






João Paulo Arruda de Oliveira¹ , Andreia Cristina Travassos Costa² , Agnaldo José Lopes¹ , Arthur de Sá Ferreira¹ , Luis Felipe da Fonseca Reis¹ 

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2 Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Oswaldo Cruz - Tocantins (TO), Brasil.

Fatores associados à mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente com síndrome respiratória aguda grave por evolução da COVID-19

RESUMO

Objetivos: Avaliar os fatores associados à mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente com síndrome do desconforto respiratório agudo por evolução da COVID-19.

Métodos: Estudo de coorte retrospectiva, multicêntrica, que incluiu 425 pacientes adultos com COVID-19, ventilados mecanicamente, internados em 4 unidades de terapia intensiva. Foram coletados dados clínicos que compõem o escore SOFA, dados laboratoriais e características mecânicas do sistema respiratório, de forma padronizada, imediatamente após o início da ventilação mecânica invasiva. Os fatores de risco para óbito foram analisados por meio da regressão de Cox, para estimar as razões de risco, e seus respectivos IC95%.

Resultados: Índice de massa corporal (RR de 1,17; IC95% 1,11 - 1,20; $p < 0,001$), escore SOFA (RR de 1,39; IC95% 1,31 - 1,49; $p < 0,001$) e *driving pressure* (RR de 1,24; IC95% 1,21 - 1,29; $p < 0,001$) foram considerados fatores independentes associados à mortalidade

em pacientes ventilados mecanicamente com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19. Já a complacência do sistema respiratório (RR de 0,92; IC95% 0,90 - 0,93; $p < 0,001$) foi associada à menor mortalidade. A análise comparativa das curvas de sobrevivência demonstra que pacientes com complacência do sistema respiratório ($< 30\text{mL/cmH}_2\text{O}$), maior SOFA score (> 5 pontos) e maior *driving pressure* ($> 14\text{cmH}_2\text{O}$) apresentaram maior associação ao desfecho morte em 28 dias e 60 dias.

Conclusão: Pacientes com índice de massa corporal $> 32\text{kg/m}^2$, complacência do sistema respiratório $< 30\text{mL/cmH}_2\text{O}$, *driving pressure* $> 14\text{cmH}_2\text{O}$ e SOFA score $> 5,8$, imediatamente após o início da assistência ventilatória invasiva, apresentam piores desfechos no segmento, sendo fatores de risco independentes associados à maior mortalidade nessa população.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório; COVID-19; Infecções por coronavírus; SARS-CoV-2; Respiração artificial; Mecânica respiratória; Mortalidade

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 1º de junho de 2022
Aceito em 1º de dezembro de 2022

Autor correspondente:

Luis Felipe da Fonseca Reis
Centro Universitário Augusto Motta
Av. Paris, 84 - Bonsucesso
CEP: 21041-020 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
E-mail: luisfelipefreis@gmail.com

Editor responsável: Alexandre Biasi Cavalcanti

DOI: 10.5935/2965-2774.20230203-pt

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) por evolução de gravidade da doença pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19) caracteriza-se por uma lesão pulmonar aguda grave com alteração da permeabilidade do capilar pulmonar e uma resposta inflamatória aberrante do hospedeiro, evoluindo com hipoxemia refratária de evolução rápida, associada ou não à coagulação intravascular disseminada, que causou altos índices de letalidade, em especial no ano de 2020.⁽¹⁾ O Brasil foi considerado o epicentro da doença no ano de 2021, superado apenas pelos Estados Unidos.⁽²⁾ A mortalidade hospitalar foi alta, mesmo em pacientes com idade inferior a 60 anos, e chegou a 80% nos pacientes que foram ventilados mecanicamente.⁽³⁾

Os indivíduos do sexo masculino, com idade > 60 anos e comorbidades possuem mais chances de mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI).⁽⁴⁾ Entre os pacientes hospitalizados, 40% evoluem para a SDRA, com necessidade de ventilação mecânica (VM) invasiva.⁽⁵⁾ A SDRA por COVID-19 possui fisiopatologia complexa, que envolve variações nos graus de infiltração pulmonar, lesão trombótica e mecânica respiratória heterogênea.⁽⁶⁾

Estudos sugerem que seja estabelecida a VM protetora, por meio do uso de menores volumes correntes (V_t) até 6mL/kg do peso predito, pressões de distensão ou *driving pressure* < 15cmH₂O (idealmente < 13cmH₂O) e pressão de platô < 30cmH₂O.⁽⁷⁻¹¹⁾ Devido à heterogeneidade da SDRA, é necessário que as estratégias ventilatórias sejam individualizadas, com o objetivo de obter melhores desfechos e, conseqüentemente, minimizar os riscos de lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI - *ventilator-induced lung injury*).^(1,12-14)

Preditores de piores desfechos coletados na admissão do paciente em VM invasiva podem fornecer informações úteis para suporte a decisões clínicas e de saúde pública.

Este estudo teve como objetivo avaliar os fatores associados à mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente com SDRA por evolução da COVID-19.

MÉTODOS

Estudo observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva, multicêntrica, realizado em 4 UTIs adulto em dois estados brasileiros. Foram incluídos neste estudo pacientes com idade ≥ 18 anos, sob VM invasiva, com diagnóstico de SDRA de etiologia pulmonar secundária à infecção por COVID-19, seguindo os critérios de Berlim.⁽¹⁵⁾ tempo de exposição ao fator de risco < 7 dias, presença de infiltrados pulmonares bilaterais de origem não cardíaca (ausência de sinais de hipertensão atrial esquerda), confirmados por tomografia computadorizada (TC) de tórax, caracterizados por hipoxemia refratária, com relação pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) < 300, medida em uso de pressão positiva mínima de 5cmH₂O, após titulação inicial da pressão positiva expiratória final (PEEP) e ajuste de FiO_2 mínima, para manter saturação arterial entre 92 e 96% e PaO_2 > 65mmHg.

Foram excluídos pacientes admitidos provenientes de outras unidades hospitalares não participantes do estudo; que evoluíram para intubação orotraqueal (IOT) em enfermarias ou unidades de internação; que foram intubados por outras causas, mesmo que depois tenham evoluído para coinfeção pelo SARS-CoV-2; sem critérios clínicos de SDRA e com dados incompletos relacionados aos parâmetros ventilatórios e/ou dados clínicos iniciais.

O estudo foi aprovado pelo comitê institucional de ética, com dispensa da obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (CAAE: 53152221.3.0000.5235), respeitando todos os princípios éticos e reportado de acordo com a declaração da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Trata-se de amostra não probabilística por conveniência. Todos os dados foram coletados por meio de protocolo de pesquisa elaborado pelos pesquisadores. Foram considerados os dados registrados imediatamente após a IOT e estabilização clínica pós-IOT. Os dados antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal - IMC, kg/m²) foram obtidos dos prontuários de admissão. Foram considerados obesos pacientes com IMC ≥ 30kg/m². Variáveis de VM invasiva, como modo ventilatório, V_t , tempo inspiratório, fluxo inspiratório, PEEP ideal (após titulação decremental realizada de acordo com os protocolos institucionais), fração inspirada de oxigênio, pressão de pico, pressão platô e pressão média das vias aéreas; dados de mecânica ventilatória (complacência estática e resistência das vias aéreas); gasometria arterial; dados das medidas derivativas de oxigenação, como PaO_2/FiO_2 , diferença alvéolo-arterial de oxigênio ($D(A-a)O_2$), conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) foram estabelecidas a partir de dados obtidos da primeira gasometria obtida após a IOT e VM invasiva, após titulação da PEEP e depois de ajuste da FiO_2 mínima, para manter a PaO_2 > 65mmHg e saturação de oxigênio (SaO_2) 92 - 96%. Exames laboratoriais (hemácias, hemoglobina, hematócrito, lactato, creatinina, plaquetas e bilirrubinas totais); informações sobre peso e altura para o cálculo do IMC; avaliação dos níveis de agitação e sedação pela escala de Richmond (RASS - *Richmond Agitation-Sedation Scale*); avaliação neurológica por meio da escala de coma de Glasgow; avaliação da função hemodinâmica (pressão arterial média e uso de drogas vasoativas); dados sobre o uso de bloqueadores neuromusculares e sedoanalgesia e escores de gravidade clínica avaliados pela *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foram coletados a partir do prontuário eletrônico de cada participante. Os pacientes foram acompanhados desde o momento da admissão até a alta da UTI ou o óbito. Todos os pacientes com PaO_2/FiO_2 < 150 utilizaram bloqueadores neuromusculares e foram ventilados em prona por, no mínimo, 16 horas desde as primeiras 48 horas de evolução, seguindo em *sets* de VM em prona, enquanto estivessem respondendo à intervenção e necessitando dela.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio-padrão (DP) e seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%). Os grupos foram comparados por meio do teste análise de variância (ANOVA) *one-way*, conforme apropriado, segundo o teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

