

***Driving pressure*, em oposição ao volume corrente ajustado para o peso corporal predito, associa-se com a mortalidade: resultados de uma coorte prospectiva de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19**

Erich Vidal Carvalho¹, Maycon Moura Reboredo¹, Edimar Pedrosa Gomes¹, Pedro Nascimento Martins¹, Gabriel Paz Souza Mota¹, Giovanni Bernardo Costa¹, Fernando Antonio Basile Colugnati¹, Bruno Valle Pinheiro¹

¹ Serviço de Terapia Intensiva e Pneumologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora (MG), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre *driving pressure* e volume corrente ajustado pelo peso predito com a mortalidade em uma coorte de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19.

Métodos: Estudo prospectivo e observacional que incluiu pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19 admitidos em duas unidades de terapia intensiva. Foi realizada análise multivariada para determinar se a *driving pressure* e o volume corrente/kg de peso predito, aferidos no primeiro dia de ventilação mecânica, associavam-se de forma independente com a mortalidade hospitalar.

Resultados: Foram incluídos 231 pacientes. A mediana de idade foi de 64 (53 - 74) anos, e a mediana do *Simplified Acute and Physiology Score 3* foi de 45 (39 - 54). A mortalidade hospitalar foi de 51,9%. A *driving pressure* se associou de forma independente

com a mortalidade hospitalar (razão de chance de 1,21; IC95% de 1,04 - 1,41 para cada cm H₂O de aumento da *driving pressure*, $p = 0,01$). Com base na análise de dupla estratificação, encontrou-se que, para o mesmo nível de volume corrente/kg de peso predito, o risco de mortalidade hospitalar aumentava com o incremento da *driving pressure*. No entanto, mudanças no volume corrente/kg de peso predito não se associaram com a mortalidade quando não resultavam em aumento da *driving pressure*.

Conclusão: Em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19, exposição a maior *driving pressure*, ao contrário da exposição a maior volume corrente/kg de peso predito, associou-se com maior mortalidade hospitalar. Os resultados sugerem que a *driving pressure* poderia ser o alvo primário para a condução da ventilação mecânica protetora nesses pacientes.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório agudo; COVID-19; Infecções por coronavírus; Volume corrente; Respiração artificial; Mortalidade; Unidades de terapia intensiva

INTRODUÇÃO

Pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica por COVID-19 frequentemente preenchem os critérios diagnósticos da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), conforme a definição de Berlim, e necessitam de ventilação mecânica.⁽¹⁻³⁾ Apesar de essencial para o tratamento de pacientes com SDRA de diferentes etiologias, inclusive a COVID-19, a ventilação mecânica (VM) pode agravar a lesão inflamatória pulmonar já instalada, um fenômeno conhecido como lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico (LPIV).⁽⁴⁾ Diversos estudos conduzidos em pacientes com SDRA mostraram associação entre diferentes variáveis ventilatórias e a mortalidade, como volume

corrente (V_T), pressão de platô (P_{plat}), *driving pressure* (DP) e *mechanical power* (MP).⁽⁵⁻⁸⁾ Com base nesses estudos, os ajustes ventilatórios devem ter como objetivo não apenas a correção da hipoxemia, mas também proteger os pulmões da LPIV.⁽⁹⁾

No início da pandemia, dois diferentes fenótipos foram descritos entre os pacientes com COVID-19 que desenvolveram insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. Enquanto alguns pacientes tiveram uma apresentação típica da SDRA, com alta elastância, alto peso pulmonar e maior potencial para a realização de recrutamento alveolar, outros indivíduos, para o mesmo nível de hipoxemia, apresentavam baixa elastância e baixo peso pulmonar, com menor potencial para o recrutamento alveolar.^(10,11) Naquele momento, não estava claro se os pacientes com SDRA por COVID-19 deveriam ser ventilados seguindo os mesmos princípios recomendados para SDRA de outras etiologias. No entanto, posteriormente, vários estudos mostraram que pacientes com SDRA por COVID-19 apresentavam mecânica respiratória semelhante com aqueles com SDRA clássica, com ampla distribuição unimodal da complacência do sistema respiratório (C_{SR}).⁽¹²⁻¹⁴⁾ Esses achados sugerem que a estratégia ventilatória protetora deva ser empregada na SDRA por COVID-19 e que, a beira do leito, a C_{SR} poderia ser considerada na individualização dos ajustes ventilatórios.

