









Mortalidade a curto prazo em pacientes COVID-19 ventilados com PEEP baixa e alta: um estudo observacional retrospectivo

Short-term mortality in COVID-19 patients ventilated with low and high PEEP: a retrospective observational study

Alessandro Domingues Heubel^{1,2} ; Stephanie Nogueira Linares³ ; Viviane Volfi Carvalho⁴ ; Karen Silva Lipi⁴ ; Luciane Neves Silva Santos⁵ ; Célio Guilherme Lombardi Daibem^{4,5} ; Roberta Munhoz Manzano⁴ ; Renata Gonçalves Mendes² 

Resumo

Introdução: Durante a ventilação mecânica invasiva (VMI), a pressão positiva expiratória final (PEEP) é geralmente utilizada para melhorar a oxigenação, mas também pode apresentar efeitos variáveis que contribuem para lesão pulmonar. Embora alguns estudos tenham abordado a influência da PEEP na mortalidade, isso foi pouco investigado em pacientes COVID-19. **Objetivo:** Investigar se a ventilação inicial com níveis baixos ou altos de PEEP influencia a mortalidade a curto prazo em pacientes COVID-19 em ventilação invasiva. **Métodos:** Estudo retrospectivo incluindo pacientes COVID-19 em VMI hospitalizados entre abril de 2020 e julho de 2021. Variáveis demográficas, clínicas e ventilatórias foram obtidas de prontuários eletrônicos. Configurações e parâmetros do ventilador foram avaliados em momentos fixos nas primeiras 48 horas de VMI. PEEP baixa e alta foram consideradas quando $< 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ e $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$, respectivamente. O desfecho primário foi a mortalidade em 28 dias após a intubação endotraqueal. **Resultados:** Dos 183 pacientes, 55 (30%) e 128 (70%) foram ventilados com PEEP baixa e alta, respectivamente. A análise de Kaplan-Meier mostrou que o grupo PEEP alta teve menor mortalidade em 28 dias quando comparado ao grupo PEEP baixa ($P < 0,001$). Após análise de regressão multivariada de Cox ajustando para potenciais confundidores, o grupo PEEP alta apresentou *hazard ratio* de 0,44 (IC 95% de 0,28 a 0,70) para mortalidade em 28 dias, indicando um risco de morte 56% menor comparado ao grupo PEEP baixa. **Conclusão:** O uso de PEEP $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ foi associado a maior sobrevida em curto prazo nesta coorte de pacientes COVID-19 ventilados mecanicamente.

Palavras-chave: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; COVID-19; Ventilação Mecânica; Mortalidade; Pressão Positiva Expiratória Final.

Abstract

Background: During invasive mechanical ventilation (IMV), positive end-expiratory pressure (PEEP) is generally used to improve oxygenation, but it can also provide variable effects that contribute to lung injury. Although some studies have addressed the influence of PEEP on mortality, this has been poorly investigated in COVID-19 patients. **Aim:** To investigate whether initial ventilation with low or high levels of PEEP influences short-term mortality in invasively ventilated COVID-19 patients. **Methods:** Retrospective study including invasively ventilated COVID-19 patients hospitalized between April 2020 and July 2021. Demographic, clinical, and ventilatory variables were obtained from electronic medical records. Ventilator settings and parameters were assessed at fixed time points during the first 48 hours of IMV. Low and high PEEP were considered when $< 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ and $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$, respectively. The primary outcome was 28-day mortality after endotracheal intubation. **Results:** Of 183 patients, 55 (30%) and 128 (70%) were ventilated with low and high PEEP, respectively. Kaplan-Meier analysis showed that the high PEEP group had lower 28-day mortality when compared with the low PEEP group ($P < 0.001$). After multivariate Cox regression analysis adjusting for potential confounders, the high PEEP group had a hazard ratio of 0.44 (95% CI of 0.28 to 0.70) for 28-day mortality, indicating a 56% lower risk of death compared with the low PEEP group. **Conclusion:** The use of PEEP $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ was associated with higher short-term survival in this cohort of mechanically ventilated COVID-19 patients.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome; COVID-19; Mechanical Ventilation; Mortality; Positive End-Expiratory Pressure.

¹Hospital Universitário, Universidade Federal de São Carlos (HU-UFSCar), São Carlos, SP, Brasil

² Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil

³Santa Casa de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

⁴Faculdades Integradas de Bauru (FIB), Bauru, Brasil

⁵Hospital Estadual de Bauru (HEB), Bauru, Brasil

Como citar: Heubel AD, Linares SN, Carvalho VV, Lipi KS, Santos LNS, Daibem CGL, et al. Mortalidade a curto prazo em pacientes COVID-19 ventilados com PEEP baixa e alta: um estudo observacional retrospectivo. Brazilian Journal of Respiratory, Cardiovascular and Critical Care Physiotherapy. 2026;17:e00652025. <https://doi.org/10.47066/2966-4837.e00652025pt>

Submissão em: Julho 06, 2025

Aceito em: Fevereiro 11, 2026

Estudo realizado em: Hospital Estadual de Bauru (HEB), Bauru, SP, Brasil.

Aprovação ética: Research Ethics Committee at the Federal University of São Carlos (CAAE 51653521.5.0000.5504, approval number 5.046.372).

***Autor correspondente:**

Alessandro Domingues Heubel
E-mail: adheubel@yahoo.com.br

Editoras-Chefe: Adriana Claudia Lunardi, Fernanda de Cordoba Lanza, Karina Couto Furlanetto



Copyright© 2026 Os autores. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



INTRODUÇÃO

Pacientes com COVID-19 grave frequentemente desenvolvem insuficiência respiratória aguda (IRpA), como resultado da interação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos complexos, incluindo dano alveolar difuso, trombose microvascular com anormalidades de perfusão, perda da regulação vascular pulmonar normal e lesão tecidual hiperinflamatória e imunomediada¹. Nesses casos, é comum que os pacientes necessitem de internação em UTI e ventilação mecânica invasiva (VMI) como parte do tratamento da IRpA associada à COVID-19.