As variáveis categóricas são expressas em medidas percentuais (%) e foram comparadas com o teste do qui-quadrado. Os pacientes foram divididos em três coortes de análise, com base em hipótese *a priori*, fundamentada exclusivamente em critérios mecânicos, ancorados em estudos prévios de Robba et al.⁽¹²⁾ e Gattinoni et al.⁽¹³⁾ Assim, os pacientes foram divididos pelas características mecânicas aferidas imediatamente após a IOT em três coortes de análise: baixa complacência (BC), se $C_{sr} < 30 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$; complacência intermediária (CI), se $30 \text{ mL/cmH}_2\text{O} < C_{sr} < 45 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$; e alta complacência (AC), se $C_{sr} > 45 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$. Foi calculada a incidência do desfecho em cada grupo e o tempo de seguimento no denominador da taxa de incidência foi de 28 dias e 60 dias após a IOT.

A análise de sobrevivência foi feita utilizando os estimadores de Kaplan-Meier e, para as análises comparativas, utilizou-se o teste de log-rank. Os fatores de risco para óbito foram analisados por meio da regressão de Cox, para estimar as razões de risco (RR) e seus respectivos IC95%, para estabelecimento dos preditores relacionados a mortalidade em pacientes com SDRA ventilados mecanicamente.

Para avaliar se houve um ou mais fatores prognósticos, foi feita uma regressão logística multivariada para determinação do risco de desfecho (exponencial de beta); qual ou quais variáveis de controle se associaram ao desfecho (mortalidade e tempo até o desfecho); se houve um ponto de corte e onde, a partir dele, o risco aumentou ou diminuiu.

De modo simplificado, pode-se dizer que a regressão logística ajuda a modelar a ocorrência (ou não ocorrência) de um evento (zero ou um) de uma variável binária e sua relação com variáveis contínuas.

Toda análise estatística foi conduzida por estatístico independente que não participou de nenhuma das etapas do projeto e nem faz parte do grupo de pesquisa que o concebeu. A análise estatística foi realizada pelo *software* Jamovi® (<https://www.jamovi.org/>) e foram considerados estatisticamente significativos os testes de hipótese com diferenças com $p < 0.05$.

RESULTADOS

Entre o período de março de 2020 e junho de 2021, foram admitidos nas UTIs participantes 654 pacientes por evolução clínica da COVID-19. Destes, foram analisados retrospectivamente os dados de 425 indivíduos, internados nas UTIs participantes, que evoluíram para IOT e VM invasiva na respectiva UTI por evolução da infecção causada pelo SARS-CoV-2 (Figura 1). Dentre os pacientes incluídos nessa coorte, a maioria foi internada no ano de 2020 (221/425, 52%), e, no ano de 2021, eles corresponderam a 48% (204/425) das internações. A maioria dos participantes era do sexo masculino ($n = 291$; 68,5%). Os participantes tiveram média de dias de internação de 20,88 dias (IC95% 19,40 - 22,36), com idade média de 61,59 anos (IC95% 60,33 - 62,85), além de índice de massa corporal médio de $28,49 \text{ kg/m}^2$ (IC95% 27,84 - 29,15).

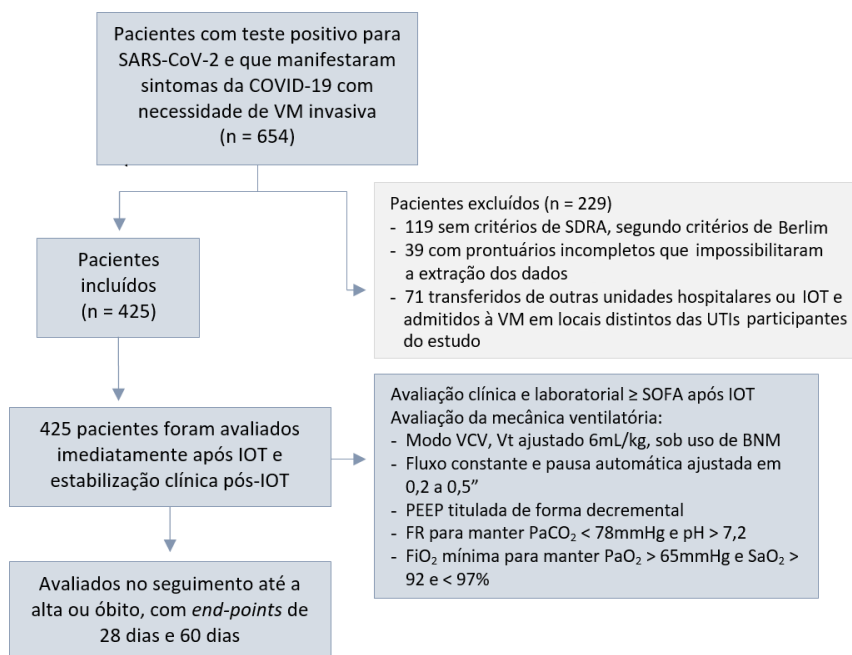


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

SARS-CoV-2 - coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; VM - ventilação mecânica; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; IOT - intubação orotraqueal; UTI - unidade de terapia intensiva; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; VCV - ventilação controlada a volume; Vt - volume corrente; BNM - bloqueador neuromuscular; PEEP - pressão positiva expiratória final; FR - frequência respiratória; PaCO_2 - pressão parcial de gás carbônico; FiO_2 - fração inspirada de oxigênio; PaO_2 - pressão parcial de oxigênio; SaO_2 - saturação de oxigênio.

A pontuação média do escore SOFA foi de 5,82 pontos (IC95% 5,65 - 6,00). A média de tempo de uso do dispositivo de VM invasiva foi de 18,07 dias (IC95% 16,79 - 19,34). Foram analisados os dados relacionados às variáveis ventilatórias ajustadas imediatamente após a IOT, destacando-se, entre elas, o V_t , que, em média, foi de 6,56mL/kg (IC95% 6,42 - 6,71) do peso corporal predito, e a PEEP média, que foi de 11,11cm/H₂O (IC95% 10,88 - 11,33). A *driving pressure* média foi de 15,24cm/H₂O (IC95% 14,91 - 15,58). A média da Csr foi de 30,38mL/cmH₂O (IC95% 29,51 - 31,25). As características gerais da amostra estão descritas na tabela 1.