Tradicionalmente, a VM protetora se baseia na limitação do V_T (4 - 8mL/kg de peso corporal predito [PCP]) e na P_{plat} (30cmH₂O).⁽⁹⁾ Entretanto, ajustar o V_T baseando no PCP não considera a heterogeneidade do pulmão de pacientes com SDRA. Nas formas graves da SDRA, apenas uma pequena proporção do pulmão está disponível para a ventilação (o conceito de *baby lung*).⁽¹⁵⁾ Assim, para um *baby lung*, mesmo um baixo V_T calculado pelo PCP, pode ser prejudicial.⁽¹⁶⁾

Alternativamente, o V_T pode ser ajustado considerando a extensão do acometimento pulmonar, que pode ser inferido a beira do leito pela C_{SR} . De fato, Amato et al. demonstraram que a DP, que representa o V_T normalizado pela C_{SR} , foi a variável ventilatória mais fortemente associada com a sobrevida de pacientes com SDRA. Além disso, eles mostraram que o V_T ajustado pelo PCP não foi um forte preditor de sobrevida nessa população.⁽⁶⁾ Esses achados sugerem que poderia ser melhor ajustar o V_T de acordo com a área de pulmão aerado disponível do que se basear no tamanho do pulmão.

Nossa hipótese foi a de que, em pacientes com SDRA por COVID-19, a DP, ao contrário do V_T ajustado pelo PCP, estaria associada à sobrevida. O objetivo do estudo

foi avaliar a associação entre DP e V_T com mortalidade em uma coorte de pacientes com SDRA por COVID-19.

MÉTODOS

População do estudo

Este é um estudo de coorte prospectiva conduzido no período de abril de 2020 a junho de 2021, em duas unidades de terapia intensiva (UTIs) dedicadas ao atendimento de pacientes com COVID-19 em Juiz de Fora (MG): o Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (13 leitos) e o Hospital Regional Dr. João Penido (20 leitos). O estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Juiz de Fora e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 30282920.5.1001.5133). Parentes próximos dos pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram elegíveis para o estudo todos os pacientes maiores de 18 anos admitidos de forma consecutiva nas UTIs participantes e que tivessem diagnóstico confirmado de COVID-19 pelo exame de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), necessidade de VM invasiva e preenchessem os critérios diagnósticos de Berlim para a SDRA.⁽¹⁾ Foram excluídos os indivíduos ventilados por mais de 24 horas antes da admissão na UTI e aqueles com indicação de cuidados paliativos pela equipe assistente.

Coleta de dados

Na admissão na UTI, foram coletados os dados demográficos e clínicos e calculados os seguintes escores: *Simplified Acute and Physiology Score 3* (SAPS 3), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e o índice de comorbidades de Charlson. O SOFA também foi calculado nos três primeiros dias de VM.

Foi definido como Dia 0 (D0) de VM o dia do calendário no qual o paciente foi intubado. Os seguintes parâmetros foram coletados no D0, após a estabilização do paciente: modo ventilatório, frequência respiratória (FR), pressão expiratória positiva final (PEEP), P_{plat} , DP (P_{plat} menos PEEP total) e C_{SR} (V_T dividido pela DP). O V_T foi expresso conforme o PCP (mL/kg PCP), calculado pelas seguintes equações: PCP = 50 + 0,91 × (altura em centímetros - 152,4), para os homens e PCP = 45,5 + 0,91 × (altura em centímetros - 152,4), para as mulheres.⁽¹⁷⁾ A gasometria arterial foi analisada simultaneamente com os parâmetros ventilatórios. Os mesmos parâmetros ventilatórios foram coletados nos Dias 1 e 2 de VM, próximo às 8h.

As UTIs participantes adotavam o protocolo de VM protetora. O modo ventilatório inicial, seja volume-controlado ou pressão-controlada, era ajustado para oferecer um V_T de 6mL/kg PCP. O V_T poderia ser posteriormente reduzido para 4 - 5mL/kg PCP para garantir uma $DP \leq 15\text{cmH}_2\text{O}$. Nessa situação, para manter o mesmo volume-minuto antes do ajuste do V_T , a FR poderia ser aumentada até 35 incursões respiratórias por minuto (irpm). Por outro lado, o V_T poderia ser aumentado até 8mL/kg PCP para permitir melhora da sincronia paciente-ventilador ou para correção de acidose, desde que a DP permanecesse $< 15\text{cmH}_2\text{O}$.

Pressão expiratória positiva final e fração inspirada de oxigênio (FiO_2) eram ajustadas de acordo com a tabela PEEP/ FiO_2 do ARDSnet (*low PEEP table*) para manter a saturação de oxigênio (SpO_2) entre 93% e 96%.⁽¹⁷⁾ Pacientes com relação entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $< 150\text{mmHg}$ e PEEP $\geq 10\text{cmH}_2\text{O}$ eram colocados em posição prona e ventilados por 16 a 18 horas nessa posição. Os critérios para interromper a ventilação em posição prona eram: melhora da oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150\text{mmHg}$ com PEEP $< 10\text{cmH}_2\text{O}$, por 4 horas após o fim da sessão de prona); redução da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 20\%$ em posição prona quando comparada com a posição supina; ocorrência de complicações durante a sessão de prona. Caso houvesse contraindicação à ventilação prona ou essa fosse inefetiva em melhorar a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, manobra de recrutamento com níveis incrementais de PEEP (até $25\text{cmH}_2\text{O}$) seguida de titulação decremental da PEEP de acordo com a C_{SR} era realizada. Oxigenação por membrana extracorpórea e óxido nítrico inalado não estavam disponíveis nas UTIs participantes.

