apresentação da C-SDRA, visando minimizar as lesões pulmonares induzidas pelo ventilador. Esses mostraram bons resultados da TIE para titulação de PEEP ideal (TAENAKA et al., 2021; ZEE et al., 2020); avaliação da resposta ao posicionamento em prona (TOMASINO et al., 2020) ou terapia de lateralização (ROLDÁN et al., 2022).

Apesar de tais investigações mostrarem um potencial inovador e factível desta ferramenta para direcionar as intervenções e orientar o manejo desses pacientes, ainda são necessários estudos que utilizem TIE para o mapeamento das particularidades na distribuição da ventilação dos pacientes com C-SDRA e como elas podem influenciar na mecânica ventilatória e oxigenação, a fim de nortear condutas individualizadas às necessidades de cada paciente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o padrão de distribuição regional das áreas de hipoventilação pulmonar em pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 sob ventilação mecânica invasiva.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar, entre os padrões de distribuição da ventilação, os parâmetros abaixo:

- Oxigenação;
- Complacência pulmonar;
- Dados antropométricos;
- Comorbidades.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, derivado da análise secundária de dados vinculados um ensaio clínico realizado nas UTI COVID-19 do Hospital Otávio de Freitas (Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco), entre outubro de 2020 e junho de 2021.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi elaborado respeitando as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi conduzido respeitando a Declaração de Helsinki (1964). O estudo foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Otávio de Freitas, com aprovação do parecer de número 4.419.369, Anexo I.

Todos os responsáveis foram informados sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo e participaram voluntariamente de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE A). O estudo foi devidamente registrado no *Clinical Trials* (NCT05024500).

3.3 POPULAÇÃO E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A população foi composta por pacientes que cursaram com insuficiência respiratória aguda decorrente da COVID-19, submetidos à ventilação mecânica (VM) nas UTI participantes do estudo. Sendo incluídos (1) Pacientes com idade superior a 18 anos; (2) com infecção por SARS-CoV-2 (confirmada usando PCR quantitativa em tempo real por swab nasofaríngeo); (3) SDRA com $PaO_2/ FiO_2 < 300$ (4) em ventilação mecânica por no máximo 72 horas; (4) sedados e em bloqueio neuromuscular.

Foram excluídos pacientes (1) contra-indicações para o monitoramento com Tomografia de Impedância Elétrica (TIE), como (a) coluna instável ou fraturas pélvicas; (b) marcapasso, cardiodesfibrilador implantável; (c) lesões de pele na área de colocação da cinta; (2) instabilidade hemodinâmica, definida como persistência de pressão arterial média < 60 mmHg apesar de ressuscitação volêmica adequada e associação de dois vasopressores ou aumento de vasopressor dose em 30% nas 6h anteriores; (3) doenças pulmonares ou cardíacas preexistentes; e (4) pneumotórax.

3.4 COLETA DE DADOS

Após a triagem de acordo com os critérios de elegibilidade, foram coletadas em prontuário informações sobre idade, sexo, dias de sintomas respiratórios, IMC, presença de condições de risco para complicações (Diabetes Mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica, história de transplante, infecção por HIV ou outras imunodeficiências, neoplasia hematológica com ou sem quimioterapia, outras neoplasias com quimioterapia nos últimos 30 dias, doenças autoimunes). Em seguida era mensurada a perimetria torácica para identificação do tamanho da cinta a ser utilizada para a monitorização através da TIE.

3.4.1 Ajuste inicial da ventilação mecânica

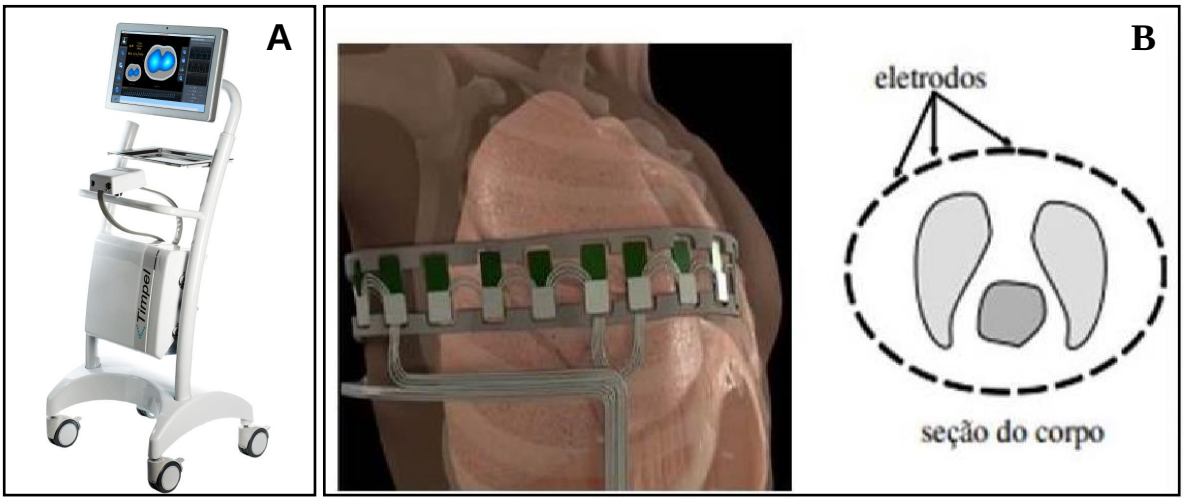
Os pacientes selecionados passavam por aspiração traqueal em sistema fechado e, para padronização das avaliações, eram adaptados em VM no modo volume controlado (VCV), com volume corrente (VC) de 6 ml/Kg do peso predito, calculado pela equação ARDSNet (THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000); frequência respiratória entre 20-25 ipm; fluxo inspiratório entre 30 e 60 L/min; pressão positiva expiratória final (PEEP) de 10 cmH_2O.

3.4.2 Monitorização da ventilação pulmonar regional

A monitoração da ventilação pulmonar regional foi realizada através da Tomografia de Impedância Elétrica *ENLIGHT® 1800 (Timpel Medical SA, Brasil)* (Figura 1). Para a aquisição das imagens foi utilizada uma cinta descartável com 32 eletrodos posicionada ao redor do tórax do paciente, entre o 4° e 6° espaços intercostais e um eletrodo de referência foi colocado sobre a pele na região óssea supra-acromial. O tamanho da cinta utilizada era determinado pela hemiperimetria do tórax de cada voluntário, seguindo as especificações do fabricante (LEITE et al., 2020).

Depois da colocação da cinta os pacientes eram mantidos em posição supina, com cabeceira elevada a 30º e era realizada a gravação dos sinais ventilatórios através da TIE por 5 minutos (LEITE et al., 2020). Estes dados foram registrados na memória interna do equipamento e em seguida exportados para uma unidade de armazenamento externa para análise offline posterior.

Figura 1– Tomografia de Impedância Elétrica. (A) ENLIGHT® 1800 (Timpel Medical); (B) Posicionamento da cinta com 32 eletrodos da TIE na região torácica do paciente.



Fonte: www.timpel.com.br

3.4.3 Parâmetros fisiológicos

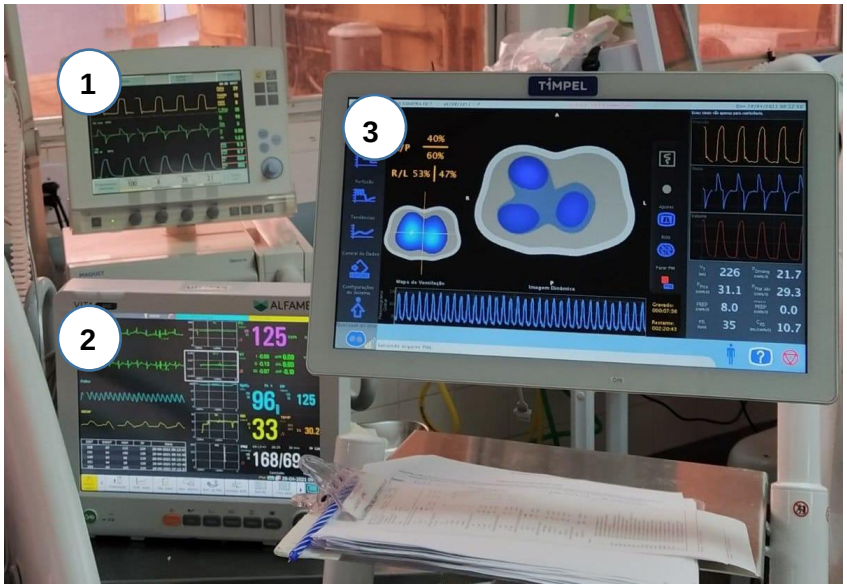
3.4.3.1 Sinais vitais

Foram registrados os valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) e saturação periférica de oxigênio (SpO_2), através de monitores multiparamétricos VITA 600 (Alfamed, Brasil) e uMEC 12 (Mindray, China) (Figura 2).