Houve prevalência de 49,41% de pacientes com BC, 30,35% de CI e 20,23% de AC. Ao comparar as características clínicas entre as coortes, observou-se que os indivíduos com BC eram mais velhos (BC = 63,83 anos, IC95% 62,14 - 65,51; CI = 59,56 anos, IC95% 57,08 - 62,05; AC = 59,14 anos, IC95% 56,48 - 61,79; $p = 0,002$) e com IMC significativamente maior (BC = 30,05kg/m², IC95% 29,09 - 31,01; CI = 27,54kg/m², IC95% 26,45 - 28,63; AC = 26,11kg/m², IC95% 24,81 - 27,41; $p < 0,001$), além do mais, os representantes do Grupo AC tiveram menor escore de gravidade (BC = 6,20, IC95% 5,96 - 6,44; CI = 5,78, IC95% 5,44 - 6,12; AC = 4,95, IC95% 4,61 - 5,29; $p < 0,001$).

Tabela 1 - Características gerais da amostra total de pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente

Características clínicas	n/n total (%)	Média ± DP	IC95%
2020	221/425 (52)		
2021	204/425 (48)		
Sexo			
Masculino	291/425 (68,5)		
Feminino	134/425 (31,5)		
Mortalidade global	425/254 (59,8)		
Idade (anos)		61,59 ± 13,24	60,33 - 62,85
IMC (kg/m ²)		28,49 ± 6,86	27,84 - 29,15
SOFA		5,82 ± 1,85	5,65 - 6,00
Dias de internação		20,88 ± 15,55	19,40 - 22,36
Tempo de VM (dias)		18,07 ± 13,40	16,79 - 19,34
Sedoanalgesia (dias)		18,56 ± 13,64	17,26 - 19,85
BNM (dias)		3,23 ± 2,71	2,97 - 3,48
Hemodinâmica			
PAM (mmHg)		82,14 ± 21,33	80,11 - 84,17
DVA (dias)		17,91 ± 13,02	16,67 - 19,15
Suporte ventilatório			
V_t (mL/kg)		6,56 ± 1,50	6,42 - 6,71
FiO ₂ (%)		77,44 ± 20,63	75,48 - 79,40
PEEP (cmH ₂ O)		11,11 ± 2,33	10,88 - 11,33
Platô (cmH ₂ O)		26,35 ± 4,24	25,94 - 26,75
<i>Driving pressure</i> (cmH ₂ O)		15,24 ± 3,52	14,91 - 15,58
Csr (mL/cmH ₂ O)		30,38 ± 9,14	29,51 - 31,25
Exames laboratoriais			
pH		7,36 ± 0,14	7,35 - 7,37
PaCO ₂ (mmHg)		46,27 ± 19,53	44,41 - 48,13
Lactato (mmol)		2,02 ± 2,69	1,77 - 2,28
PaO ₂ /FiO ₂		156,35 ± 80,82	148,66 - 164,03
D(A-a)O ₂ (mmHg)		430,89 ± 158,81	415,79 - 445,99
CaO ₂ (g/dL/100mL)		12,08 ± 1,97	11,90 - 12,27

DP - desvio-padrão; IC95% - intervalo e confiança de 95%; IMC - índice de massa corporal; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; VM - ventilação mecânica; BNM - bloqueador neuromuscular; PAM - pressão arterial média; DVA - droga vasoativa; V_t - volume corrente; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PEEP - pressão positiva expiratória final; Platô - pressão de platô; Csr - complacência do sistema respiratório; PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; D(A-a)O₂ - diferença alvéolo-arterial de oxigênio; CaO₂ - conteúdo arterial de oxigênio.

No que se refere ao comportamento hemodinâmico, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao uso de vasopressores. Entre as variáveis ventilatórias e o comportamento da mecânica do sistema respiratório, o Grupo AC utilizou a maior média de VT mL/kg, e os pacientes do Grupo BC utilizaram o menor VT mL/kg (BC = 6,05mL/kg, IC95% 5,89 - 6,21; CI = 6,41mL/kg, IC95% 6,18 - 6,64; AC = 8,05mL/kg, IC95% 7,72 - 8,37; p < 0,001) (Figuras 2A e 2B). Maiores pressões de distensão (*driving pressure*) foram aferidas no

momento da admissão em VM nos indivíduos do Grupo BC, seguido pelos grupos CI e AC (BC = 17,52cmH₂O, IC95% 17,10 - 17,94; CI = 13,58cmH₂O, IC95% 13,17 - 14,00; AC = 12,15cmH₂O, IC95% 11,80 - 12,50; p < 0,001) (Figura 2C). A PEEP média utilizada foi menor nos indivíduos do Grupo AC (BC = 11,38cmH₂O, IC95% 11,02 - 11,74; CI = 11,26cmH₂O, IC95% 10,94 - 11,58; AC = 10,19cmH₂O, IC95% 9,80 - 10,59; p < 0,001). As comparações entre os grupos estão descritas na tabela 2.

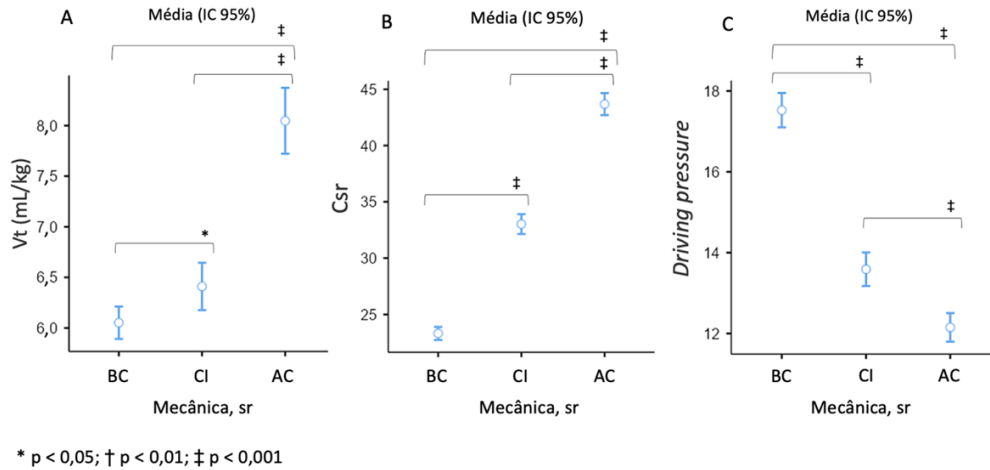


Figura 2 - Comparação entre as variáveis ventilatórias de volume corrente (A), complacência do sistema respiratório (B) e driving pressure (C), divididos entre os grupos com diferentes perfis mecânicos.

Os pacientes foram estratificados em grupos de baixa complacência, complacência intermediária e alta complacência do sistema respiratório. Vt - volume corrente; IC95% - intervalo de confiança de 95%; BC - baixa complacência; CI - complacência intermediária; AC - alta complacência; sr - sistema respiratório.