O modo ventilatório era modificado para pressão de suporte quando a PEEP estivesse $\leq 10\text{cmH}_2\text{O}$ e os pacientes estivessem alertas o suficiente para respirar nessa modalidade ventilatória. O nível inicial de pressão de suporte era ajustado para alcançar um V_T de 6 a 8mL/kg PCP e uma FR de 12 a 30 incursões respiratórias por minuto (irpm). A pressão de suporte era reduzida em $2\text{cmH}_2\text{O}$ a cada 2 a 4 horas, desde que o paciente mantivesse confortável e com V_T de 6 a 8mL/kg PCP e FR de 12 a 30irpm. O paciente era considerado apto para a extubação quando apresentasse estabilidade clínica, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200\text{mmHg}$, FR entre 8 e 30irpm e ausência de sinais de desconforto respiratório, por, pelo menos, 30 minutos de ventilação com pressão de suporte de $7\text{cmH}_2\text{O}$, PEEP $\leq 8\text{cmH}_2\text{O}$ e $\text{FiO}_2 \leq 0,4$. Pacientes em VM por mais de 14 dias eram considerados para a realização de traqueostomia se apresentassem as seguintes

indicações: expectativa de que a VM se prolongasse por, pelo menos, mais 7 dias, escore de Glasgow > 8 e deglutição ou reflexo de tosse inadequados com retenção de secreção. O desmame com traqueostomia seguia o mesmo protocolo.

Desfechos

O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. Os desfechos secundários incluíam a mortalidade em 28 dias, mortalidade na UTI, duração da VM e tempo de permanência na UTI e no hospital.

Análise estatística

O tamanho da amostra baseou-se no número de pacientes admitidos nas UTIs participantes e que respeitavam os critérios de inclusão/exclusão, sendo considerada uma amostra de conveniência. Assim, os achados deste estudo devem ser interpretados como exploratórios.

As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IQR) e empregou-se o Wilcoxon rank-test para a comparação; as variáveis categóricas foram expressas em número e percentual e comparadas pelo teste do qui-quadrado. As variáveis $V_T/\text{kg PCP}$, P_{plat} e DP nos Dias 1 e 2 de VM foram apresentadas em gráficos de distribuição acumulada (*cumulative distribution plots*).

Modelos de regressão multivariados foram realizados para avaliar se $V_T/\text{kg PCP}$ e a DP estavam associados de forma independente com a mortalidade hospitalar. Em ambos os modelos, os fatores de confusão foram selecionados por meio de um gráfico acíclico direto (DAG - *direct acyclic graph*) (Figuras 1S e 2S - Material Suplementar). No modelo com $V_T/\text{kg PCP}$ como variável independente de interesse, os confundidores selecionados foram sexo, C_{SR} , DP e FR. No modelo com a DP como variável independente de interesse, os confundidores selecionados foram C_{SR} e $V_T/\text{kg PCP}$.

Também foi realizada análise de dupla estratificação para avaliar a associação entre DP e mortalidade hospitalar quando o $V_T/\text{kg PCP}$ era mantido constante. Inicialmente, foram criados seis quantis de $V_T/\text{kg PCP}$. Depois, cada quantil foi estratificado em três quantis crescentes de DP. Finalmente, para cada estrato de $V_T/\text{kg PCP}$ foram fundidos os três *clusters* de DP, constituindo três subamostras com valores de $V_T/\text{kg PCP}$ semelhantes, porém com valores crescentes de DP. A análise de dupla estratificação foi repetida para obter três subamostras com valores semelhantes de DP, porém com valores crescentes de $V_T/\text{kg PCP}$.

Todas as análises foram conduzidas com o Stata 15.1 (*Stata Corp LP, College Station, TX, USA*), e o nível de significância foi de 0,05.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 546 pacientes foram admitidos nas UTIs participantes, sendo que 296 preencheram os critérios de inclusão. Entre esses pacientes, 65 foram excluídos e 231 constituíram a coorte final. As principais razões para a exclusão foram: pacientes em VM invasiva por mais de 24 horas antes da admissão na UTI e pacientes que iniciaram cuidados paliativos pela equipe assistente (Figura 1).