Durante a VMI, a pressão expiratória final positiva (PEEP) é um parâmetro ajustável fundamental, utilizado para melhorar a oxigenação, prevenir o colapso alveolar e reduzir o risco de atelectrauma². No entanto, a PEEP também pode ser uma faca de dois gumes, pois um nível inadequadamente selecionado tende a provocar efeitos nocivos. Enquanto a PEEP excessiva leva à hiperdistensão pulmonar, a PEEP insuficiente resulta em recrutamento-desrecrutamento alveolar cíclico^{2,3}. Ambas as condições contribuem para a lesão pulmonar induzida pela ventilação (LPiV), a qual pode ocorrer precocemente e resultar em prognóstico desfavorável para o paciente^{2,4}.

Considerando esses efeitos variáveis, alguns estudos investigaram se diferentes níveis de PEEP impactariam desfechos clínicos relevantes, como a mortalidade. Os resultados das metanálises mais recentes e de alta qualidade mostraram que estratégias de ventilação com PEEP baixa versus PEEP alta não influenciaram a mortalidade em pacientes com ou sem síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)^{5,6}. No entanto, esses achados foram observados apenas em populações não afetadas pela COVID-19, e os efeitos da PEEP em pacientes com a doença ainda são pouco investigados. Embora um estudo anterior tenha demonstrado que a PEEP não influencia a mortalidade em pacientes com COVID-19⁷, outras evidências sugerem que uma estratégia com PEEP alta está associada a desfechos favoráveis, incluindo menor mortalidade⁸.

Dada a escassez de evidências e os resultados conflitantes, a continuidade da investigação sobre a influência da PEEP em pacientes críticos com COVID-19 é essencial para a prática clínica. A importância desse conhecimento também se justifica pela escolha de uma PEEP adequada ser um pilar da estratégia de proteção pulmonar, padrão de atendimento para pacientes submetidos à ventilação mecânica. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar se a ventilação inicial com níveis altos ou baixos de PEEP influencia a mortalidade a curto prazo em pacientes com COVID-19 submetidos à VMI. Nossa hipótese foi de que a PEEP não impacta a mortalidade ou que níveis altos de PEEP poderiam estar associados a melhores desfechos.

MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo e unicêntrico envolvendo pacientes com IRpA devido à COVID-19 que receberam VMI no Hospital Estadual de Bauru (São Paulo, Brasil), abrangendo o período de abril de 2020 a julho de 2021. O Hospital Estadual de Bauru é um hospital público terciário que foi um dos principais centros regionais para casos graves de COVID-19. Todos os pacientes internados na UTI receberam cuidados 24 horas por dia, prestados por médicos, enfermeiros e fisioterapeutas. Os critérios de inclusão foram: (i) pacientes de ambos os sexos com 18 anos ou mais; (ii) com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em exame laboratorial; (iii) com intubação no hospital do estudo; (iv) submetidos a VMI por pelo menos 24 horas; e (v) diagnóstico de SDRA de acordo com a definição de Berlim. Pacientes com teste molecular negativo ou inconclusivo para SARS-CoV-2 e aqueles que faleceram antes de completar 24 horas de VMI foram considerados inelegíveis. Após a inclusão, os pacientes foram excluídos da análise final ao apresentarem dados incompletos de IMV ou que perderam acompanhamento. Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CAAE 51653521.5.0000.5504, número de aprovação 5.046.372).

Dados clínicos e ventilatórios. Todos os dados foram extraídos de prontuários eletrônicos. As características demográficas e clínicas incluíram idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), comorbidades, tempo desde o início dos sintomas e vacinação contra COVID-19. O índice de comorbidade de Charlson e o *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) foram calculados conforme descrito anteriormente^{9,10}. No primeiro dia de VMI, foram realizados exames laboratoriais para avaliar proteína C-reativa, hemoglobina, leucócitos, linfócitos, plaquetas e creatinina. A primeira gasometria arterial após o início da VMI foi realizada para determinar o pH, a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) e a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2).

A oxigenação foi determinada pela relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Já a gravidade da SDRA foi classificada como leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201-300), moderada ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 101-200) ou grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$)¹¹. Nas primeiras 48 horas de VMI, registramos o uso de terapias adjuvantes, como posição prona, bloqueadores neuromusculares, vasopressores e corticosteroides.

Os parâmetros e configurações do ventilador foram agregados como a média das medições obtidas na primeira hora após a intubação e, posteriormente, a cada oito horas durante as primeiras 48 horas de VMI. A pressão de platô foi obtida após uma pausa inspiratória de dois a três segundos¹² e na ausência de respiração espontânea, confirmada por dois critérios: (1) modo de ventilação controlada e (2) frequência respiratória total não



superior à frequência programada. A pressão de distensão foi calculada como a diferença entre a pressão de platô e a PEEP. A complacência estática do sistema respiratório foi calculada como volume corrente/pressão de distensão.

Com base nas sugestões anteriores para a configuração inicial padronizada do ventilador para SDRA¹³⁻¹⁶, PEEP alta e baixa foram consideradas quando ≥ 10 cmH₂O e < 10 cmH₂O, respectivamente. Devido ao desenho observacional do estudo, o ajuste da PEEP não foi controlado e provavelmente não foi padronizado em uma única estratégia de titulação. No entanto, o protocolo institucional seguiu as diretrizes estabelecidas para a ventilação na SDRA¹², permitindo tanto abordagens sistemáticas (por exemplo, tabelas de PEEP/FiO₂ ou titulações decrementais com base na complacência do sistema respiratório) quanto o julgamento clínico, levando em consideração a oxigenação, a mecânica respiratória e a hemodinâmica. Além disso, outras metas predefinidas de ventilação protetora pulmonar incluíam a manutenção de um volume corrente de 4-8 mL/kg do peso corporal predito, pressão de platô < 30 cmH₂O, e FiO₂ ajustada para manter a SpO₂ entre 92% e 96%¹⁷.

Desfechos. O desfecho primário foi a mortalidade a curto prazo, definida como óbito em até 28 dias após a intubação endotraqueal. Os desfechos secundários incluíam extubação, traqueostomia, hemodiálise, tempo de internação na UTI e no hospital e mortalidade hospitalar geral. O tempo de internação na UTI e no hospital foi calculado com base nas datas de admissão e de alta dos pacientes que receberam alta.