Tabela 2 - Características gerais da amostra divididas entre os perfis clínicos, de acordo com a complacência do sistema respiratório e estabelecidas imediatamente após a intubação orotraqueal

Características	Csr < 30mL/cmH ₂ O (n = 210)		Csr > 30 Csr < 45mL/cmH ₂ O (n = 129)		Csr > 45mL/cmH ₂ O (n = 86)	
	Média	IC95%	Média	IC95%	Média	IC95%
Idade (anos)	63,83	62,14 - 65,51*†	59,56	57,08 - 62,05	59,14	56,48 - 61,79
IMC (kg/m ²)	30,05	29,09 - 31,01*†	27,54	26,45 - 28,63	26,11	24,81 - 27,41
SOFA	6,20	5,96 - 6,44*†	5,78	5,44 - 6,12‡	4,95	4,61 - 5,29
Dias de internação	15,97	14,22 - 17,71	21,38	19,06 - 23,70	32,11	28,22 - 36,00
Tempo de VM (dias)	14,96	13,36 - 16,56	17,65	15,70 - 19,59	26,27	22,82 - 29,73
Sedoanalgesia (dias)	15,46	13,79 - 17,12	18,51	16,55 - 20,48	26,16	22,63 - 29,69
BNM (dias)	3,28	2,90 - 3,66	2,93	2,52 - 3,33	3,52	2,90 - 4,14
Hemodinâmica						
PAM (mmHg)	85,40	82,24 - 88,56	81,37	77,94 - 84,71	75,39	71,89 - 78,88
Suporte ventilatório						
Vt (mL/kg)	6,05	5,89 - 6,21*†	6,41	6,17 - 6,64‡	8,04	7,72 - 8,36
FiO ₂ (%)	80,63	77,82 - 83,45*	72,45	69,00 - 75,89	77,11	72,93 - 81,30
PEEP (cmH ₂ O)	11,38	11,02 - 11,74†	11,26	10,94 - 11,58‡	10,19	9,80 - 10,59
Platô (cmH ₂ O)	28,90	28,40 - 29,40	24,85	24,34 - 25,36	22,34	21,78 - 22,91
Driving pressure (cmH ₂ O)	17,52	17,10 - 17,94*†	13,58	13,17 - 14,00‡	12,15	11,80 - 12,50
Csr (mL/cmH ₂ O)	23,31	22,73 - 23,88*†	33,02	32,15 - 33,89‡	43,67	42,70 - 44,64
Exames laboratoriais						
pH	7,35	7,33 - 7,38	7,34	7,32 - 7,36	7,37	7,34 - 7,40
PaCO ₂ (mmHg)	47,04	44,20 - 49,88	46,56	43,41 - 49,72	43,92	40,20 - 47,63
Lactato (mmol)	2,23	1,85 - 2,62	1,88	1,44 - 2,32	1,71	1,18 - 2,24
PaO ₂ /FiO ₂	152,61	140,88 - 164,35	164,38	150,60 - 178,17	153,39	139,48 - 167,31
D(A-a)O ₂ (mmHg)	464,02	444,54 - 483,49*	380,69	351,35 - 410,02‡	425,28	392,03 - 458,52
CaO ₂ (g/dL/100mL)	11,99	11,77 - 12,22	12,20	11,80 - 12,61	12,11	11,67 - 12,54
Hb (g/dL)	9,37	9,05 - 9,70	9,70	9,24 - 10,15	9,60	9,10 - 10,09

Csr - complacência do sistema respiratório; IC95% - intervalo de confiança de 95%; IMC - índice de massa corporal; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; VM - ventilação mecânica; BNM - bloqueador neuromuscular; PAM - pressão arterial média; Vt - volume corrente; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PEEP - pressão positiva expiratória final; Platô - pressão de platô; PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; D(A-a)O₂ - diferença alvéolo-arterial de oxigênio; CaO₂ - conteúdo arterial de oxigênio; Hb - hemoglobina. p < 0,05 para nas comparações intergrupos * baixa complacência versus complacência intermediária; † baixa complacência versus alta complacência; ‡ complacência intermediária versus alta complacência.

A mortalidade global foi de 59,8% (n = 254), com maior prevalência no Grupo BC (85,2%), enquanto nos grupos CI e AC foram de 45,6% e 19,0%, respectivamente, ao longo do seguimento. Ao analisar os fatores preditores de mortalidade, observou-se que um maior IMC ($\geq 30\text{kg/m}^2$) foi associado a maior risco de mortalidade em 17% (RR 1,17; IC95% 1,11 - 1,20; $p < 0,001$), assim como o aumento de um ponto no escore SOFA, acima do ponto de corte (Figura 3), associou-se a mais chances de mortalidade em 39% (RR 1,39; IC95% 1,31 - 1,49; $p < 0,001$). Os preditores de mortalidade estão descritos na tabela 3. Os pacientes que apresentaram pontuação no escore SOFA abaixo de 5 tiveram maior probabilidade de sobrevivência (Figura 4), que foi de 85% em 12 dias, 62,6% em 36 dias e 44,2% em 60 dias. Também se observou que cada aumento

de $1\text{cmH}_2\text{O}$ da *driving pressure* acima do ponto de corte (Figura 5) esteve associado a maiores chances de morte em 24% (RR 1,24; 1,21 - 1,29; $p < 0,001$) (Tabela 3), além de reduzir a probabilidade de sobrevivência nesses indivíduos ao longo do seguimento (Figura 6).

Por outro lado, os pacientes com Csr acima de $36\text{mL/cmH}_2\text{O}$ (Figura 7) foram associados a menor mortalidade (Tabela 3) e, conseqüentemente, à maior probabilidade de sobrevivência (Figura 8), sendo esta de 96,4% em 12 dias, 88,3% em 36 dias e 84,6% em 60 dias. A análise comparativa das curvas de sobrevida demonstra que pacientes com $\text{Csr} < 30\text{mL/cmH}_2\text{O}$ apresentam maior probabilidade de morte em 28 dias e 60 dias quando comparados aos pacientes com CI ($p < 0,001$) e AC ($p < 0,001$), respectivamente (Figuras 9A e 9B).

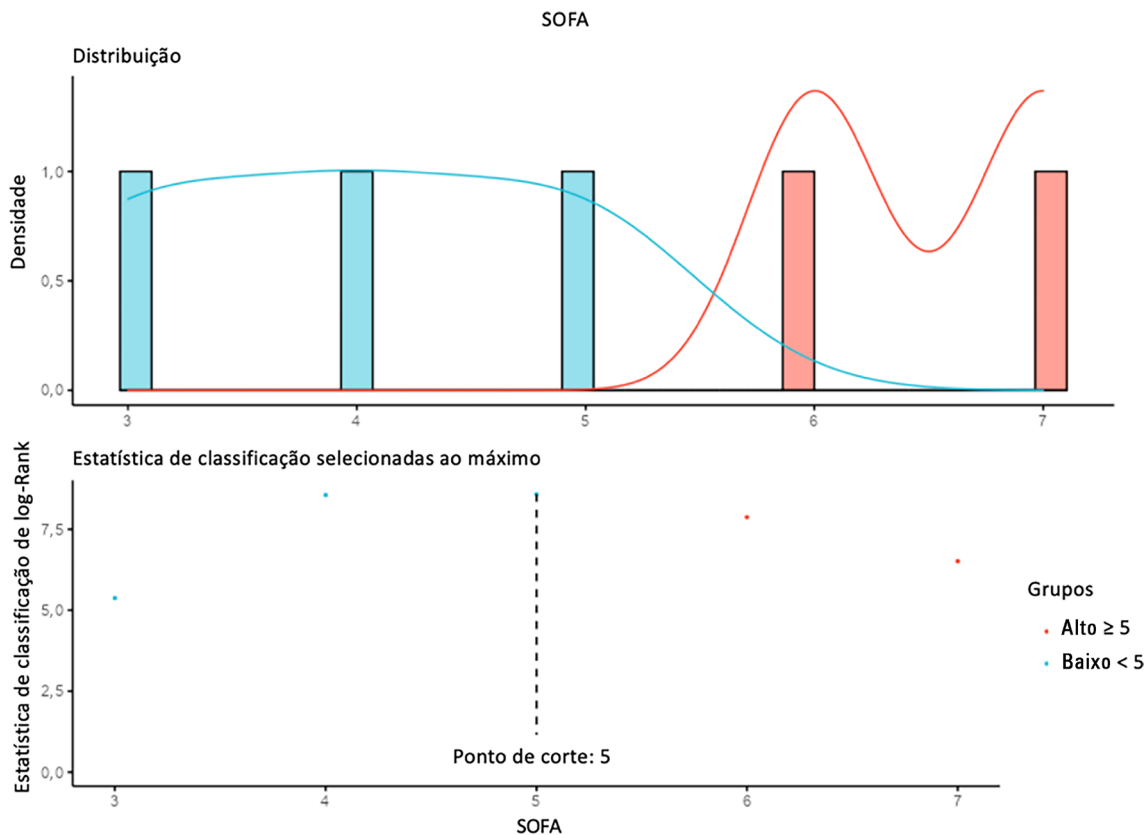


Figura 3 - Ponto de corte do *Sequential Organ Failure Assessment* estabelecido por modelos de Cox e classificados pelo teste de *log-rank*. SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*.