3.4.3.2 Dados ventilatórios

Foram coletados e calculados através dos ventiladores mecânicos Sevo-s (Maquet Critical Care, Suiça) e i X5 (Intermed, Brasil): dados de ventilação mecânica – pressão de pico (P_{pico}), pressão de platô ($P_{platô}$) e *driving pressure* (DP) e dados de mecânica respiratória – complacência estática do sistema respiratório (C_{sr}) e resistência de vias aéreas (R_{va}) (Figura 2). Posteriormente, para fins de análise dos dados, a C_{sr} foi normalizada pelo peso corporal predito, a fim de considerar as diferenças de altura e sexo (por exemplo, uma conformidade normalizada de 0,5 $mL/cmH_2O/kg$ de peso predito corresponderia a 35 mL/cmH_2O para um paciente de 70 kg).

Figura 2– Instrumentos para monitorização e aquisição de dados: (1) Ventilador mecânico; (2) Monitor multiparamétrico; (3) Tomógrafo de impedância elétrica.



Fonte: Acervo da pesquisa (2021)

3.4.3.3 Dados gasométricos

Uma amostra de sangue arterial foi coletada com seringa heparinizada no momento do início da gravação com a TIE. Os valores de pH, PaO_2, $PaCO_2$, HCO_3, SaO_2, PaO_2/FiO_2 e lactato foram calculados pelo analisador de gases ABL800 (Radiometer Medical, Dinamarca).

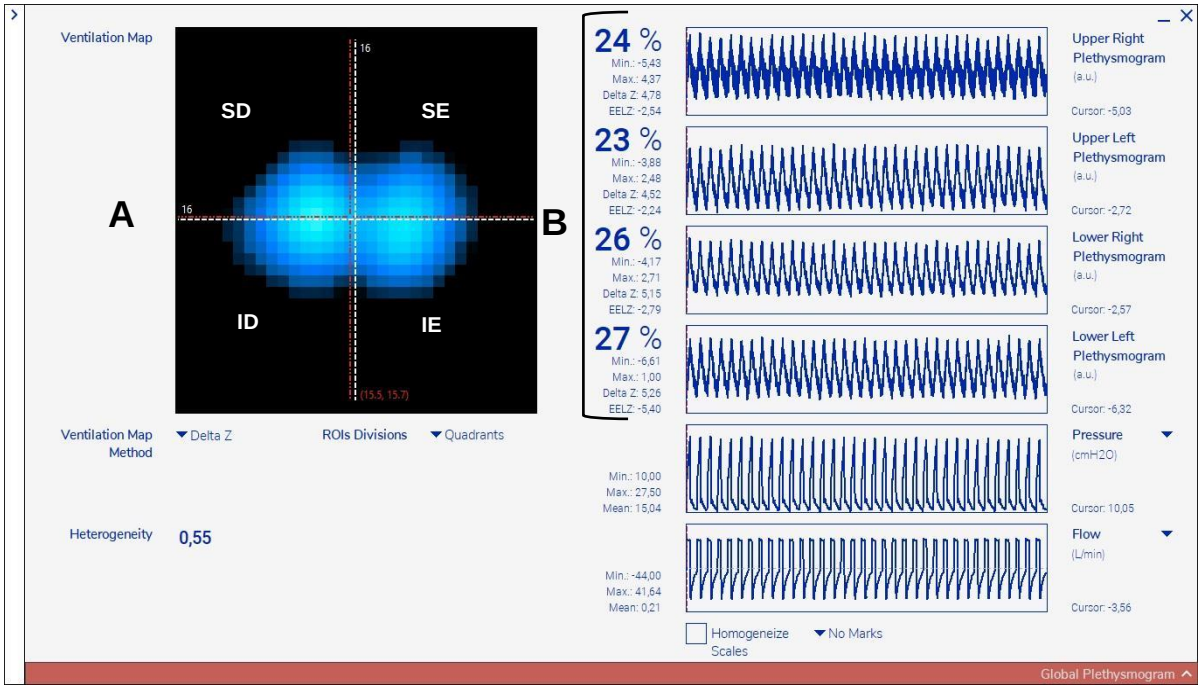
3.4.4 Análise off-line dos dados da TIE

Um mapa de distribuição da ventilação foi criado a partir do trecho de 3000 frames (1 minuto) mais estável selecionado dentre dos 5 minutos de gravação. Para análise, as imagens pulmonares foram divididas em quatro regiões de interesse (ROIs), definidas por duas barras perpendiculares em quadrantes de igual tamanho: superior direito (SD); inferior direito (ID); superior esquerdo (SE) e inferior esquerdo (IE). A posição das barras era a mesma para a análise de todos os pacientes (Figura 3).

O comportamento da ventilação pulmonar regional foi mensurado através da variação de impedância elétrica (ΔZ = impedância inspiratória - impedância expiratória) e a distribuição regional da ventilação foi determinada como uma porcentagem da mudança na impedância para cada quadrante (ROI), em relação à

mudança total na impedância: (VZ_{ROI} = [$\Delta Z_{ROI}/\Delta Z_{Total}$] *100). Estas análises foram obtidas pelo software *Offline Analysis*, versão 1.4.0 (Timpel Medical SA).

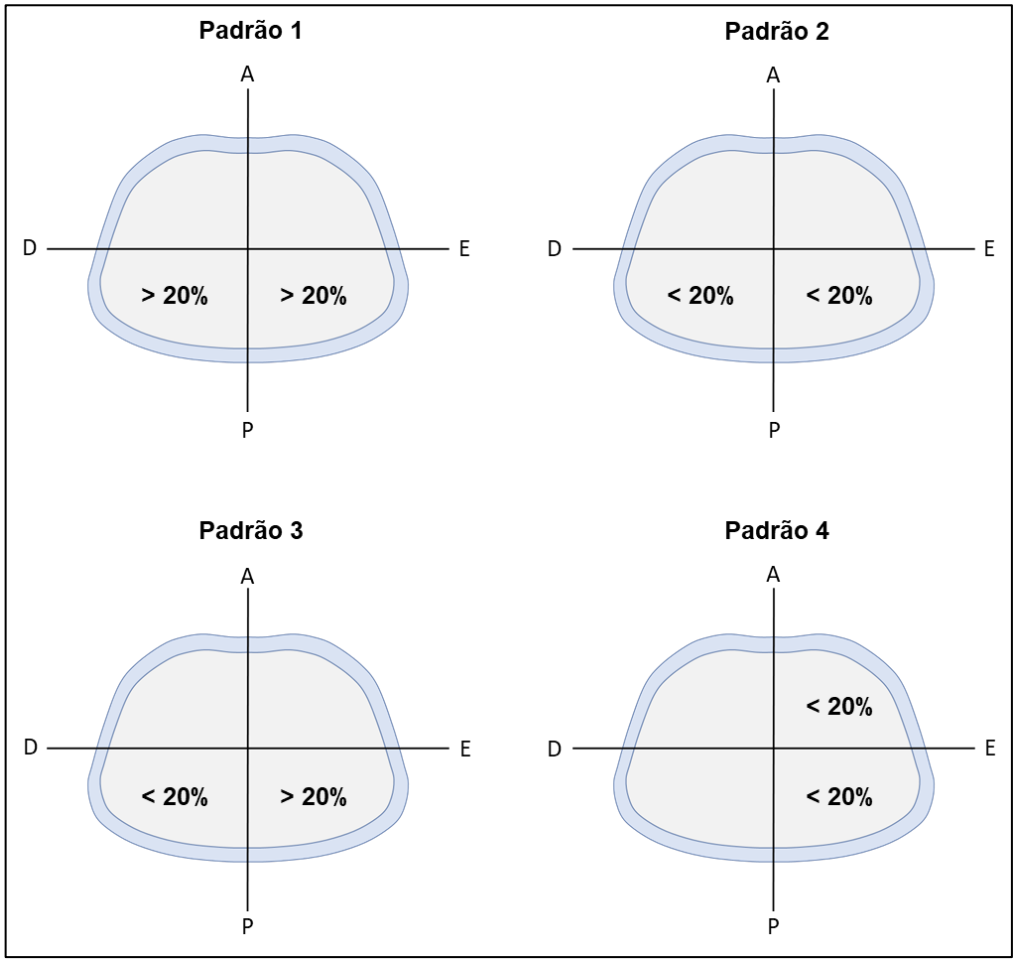
Figura 3 – Tela do software *Offline Analysis*. (A) Mapa da ventilação com divisão em ROIs superior direito (SD), superior esquerdo (SE), inferior direito (ID) e inferior esquerdo (IE). (B) Percentual do ΔZ (VZ_{ROI}) calculado para os ROIs SD,SE,LD e LE, respectivamente.



Fonte: A autora (2022)

Em uma análise preliminar das imagens, identificou-se que a distribuição da ventilação dos pacientes concentrava-se em quatro padrões distintos. Para a descrição destes padrões, foi considerado o VZ_{ROI} encontrado em cada quadrante, estabelecendo um limite de concordância para zona de erro de 10%, conforme relatado no estudo de Lima (2018). Dessa forma foram estratificados: *Padrão 1*- ventilação dorsal bilateral preservada (VZ_{ID} + VZ_{IE} > 40%); *Padrão 2* - hipoventilação dorsal bilateral (VZ_{ID} + VZ_{IE} < 40%); *Padrão 3*- hipoventilação dorsal unilateral (ZV_{ID} OU ZV_{IE} < 20%); *Padrão 4*- hipoventilação unilateral (VZ_{SD} + VZ_{ID} OU VZ_{SE} + ZV_{IE} < 40%). Estes valores estão detalhados na figura 4.