A mediana de idade dos pacientes foi de 64 anos (IQR 53 - 74), 52,8% (122 pacientes) eram do sexo masculino, a mediana do SAPS 3 foi de 45 (IQR 39 - 54), e a SDRA foi classificada como moderada em 56,2% (121 pacientes) e grave em 19,5% (42 pacientes). As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial e diabetes (Tabela 1). A mortalidade hospitalar foi de 51,9% (120 pacientes). Os pacientes que sobreviveram eram mais jovens, tinham menor SAPS 3, menor SOFA e menor índice de comorbidade de Charlson. Diabetes, doenças cardiovasculares e doença renal crônica foram mais prevalentes entre os pacientes que não sobreviveram (Tabela 1). Pacientes que sobreviveram tinham menor DP e maior C_{SR} , porém semelhantes V_T/kg PCP, P_{plat} , pressão de pico (P_{peak}) e PEEP (Tabela 2 e Figura 2). A PaO_2/FiO_2 e o pH foram maiores nos pacientes que sobreviveram (Tabela 2).

Na análise multivariada, a DP se associou de forma independente com a mortalidade hospitalar. Por outro lado, não se encontrou associação estatística significativa entre V_T/kg PCP e mortalidade hospitalar (Tabela 3). A análise de dupla estratificação mostrou que, para um mesmo nível de V_T/kg PCP, o risco de mortalidade hospitalar aumentava com a elevação da DP (Tabela 4). Entretanto, para o mesmo nível de DP, o risco de óbito no hospital não aumentou com o incremento do V_T/kg PCP (Tabela 4).

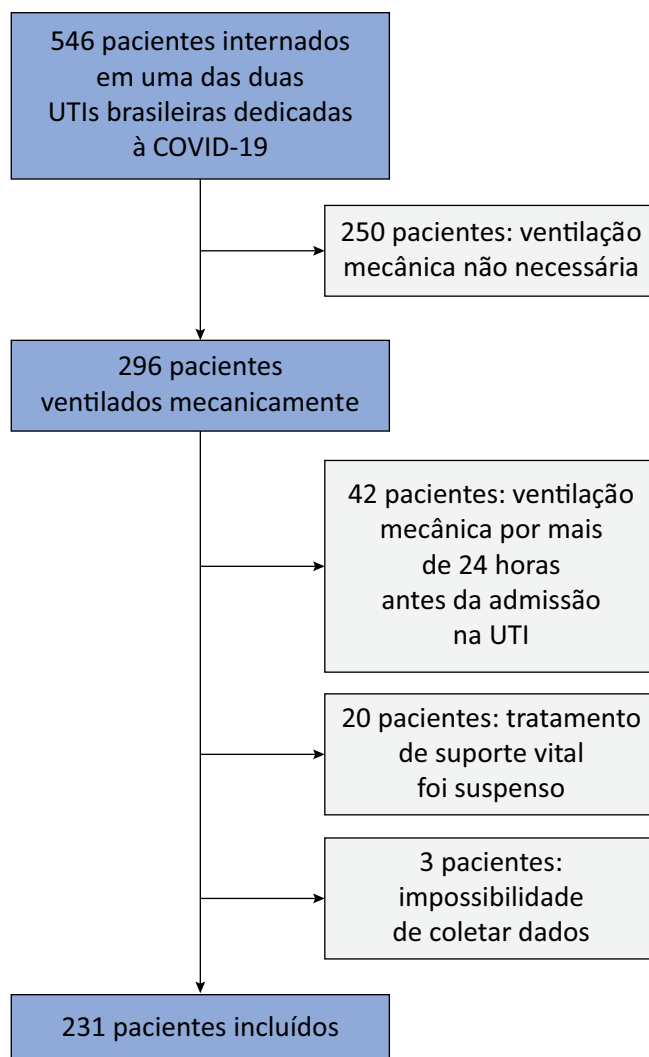


Figura 1 - Fluxograma dos participantes do estudo.
UTI - unidade de terapia intensiva.

Em relação aos desfechos secundários, a mortalidade em 28 dias foi de 37,2% (88 pacientes), e a mortalidade na UTI foi de 47,6% (110 pacientes). A mediana de permanência na UTI foi de 16 dias (IQR 9 - 28), e a mediana de permanência no hospital foi de 22 dias (IQR 12 - 38).