Tabela 3 - Análise de regressão de Cox para estabelecimento dos fatores preditores para o desfecho mortalidade nos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente

Preditores	Média \pm DP	RR (Univariável)	RR (Multivariável)
IMC	28,5 \pm 6,9	1,17 (1,11 - 1,20), $p < 0,001$	1,17 (1,11 - 1,20), $p < 0,001$
SOFA	5,8 \pm 1,9	1,39 (1,30 - 1,49), $p < 0,001$	1,39 (1,30 - 1,49), $p < 0,001$
<i>Driving pressure</i>	15,2 \pm 3,5	1,24 (1,21 - 1,29), $p < 0,001$	1,24 (1,21 - 1,29), $p < 0,001$
Csr	30,4 \pm 9,1	0,92 (0,90 - 0,93), $p < 0,001$	0,92 (0,90 - 0,93), $p < 0,001$

RR - razão de risco; DP - desvio-padrão; IMC - índice de massa corporal; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; Csr - complacência do sistema respiratório.

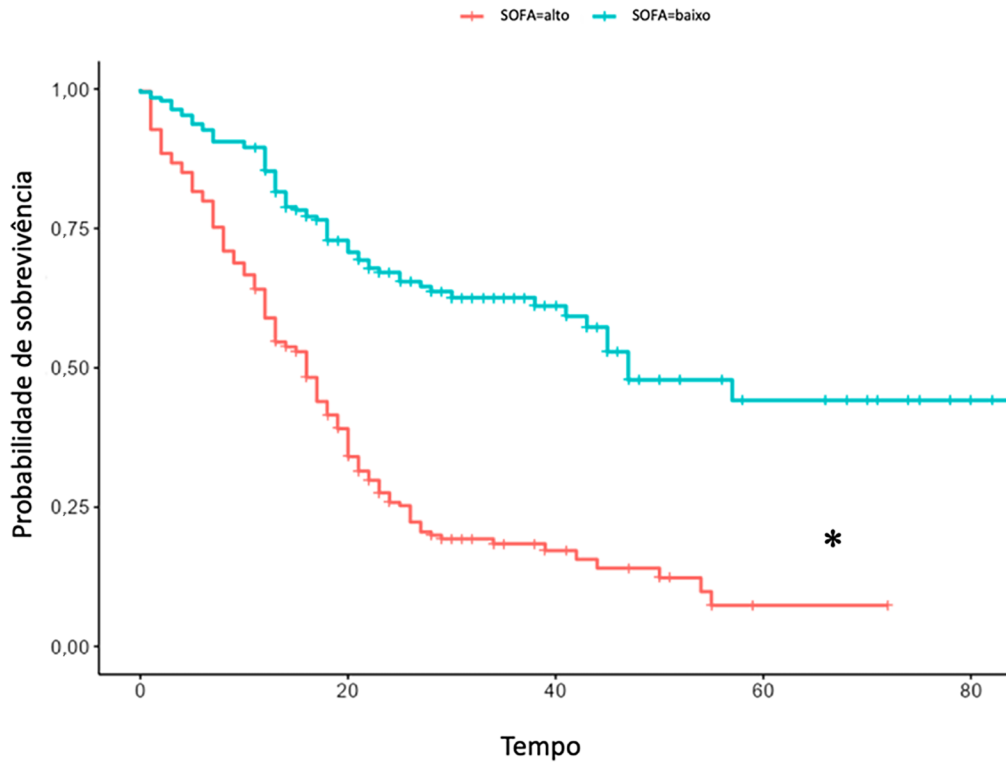


Figura 4 - Análise comparativa da sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier, a partir do agrupamento definido pelo ponto de corte do *Sequential Organ Failure Assessment* estabelecido pelo modelo de Cox, agrupando os pacientes entre < 5 pontos e \geq 5 pontos. Ponto de corte do *Sequential Organ Failure Assessment* estabelecido pelo modelo foi de 5 pontos.

* Pacientes com SOFA \geq 5 pontos apresentaram sobrevida em 28 dias e 60 dias significativamente menor que o grupo de pacientes com SOFA < 5 pontos.
SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*.

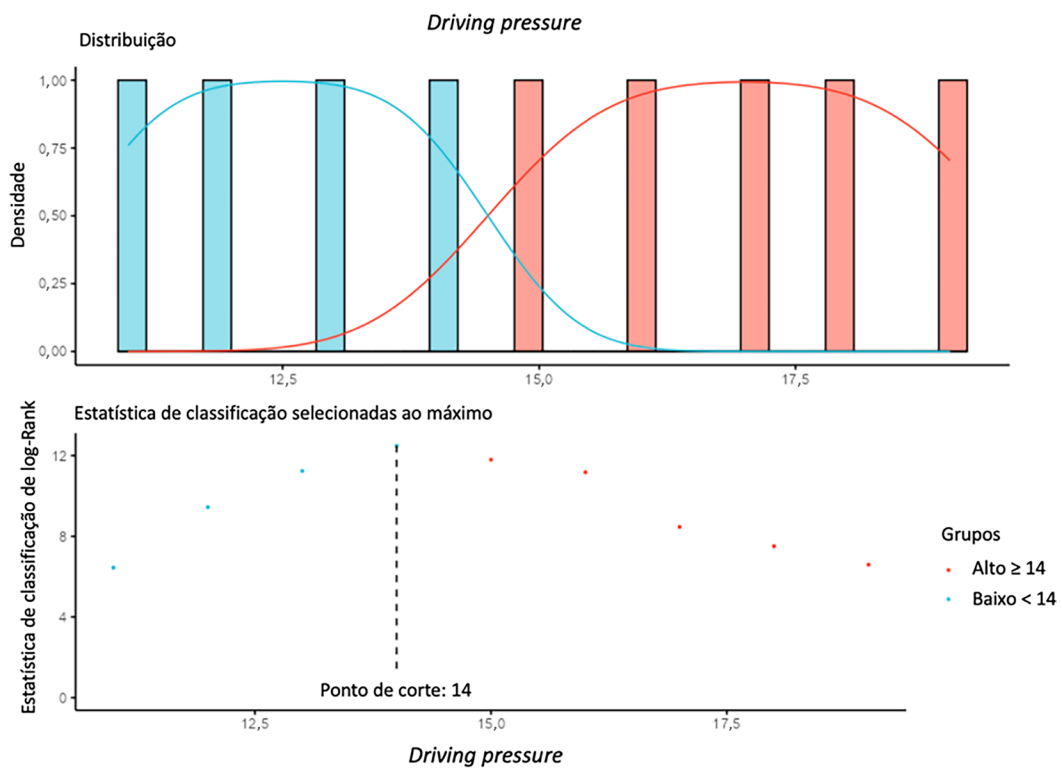


Figura 5 - Ponto de corte da *driving pressure* estabelecido por modelos de Cox e classificados pelo teste de *log-rank*.