Figura 4 – Identificação dos padrões de distribuição da ventilação pelo VZ_{ROI} : **Padrão1** (VZ_{ID} + VZ_{IE} maior que 40%); **Padrão 2** (VZ_{ID} + VZ_{IE} menor que 40%); **Padrão 3** (ZV_{ID}, conforme exemplo, OU ZV_{IE} menor que 20%); **Padrão 4** (VZ_{SE} + ZV_{IE}, conforme exemplo, OU VZ_{SD} + VZ_{ID} menor que 40%)



Fonte: A autora (2022)

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando a RStudio versão 1.1.456 (RStudio) e R versão 3.6.2 (*R Foundation for Statistical Computing*). Para a caracterização da amostra, foram realizadas estatísticas descritivas utilizando mediana (intervalo interquartil) para as variáveis quantitativas e frequências (porcentagens) para as variáveis categóricas. Para avaliação da normalidade, foi utilizado o teste Shapiro-Wilk.

As diferenças entre os grupos de distribuição da ventilação foram avaliadas com o teste de Kruskal Wallis, seguido pelo teste post hoc de Dunn. Os testes foram aplicados admitindo-se um nível de confiança de 95%, considerando um valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Os resultados desta dissertação estão apresentados em formato de *short report* com título: “*Electrical impedance tomographic mapping of hypoventilated lung areas in intubated patients with COVID-19*”**,** submetido à revista “*Respiratory Care*”, de qualis A3 para a área 21 da CAPES e fator de impacto de 2.258 (APÊNDICE A).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram encontradas quatro padrões de distribuição das áreas de hipoventilação pulmonar em pacientes com SDRA por COVID-19 mecanicamente ventilados. Dentre os padrões, os pacientes com hipoventilação dorsal bilateral (padrão 2) apresentam maior nível de comprometimento da oxigenação indicado pela relação PaO_2/ FiO_2, no entanto não há diferença nos valores de complacência do sistema respiratório entre os padrões encontrados.

Alguns dos padrões de distribuição das áreas de hipoventilação pulmonar observados nestes pacientes (padrões 1,3 e 4) diferem dos encontrados na SDRA clássica. Dessa forma, ao longo do tempo, a identificação destes padrões pode orientar as terapias e manejo da ventilação mecânica nos pacientes com SDRA relacionada à COVID-19. No entanto, são necessários estudos futuros para investigar intervenções mais adequadas para cada uma dos padrões de distribuição descritos nesta dissertação.

REFERÊNCIAS

BACHMANN, M. Consuelo et al. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome. **Critical care**, [s. l.], v. 22, n. 263, p. 1–11, 2018.

BAYFORD, Richard; SADLEIR, Rosalind; FRERICHS, Inéz. Advances in electrical impedance tomography and bioimpedance including applications in COVID-19 diagnosis and treatment Advances in electrical impedance tomography and bioimpedance including applications in COVID-19 diagnosis and treatment. **Physiological Measurement**, [s. l.], v. 43, n. 2, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1088/1361-6579/ac4e6c

CAMPOROTA, Luigi et al. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. **The Lancet**, [s. l.], v. 8, n. August, p. 752–754, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/ S2213-2600(20)30279-4

CHEN, Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan , China : a descriptive study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 15, p. 507–513, 2020. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

COLOMBI, Davide et al. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. **Radiology**, [s. l.], v. 296, n. 2, p. E86–E96, 2020.

COSTA, Eduardo L. V et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 35, p. 1132–1137, 2009.

FRERICHS, Inéz; BECHER, Tobias; WEILER, Norbert. Electrical impedance tomography imaging of the cardiopulmonary system. **Current Opinion in Critical Care**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 323–332, 2014.

GATTINONI, Luciano et al. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine**, [s. l.], v. 201, n. 10, p. 1299–1300, 2020. a. Disponível em: https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE

GATTINONI, Luciano et al. COVID - 19 pneumonia : different respiratory treatments for different phenotypes ? **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 1099–1102, 2020. b. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2

GIBSON, Peter G.; QIN, Ling; PUAH, Ser Hon. COVID- 19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre- COVID- 19 ARDS. **Med J Aust**, [s. l.], v. 213, n. 2, p. 54–56, 2020.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 382, p. 1708–1720, 2020.

HAJJAR, Ludhmila Abrahão et al. Intensive care management of patients with COVID - 19 : a practical approach. **Annals of Intensive Care**, [s. l.], v. 11, n. 36, p. 1–17, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13613-021-00820-w

JOLY, Bérangère S.; SIGURET, Virginie; VEYRADIER, Agnès. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID - 19. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 46, n. 8, p. 1603–1606, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1

JORDAN, Rachel E.; ADAB, Peymane; CHENG, K. K. Covid-19 : risk factors for severe disease and death. **BMJ**, [s. l.], v. 1198, n. March, p. 1–2, 2020. Disponível em: http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1198

KLOK, F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. **Thrombosis Research journal**, [s. l.], v. 191, n. January, p. 148–150, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041

LAURING, Adam S.; HODCROFT, Emma B. Genetic Variants of SARS-CoV-2 — What Do They Mean ? **JAMA**, [s. l.], v. 325, n. 6, p. 529–531, 2021.

LEITE, Wagner Souza et al. Patient-ventilator asynchrony in conventional ventilation modes during short-term mechanical ventilation after cardiac surgery : randomized clinical trial. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 15, p. 650, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4081/mrm.2020.650

LI, Kunwei et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). **European radiology**, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 4407–4416, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6

LIMA, CATARINA SOUZA FERREIRA RATTES. **Ventilação regional e deposição pulmonar de radioaerossol mediante diferentes estratégias de pressão positiva em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**. 2018. [s. l.], 2018. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/38068

PARASHER, Anant. COVID-19 : Current understanding of its pathophysiology , clinical presentation and treatment. **Postgraduate Medical Journal**, [s. l.], v. 97, p. 312–320, 2021. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577

PUTENSEN, Christian et al. Electrical Impedance Tomography for Cardio-Pulmonary Monitoring. **Journal of clinical medicine**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. 1176, 2019.

ROBBA, Chiara et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, [s. l.], v. 279, n. January, p. 1–8, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103455

ROLDÁN, Rollin et al. Sequential lateral positioning as a new lung recruitment maneuver : an exploratory study in early mechanically ventilated Covid - 19 ARDS patients. **Annals of Intensive Care**, [s. l.], v. 12, n. 13, p. 1–10, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13613-022-00988-9

Ministério da Saúde. **Painel Coronavírus**. 2022. Acesso em 05/04/2022. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/

TAENAKA, Hiroki et al. Individualized ventilatory management in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. **Respiratory Medicine Case Reports**, [s. l.], v. 33, n. May, p. 101433, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101433

THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 342, n. 18, p. 1301–1308, 2000.

TOMASINO, Serena et al. Electrical Impedance Tomography and Prone Position During Ventilation in COVID-19 Pneumonia : Case Reports and a Brief Literature Review. **Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 287–292, 2020.

VARGA, Zsuzsanna et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 Cardiovascular. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. May 2, p. 1417–1418, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30917-X

WHO. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **The Lancet**, [s. l.], v. 20, n. August, p. e192–e197, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/%0AS1473-3099(20)30483-7

WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 5 April 2022. **Weekly epidemiological update on COVID-19 - 5 April 2022**, [s. l.], v. 20, n. April, p. 1–2, 2022. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---5-april-2022

WIERSINGA, W. Joost et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. **JAMA**, [s. l.], v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WONG, Ho Yuen Frank et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. **Radiology**, [s. l.], v. 296, n. 2, p. E72–E78, 2020.

ZEE, Philip Van der et al. Electrical Impedance Tomography for Positive End-Expiratory Pressure Titration in COVID-19–related Acute Respiratory Distress Syndrome. **280 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 202, n. 2, p. 280–284, 2020.

ZHANG, Jin-jin et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, [s. l.], v. 75, p. 1730–1741, 2020.

ZHOU, Xiuxiu et al. CT findings and dynamic imaging changes of COVID-19 in 2908 patients : a systematic review and meta-analysis. **Acta Radiologica**, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 291–310, 2022.

ZIEHR, David R. et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. **1560 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 201, n. 12, p. 12–15, 2020.