Análise estatística e tamanho da amostra. As variáveis contínuas foram descritas como mediana e intervalo interquartil (IQR: 25-75%), enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e proporções. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste qui-quadrado, do teste t de Student para amostras independentes ou do teste U de Mann-Whitney. A análise de Kaplan-Meier e a regressão de Cox univariada foram inicialmente utilizadas para se avaliar a taxa de sobrevivência em 28 dias nos grupos com PEEP alta e baixa.

A modelagem por meio da regressão de Cox multivariada foi realizada em etapas. Primeiramente, controlamos pela idade, sexo, IMC, comorbidades, escore SAPS 3, uso de vasopressores e bloqueadores neuromusculares (modelos 1 e 2). Nos modelos 3 e 4, adicionamos ajustes para as variáveis da gasometria arterial (pH, PaCO₂ e PaO₂/FiO₂) e para a complacência estática do sistema respiratório, respectivamente. A proporcionalidade dos riscos foi testada por meio da análise visual das curvas de sobrevivência e da verificação dos gráficos de resíduos para cada variável independente. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo, e todas as análises de dados foram realizadas no SPSS 20 (Chicago, Illinois, EUA) e no GraphPad Prism 5.0 (San Diego, Califórnia, EUA).

O tamanho da amostra foi determinado por meio de uma abordagem pragmática, com base no número de pacientes elegíveis identificados durante o período do estudo, em vez de ser estabelecido por meio de uma análise de poder a priori.

RESULTADOS

Dos 307 pacientes avaliados para elegibilidade, 90 foram excluídos antes da inclusão devido a testes moleculares negativos ou inconclusivos para SARS-CoV-2 ($n = 88$) ou óbito nas primeiras 24 horas de VMI ($n = 2$). Assim, 217 pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Após a inclusão, 34 pacientes foram excluídos da análise final devido a dados incompletos de VMI ($n = 33$), definidos como a ausência de pelo menos um parâmetro ventilatório-chave de interesse (PEEP, pressão de platô ou volume corrente) em qualquer um dos dois dias de avaliação, ou perda de seguimento ($n = 1$). Portanto, a amostra final analisada compreendeu 183 pacientes, ventilados com PEEP alta ($n = 128$) ou baixa ($n = 55$) (Figura 1).

Comparando os dois grupos (Tabela 1), observamos que o grupo com PEEP alta apresentou IMC mais elevado e recebeu bloqueadores neuromusculares com maior frequência do que o grupo com PEEP baixa ($P < 0,05$). Além disso, os pacientes do grupo com PEEP alta foram ventilados com pressões de pico e platô mais elevadas e também apresentaram maior complacência do sistema respiratório ($P < 0,05$).

A análise dos resultados mostrou que o grupo com PEEP alta apresentou maior frequência de extubação e de traqueostomia, além de menor mortalidade hospitalar em 28 dias e menor mortalidade geral ($P < 0,05$). A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier demonstrou que os pacientes ventilados com PEEP alta apresentaram mortalidade em 28 dias significativamente menor do que os ventilados com PEEP baixa (Figura 2A). Após análise de regressão de Cox multivariada, ajustada para todas as covariáveis, o grupo com PEEP alta apresentou *hazard ratio* de 0,44 (intervalo de confiança de 95% de 0,28 a 0,70) para mortalidade em 28 dias, indicando um risco de morte 56% menor em comparação com os pacientes ventilados com PEEP baixa (Figura 2B).

DISCUSSÃO

Este estudo investigou se a ventilação inicial com níveis altos ou baixos de PEEP influencia a mortalidade a curto prazo em pacientes com COVID-19 submetidos à VMI. Após análise multivariada ajustada para potenciais fatores de confusão, nossos principais resultados mostraram que pacientes ventilados com PEEP alta nas primeiras 48 horas de VMI apresentaram menor mortalidade aos 28 dias do que aqueles ventilados com PEEP baixa. Embora o tamanho da amostra tenha sido determinado

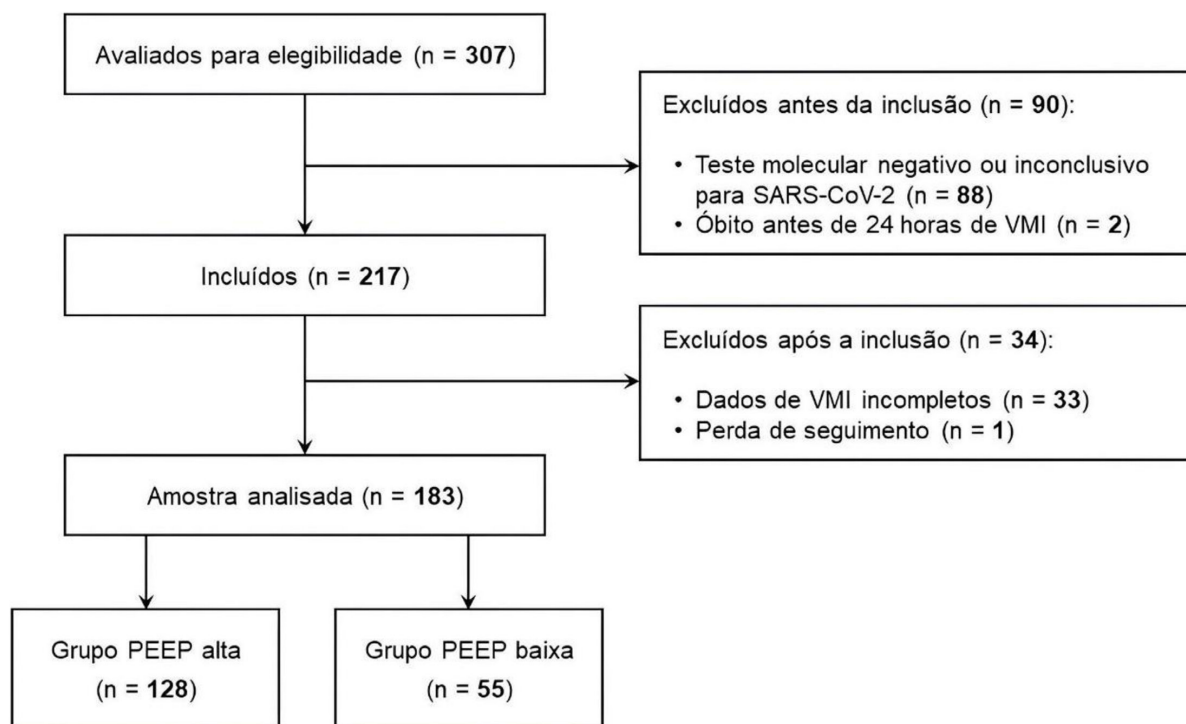


Figura 1. Fluxograma da população do estudo. SARS-CoV-2, coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; VMI, ventilação mecânica invasiva; PEEP, pressão expiratória final positiva.