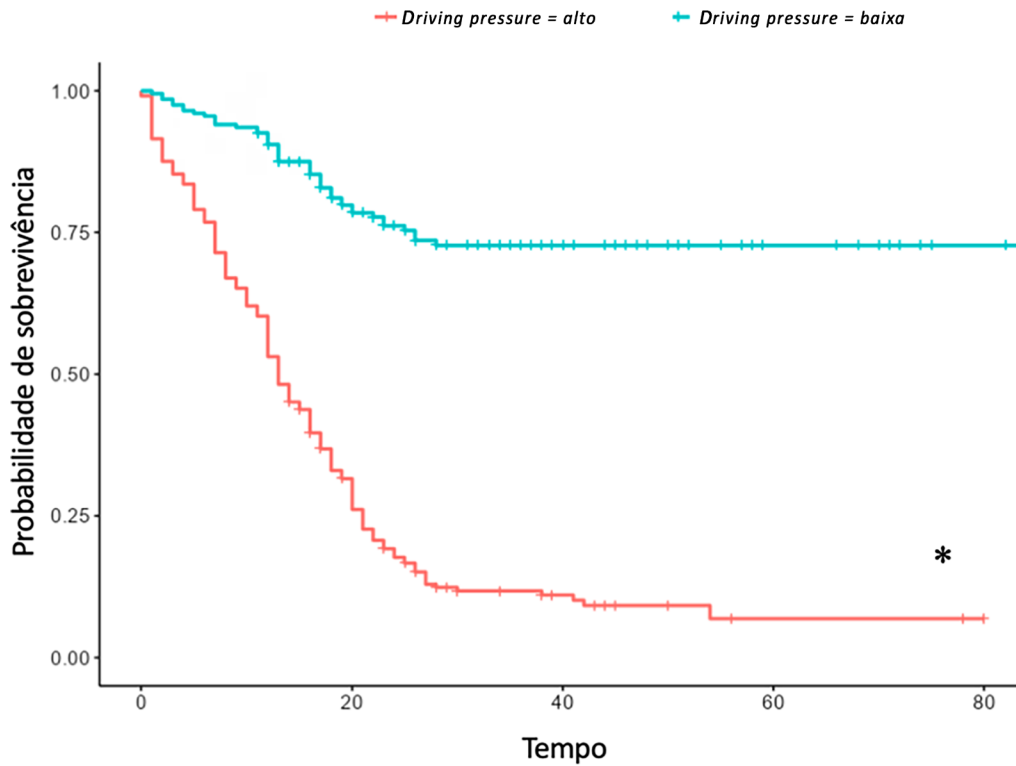


Figura 6 - Análise comparativa da sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier, a partir do agrupamento definido pelo ponto de corte da *driving pressure*. [(*Driving pressure*: pressão de platô, obtida após uma pausa curta em ventilação controlada por volume, subtraída da pressão expiratória final positiva, total)] estabelecido pelo modelo de Cox, agrupando os pacientes entre $< 14\text{mL/cmH}_2\text{O}$ e $\geq 14\text{mL/cmH}_2\text{O}$. O ponto de corte da *driving pressure* estabelecido pelo modelo foi $14\text{cmH}_2\text{O}$.

* Pacientes com *driving pressure* $\geq 14\text{cmH}_2\text{O}$ apresentaram sobrevida em 28 dias e 60 dias significativamente menor que o grupo de pacientes com *driving pressure* $< 14\text{cmH}_2\text{O}$.

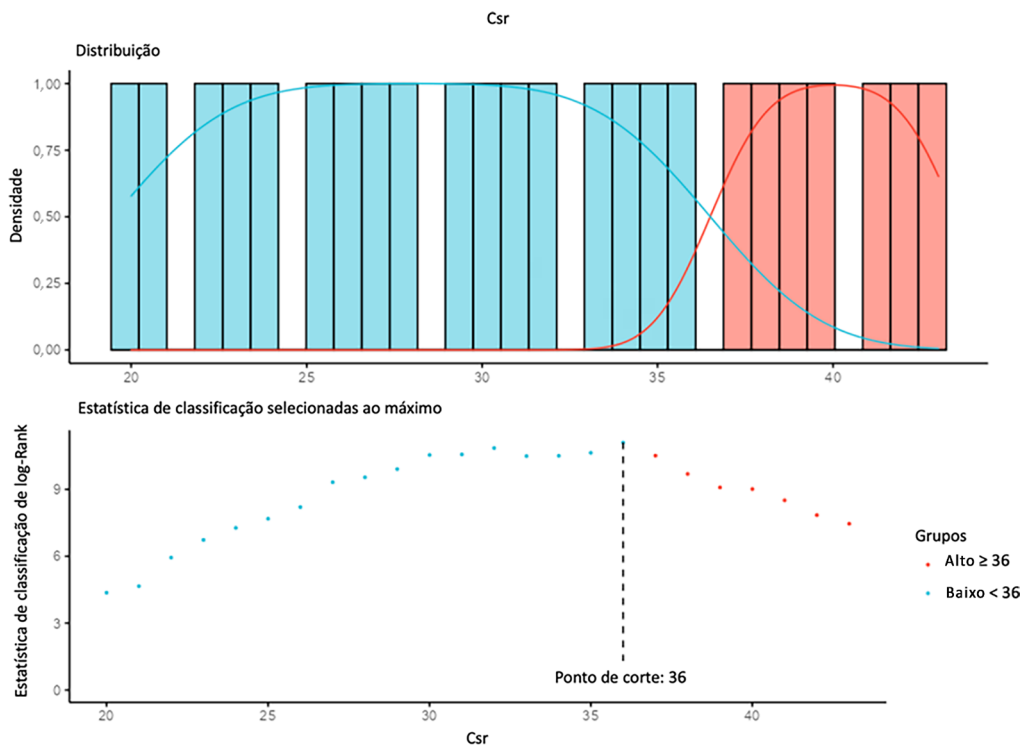


Figura 7 - Ponto de corte da complacência do sistema respiratório estabelecido por modelos de Cox e classificados pelo teste de *log-rank*.

Csr - complacência do sistema respiratório.