Tabela 1 - Características basais demográficas e clínicas dos pacientes

	Todos (n = 231)	Sobreviventes (n = 111)	Não sobreviventes (n = 120)	Valor de p
Idade (anos)	64 (53 - 74)	57 (46 - 65)	70 (60 - 78)	< 0,0001
Masculino	122 (52,8)	54 (48,6)	68 (56,6)	0,22
PCP (kg)	61,4 (52,4 - 67,8)	59,7 (52,4 - 66,0)	61,4 (52,4 - 70,5)	0,47
SAPS 3	45 (39 - 54)	41 (38 - 47)	51 (43 - 60)	< 0,0001
SOFA	3 (2 - 6)	3 (2 - 4)	4 (2 - 8)	0,0001
Índice de comorbidade de Charlson	3 (1 - 5)	2 (1 - 3)	4 (2 - 5)	< 0,0001
Comorbidades				
Doença cardiovascular	36 (15,8)	11 (9,9)	25 (20,8)	0,02
Doença renal crônica	17 (7,3)	4 (3,6)	13 (10,8)	0,03
Doença pulmonar crônica	26 (11,2)	10 (9,0)	16 (3,3)	0,29
Diabetes	91 (39,3)	33 (29,7)	58 (48,3)	0,004
Hipertensão	152 (65,8)	66 (59,4)	86 (71,6)	0,051
Obesidade	48 (20,7)	27 (24,3)	21 (17,5)	0,20
Gravidade da SDRA				
Leve	52 (24,1)	30 (28,5)	22 (20,0)	0,10
Moderada	121 (56,2)	60 (57,1)	61 (55,4)	
Grave	42 (19,5)	15 (14,2)	27 (24,5)	

PCP - peso corporal predito; SAPS - *Simplified Acute Physiologic Score 3*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo. Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

Tabela 2 - Parâmetros respiratórios no Dia 1 de ventilação mecânica e desfechos clínicos

	Todos (n = 231)	Sobreviventes (n = 111)	Não sobreviventes (n = 120)	Valor de p
Modo de ventilação				0,15
Pressão controlada	134 (58,0)	58 (52,2)	76 (63,3)	
Volume controlado	96 (41,5)	52 (46,8)	44 (36,6)	
Pressão de suporte	1 (0,4)	1 (0,90)	0	
Volume corrente (mL/kg de PCP)	6,48 (5,96 - 7,21)	6,54 (6,01 - 7,38)	6,43 (5,90 - 7,13)	0,17
Pressão de pico (cmH ₂ O)	26 (24 - 29)	26 (24 - 29)	26 (24 - 30)	0,68
Pressão de platô (cmH ₂ O)	24 (21 - 27)	24 (21 - 26)	24 (22 - 28)	0,39
Driving pressure (cmH ₂ O)	13 (11 - 16)	12 (11 - 15)	14 (11 - 16)	0,03
PEEP (cmH ₂ O)	10 (10 - 12)	10 (10 - 12)	10 (10 - 12)	0,63
C _{SR} (mL/cmH ₂ O)	30,2 (24,6 - 36,6)	31,7 (26,2 - 36,6)	28,6 (23,3 - 35,0)	0,02
Ventilação prona*	134 (58,0)	60 (54,0)	74 (61,6)	0,24
FiO ₂	0,60 (0,50 - 0,75)	0,60 (0,45 - 0,70)	0,60 (0,50 - 0,80)	0,04
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	195 (147,1 - 253,3)	210 (157,7 - 260)	187 (137,8 - 241,6)	0,06
PaCO ₂ (mmHg)	45 (40 - 53)	45 (40 - 53)	45 (39,4 - 52,9)	0,84
pH	7,34 (7,28 - 7,40)	7,35 (7,28 - 7,41)	7,33 (7,27 - 7,37)	0,01
Hemodiálise	63 (27,7)	17 (15,3)	46 (38,3)	< 0,0001
Duração da VM (dias)	13 (7 - 24)	10 (6 - 21)	15 (7 - 26)	0,07
Tempo de permanência na UTI (dias)	16 (9 - 28)	16 (10 - 28)	16 (7 - 29)	0,39

Continua...

...continuação

	Todos (n = 231)	Sobreviventes (n = 111)	Não sobreviventes (n = 120)	Valor de p
Tempo de permanência no hospital (dias)	22 (12 - 38)	27 (18 - 50)	16 (7 - 31,5)	< 0,0001
Duração da VM (dias)	13 (7 - 24)	10 (6 - 21)	15 (7 - 26)	0,07
Tempo de permanência na UTI (dias)	16 (9 - 28)	16 (10 - 28)	16 (7 - 29)	0,39
Tempo de permanência no hospital (dias)	22 (12 - 38)	27 (18 - 50)	16 (7 - 31,5)	< 0,0001

PCP - peso corporal predito; PEEP - pressão expiratória positiva final; C_{SR} - complacência do sistema respiratório; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PaO₂/FiO₂ - relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio; PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono; VM - ventilação mecânica; UTI - unidade de terapia intensiva. *Pacientes sob ventilação prona em qualquer momento durante a ventilação mecânica. Resultados expressos como n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