Fonte: elaborado pelos autores.

Tabela 1. Características e taxa de mortalidade em 28 dias do grupo total e subgrupos de pacientes ventilados com pressão expiratória final positiva (PEEP) alta e baixa.

	Total (n = 183)	PEEP alta (n = 128)	PEEP baixa (n = 55)	Valor de P
<i>Dados demográficos e clínicos</i>				
Idade, anos	62 (52 - 72)	62 (52 - 69)	65 (52 - 75)	0,100
Sexo masculino, n (%)	100 (55)	71 (56)	29 (53)	0,733
Índice de massa corporal, kg/m ²	29 (25 - 33)	30 (27 - 34)	26 (22 - 29)	< 0,001
Índice de comorbidade de Charlson, pontuação	2 (1 - 4)	2 (1 - 3)	3 (1 - 4)	0,255
Início dos sintomas, dias	11 (8 - 14)	11 (8 - 14)	12 (9 - 16)	0,329
Vacina contra COVID-19, n (%)	18 (10)	15 (12)	3 (6)	0,187
SAPS 3, pontuação	60 (56 - 66)	60 (55 - 66)	61 (56 - 67)	0,217
<i>Exames laboratoriais, no primeiro dia de VMI</i>				
Proteína C-reativa, mg/l	157 (100 - 195)	157 (101 - 197)	155 (98 - 192)	0,852
Hemoglobina, g/dL	12,4 (11,3 - 13,6)	12,4 (11,4 - 13,6)	12,5 (10,4 - 13,3)	0,219
Leucócitos, 10 ³ /mm ³	12,1 (9,1 - 16,8)	12,0 (8,9 - 16,1)	13,3 (10,0 - 17,7)	0,195
Linfócitos, 10 ³ /mm ³	0,76 (0,48 - 1,09)	0,76 (0,46 - 1,04)	0,77 (0,49 - 1,18)	0,498
Plaquetas, 10 ³ /mm ³	245 (178 - 322)	248 (178 - 340)	242 (187 - 312)	0,734
Creatinina, mg/dl	1,0 (0,8 - 1,7)	1,0 (0,8 - 1,6)	1,1 (0,8 - 2,3)	0,920

Os dados são expressos como mediana (intervalo interquartil de 25 a 75%) ou como frequência absoluta (%). SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score*; VMI: ventilação mecânica invasiva; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/FiO₂: relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; PCV: ventilação controlada por pressão; VCV: ventilação controlada por volume; PEEP: pressão expiratória final positiva; PBW: *predicted body weight*; UTI: unidade de terapia intensiva.

Fonte: elaborado pelos autores.



Tabela 1. Continuação...

	Total (n = 183)	PEEP alta (n = 128)	PEEP baixa (n = 55)	Valor de P
<i>Análise de gases sanguíneos, primeira após o início da VMI</i>				
pH	7,32 (7,25 – 7,38)	7,32 (7,25 – 7,37)	7,33 (7,26 – 7,40)	0,360
PaCO ₂ , mmHg	42 (36 – 49)	42 (36 – 49)	41 (32 – 48)	0,218
PaO ₂ /FiO ₂	142 (103 – 180)	141 (104 – 182)	147 (101 – 179)	0,938
SDRA leve, n (%)	44 (24)	31 (24)	13 (24)	0,912
SDRA moderada, n (%)	109 (60)	77 (60)	32 (58)	
SDRA grave, n (%)	30 (16)	20 (16)	10 (18)	
<i>Terapias adjuvantes, primeiras 48 horas de VMI</i>				
Vasopressores, n (%)	138 (75)	98 (77)	40 (73)	0,581
Bloqueadores neuromusculares, n (%)	97 (53)	75 (59)	22 (40)	0,021
Posição prona, n (%)	49 (27)	98 (77)	40 (73)	0,581
Corticosteroides, n (%)	162 (89)	113 (88)	49 (89)	0,875
<i>VMI durante as primeiras 48 horas</i>				
PCV/VCV, n (%)	149 (81)/34 (19)	105 (82)/23 (18)	44 (80)/11 (20)	0,746
Pressão de pico, cmH ₂ O	29 (26 – 32)	29 (27 – 32)	26 (24 – 31)	0,009
Pressão de platô, cmH ₂ O	26 (24 – 28)	26 (24 – 29)	23 (22 – 27)	0,001
PEEP, cmH ₂ O	10 (9 – 11)	11 (10 – 12)	8 (8 – 9)	< 0,001
Frequência respiratória total, respirações/min	24 (22 – 26)	24 (22 – 26)	24 (20 – 26)	0,203
Volume corrente, ml/kg do PBW	8,1 (7,3 – 9,0)	8,2 (7,4 – 9,1)	7,8 (7,2 – 8,8)	0,181
Pressão de distensão, cmH ₂ O	15 (14 – 17)	15 (13 – 17)	15 (13 – 18)	0,120
Complacência estática, ml/cmH ₂ O	35 (29 – 42)	35 (29 – 43)	33 (29 – 35)	0,014
<i>Desfechos</i>				
Extubação (%)	49 (27)	41 (32)	8 (16)	0,014
Traqueostomia (%)	39 (21)	33 (26)	6 (11)	0,024
Hemodiálise (%)	59 (32)	38 (30)	21 (38)	0,260
Tempo de permanência na UTI (dias)	24 (17 – 37)	23 (16 – 38)	24 (14 – 39)	0,921
Tempo de permanência hospitalar (dias)	31 (26 – 47)	31 (26 – 48)	32 (18 – 44)	0,623
Mortalidade em 28 dias (%)	113 (62)	69 (54)	44 (80)	0,001
Mortalidade hospitalar (%)	134 (73)	87 (65)	47 (86)	0,014

Os dados são expressos como mediana (intervalo interquartil de 25 a 75%) ou como frequência absoluta (%). SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score*; VMI: ventilação mecânica invasiva; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/FiO₂: relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; PCV: ventilação controlada por pressão; VCV: ventilação controlada por volume; PEEP: pressão expiratória final positiva; PBW: *predicted body weight*; UTI: unidade de terapia intensiva.