APÊNDICE A – SHORT REPORT

Electrical impedance tomographic mapping of hypoventilated lung areas in intubated patients with COVID-19

Débora S. Caetano, PT[1]*

Caio C. A. Morais, PT, PhD[1,2*]

Wagner S. Leite, PT MSc[1]

Rômulo de Aquino C. Lins, PT[1]

Kyle J Medeiros, B.S.[3]

Rodrigo A. Cornejo, MD[4]

Armèle Dornelas de Andrade, PT, PhD[1]

Shirley L. Campos, PT, PhD[1]

Daniella C. Brandão, PT, PhD[1]

Institutional Affiliations:

1. Physiotherapy Department, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

2. Laboratório de Pneumologia LIM-09, Disciplina de Pneumologia, Heart Institute (Incor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil

3. Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

4. Unidad de Pacientes Críticos, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

Correspondence and requests for reprints should be addressed to:

Daniella C. Brandão, PT, PhD

Physiotherapy Department, Universidade Federal de Pernambuco

Av. Jorn. Aníbal Fernandes, 173

Recife, Pernambuco, Brazil.

E-mail: daniella.brandao@ufpe.br

*These authors contributed equally to this work.

Author Contributions:

Study concept and design: Débora S. Caetano, Caio C. A. Morais, Daniella C. Brandão

Acquisition of data: Débora S. Caetano, Wagner S. Leite, Rômulo de Aquino C. Lins

Analysis and interpretation of data: Débora S. Caetano, Caio C. A. Morais, Daniella C. Brandão, Rodrigo A. Cornejo

Drafting of the manuscript: Débora S. Caetano, Caio C. A. Morais, Kyle J Medeiros

Critical revision and important intellectual contribution: Wagner S. Leite, Rômulo de Aquino C. Lins, Rodrigo A. Cornejo, Armèle Dornelas de Andrade, Shirley L. Campos, Kyle J Medeiros.

Statistical analysis: Caio C. A. Morais, Daniella C. Brandão

Study supervision: Shirley L. Campos, Daniella C. Brandão

Funding/Support: This work has been supported by the following Brazilian research agencies: UFPE-PROPG, Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) - financial code: 001, National Council for Scientific and Technological Development – CNPq / Ministry of Science, Technology, Innovation and Communications / Ministry of Health of Brazil – MoH (403341/2020-5) and Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco - FACEPE (APQ-0249-4.08/20).

Introduction

Since the first description of acute respiratory distress syndrome (ARDS), bilateral alveolar infiltrates on chest radiography have been recognized as a characteristic of this syndrome, combined with hypoxemia and low respiratory system compliance[1]. The use of computed tomography (CT) to quantitate lung "pathoanatomy" in patients with ARDS during the '80s revealed a heterogeneous distribution of lung injury with consolidated areas located mainly in the gravity-dependent regions[2,3].

Although several patients with COVID-19 fulfill the broader definition of ARDS, a wide variety of areas with pulmonary involvement were reported in CT studies[4,5,6]. The distribution of ground-glass opacities (GGO) was commonly multilobar (~78%) in mild patients[5], whereas lung consolidation was the most common finding in severely ill patients[6].

Researchers suggest using lung morphology assessed by CT as a surrogate for phenotyping ARDS to personalize ventilatory strategies[7]. However, the use of CT is limited by the ionizing radiation and the need for patient transfer[8]. In this scenario, electrical impedance tomography (EIT) has been increasingly used at the bedside to monitor pulmonary function in real-time during mechanical ventilation[9,10].

In this study, we aimed to describe the distribution pattern of hypoventilated regions (i.e., areas with deteriorated lung function) in patients with COVID-19-related ARDS under invasive mechanical ventilation with the use of EIT. In addition, we assessed the relationship between the distribution pattern of hypoventilated regions with respiratory system compliance (C_{rs}) and gas exchange (PaO_2/FiO_2 ratio).

Methods

This study is a secondary analysis of a clinical trial (https://clinicaltrials.gov, NCT 05024500), which consecutively monitored patients, admitted to a tertiary intensive care unit, with COVID-19-related ARDS with EIT from October 2020 to June 2021. All patients were ventilated in volume-controlled mode (tidal volume of 6 ml/kg of predicted body weight) for less than 72h, with positive end-expiratory pressure (PEEP) of 10 cmH_2O[11]. In this analysis we excluded patients under assisted or

spontaneous ventilation modes and with a PaO_2/FiO_2 ratio > 300 mmHg at the day of assessment.

The EIT images were acquired using Enlight-1800 (Timpel Medical, São Paulo, Brazil) with the electrode strap positioned around the patient's chest at the axillar level. Patients were in supine position with the head tilted at 30°. The lung images were divided into four regions of interest (ROIs): upper right (UR); lower right (LR); upper left (UL) and lower left (LL). The regional distribution of ventilation was determined as a percentage of change in impedance for each quadrant in relation to the total change in impedance:

($ZV_{ROI} = [\Delta Z_{ROI}/\Delta Z_{Total}] *100$).

The distribution of hypoventilated regions were stratified in four patterns: *Pattern-1:* preserved bilateral dorsal ventilation ($ZV_{LR} + ZV_{LL} > 40\%$); *Pattern -2:* bilateral dorsal hypoventilation ($ZV_{LR} + ZV_{LL} < 40\%$); *Pattern -3:* unilateral dorsal hypoventilation (ZV_{LR} OR $ZV_{LL} < 20\%$); *Pattern -4:* unilateral hypoventilation ($ZV_{UR} + ZV_{LR}$ OR $ZV_{UL} + ZV_{LL} < 40\%$) (Figure 1, panel A).

Respiratory system mechanics and arterial blood gases were assessed during EIT assessment. Crs was normalized by the predicted body weight (PBW) to account for differences in height and sex (e.g. a normalized compliance of 0.5 mL/cmH_2O/kg PBW would correspond to 35 mL/cmH_2O for a 70-kg patient).

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as median (interquartile range) and categorical variables as frequencies (percentages). Differences between groups were assessed with Kruskal-Wallis test, followed by Dunn's post-hoc test. Differences were considered significant when the *P* value < 0.05. The analysis was conducted using RStudio version 1.1.456 (RStudio) and R version 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing).

Results

Fifty-three patients were selected for this analysis: 24 patients (45%) showed preserved bilateral dorsal ventilation (*pattern-1*), 9 patients (17%) bilateral dorsal

hypoventilation (*pattern-2*), 17 patients (32%) unilateral dorsal hypoventilation (*pattern*-3), and 3 patients (5.7%) unilateral hypoventilation (*pattern*-4). Respiratory system compliance was comparable among the distribution pattern of hypoventilated regions (Figure 1, Panel B). The PaO_2/FiO_2 ratio was lower in *pattern-2* compared to *pattern-1* (Figure 1, Panel C).

Table 1: Patient characteristics

	Pattern-1	**Pattern-2**	**Pattern-3**	**Pattern-4**
Number of patients, n (%)	24 (45.3%)	9 (17%)	17 (32%)	3 (5.7%)
Age, years	58 (50.25-74.5)	55 (48-82)	55.5 (48.75-67.75)	68.5 (62-)
Gender, Female, n (%)	15 (62.5%)	3(33.3%)	6 (35.3%)	2 (66.7%)
BMI, kg/m^2	29,68 (26.86-34.63)	29.03 (28.4-30.21)	30.02	34.54
Symptom onset, days	7.5 (6-10)	7 (4-10)	8.5 (4,45-11)	7 (7-7)
SAPS III	58.5 (41.2-76)	50 (39-68.5)	46 (38-62.5)	84 (74-)
NEWS	13 (11.25-14)	12 (10.5-13.5)	11 (9.5-13)	12 (10-)
Ventilation time before enrollment, days	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-)
Use of NIV before intubation, n (%)	12 (50%)	3 (33.3%)	8 (47.1)	0 (0%)
Comorbidity				
Systemic Arterial Hypertension	13 (54.2%)	4 (44.4%)	8 (47.1%)	2 (66.7%)
Diabetes	8 (33.3%)	1 (11.1%)	3 (17.6%)	1 (33.3%)
Chronic kidney failure	2 (8.3%)	0 (0%)	2 (11.8%)	1 (33.3%)

BMI: body mass index; NEWS: national early warning score; NIV: non-invasive ventilation; n: number of patients. Continuous variables are shown as median (IQR).