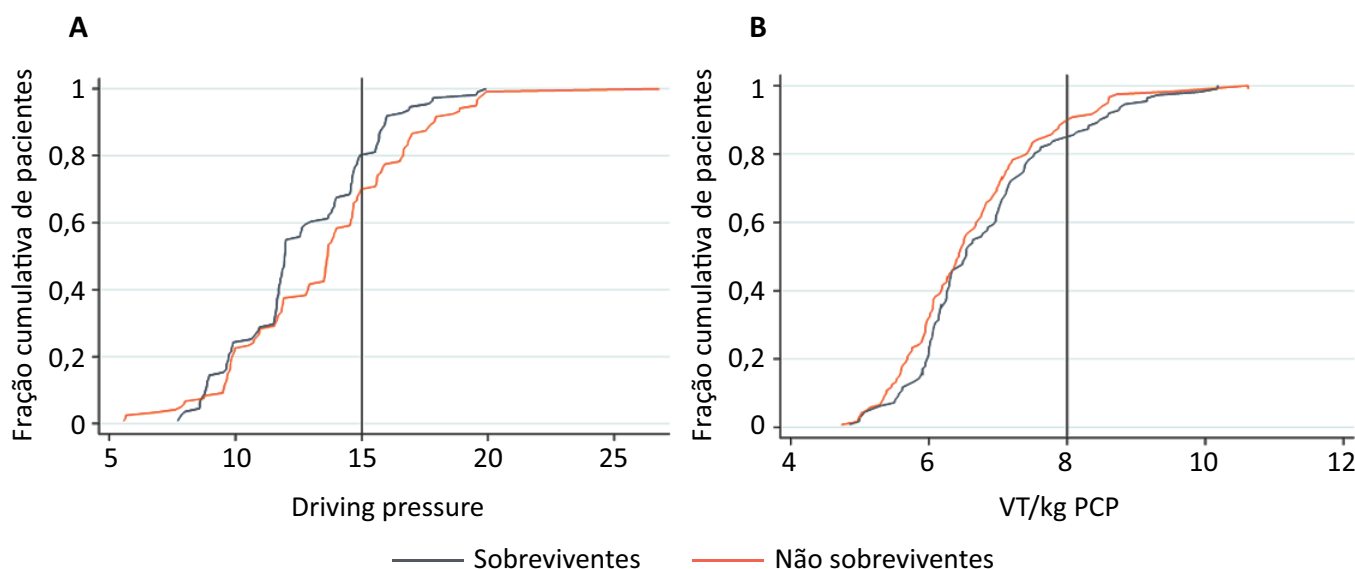


Figura 2 - Parâmetros ventilatórios no primeiro dia de ventilação mecânica.

Distribuição de frequência acumulada da *driving pressure*, cmH₂O (A) e volume corrente, mL/kg peso corporal predito (B). As linhas verticais representam os respectivos *cutoffs* de *driving pressure* e volume corrente para a ventilação mecânica protetora. V_T - volume corrente; PCP - peso corporal predito.

Tabela 3 - Regressão logística multivariável avaliando a associação entre volume corrente ou *driving pressure* e a mortalidade hospitalar

	Razão de chance (IC95%)	Valor de p
V _T /kg PCP	0,75 (0,55 - 1,04)	0,09
Sexo feminino	0,91 (0,45 - 1,85)	0,80
C _{SR}	1,03 (0,97 - 1,10)	0,30
DP	1,20 (1,01 - 1,43)	0,03
FR	1,01 (0,95 - 1,08)	0,62
DP	1,21 (1,04 - 1,41)	0,01
C _{SR}	1,03 (0,98 - 1,08)	0,15
V _T /kg PCP	0,74 (0,56 - 0,96)	0,02

IC95% - intervalo de confiança de 95%; V_T - volume corrente; PCP - peso corporal predito; C_{SR} - complacência do sistema respiratório; DP - *driving pressure*; FR - frequência respiratória. Associação entre volume corrente/kg de peso corporal predito e mortalidade hospitalar foi ajustada para sexo, complacência do sistema respiratório, *driving pressure* e frequência respiratória. Associação entre *driving pressure* e mortalidade hospitalar foi ajustada para complacência do sistema respiratório e volume corrente/kg de peso corporal predito.

DISCUSSÃO

Este estudo observacional avaliou uma coorte de pacientes com COVID-19 que preencheram os critérios de SDRA e foram submetidos à VM invasiva. Os resultados mostraram que a DP, que representa o V_T normalizado para a C_{SR}, associou-se de forma independente com a mortalidade hospitalar. Por outro lado, quando o V_T era ajustado pelo PCP, não se encontrou associação estatisticamente significativa com a mortalidade no hospital.