Fonte: elaborado pelos autores.

pragmaticamente, uma análise de poder post-hoc foi considerada desnecessária, visto que os resultados da regressão foram estatisticamente significativos e bem fundamentados pelos intervalos de confiança.

Curiosamente, nossos resultados diferem da revisão sistemática mais recente da Cochrane, que encontrou evidências de certeza moderada de que níveis elevados de PEEP, em comparação com níveis baixos, não influenciam

a mortalidade em pacientes com SDRA submetidos à ventilação mecânica⁵. No entanto, essa descoberta deve ser interpretada com cautela, visto que a revisão incluiu apenas evidências de estudos com pacientes com SDRA não associada à COVID-19.

Embora a fisiopatologia da SDRA associada à COVID-19 e da SDRA não associada à COVID-19 seja substancialmente semelhante, alguns dados disponíveis



sugerem especificidades da doença pulmonar grave associada à COVID-19¹⁸. Isso inclui disfunção vascular pulmonar e microangiopatia, fração de espaço morto mais elevada e vasoconstrição pulmonar hipóxica alterada¹⁸. Tais características certamente contribuem para a heterogeneidade da lesão pulmonar na SDRA associada à COVID-19¹⁹.

Por outro lado, estudos que avaliaram subgrupos de SDRA demonstraram resultados favoráveis com PEEP alta. Por exemplo, os resultados de uma revisão sistemática analisando pacientes com SDRA que responderam ao aumento da PEEP com melhora da oxigenação mostraram que a PEEP alta (> 10 cmH₂O) demonstrou ser associada à redução da mortalidade na UTI e no hospital²⁰.

Além disso, outra revisão sistemática incluindo apenas pacientes com SDRA moderada a grave constatou que uma estratégia de PEEP alta sem manobra de recrutamento alveolar se mostrou associada a um menor risco de morte em comparação a pacientes ventilados com PEEP baixa²¹.

Curiosamente, esses resultados corroboram nossos achados, o que pode ter ocorrido devido às semelhanças amostrais, considerando que nosso estudo também teve predominância de pacientes com SDRA moderada a grave (76%), os quais tendem a apresentar maior potencial de recrutamento alveolar e melhor resposta à PEEP em comparação a pacientes com SDRA leve²². Ao mesmo tempo, essas evidências também estão em consonância com a diretriz mais atual que recomenda PEEP alta em oposição a PEEP baixa nesse subgrupo de pacientes²³.

Até onde temos conhecimento, apenas dois estudos observacionais investigaram a influência da PEEP na mortalidade de pacientes com COVID-19. No primeiro estudo, os autores analisaram retrospectivamente 933 pacientes e compararam estratégias de ventilação com PEEP alta versus PEEP baixa, com base nas tabelas de PEEP/FiO₂ alta e baixa da Rede SDRA⁷. Os resultados mostraram que a ventilação com PEEP alta se mostrou associada a menos dias livres de ventilação mecânica, maior incidência de lesão renal aguda (LRA) e maior necessidade de terapia de substituição renal, mas sem influência na mortalidade⁷.

Por outro lado, o mesmo grupo de pesquisa conduziu um segundo estudo retrospectivo com 790 pacientes com COVID-19 e encontrou resultados opostos, mostrando que uma estratégia de PEEP alta/FiO₂ baixa se mostrou associada a menos LRA, menor duração da ventilação mecânica e menor tempo de internação, além de menor mortalidade em comparação com a estratégia de PEEP baixa/FiO₂ alta⁸. Especulativamente, esses resultados divergentes foram atribuídos a um fenótipo diferente de SDRA, sugerindo que os pacientes no segundo estudo provavelmente tinham mais tecido pulmonar recrutável, o qual tende a se beneficiar mais da ventilação com PEEP alta. Como esses resultados corroboram nossas descobertas, também acreditamos que nossa amostra foi composta predominantemente de pacientes com maior potencial de recrutamento pulmonar. Embora não

tenhamos conhecimento do uso de nenhuma medida à beira do leito para avaliar a recrutabilidade pulmonar (por exemplo, a relação recrutamento/insuflação), a maioria dos nossos pacientes apresentava baixa complacência do sistema respiratório (mediana de 35 ml/cmH₂O), uma característica associada a uma maior porcentagem de pulmão potencialmente recrutável²². Isso também pode explicar a maior mortalidade no grupo com PEEP baixa, que