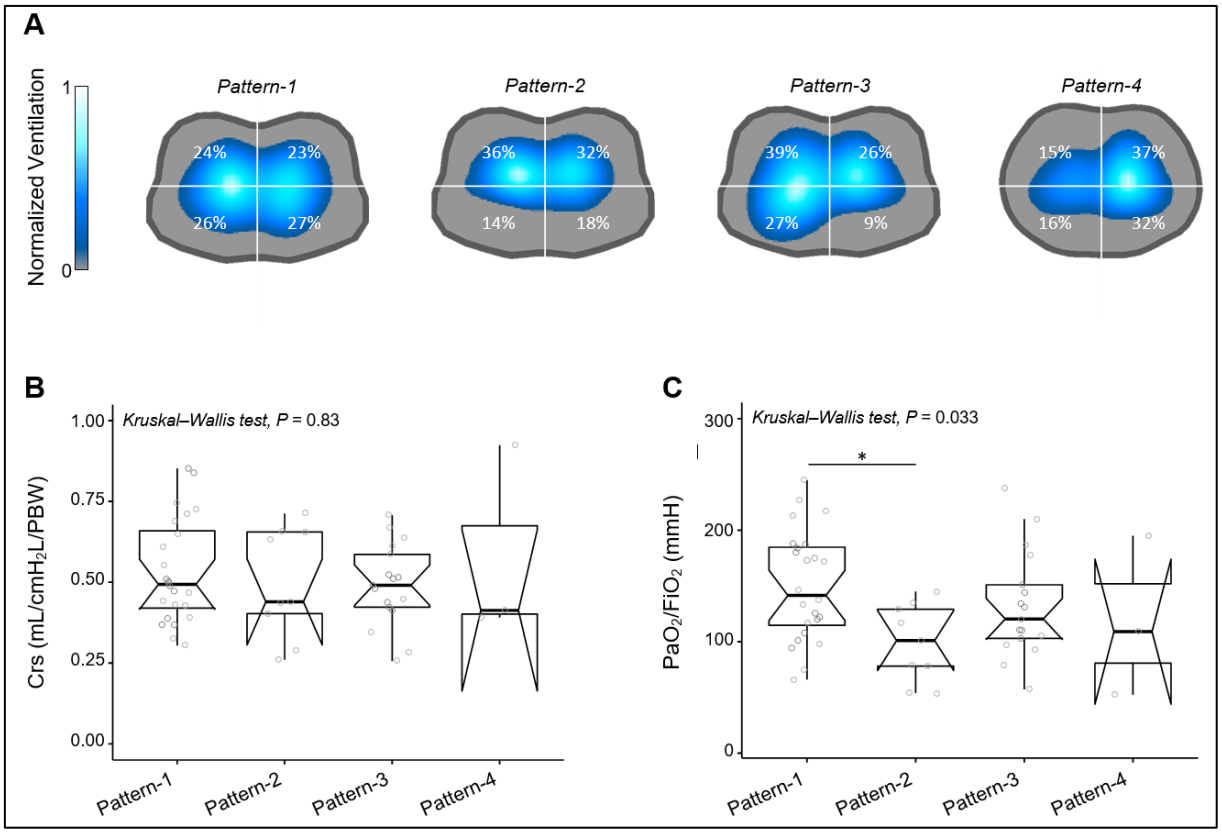


Figure 1. A) Illustration of the distribution of hypoventilated regions patterns detected by electrical impedance tomography: *Pattern-1:* preserved bilateral dorsal ventilation (ZV_{LR} + ZV_{LL} > 40%); *Pattern -2:* bilateral dorsal hypoventilation (ZV_{LR} + ZV_{LL} < 40%); *Pattern -3:* unilateral dorsal hypoventilation (ZV_{LR} OR ZV_{LL} < 20%); *Pattern -4:* unilateral hypoventilation (ZV_{UR} + ZV_{LR} OR ZV_{UL} + ZV_{LL} < 40%). B) Respiratory system compliance (C_{rs}) normalized by predicted body weight and C) arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO_2/FIO_2) according to the hypoventilation pattern.

Discussion

This study described chest EIT ventilation features in patients with COVID-19-related ARDS under controlled mechanical ventilation. Our data indicates a higher prevalence of patients with preserved bilateral dorsal ventilation, followed by unilateral and bilateral dorsal hypoventilation. These results suggest a heterogeneous EIT-topographic distribution of the lung disease, as reported by previous CT-scan studies[4,5,6]. The regional hypoventilation detected by EIT is associated with intra-thoracic areas with a marked reduction in lung expansion (e.g., lung consolidation, atelectasis, GGO, or pleural effusion)[12].

We believe that this bedside information may help researchers develop studies testing personalized interventions according to the disease site. Indeed, body positioning, such as prone ventilation, has been frequently used in ARDS patients to improve oxygenation by promoting dorsal lung recruitment[13,14]. However, we found

that only one-sixth of our patients had bilateral dorsal hypoventilation. On the other hand, the greater prevalence of unilateral dorsal hypoventilation may indicate the use of lateral positioning, with the sick region placed up to favor alveolar recruitment[15].

We did not observe a significant difference in the Crs among the EIT-hypoventilation categories in an exploratory analysis. The lack of greater respiratory compliance in patients with preserved bilateral dorsal ventilation may occur due to diffused bilateral GGO[9]. Furthermore, the global Crs was not an informative variable to detect the extension of hypoventilated areas (pattern-2 vs pattern-3). The PaO_2/FiO_2 ratio tended to be lower in patients with bilateral dorsal hypoventilation possibly due to the increased shunt area.

This study demonstrated the utility of EIT in detecting the heterogeneous topographic distribution of lung disease in COVID-19-related ARDS patients. Therefore, this technology should be included in future respiratory studies to monitor and tailor treatment based on the precision medicine concept.

References

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2(7511):319-323.

2. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of Normal Lung Regions in the Adult Respiratory Distress Syndrome: Analysis by Computed Tomography. JAMA 1986;255(18):2463-2465.

3. Gattinoni W, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-Volume Curve of Total Respiratory System in Acute Respiratory Failure Computed Tomographic Scan Study1-3. Am Rev Respir Dis 1987;136(3):730-736.

4. Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, et al. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. Radiology 2020;296(2):E86–E96.

5. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. Am J Roentgenol 2020;215(1):87-93.

6. Yu M, Xu D, Lan L, Tu M, Liao R, Cai S, et al. Thin-Section Chest CT Imaging of COVID-19 Pneumonia: A Comparison Between Patients with Mild and Severe Disease. Radiol Cardiothorac Imaging 2020.;2(2):e200126.

7. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, Jaber S, Quenot JP, Langeron O, 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, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2019; (10):870-880.

8. Bachmann MC, Morais C, Bugedo G, Bruhn A, Morales A, Borges JB, et al. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome. Critical care 2018;22(263):1-11.

9. Morais CCA, Safaee Fakhr B, De Santis Santiago RR, Di Fenza R, Marutani E, Gianni S, et al. Bedside Electrical Impedance Tomography Unveils Respiratory "Chimera" in COVID-19. Am J Respir Crit Care Med 2021;203(1):120-121.

10. Gallagher JT, Ives KL, Cheifetz IM. Electrical Impedance Tomography in Mechanically Ventilated Children: Will It Impact Clinical Care? Respir Care 2022;67(4):494-495.

11. Villar J, Fernández RL, Ambrós A, Parra L, Blanco J, Domínguez-Berrot AM, et al. A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy*. Crit Care Med 2015; 43(2):346-53.

12. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B. TREND study group. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. Thorax 2017;72(1):83-93.

13. Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. Respir Care 2015;60(11):1660-1687.
14. La Vita CJ, De Santis Santiago RR. Prone Position: A Strategy in Expansion? Respir Care 2021;66(5):884-885.

15. Roldán R, Rodriguez S, Barriga F, Tucci M, Victor M, Alcala G, et al. Sequential lateral positioning as a new lung recruitment maneuver: an exploratory study in early mechanically ventilated Covid-19 ARDS patients. Ann Intensive Care 2022;12(1):13.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa DESFECHOS CLÍNICOS E DA FUNCIONALIDADE RESPIRATÓRIA E PERIFERICA DE PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19 SUBMETIDOS A DIFERENTES MÉTODOS DE TITULAÇÃO DA PEEP SOB MONITORAÇÃO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) (SHIRLEY LIMA CAMPOS, com endereço Av. Jorn. Aníbal Fernandes, 173 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50740-560 – Telefone do pesquisador (81) 999413087 e e-mail SHIRLEYLCAMPOS@UOL.COM.BR para contato do pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar)..

Também participam desta pesquisa os pesquisadores com formação médica Guilherme Jorge Costa, Pneumologista, CRM: 13000-PE, Endereço: R. da Aurora, nº 1.675, Bairro de Santo Amaro, Recife - PE, 52171-011, Telefone: (81) 99234-1341 e Carlos Alfredo Ramirez Gonzalez, Urgência e Emergência, CRM 21.916-PE, Endereço: R. Aprígio Guimarães, s/n - Tejipio, Recife - PE, 50920-460, Telefone: (81) 99544-3030.

Pesquisadores de especialidade em fisioterapia, com área de atuação em terapia intensiva e/ou função respiratória e/ou função periférica, Profa. Daniella Cunha Brandão, Profa. Armele Dornelas de Andrade, Alita Paula Lopes de Novaes, Pedro Henrique de Moura, Wagner Souza Leite, Romulo de Aquino Coelho Lins, Alícia Cintra de Almeida, Caio César Araújo Morais, Dra. Fabianne Maísa de N Assis Dantas, Ms. Claudio Gonçalves de Albuquerque, Ms. Alita Paula Lopes de Novaes, Dra. Luciana Alcoforado Mendes Silva, Thayse Neves Santos Silva, Romulo de Aquino Coelho Lins e, do, Carlos Rego Barros.