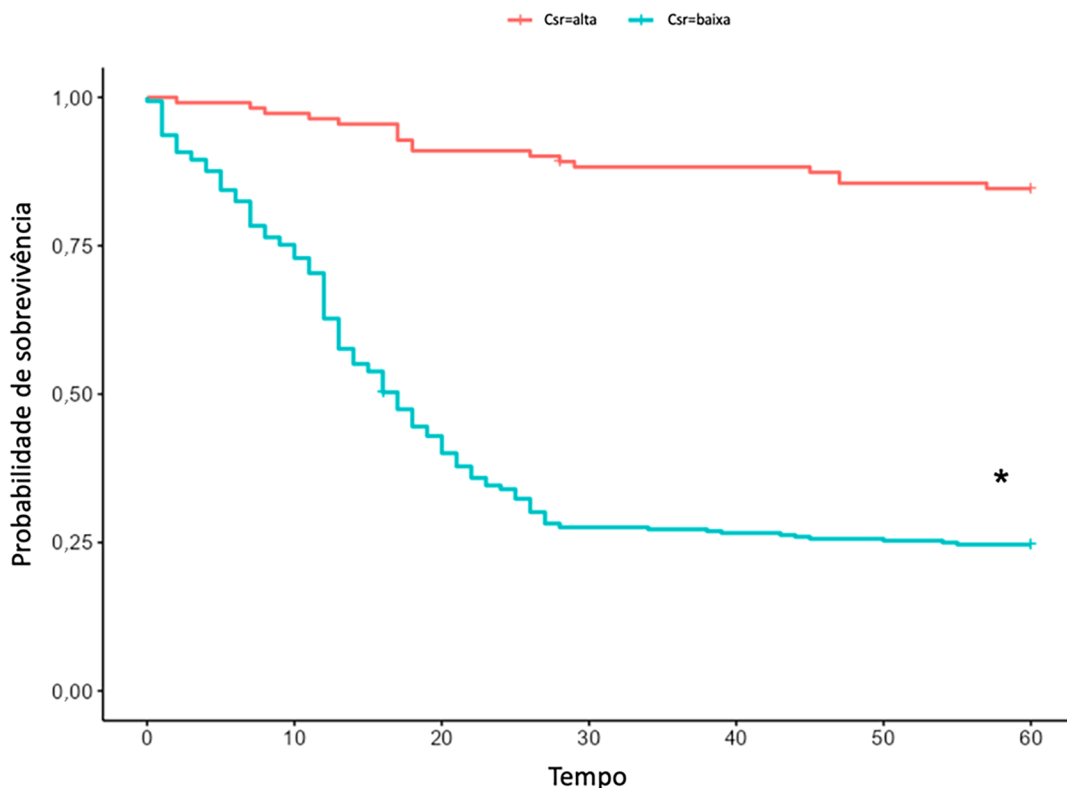


Figura 8 - Análise comparativa da sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier, a partir do agrupamento definido pelo ponto de corte de complacência do sistema respiratório (Csr, mL/cmH₂O) estabelecido pelo modelo de Cox, agrupando os pacientes com Csr < 36mL/cmH₂O e Csr ≥ 36mL/cmH₂O e baixa complacência do sistema respiratório. As comparações foram estabelecidas pelo teste de *log rank*, considerando como significativo $p < 0,05$ e com as diferenças entre os estimadores de Kaplan-Meier contidas dentro do intervalo de confiança de 95%. * pacientes com complacência do sistema respiratório < 36mL/cmH₂O apresentaram sobrevida em 28 dias e 60 dias significativamente menor que o grupo de pacientes com Csr ≥ 36mL/cmH₂O. Csr - complacência do sistema respiratório.

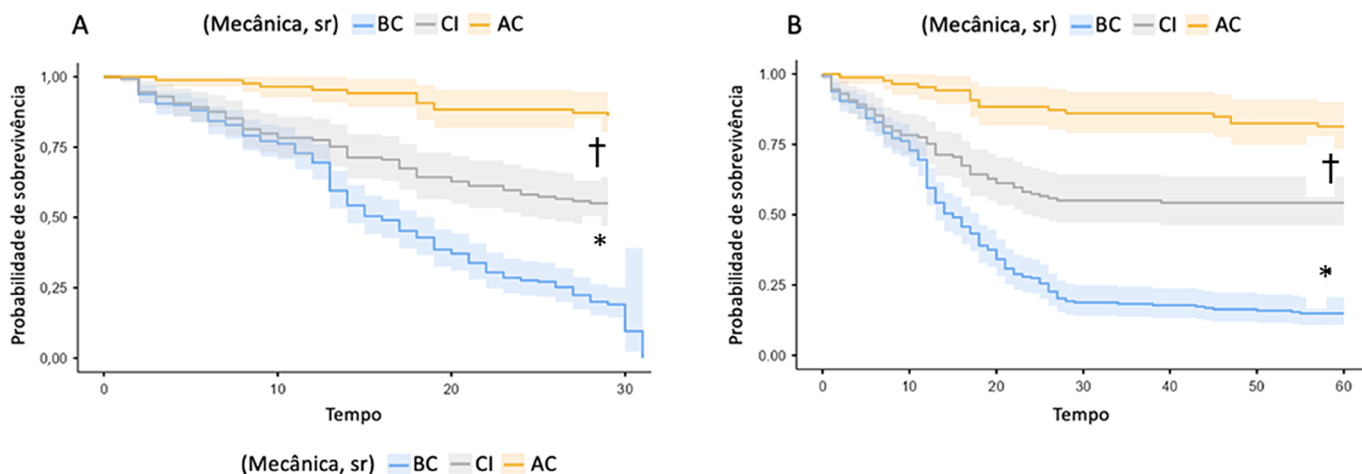


Figura 9 - Análise comparativa de sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier entre os pacientes estratificados de acordo com suas características mecânicas do sistema respiratório, em 28 dias (A) e 60 dias (B). As comparações foram estabelecidas pelo teste de *log rank*, considerando como significativo $p < 0,05$ e com as diferenças entre os estimadores de Kaplan-Meier contidas dentro do intervalo de confiança de 95%.

* grupo baixa complacência apresentou sobrevida em 28 dias e 60 dias significativamente menor que o Grupo CI; † grupo complacência intermediária apresentou sobrevida em 28 dias e 60 dias significativamente menor que o grupo alta complacência.

sr - sistema respiratório; BC - baixa complacência; CI - complacência intermediária; AC - alta complacência.

DISCUSSÃO

Este estudo observacional retrospectivo multicêntrico envolveu quatro hospitais brasileiros em uma coorte de pacientes com SDRA por COVID-19 ventilados mecanicamente.

Fatores relacionados a obesidade, baixa Csr, maior escore SOFA e *driving pressure*, demonstraram ser fatores prognósticos independentes associados ao desfecho mortalidade no seguimento de 28 e 60 dias.

Os resultados apresentados demonstraram que os pacientes com obesidade ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) apresentaram fator preditivo independente associados à mortalidade. Pacientes com obesidade apresentam ativação da cascata inflamatória com maior concentração de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo, comprometendo a resposta imune, além de estarem associados a distúrbios de hipercoagulabilidade, o que sabidamente representa pior prognóstico na evolução da COVID-19.⁽¹⁶⁾ Outro estudo concluiu que a obesidade esteve associada a piores desfechos na COVID-19, resultando em maior risco de hospitalização e de admissão em UTI, com necessidade do uso de VM invasiva, e maiores chances de óbito.⁽¹⁷⁾

Os pacientes que apresentaram um escore SOFA acima de 5 pontos foram associados a maior mortalidade. Esses resultados traduzem o grau de disfunção de múltiplos órgãos e a gravidade dos doentes. A avaliação do SOFA na admissão permitiu estabelecer por modelos de COX o quanto essa avaliação é capaz de prever o risco ao longo do curso da doença, o que já havia sido demonstrado em estudo com avaliações seriadas.⁽¹⁸⁾ Outro estudo avaliou o impacto do SOFA na admissão para previsão de mortalidade em pacientes com SDRA por COVID-19 e concluíram que essa pontuação apresentou potencial robusto para predição de mortalidade com uma área sob a curva (AUC) *Receiver Operating Characteristic* (ROC) de 0,77 (IC95% 0,64 - 0,89).⁽¹⁹⁾ Outros autores também relataram associação significativa do escore SOFA com a mortalidade na COVID-19.⁽²⁰⁾

Nesta coorte, os pacientes que imediatamente após o início da VM foram expostos a uma maior *driving pressure* ($> 14\text{cmH}_2\text{O}$) estiveram associados a maior mortalidade, reforçando que pressões de distensão mais baixas implicam em menor incidência de lesão secundária induzida pela VM. O grau de comprometimento pulmonar nos pacientes com SDRA reduz heterogeneamente a área pulmonar útil à ventilação, e assim sugere-se que o V_t deva ser ajustado respeitando-se essas características, o que reduziria o *strain* pulmonar. Consequentemente, menores pressões de distensão serão geradas, e isso já foi demonstrado estar associado a maior sobrevida nessa população.⁽²¹⁾ O ponto de corte da *driving pressure* encontrado em nosso estudo foi menor que o proposto em coorte anterior.⁽²¹⁾ Em outra coorte realizada em Toronto,⁽²²⁾ foi observado aumento no risco de morte para cada dia adicional na *driving pressure* $\geq 15\text{cmH}_2\text{O}$ (RR 1,049 por dia, IC95% 1,023 - 1,076) ou *mechanical power* $\geq 17\text{J}/\text{minuto}$ (RR 1,069 por dia, IC95% 1,047 - 1,092). Nossos resultados são comparáveis ao de outra grande coorte envolvendo pacientes com SDRA sob VM em relação às suas características basais e taxas de mortalidade.⁽²³⁾