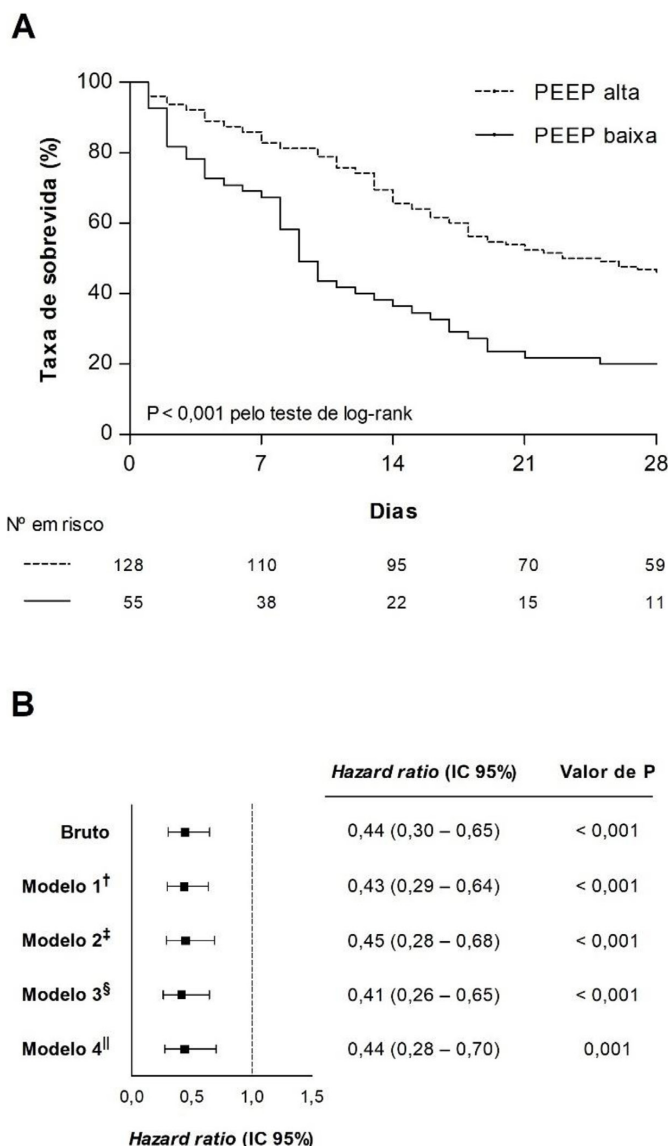


Figura 2. (A) Análise de Kaplan-Meier comparando a sobrevivida entre pacientes ventilados com PEEP alta (≥ 10 cmH₂O) e baixa (< 10 cmH₂O). (B) Análise de regressão de Cox mostrando os *hazard ratios* bruto e ajustados para a associação entre PEEP alta (≥ 10 cmH₂O) e mortalidade em 28 dias.

Legenda: [†]Modelo 1: ajustado por idade e sexo; [‡]Modelo 2: ajustado para Modelo 1 + IMC, índice de comorbidade de Charlson, SAPS 3, uso de vasopressores e bloqueadores neuromusculares; [§]Modelo 3: ajustado para Modelo 2 + variáveis da análise de gases sanguíneos arteriais (pH, PaCO₂ and PaO₂/FiO₂); ^{||}Modelo 4: ajustado para Modelo 3 + complacência estática do sistema respiratório. IC: intervalo de confiança; PEEP: pressão expiratória final positiva; IMC: índice de massa corporal; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score*. VMI: ventilação mecânica invasiva; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/FiO₂: relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio.

Fonte: elaborado pelos autores.



apresentava menor complacência do sistema respiratório e foi ventilado com PEEP baixa, quando, provavelmente, a estratégia mais apropriada teria sido a ventilação com PEEP alta para proporcionar uma ventilação pulmonar mais protetora.

Durante a administração de VMI, a PEEP é frequentemente utilizada para melhorar a oxigenação, mas sua titulação inadequada pode causar efeitos prejudiciais. Enquanto uma PEEP excessiva resulta em hiperdistensão alveolar, aumento do espaço morto e desequilíbrio V/Q, uma PEEP insuficiente leva ao colapso alveolar, aumento do *shunt* pulmonar e comprometimento da oxigenação³. Por essa razão, a melhor recomendação é que a PEEP seja individualizada, considerando não apenas a hemodinâmica e a oxigenação, mas também a mecânica respiratória, para encontrar uma PEEP que minimize o colapso pulmonar e a hiperdistensão³.

Em nosso estudo, devido ao desenho observacional, os ajustes de PEEP não foram controlados e não foi possível determinar se a titulação foi realizada empiricamente ou de acordo com um método sistemático (por exemplo, tabelas de PEEP/FiO₂, índice de estresse ou teste decremental da PEEP). Contudo, especulamos que os pacientes do grupo com PEEP baixa possam ter apresentado pulmões mais heterogêneos, o que poderia ter levado a equipe clínica a optar por uma PEEP mais baixa devido às pressões de platô se aproximarem do limite de segurança (27-30 cmH₂O)^{23,24}.

Nesse cenário, o excesso de mortalidade poderia ser mais atribuível à heterogeneidade pulmonar subjacente do que à PEEP baixa diretamente causando a LPiV. Embora tenha sido realizada uma análise de sensibilidade utilizando a complacência estática, essa medida pode ter sido influenciada pelo tempo de pausa inspiratória empregado na avaliação da pressão de platô. Enquanto pausas de dois a três segundos foram aplicadas, evidências anteriores sugerem que pausas \geq três segundos podem subestimar a pressão de platô, particularmente em pacientes com pulmões mais heterogêneos²⁵. Consequentemente, o uso de uma pausa inspiratória mais longa (3 s) pode ter levado a uma subestimação da heterogeneidade pulmonar, e esse potencial fator de confusão pode não ter sido plenamente considerado na regressão de Cox multivariada.

Além disso, consideramos que mudanças na prática clínica ao longo do período do estudo podem ter afetado a seleção da PEEP. No início da pandemia, profissionais de saúde com experiência limitada foram chamados a cuidar de pacientes críticos que necessitavam de VMI. Esses profissionais provavelmente se basearam na literatura emergente, que, por vezes, apresentava sugestões conflitantes quanto à seleção da PEEP, bem como discussões sobre fenótipos distintos da COVID-19 que poderiam responder de forma diferente à PEEP²⁶.

Ademais, diferentes variantes do SARS-CoV-2 estavam circulando durante esse período, o que pode ter resultado em padrões variáveis de comprometimento pulmonar e influenciado a resposta à PEEP²⁷. Embora o período do estudo tenha se estendido até a fase inicial da vacinação no Brasil, com a inclusão de alguns pacientes vacinados, não se observou diferença entre os subgrupos.

Finalmente, acreditamos que a definição de PEEP < 10 cmH₂O pode ter sido insuficiente no grupo com PEEP baixa. Consequentemente, o dano pulmonar pode ter ocorrido por três mecanismos distintos ou por uma combinação deles. Na primeira hipótese, tem-se (1) atelectrauma, visto que a PEEP insuficiente não mantém os alvéolos abertos ao final da expiração, resultando em instabilidade alveolar e desrecrutamento cíclico. Quando repetido, esse fenômeno pode levar a danos estruturais, inflamação e alterações na permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, contribuindo para a lesão pulmonar²⁸. Por sua vez, a (2) hiperdistensão regional pode ocorrer devido à heterogeneidade da doença pulmonar da COVID-19. Embora a PEEP baixa possa prevenir algum colapso alveolar, certas áreas do pulmão podem permanecer colapsadas, enquanto outras ficam hiperdistendidas devido à distribuição desigual da pressão. Isso pode levar à ventilação heterogênea, e a combinação de atelectrauma em regiões colapsadas e hiperdistensão em áreas preservadas é uma causa significativa de lesão pulmonar²⁹. Já na (3) inflamação e resposta imune, considera-se que a PEEP insuficiente pode desencadear uma resposta inflamatória, liberando mediadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas) que favorecem o recrutamento de células inflamatórias e amplificam a inflamação local e sistêmica, contribuindo para a disfunção pulmonar e multiorgânica³⁰.