Pesquisadores da área de engenharia elétrica, engenharia de controle e automação e ciências da computação, Prof. Geraldo Leite Maia Junior, Prof. Herbert Albérico de Sá Leitão, Phablulo Joel dos Santos.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando **todos os esclarecimentos forem dados e você concorde** com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- **Descrição da pesquisa**: O coronavírus causa a doença COVID-19 que afeta principalmente a capacidade de manter a respiração adequada e faz com que necessário o uso de uma máquina, o respirador ou ventilador mecânico, para auxiliar a respiração enquanto a doença é tratada. Essa máquina substitui a respiração, com a entrada (inspiração) e saída do ar (expiração) do pulmão. Para proteger o pulmão, enquanto você estiver fazendo uso do ventilador mecânico, na inspiração é dado um volume de ar (quantidade de ar) pequeno, assim o pulmão fica “murcho” e precisamos manter uma pressão de ar no final da expiração para evitar que pulmão

fique colabado igual a um pneu sem ar. Esse parâmetro de ajuste no respirador chama-se PEEP, que mantém uma quantidade de ar no pulmão mesmo após se fazer a expiração (saída do ar dos pulmões) e ele é importante para manter o pulmão “aberto” e funcionando adequadamente. Não existe uma PEEP padrão para todas as pessoas, devemos avaliar e escolher a PEEP para cada um, conforme gravidade e melhora da quantidade de oxigênio no corpo. Existe diferentes de formas de se ajustar essa PEEP no respirador mecânico e ainda não há pesquisas que orientem qual a melhor forma de ajuste para pacientes com COVID-19. Uma das formas mais comuns é o uso de uma tabela que orienta ajustar a PEEP conforme a quantidade de oxigênio necessária a ser dada ao paciente. Outros métodos, envolve tomar a decisão sobre qual PEEP usar no paciente a partir da análise de medidas de respiração observadas no ventilador mecânico após se realizar um procedimento de aumentar a pressão de ar para encher o pulmão. Esse procedimento pode ser feito olhando a respiração em um equipamento chamado Tomografia de Impedância Elétrica, que consegue mostrar o funcionamento do pulmão a cada respiração ao se colocar eletrodos no tórax, como se fosse fazer um eletrocardiograma, não tem radiação e é feita à beira do leito. Com a tomografia de impedância elétrica, no momento da escolha da PEEP para o paciente, pode-se ver a imagem do pulmão na inspiração (quando o ar entra) e na expiração (quando o ar sai dos pulmões). Essa pesquisa se justifica em função da necessidade de saber qual método de escolha do parâmetro PEEP (a pressão de ar na expiração) do ventilador mecânico é melhor para o quadro clínico, para a respiração e para os músculos de quem está com dificuldade respiratória por causa do COVID-19 e assim, poder dar segurança aos profissionais da unidade de terapia intensiva (UTI), que está ofertando a melhor técnica para seus pacientes, que esperamos que se recupere mais rápido e fique menos tempo na UTI. Assim, nosso objetivo é comparar três formas de escolha da PEEP, usando uma tabela muito usada pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira e no mundo (grupo 1), observando os dados de mecânica da respiração no ventilador (grupo 2) e observando a imagem do pulmão na tomografia de impedância elétrica (grupo experimental 3). A escolha do método vai seguir uma sequência ao acaso que vamos determinar antes de começar os procedimentos. Assim, você pode ser incluído em qualquer um dos grupos, mas independente do grupo, a PEEP será dada conforme a avaliação individualizada às suas necessidades.

- **Esclarecimento do período de participação do voluntário na pesquisa, início, término e número de visitas para a pesquisa**. Primeiramente, os dados registrados no prontuário do hospital (diagnóstico, quadro clínico e exames) serão analisados para verificar se você possui as características para ingressar ao estudo. Nesse momento, os pesquisadores irão contactar o seu responsável legal para informar sobre a pesquisa e gravação da anuência para participação da pesquisa (caso seja concedida), pois você estará respirando com ajuda de ventilador mecânico e não poderá consentir a participação neste instante. Mas, assim que desperto, caso mantenha a anuência, este termo será assinado diretamente por você e perguntada a vontade de se manter sobre acompanhamento por 6 meses pós-alta hospitalar. Após a sua inclusão no estudo, nós vamos aguardar 30 minutos e coletar um exame de sangue para avaliar como está a quantidade de oxigênio neste sangue. Este não é

uma coleta adicional de sangue e já é um dos exames de rotina da UTI. Em seguida, vamos escolher por sorteio qual a melhor PEEP para ajustar no ventilador mecânico, usando um dos métodos:

- Grupo ARDSNET que orienta a PEEP a ser usada conforme a quantidade de oxigênio a ser dada ao paciente em uma tabela chamada ARDSNET;
- Grupo DP – Monitorizar a respiração pelo ventilador mecânico, que orienta a PEEP a ser usada após um procedimento de aumento da pressão de ar no pulmão, para enchê-lo de ar, e em seguida ir diminuindo a pressão de 2 em 2 valores, para encontrar a PEEP que apresentou a menor necessidade de pressão no ventilador mecânico.
- Grupo TIE – Monitorar a imagem do pulmão na tomografia de impedância elétrica, que orienta a PEEP a ser usada após um procedimento de aumento da pressão de ar no pulmão, para enchê-lo de ar, e em seguida ir diminuindo a pressão de 2 em 2 valores, para encontrar a PEEP que apresentou menor esvaziamento do pulmão.

Depois da escolha da PEEP, vamos manter a observação contínua por 4 horas, acompanhando a resposta do paciente por exame de sangue e pelas medidas no monitor e no próprio ventilador mecânico.

- Se o paciente melhorar nessas primeiras quatro horas, vamos manter essa avaliação de forma bem ordenada a cada 4 horas.
- Caso o paciente não melhore nessas primeiras 4 horas, vamos virá-lo de prona (barriga para baixo), que já é uma rotina do serviço, para verificar se o pulmão reage melhor à mudança de posição e vamos escolher a melhor PEEP novamente, seguindo o mesmo método de escolha anterior.
- Se o paciente não se adaptar e apresentar melhora na primeira hora após termos mudado ele de posição, retornaremos o paciente para a posição de barriga para cima.
- Mas, se ficar bem na posição de barriga para baixo, vamos manter assim até 16 horas e ficar mudando a posição, sendo 4 horas de barriga para cima e até 16 horas de barriga para baixo.

Esse procedimento de mudança de posição já é protocolo do serviço, a única coisa a ser modificada da rotina, é o método de escolha da PEEP, que serão comparados na pesquisa. As demais avaliações, como parâmetros da respiração, da pressão arterial, da frequência cardíaca, da função dos músculos da respiração e dos demais músculos do corpo, exames de laboratório (ex, gasometria), exames de imagem (exemplo, raio x) já são rotina do serviço e vão ser mantidos e analisados até o momento da alta da UTI.

Caso você não deseje participar da pesquisa, você será tratado seguindo o guia assistencial para o atendimento de pacientes suspeitos ou confirmados de covid-19, do hospital em que você está internado,, elaborado e que prevê a escolha da PEEP, após procedimento de aumento da pressão de ar no pulmão, para enchê-lo de ar, e em seguida ir diminuindo a pressão de 2 em 2 valores, para encontrar a PEEP que apresentou a menor necessidade de pressão no ventilador mecânico. Nesse caso, você não será monitorizado pela tomografia de impedância elétrica. Após a alta hospitalar você será acompanhado por 1,3 e 6 meses para avaliar se há alteração da sua função respiratórias, dos músculos, de seu condicionamento para executar exercícios,

capacidade de executar atividades no dia-a-dia e qualidade de vida. Serão avaliações a serem feitas pela equipe de Fisioterapia.

- **RISCOS:** Todos os métodos são realizados na própria UTI, com equipe treinada, a beira leito do paciente e sob monitorização da tomografia de impedância elétrica, monitor com múltiplos parâmetros (frequência cardíaca, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio) e acompanhamento com exame de sangue. Os riscos relacionados à ventilação mecânica e as estratégias de escolha de PEEP, tais como, infecção, uso de pressões de ar mais alta, lesão no pulmão, alteração da pressão arterial e da frequência cardíaca independem da sua participação na pesquisa, pois são riscos inerentes de qualquer paciente na UTI que está necessitando de ventilação mecânica ou clinicamente não esteja estável. Assim, um risco adicional para sua participação envolve irritação na pele, vermelhidão, como uma reação alérgica em função de uma cinta que é colocada ao redor do tórax com eletrodos colados (semelhantes ao eletrodo do monitor cardíaco) que capta os sinais para a tomografia de impedância elétrica. A tomografia de impedância é uma avaliação de imagem que não tem radiação (como a do raio-X, por exemplo), e é indolor, e a avaliação é feita no leito do paciente, de forma que este não precisa ser transportado para outro local, evitando outros riscos, Mas, caso essa irritação ocorra e haja risco de causar algum ferimento na pele, iremos retirar a cinta de eletrodos do tórax e suspendemos sua participação no estudo até melhora da pele.

  Quanto ao procedimento de aumentar a pressão nos pulmões e depois ir reduzindo gradativamente já foi realizado em várias pesquisas médicas e também é realizado em alguns pacientes durante a anestesia, quando necessário, e é considerado um procedimento seguro quando o paciente está sendo vigiado por monitores e está previsto na rotina do serviço inclusive para aqueles pacientes que não aceitem participar da pesquisa. Você estará sendo acompanhando pela equipe de plantão 24 horas na unidade de terapia intensiva, incluindo médicos, enfermeiros e fisioterapeutas.