A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ é utilizada para identificar a presença de um fator preditivo para lesão pulmonar e estima a gravidade da hipoxemia. Nessa coorte, os pacientes que tiveram maior $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foram associados a menor mortalidade. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ média dos participantes do nosso estudo foi baixa, revelando quadro de hipoxemia importante na admissão. A hipoxemia severa tem sido um dos grandes obstáculos da doença, podendo apresentar-se sem alteração da mecânica pulmonar e responder de formas distintas a suplementação de oxigênio.^(24,25) Outro estudo que avaliou o grau de hipoxemia entre pacientes não sobreviventes internados no Hospital Wuhan Jin Yintan⁽²⁶⁾ relatou menor $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dos pacientes, sendo essa razão associada ao desfecho mortalidade.

A maioria dos pacientes desta coorte tinha baixa *Csr*, resultando em maior probabilidade de morte em 28 dias e 60 dias ($p < 0,001$). Achados semelhantes também foram evidenciados em estudos anteriores.^(6,27-29) O comprometimento na mecânica pulmonar pode ser explicado pela evolução da COVID-19, que resulta em estado hiperinflamatório e também pelos mecanismos que desencadeiam a lesão pulmonar autoinfligida pelo paciente (*P-SILI - patient-self inflicted lung injury*), que sabidamente potencializam a lesão.⁽³⁰⁾ A alteração na *Csr* reflete o grau heterogeneidade desse parênquima pulmonar e suas relações com a parede torácica. Essa característica mecânica desfavorável e o aumento da pressão transpulmonar dinâmica estão associados à gravidade da SDRA.⁽³¹⁾

Nossa taxa de mortalidade global na UTI foi de 59,8% (IC95% 55,1 - 64,4). Uma revisão sistemática,⁽³²⁾ que avaliou as características e desfechos das internações por COVID-19 nos estados brasileiros, sinalizou que chegou a 43% a taxa de mortalidade para os pacientes internados na UTI que fizeram uso de VM invasiva, sendo reportada maior letalidade nos hospitais da rede pública. Nossos resultados foram correlacionados aos pacientes com obesidade, baixa *Csr*, alta *driving pressure* e escore SOFA elevado no momento da admissão. Em uma coorte brasileira com 574 pacientes, a taxa de mortalidade foi de 69,3%, sendo atribuída ao número de comorbidades dos pacientes e à gravidade de sua doença.⁽³³⁾ Já em revisão sistemática com metanálise, a taxa de mortalidade agrupada foi de 43% (IC95% 29 - 58), e os autores destacaram forte associação da VM invasiva com a lesão renal aguda e SDRA nos desfechos da UTI.⁽⁴⁾ Outro estudo revelou melhora na mortalidade de 35,7%.⁽³⁴⁾ Alguns autores descrevem que a melhora dos desfechos no decorrer do tempo esteja relacionada ao aumento da experiência dos profissionais, ao estabelecimento dos critérios de admissão e tratamentos e à redução das demandas para os sistemas de saúde, porém novos estudos precisam ser realizados, para abordar melhor tais aspectos.⁽³⁵⁾

Todos estes resultados representam uma fotografia e devem ser analisados como dados extraídos de uma coorte histórica e analisados respeitando as limitações que estudos longitudinais dessa natureza apresentam. Por se tratar de um estudo observacional, não foi possível interferir nas variáveis de controle. Além disso, a análise estatística não levou em consideração a divisão dos pacientes, que foram atendidos na rede pública e na privada. Outro fator limitante se deu ao fato de não termos tido acesso às informações dos pacientes que foram imunizados contra COVID-19, podendo isso ter interferido nos desfechos.

CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos neste estudo, conclui-se que os pacientes com obesidade, maiores pressões de distensão e escore *Sequential Organ Failure Assessment* com valor mais elevado no momento da admissão à ventilação mecânica invasiva apresentaram menor probabilidade de sobrevivência ao longo do seguimento. Todas essas variáveis coletadas imediatamente após o início da assistência ventilatória invasiva resultaram em piores desfechos, sendo fatores de risco independentes associados à mortalidade nessa população. Estes resultados podem servir de apoio não só para o tratamento, mas também subsidiar um melhor entendimento prognóstico dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pela Fundação Carlos Chagas Filho de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, nº E-26/211.104/2021) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal (CAPES, Código Financeiro 001; nº 88881.708719/ 2022-01 e nº 88887.708718/2022-00).

REFERÊNCIAS

- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-30.
- Costa KT, Morais TN, Justino DC, Andrade FB. Evaluation of the epidemiological behavior of mortality due to COVID-19 in Brazil: a time series study. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256169.
- Ranzani OT, Bastos LS, Gelli JG, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):407-18.
- Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246318.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
- Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1201-8.
- Dianti J, Matelski J, Tisminetzky M, Walkey AJ, Munshi L, Del Sorbo L, et al. Comparing the effects of tidal volume, driving pressure, and mechanical power on mortality in trials of lung-protective mechanical ventilation. *Respir Care*. 2021;66(2):221-7.
- 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.
- Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Ulerik E, Brozek J, Brochard LJ; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-63.
- Coppola S, Caccioppola A, Froio S, Formenti P, De Giorgis V, Galanti V, et al. Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients. *Crit Care*. 2020;24(1):246.
- Silva PL, Rocco PR, Pelosi P. Ten reasons to use mechanical power to guide ventilator settings in patients without ARDS. In: Vincent JL (editor). *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2020*. Cham, Switzerland: Springer; 2020. p. 37-50.
- Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;279:103455.
- 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.
- Lepper PM, Muellenbach RM. Mechanical ventilation in early COVID-19 ARDS. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100616.
- ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
- Rocha LF, Motter AA. Correlação entre a obesidade e o COVID-19: revisão integrativa. *ASSOBRAFIR Ciênc*. 2021;12:e43015.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
- Martinez AC, Dewaswala N, Tuarez FR, Pino J, Chait R, Chen K, et al. Validation of SOFA score in critically ill patients with COVID-19. *Chest*. 2020;158(4):A613.
- Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55.
- Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):905-13.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigg H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.

24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81.
25. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1319-20.
26. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
27. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-70.
28. Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P, Choi J, Torres L, Rajwani K, et al. Respiratory mechanics and gas exchange in COVID-19-associated respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1158-61.
29. Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FM. Compliance phenotypes in early acute respiratory distress syndrome before the COVID-19 pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(9):1244-52.
30. Hraiech S, Yoshida T, Annane D, Duggal A, Fanelli V, Gacouin A, et al. Myorelaxants in ARDS patients. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2357-72.
31. Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, Ware LB, Bos LD, Sinha P, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2136-52.
32. Andrade CL, Pereira CC, Martins M, Lima SM, Portela MC. COVID-19 hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS). *PLoS One*. 2020;15(12):e0243126.
33. Cunha MC, Schardonga J, Righi NC, Sant'Anna GN, Isensee LP, Xavier RF, et al. Impacto da pronação em pacientes com COVID-19 e SDRA em ventilação mecânica invasiva: estudo de coorte multicêntrico. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210374.
34. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, Jabaley CS, Carpenter D, Kaplow R, Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Martin GS, Coopersmith CM, Murphy DJ; and the Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):e799-804.
35. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020;75(10):1340-9.