Assim, o grupo com PEEP baixa pode ter sido exposto a um maior risco de LPiV e suas consequências, o que seria determinante para desfechos desfavoráveis e menor sobrevivência^{2,4}. No entanto, nossos achados decorrem de um estudo observacional, e futuros ensaios clínicos randomizados devem ser conduzidos para se investigar mais a fundo os efeitos da PEEP sobre os desfechos de pacientes com COVID-19 submetidos à VMI.

Limitações do estudo. Primeiramente, nosso estudo foi realizado em um único centro, o que pode limitar a generalização desses resultados para outros contextos. Em segundo lugar, os pacientes do grupo com PEEP baixa utilizaram menos bloqueadores neuromusculares do que os do grupo com PEEP alta. Isso pode ter resultado em uma maior taxa de assincronia paciente-ventilador, um evento associado a maior mortalidade³¹. Infelizmente, não conseguimos avaliar o índice de assincronia e, apesar de ajustarmos os modelos de regressão para o uso de bloqueadores neuromusculares, reconhecemos que a ocorrência de assincronias paciente-ventilador pode ter sido um fator subjacente, não mensurado, que influenciou o desfecho.



Ainda, não conseguimos identificar por que os profissionais de saúde optaram por PEEP alta ou baixa, a mesma limitação relatada em outros estudos observacionais^{7,8}. No entanto, especulamos que a PEEP foi selecionada com base em um conjunto de condições que incluíam não apenas a mecânica respiratória, mas também parâmetros de oxigenação, respostas a terapias, como a posição prona, e efeitos colaterais hemodinâmicos.

Além disso, também não conseguimos detectar se a recrutabilidade pulmonar foi avaliada ou se alguma abordagem individualizada foi utilizada para a titulação da PEEP. Em pacientes com SDRA, embora não haja consenso sobre a melhor estratégia para se ajustar uma PEEP ideal, o uso de algum método ainda é melhor do que uma prescrição de PEEP às cegas³². Dessa maneira, não sabemos se os pacientes sobreviventes se beneficiaram de alguma estratégia específica para a titulação da PEEP.

Outra possível limitação é que a PEEP e outros parâmetros ventilatórios foram avaliados apenas nas primeiras 48 horas de VMI. Embora isso possa parecer um curto período de observação, dados de estudos experimentais sugerem que essa duração de ventilação mecânica é suficiente para induzir LPIV³³. Além disso, outros grandes estudos observacionais também avaliaram tempos de exposição semelhantes para identificar preditores ventilatórios de desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID-19 submetidos à ventilação mecânica³⁴⁻³⁶.

Finalmente, considerando a natureza observacional do nosso estudo, não é possível se estabelecer uma relação causal entre PEEP e mortalidade, e os achados devem ser interpretados sob uma perspectiva exploratória que possa fornecer uma base estatística e suporte racional para futuras investigações.

CONCLUSÃO

Nesta coorte de pacientes com COVID-19 submetidos à ventilação mecânica, o uso de PEEP ≥ 10 cmH₂O se mostrou associado à maior sobrevida no curto prazo. Contudo, permanece incerto se o uso de PEEP < 10 cmH₂O contribuiu diretamente para a LPIV ou se os pacientes que receberam PEEP mais baixa apresentavam pulmões mais heterogêneos e, conseqüentemente, maior risco basal de óbito.

Além disso, nossos resultados não descartam a importância de se avaliar a recrutabilidade pulmonar e de se adotar uma abordagem individualizada para que o nível ideal de PEEP possa ser determinado. Por fim, ensaios clínicos randomizados e controlados de alta qualidade são necessários para se esclarecer melhor o impacto de estratégias com PEEP alta versus baixa na mortalidade e em outros desfechos clinicamente relevantes em pacientes com SDRA associada à COVID-19.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código Financeiro 001.

CONFLITO DE INTERESSES

A Dra. Renata Gonçalves Mendes, coautora do artigo, é membro do conselho editorial da BJR na função de editora de seção.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Hospital Estadual de Bauru (HEB) e à Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar (FAMESP) pelo auxílio no estudo.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS DA PESQUISA

Os dados da pesquisa só estão disponíveis mediante solicitação.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Nenhuma ferramenta de IA foi utilizada na preparação deste manuscrito.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

ADH: conceitualização, metodologia, investigação, curadoria de dados, análise formal e redação – preparação do original. SNL: conceitualização, metodologia, investigação, curadoria de dados, análise formal e redação – revisão e edição. VVC: metodologia, investigação, curadoria de dados e redação – revisão e edição. KSL: metodologia, investigação, curadoria de dados e redação – revisão e edição. LNSS: metodologia, investigação e redação – revisão e edição. CGLD: conceitualização, metodologia e redação – revisão e edição. RMM: conceitualização, metodologia, supervisão e redação – revisão e edição. RGM: conceitualização, metodologia, supervisão, obtenção de financiamento, gerenciamento do projeto e redação – revisão e edição.

REFERÊNCIAS

1. Hall S, Berger G, Lehmann C. COVID-19 lung injury: unique and familiar aspects of pathophysiology. *Appl Sci*. 2024;14(23):11048. <http://doi.org/10.3390/app142311048>.
2. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced lung injury. *Clin Chest Med*. 2016;37(4):633-46. <http://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.07.004>. PMID:27842744.
3. Gattinoni L, Carlesso E, Cressoni M. Selecting the 'right' positive end-expiratory pressure level. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(1):50-7. <http://doi.org/10.1097/MCC.000000000000166>. PMID:25546534.



4. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet*. 2003;361(9354):332-40. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12329-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12329-X). PMID:12559881.
5. Santa Cruz R, Villarejo F, Irrazabal C, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD009098. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009098.pub3>. PMID:33784416.
6. Yi H, Li X, Mao Z, Liu C, Hu X, Song R, et al. Higher PEEP versus lower PEEP strategies for patients in ICU without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2022;67:72-8. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.026>. PMID:34689064.
7. Valk CMA, Tsonas AM, Botta M, Bos LDJ, Pillay J, Serpa Neto A, et al, and the Writing Committee for the PROVENT-COVID Collaborative Group. Association of early positive end-expiratory pressure settings with ventilator-free days in patients with coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome: A secondary analysis of the Practice of VENTilation in COVID-19 study. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38(12):1274-83. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001565>. PMID:34238782.
8. Goossen RL, van Vliet R, Bos LDJ, Buiteman-Kruizinga LA, Hollman MW, Myatra SN, et al, and the PROvACT-COVID investigators. High PEEP/low FiO2 ventilation is associated with lower mortality in COVID-19. *J Crit Care*. 2024;83:154854. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2024.154854>. PMID:38996499.
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. [http://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](http://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8). PMID:3558716.
10. Moreno RA, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RP, et al, and the SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55. <http://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>. PMID:16132892.
11. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al, and the ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33. <http://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>. PMID:22797452.
12. Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras de ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*. 2013;39(1):1-136.
13. Palanidurai S, Phua J, Chan YH, Mukhopadhyay A. P/F ratio: incorporation of PEEP into the PaO2/FiO2 ratio for prognostication and classification of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):124. <http://doi.org/10.1186/s13613-021-00908-3>. PMID:34370116.
14. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al, and the HELP Network. An early PEEP/FiO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):795-804. <http://doi.org/10.1164/rccm.200610-1534OC>. PMID:17585106.
15. Villar J, Blanco J, del Campo R, Andaluz-Ojeda D, Díaz-Domínguez FJ, Muriel A, et al, and the Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification & Therapies for ARDS (SIESTA) Network. Assessment of PaO2/FiO2 for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006812. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006812>. PMID:25818272.
16. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, Blanch L, Belda J, et al, and the Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification, and Therapies for ARDS (SIESTA) Network. A universal definition of ARDS: the PaO2/FiO2 ratio under a standard ventilatory setting--a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):583-92. <http://doi.org/10.1007/s00134-012-2803-x>. PMID:23370826.
17. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87. <http://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>. PMID:3222812.
18. Beloncle FM. Is COVID-19 different from other causes of acute respiratory distress syndrome? *J Intensive Med*. 2023;3(3):212-9. <http://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.02.003>. PMID:37362866.
19. Chiumello D, Bonifazi M, Pozzi T, Formenti P, Papa GFS, Zuanetti G, et al. Positive end-expiratory pressure in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: the heterogeneous effects. *Crit Care*. 2021;25(1):431. <http://doi.org/10.1186/s13054-021-03839-4>. PMID:34915911.
20. Guo L, Xie J, Huang Y, Pan C, Yang Y, Qiu H, et al. Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):172. <http://doi.org/10.1186/s12871-018-0631-4>. PMID:30447683.
21. Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, Englesakis M, Del Sorbo L, Sud S, et al. Association of positive end-expiratory pressure and lung recruitment selection strategies with mortality in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(11):1300-10. <http://doi.org/10.1164/rccm.202108-1972OC>. PMID:35180042.
22. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1775-86. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa052052>. PMID:16641394.
23. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(1):24-36. <http://doi.org/10.1164/rccm.202311-2011ST>. PMID:38032683.
24. Yasuda H, Sanui M, Nishimura T, Kamo T, Nango E, Abe T, et al. Optimal upper limits of plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome during the first seven days: a meta-regression analysis. *J Clin Med Res*. 2021;13(1):48-63. <http://doi.org/10.14740/jocmr4390>. PMID:33613800.
25. Barberis L, Manno E, Guérin C. Effect of end-inspiratory pause duration on plateau pressure in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2003;29(1):130-4. <http://doi.org/10.1007/s00134-002-1568-z>. PMID:12528034.
26. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-102. <http://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>. PMID:32291463.
27. Bonito G, Martinelli V, Vullo F, Basilico F, Polito E, Izzo A, et al. Pictorial guide for variants of Covid-19: CT imaging and interpretation. *BJR Open*. 2022;5(1):20220011. <http://doi.org/10.1259/bjro.20220011>. PMID:37448469.



28. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med.* 2010;38(10, Suppl):S539-48. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181f1fcf7>. PMID:21164395.
29. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):346-55. <http://doi.org/10.1164/rccm.200710-1589OC>. PMID:18451319.
30. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282(1):54-61. <http://doi.org/10.1001/jama.282.1.54>. PMID:10404912.
31. Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Luján M, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):633-41. <http://doi.org/10.1007/s00134-015-3692-6>. PMID:25693449.
32. Millington SJ, Cardinal P, Brochard L. Setting and titrating positive end-expiratory pressure. *Chest.* 2022;161(6):1566-75. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.052>. PMID:35131298.
33. Caironi P, Langer T, Carlesso E, Protti A, Gattinoni L. Time to generate ventilator-induced lung injury among mammals with healthy lungs: a unifying hypothesis. *Intensive Care Med.* 2011;37(12):1913-20. <http://doi.org/10.1007/s00134-011-2388-9>. PMID:22052185.
34. Schuijt MTU, Schultz MJ, Paulus F, Serpa Neto A, van Akkeren JP, Algra AG, et al, and the PRoVENT-COVID Collaborative Group. Association of intensity of ventilation with 28-day mortality in COVID-19 patients with acute respiratory failure: insights from the PRoVENT-COVID study. *Crit Care.* 2021;25(1):283. <http://doi.org/10.1186/s13054-021-03710-6>. PMID:34362415.
35. Ferreira JC, Ho YL, Besen BAMP, Malbouisson LMS, Taniguchi LU, Mendes PV, et al, and the EPICCoV Study Group. Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):92. PMID:34097145.
36. Oliveira JPA, Costa ACT, Lopes AJ, Ferreira AS, Reis LFDF. Factors associated with mortality in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory syndrome due to COVID-19 evolution. *Crit Care Sci.* 2023;35(1):19-30. <http://doi.org/10.5935/2965-2774.20230203-en>. PMID:37712726.