Desde 2000, quando o estudo ARMA mostrou que pacientes com SDRA ventilados com baixo V_T e baixa P_{plat} tinham mortalidade reduzida,⁽¹⁷⁾ diretrizes sobre o manejo da SDRA recomendam que esses pacientes recebam VM com limitação do V_T (4 - 8mL/kg PCP) e da P_{plat} (menos que 30cmH₂O).⁽⁹⁾ Apesar dos benefícios de se ventilarem pacientes com SDRA com baixo V_T, especialmente

Tabela 4 - Análise de dupla estratificação: impacto do volume corrente/kg de peso corporal predito quando *driving pressure* é mantida constante e da *driving pressure* quando o volume corrente/kg de peso corporal predito é mantido constante

Análise multivariável considerando o quantil 1 como referência (Três quantis de V_T /kg de PCP crescente, com DP constante)			
	Quantil 1 (n = 76)	Quantil 2 (n = 77)	Quantil 3 (n = 78)
DP	13 (11 - 15)	14 (11 - 15)	13 (11 - 16)
V_T /kg PCP	5,7 (5,4 - 6,0)	6,5 (6,3 - 6,8)	7,7 (7,2 - 8,5)
Mortalidade hospitalar (%)	57	58	41
Razão de chance (IC95%)		1,13 (0,59 - 2,20)	0,58 (0,30 - 1,12)
Valor de p		0,71	0,11
Análise multivariável considerando o quantil 1 como referência (Três quantis de DP crescente, com V_T /kg de PCP constante)			
	Quantil 1 (n = 94)	Quantil 2 (n = 71)	Quantil 3 (n = 66)
V_T /kg PCP	6,5 (5,9 - 7,1)	6,6 (6,0 - 7,4)	6,4 (6,0 - 7,4)
DP	10 (9 - 12)	14 (13 - 15)	17 (16 - 18)
Mortalidade hospitalar (%)	44	56	59
Razão de chance (IC95%)		1,72 (0,92 - 3,25)	1,93 (1,02 - 3,71)
Valor de p		0,09	0,046

V_T - volume corrente; PCP - peso corporal predito; DP - *driving pressure*; IC95% - intervalo de confiança 95%. Análise multivariada ajustada para sexo e frequência respiratória.

quando comparado com V_T de 12mL/kg PCP, ajustar o V_T apenas pelo PCP é criticado por alguns autores, porque não leva em consideração a gravidade da SDRA e a quantidade de tecido pulmonar que está disponível para a ventilação.^(16,18) Terragni et al., por exemplo, utilizando tomografia computadorizada para analisar pacientes com SDRA, demonstraram que, naqueles com grandes áreas de pulmão não aeradas (caracterizando o *small baby lung*), reduzir o V_T para 6mL/kg PCP e limitar a P_{plat} em 30cmH₂O podem não ser suficientes para evitar a hiperinsuflação e minimizar a LPIV.⁽¹⁶⁾

Uma estratégia alternativa para reduzir o risco de LPIV em pacientes com SDRA seria ajustar o V_T para a C_{SR} , ou seja, utilizar a DP ($DP = V_T/C_{SR}$) como parâmetro ventilatório de proteção. Como o estresse e o *strain* do tecido pulmonar, fatores envolvidos na fisiopatologia da LPIV, são consequência do V_T e do volume pulmonar ao fim da expiração, e esse último volume é determinado pela quantidade de tecido pulmonar aerado e representado pela C_{SR} , a DP poderia ser considerada um melhor preditor da mortalidade do que o V_T ou a P_{plat} .⁽¹⁹⁾ A DP pode ser facilmente calculada a beira do leito, e diversos estudos observacionais mostraram sua associação com mortalidade.^(20,21) Além disso, Amato et al., analisando retrospectivamente dados de pacientes com SDRA incluídos em ensaios randomizados que compararam diferentes estratégias ventilatórias, mostraram que maiores

níveis de DP foram preditores de menor sobrevida, enquanto níveis elevados de P_{plat} e V_T somente se associaram com menor sobrevida em pacientes com DP elevada.⁽⁶⁾