- **BENEFÍCIOS:** Sem nenhum prejuízo, os pacientes dos três grupos receberão acompanhamento por pesquisadores especialistas no manejo e avaliação da função respiratória, sendo acompanhados também pela equipe multiprofissional bem treinada e capacitada da UTI. As informações obtidas neste estudo serão úteis para definir o melhor método de escolha de parâmetros do ventilador mecânico para pacientes com COVID-19 que necessitam desse suporte para respirar, e para melhorar as evidências científicas da assistência a esses pacientes, a curto e longo prazo, já que o estudo pretende acompanhar esses pacientes por 6 meses após a alta hospitalar.

- **SOBRE ARMAZENAMENTO E UTILIZAÇÃO DE MATERIAL BIOLÓGICO:** Solicitamos concordância para que duas amostras de sangue coletadas no momento da admissão na UTI e no momento da extubação (retirada do tubo da boca) possam ser armazenadas para pesquisas futuras, de modo a esclarecer o papel da inflamação e da imunidade na escolha da PEEP e na evolução clínica. Após o uso e análise, essas amostras de sangue serão descartadas seguindo a rotina laboratorial. Essa autorização para armazenamento e uso dessas amostras de sangue pode ser

retirada, a qualquer momento. Informo que, cada nova pesquisa realizada pelos pesquisadores envolvidos está condicionada a: (a) apresentação de novo projeto de pesquisa para ser analisado e aprovado pelo Sistema CEP/Conep e (b) reconsentimento do participante de pesquisa por meio de um TCLE específico referente ao novo projeto de pesquisa (ou, quando devidamente justificado, a obtenção de aprovação da dispensa do Termo pelo Comitê)

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (dados do prontuário, resultados de exames laboratoriais, de imagem e da tomografia de impedância elétrica), ficarão armazenados em pastas de arquivo no computador do Laboratório Lindef do Departamento de Fisioterapia da UFPE), sob a responsabilidade do Prof. Shirley Lima Campos, no endereço (Av. Jorn. Aníbal Fernandes, 173 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50740-560, pelo período de mínimo 5 anos.

Ressalto que esse consentimento livre e esclarecido é a sua concordância e/ou de seu representante legal para participação da pesquisa após esclarecimento completo e pormenorizado sobre a pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.23 e II.5).

Assim, nesse momento, este termo de consentimento está sendo enviado por email e/ou Whatsapp, com contato telefônico para seu representante legal para a participação na pesquisa, o(a) qual receberá o esclarecimento completo sobre a pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar. Caso esse consentimento seja dado pelo seu responsável, o mesmo será gravado e armarzenado, sob guarda do pesquisador. TÃO LOGO SEJA POSSÍVEL, ou seja, ainda internado, ao despertar com consciência na UTI ou unidade de internação ou ainda após a alta hospitalar, antes de iniciar-se o acompanhamento com duração de 6 meses, temos o compromisso de apresentar este termo de consentimento a você, com os devidos esclarecimentos, para assinatura e registro do seu consentimento livre e voluntário para participação na pesquisa. O Sr.(a). poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2). Se houver necessidade, todas as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (inclusive ressarcimento de transporte e alimentação, além de outras necessárias). Informo que o Sr. (a) tem o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.h; V.7), caso ocorra.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC/UFPE no endereço: **(Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cephcufpe@gmail.com).**

_____

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo DESFECHOS CLÍNICOS E DA FUNCIONALIDADE RESPIRATÓRIA E PERIFERICA DE PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19 SUBMETIDOS A DIFERENTES MÉTODOS DE TITULAÇÃO DA PEEP SOB MONITORAÇÃO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA, como voluntário (a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, inclusive consinto anuência para acesso e uso dos dados registrados no prontuário, estando ciente da guarda de 2 amostras de sangue para futuras pesquisas (a qual devo conceder novo consentimento, se um novo estudo vier a utilizar esse material) e sobre o acompanhamento por 6 meses após alta hospitalar, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data: Recife, _____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do responsável legal:_____

Impressão digital (opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

OBS: A folha com as assinaturas não pode estar em folha separada do texto do TCLE.

APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS

*Ficha criada para o ensaio clínico (NCT05024500), para esta dissertação foram utilizados apenas os dados de caracterização e *baseline*.

Nome: SAME/Registro: Contato/familiar:	DN: Idade: Sexo: ( ) M ( )F	nº caso: Peso: Altura:	IMC: Kg pred:
Data de admissão na UTI: À admissão, uso de: TOT (.) RE (.) Oxigenoterapia/método (.) Data de TOT:			
RT-PCR ( ) Confirmado, dia: ( ) Suspeito	Nº dias de sintomas respiratórios :		**Data da avaliação:**
comorbidades	**SIM/NÃO (caso se aplique, qual?)**	**Exames**	**VALOR / valor de referência**
Diabetes Mellitus		CPK	
HAS		PCR	
Doença renal crônica		DHL	
Hemodialise		LINFOCITOS	
Uso de imunossupressor (quimioterápicos e corticóides)		FERRITINA	
Neutropenia		TROPONINA	
Uso de imunobiológicos		NEWS SCORE	
História de transplante			
Neoplasia hematológica com ou sem QT			
Outras neoplasias com QT nos últimos 30 dias			
Asplenia funcional ou anatômica			
Pneumopatias crônicas			
Cardiopatia prévia (coronariopatia, insuficiência cardíaca)			
Infecção por HIV com CD4 estimado < 350 ou outras imunodeficiências			
Doenças autoimunes			
Uso de VNI prévia? (.) Sim ( ) Não SAPS3:			
Tamanho cinta (hemiperimetria): ( ) P (44-49 cm) ( ) M (50-55 cm) ( ) G (56-61 cm) ( ) GG			
GRUPO: **1 (.) ARDSnet. 2 (.) Driving Pressure 3 (.) TIE** 1 – ajuste PEEP pela PEEP/FiO_2 table 2- Titulação da PEEP pela driving pressure (escolher a menor PEEP para menor DP, maior C_{st} e maior SpO_2) – ajustes AVM para decremento PEEP 2 a 2 até 8cmH_2O: VCV (VC 6 ml/h, FR 25, onda quadrada, fluxo 25 a 30 lpm (quando ajustável), I:E 1:2, FiO_2 60%, pausa inspiratória 0.5 s. 3- Titulação da PEEP por TIE (VCV 6 ml/kg, FR 25, onda quadrada, fluxo 25 a 30 lpm, pausa ins 0.5s, I:E 1:2, FIO_2 60%, decrementa 2 em 2 a cada 60s da PEEP até 8cmH_2O. PEEP a ser definida por relatório da TIE (menor PEEP com colapso < 5%). **MRA modificada:** se realizado SAF, gravar 5 min de TIE pré e pós ASF, verificar Pcuff em pré-MRA. PCV, FR 20, I:E 1:1, Pins 15cmH_2O, sem alterar FiO_2 prévia (60% ou superior), manter 1min em cada nível PEEP. **Interrupção de MRA**: pressão arterial média < 60 mmHg ou redução em mais de 20 mmHg do basal, SpO_2 < 88%, frequência cardíaca > 150, ou < 60 batimentos/minuto ou desenvolvimento de novas arritmias. **A MRA será reiniciada assim que o paciente tenha estabilidade hemodinâmica**			

PEEP/FiO_2 table

F_IO_2 (%)	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEEP (cmH_2O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

National Early Warning (NEWS)

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

*consideraremos CVUP como qualquer alteração aguda do estado mental

Pontuação NEWS: _____

Escore de Murray (LIS)

Critério		Pontuação
Infiltrado pulmonar ao Raio X	Desconhecido	0
	Nenhum	0
	1 quadrante	1
	2 quadrantes	2
	3 quadrantes	3
	4 quadrantes	4
PaO_2/FiO_2	Desconhecido	0
	≥300	0
	225-299	1
	175-224	2
	100-174	3
	<100	4
PEEP, cmH_2O	Desconhecido	0
	≤5	0
	6–8	1
	9–11	2
	12–14	3
	≥15	4
Complacência estática, ml/cm H_2O	Desconhecido	0
	≥80	0
	60–79	1
	40–59	2
	20–39	3
	≤19	4

LIS BASE | LIS 4H

1. _____ | _____
2. _____ | _____
3. _____ | _____
4. _____ | _____

Total: _____ | _____

ASPIRAÇÃO COM CIRCUITO FECHADO

AJUSTAR A PRESSÃO DE VÁCUO EM 20kpa. **GRAVAÇÃO DE ARQUIVO TIE CONTÍNUO**: APÓS 10 MIN DE GRAVAÇÃO BASAL, REALIZAR 1ª ASPIRAÇÃO POR 15s, AGUARDAR INTERVALO 1 min PARA 2ª ASPIRAÇÃO POR 15s. OBS.: se paciente com perfil secretivo, aguardar 1 min de intervalo e realizar 3ª aspiração por 15''.

Paciente: **SAME:** **DN:**

	PRÉ ASPIRAÇÃO	**PÓS ASPIRAÇÃO**
FC		
PA (PAM)		
SpO_2		
VCe (ml)		
P_{pico}		
$P_{platô}$/PEEP (DP)		
pH		
$PaCO_2$		
HCO_3		
BE/ Lac		
PaO_2/FiO_2 (IO)		
SaO_2		
Nome do arquivo:		

Descrever ajustes ventilatórios/drogas em uso/Pressão cuff:

POSIÇÃO SUPINA

GRUPO: 1 ARDSNET ( ) 2 DP ( ) 3 TIE ( )

Paciente: **Vte 6 ml/kg:** **data:**

CODIGOS ARQUIVO	**T0 + nome paciente**	**PEEP tit/FiO_2:**	**T1 + nome paciente**	**T2 + nome paciente**	**T3 + nome paciente**	**T4 + nome paciente**
	Baseline Hora:	Hora:	(30 min) Hora:	(1h) Hora:	(2h) Hora:	(4h) Hora:
FC						
PA (PAM)						
SpO_2						
Vte						
Fluxo						
P_{pico}						
Platô/PEEP (DP)						
C_{st}						
R_{va}						
Murray (LIS)						
PaO_2/FiO_2 (P/F)						
$pH/PaCO_2/SaO_2$						
HCO_3/BE/ Lac						
Gravação TIE Nomes dos arquivos:	5 min ( ) Nome:		5 min ( ) Arquivo:	5 min ( ) Arquivo:	5 min ( ) Arquivo:	5 min ( ) Arquivo:

Observações:

POSIÇÃO PRONA

GRUPO: 1 ARDSNET ( ) 2 DP ( ) 3 TIE ( )

Paciente: **Vte 6 ml/kg:** **data:**

CODIGOS ARQUIVO	**PEEP tit/FiO_2:**	**T1 + nome paciente**	**T2 + nome paciente**	**T3 + nome paciente**
	Hora:	(30 min) Hora:	(1h) Hora:	(2h) Hora:
FC				
PA (PAM)				
SpO_2				
Vte				
Fluxo				
P_{pico}				
Platô/PEEP (DP)				
C_{st}				
R_{va}				
Murray (LIS)				
PaO_2/FiO_2 (P/F)				
$pH/PaCO_2/SaO_2$				
HCO_3/BE/ Lac				
Gravação TIE Nomes dos arquivos:		5 min ( ) Arquivo:	5 min ( ) Arquivo:	5 min ( ) Arquivo:

Observações:

DURANTE MRA (SUPINO)

Paciente: **Vte 6 ml/kg:** **grupo: 2 DP ( ) 3 TIE ( )** **data:**

Duração: 1 min em cada PEEP	PEEP 10	PEEP 15	PEEP 20	PEEP 24 (IMC> 30 Kg/m^2)
FC				
PA (PAM)				
SpO_2				
Vte				
P_{pico}				
Platô/PEEP (DP)				
C_{st}				
R_{va}				
Gravação TIE	Nome do Arquivo:			

Observações:

DURANTE MRA (PRONA)

Duração: 1 min em cada PEEP	PEEP 10	PEEP 15	PEEP 20	PEEP 24 (IMC> 30 Kg/m^2)
FC				
PA (PAM)				
SpO_2				
Vte				
P_{pico}				
Platô/PEEP (DP)				
C_{st}				
R_{va}				
Gravação TIE	Nome do Arquivo:			

Observações:

PEEP DECREMENTAL (SUPINO)

Paciente: **Vte 6 ml/kg:** **grupo: 2 DP ( ) 3 TIE ( ) data:**

1 min por PEEP	PEEP 24	PEEP 22	PEEP 20	PEEP 18	PEEP 16	PEEP 14	PEEP 12	PEEP 10	PEEP 08
FC									
PA (PAM)									
SpO_2									
Vte									
Fluxo									
P_{pico}									
Platô/PEEP (DP)									
C_{st}									
R_{va}									
Gravação TIE	Nome do Arquivo:								

Observações:

PEEP DECREMENTAL (PRONA)

1min por PEEP	PEEP 24	PEEP 22	PEEP 20	PEEP 18	PEEP 16	PEEP 14	PEEP 12	PEEP 10	PEEP 08
FC									
PA (PAM)									
SpO_2									
Vte									
Fluxo									
P_{pico}									
Platô/PEEP (DP)									
Gravação TIE	Nome do Arquivo:								

Observações:

ANEXO A – APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL OTÁVIO DE FREITAS/ SES

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESFECHOS CLÍNICOS E DA FUNCIONALIDADE RESPIRATÓRIA E PERIFERICA DE PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19 SUBMETIDOS A DIFERENTES MÉTODOS DE TITULAÇÃO DA PEEP SOB MONITORAÇÃO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA

Pesquisador: Shirley Lima Campos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31645520.6.3001.5200

Instituição Proponente: SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.419.369

Apresentação do Projeto:

O projeto é de extrema relevância no cenário atual, pois avaliará desfechos clínicos e de funcionalidade,respiratória e periférica, do paciente crítico com covid 19 da admissão na UTI, ao exacerbar, até o pós alta.

Objetivo da Pesquisa:

o objetivo irá Comparar a evolução clínico-laboratorial e das funções respiratória e periférica em pacientes ventilados mecanicamente com COVID-19 submetidos ao ajuste da Peep pela Tabela ARDSNet em relação a pacientes com Peep titulada pela driving pressure (DP) e pela Tomografia de impedância elétrica (TIE), com seguimento por seis meses após a alta hospitalar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram apresentados de forma clara. A metodologia usada apresenta benefícios importantes para o paciente crítico já que monitoriza de forma segura variáveis ventilatórias e clínicas, e no que diz respeito a ventilação mecânica, respeita a "estratégia protetora" para pacientes em uso de ventilador mecânico artificial. além disso, para os pacientes no pós alta de condições clínicas as avaliações a nivel ambulatorial é fundamental para melhorar a qualidade de vida desses doentes. Os riscos e

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N Sala CEP Departamento Pessoal
Bairro: Tejipió **CEP:** 50.920-640
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3182-8635 **E-mail:** cep.hof@saude.pe.gov.br

efeitos adversos existem, mas as ferramentas de uso para
monitorização são consideradas fundamentais no ambiente de terapia intensiva para as intervenções o que pode minimizá-los. Os benefícios do trabalho superam os riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa se mostra atual e relevante. O desenho do estudo contempla o objetivo do projeto, a metodologia do estudo é embasada em estudos semelhantes (exemplo: número da amostra.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados. Sugiro que por se tratar de pacientes críticos que o TCLE tenha um local de consentimento de familiar ou responsável.

Recomendações:

Que o projeto siga rigorosamente o que está proposto e que os resultados parciais da pesquisa sejam apresentados ao CEP periodicamente e ao final do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa aprovada com a modificação do TCLE.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	JUSTIFICATIVA_DE_EMENDA.pdf	19/10/2020 16:18:54	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Projeto_4_grifado.docx	19/10/2020 16:17:10	Shirley Lima Campos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_4_livre.docx	19/10/2020 16:16:24	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CONEP_10_09_2020.docx	10/09/2020 14:10:21	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Projeto_pos_CONEP_3_grifado.docx	10/09/2020 14:09:50	Shirley Lima Campos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pos_CONEP_3_livre.docx	10/09/2020 14:09:15	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	TCLE_pos_CONEP_3_grifado.docx	10/09/2020 14:07:41	Shirley Lima Campos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_pos_CONEP_3_livre.docx	10/09/2020 14:06:55	Shirley Lima Campos	Aceito

HOSPITAL OTÁVIO DE FREITAS/ SES

Continuação do Parecer: 4.419.369

Ausência	TCLE_pos_CONEP_3_livre.docx	10/09/2020 14:06:55	Shirley Lima Campos	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CONEP_4267670_2.pdf	10/09/2020 14:06:33	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Curriculos_pesquisadores.pdf	28/08/2020 13:15:57	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Plano_analise_interina_Criterios_interrupcao.pdf	28/08/2020 13:12:18	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_AURORA.pdf	28/08/2020 12:46:02	Shirley Lima Campos	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CONEP_4234088_25_08_2020.pdf	28/08/2020 12:39:19	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Anuencia_HMR.pdf	30/07/2020 01:35:23	Shirley Lima Campos	Aceito
Declaração do Patrocinador	Compromisso_Pesquisador_Notificacao_eventos_adversos.pdf	30/07/2020 01:30:00	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Comite_monitora_dados_pos_conep.pdf	30/07/2020 01:27:06	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Carta_apresentacao.pdf	08/05/2020 17:24:31	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Curricul_Shirley_Campos.pdf	08/05/2020 17:22:48	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Formulario_EBSERH_projeto.pdf	08/05/2020 17:20:42	Shirley Lima Campos	Aceito
Outros	Carta_anuencia_dados_HOF.pdf	08/05/2020 17:18:35	Shirley Lima Campos	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RECIFE, 25 de Novembro de 2020

Assinado por:
Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N Sala CEP Departamento Pessoal
Bairro: Tejipió **CEP:** 50.920-640
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3182-8635 **E-mail:** cep.hof@saude.pe.gov.br