Nossos resultados, obtidos entre pacientes com COVID-19 que desenvolveram SDRA, estão em concordância com aqueles que mostraram que a DP é um melhor preditor de mortalidade do que o V_T /kg PCP. Na nossa coorte, maiores níveis de DP, em oposição a maiores V_T baseados no PCP, associaram-se com maior mortalidade hospitalar. Além disso, em níveis constantes de V_T /kg PCP, observamos que a DP se associou com a mortalidade, enquanto em níveis constantes de DP, o aumento do V_T /kg PCP não se associou com maior risco de morte. Na verdade, na nossa coorte, encontramos um menor risco de óbito com o aumento do V_T /kg PCP, apesar de não alcançar significância estatística. Esse achado pode refletir a estratégia de ajuste ventilatório adotada. Como baseamos nossa VM protetora em manter a DP abaixo de 15cm H₂O, pacientes com menor C_{SR} podem ter sido ventilados com menor V_T /kg PCP, resultando em associação entre baixo V_T /kg PCP e maior mortalidade. No entanto, não podemos excluir que a redução do V_T /kg PCP em pacientes com maior C_{SR} não é lesiva por si só, já que resulta no aumento do risco de assincronia e necessidades maiores de sedação e bloqueio neuromuscular.^(22,23) Esse impacto da mecânica respiratória no efeito da redução do V_T em pacientes com SDRA foi recentemente demonstrado. Os autores mostraram que o efeito da redução do V_T na mortalidade varia de acordo com a C_{SR} e

que a diferença no risco de morte entre V_T alto e baixo somente foi significativa estatisticamente em pacientes com baixa C_{SR} .⁽²⁴⁾

Nosso estudo tem várias limitações relevantes. A coorte foi constituída em apenas duas UTIs dedicadas a pacientes com COVID-19, que seguiam o mesmo protocolo de manejo ventilatório. Assim, os resultados não podem ser generalizados para outras UTIs. Os parâmetros ventilatórios foram coletados apenas nos 3 primeiros dias de VM e podem não representar aqueles aplicados nos dias seguintes, de tal forma que não podemos excluir a possibilidade de que os parâmetros ventilatórios e as terapias adjuvantes aplicados além do terceiro dia de VM influenciaram na mortalidade. Como é comum em estudos observacionais, o conhecimento da equipe da UTI a respeito do estudo que estava sendo conduzido poderia ter interferido na forma como os pacientes eram ventilados, aumentando a adesão à estratégia de VM protetora. Ao longo dos 15 meses de estudo, mudanças no manejo da COVID-19, não relacionadas à VM, bem como a experiência adquirida pelas equipes das UTIs, podem ter influenciado na sobrevida dos pacientes e o modelo causal não seria capaz de identificar esse aspecto. Nós não temos os dados a respeito do suporte ventilatório antes da intubação (cateter nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva). Assim, possíveis efeitos dessas estratégias não puderam ser avaliados no estudo. Como é um estudo observacional, as relações analisadas (coorte de COVID-19 com VM protetora e VM protetora com mortalidade hospitalar) podem ter sido influenciadas por confundidores residuais não incluídos nas DAGs. Portanto, a causalidade não pode ser assegurada.

CONCLUSÃO

Na nossa coorte de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19, a exposição a maior *driving pressure* se associou com maior mortalidade hospitalar. Contudo, não houve associação significativa entre o volume corrente ajustado pelo peso corporal predito com a mortalidade hospitalar. Esses resultados sugerem que a ventilação mecânica protetora poderia ter como alvo primário a *driving pressure* ao invés do volume corrente ajustado pelo peso corporal predito.

Suporte financeiro

O estudo foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Contribuição dos autores

E. V. Carvalho e E. P. Gomes: concepção e desenho do estudo, aquisição dos dados, análise e interpretação dos dados, revisão da literatura, elaboração do artigo, aprovação final da

versão para ser publicada; M. M. Reboredo: concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, revisão da literatura, elaboração do artigo, aprovação final da versão para ser publicada; P. N. Martins, G. P. S. Mota e G. B. Costa: aquisição dos dados, análise e interpretação dos dados, revisão do artigo com contribuição intelectual importante para o trabalho, aprovação final da versão para ser publicada; F. A. B. Colugnati: concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, elaboração do artigo, aprovação final da versão para ser publicada; B. V. Pinheiro: concepção e desenho do estudo, aquisição dos dados, análise e interpretação dos dados, elaboração do artigo, aprovação final da versão para ser publicada.

Notas de publicação

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 14 de agosto de 2023

Aceito em 6 de janeiro de 2024

Autor correspondente:

Bruno do Valle Pinheiro
Serviço de Terapia Intensiva e Pneumologia
Hospital Universitário
Universidade Federal de Juiz de Fora
Av. Eugênio do Nascimento, s/nº - Dom Bosco
CEP: 36038-330 - Juiz de Fora (MG), Brasil
E-mail: bvallepinheiro@gmail.com

Responsible editor: Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen 

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60-73.
3. Estenssoro E, Loudet CI, Rios FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, Romero I, Piezny D, Bezzi M, Mandich V, Groer C, Torres S, Orlandi C, Rubatto Birri PN, Valenti MF, Cunto E, Sáenz MG, Tiribelli N, Aphalo V, Reina R, Dubin A; SATI-COVID-19 Study Group. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):989-98.
4. Katira BH. Ventilator-induced lung injury: classic and novel concepts. *Respir Care*. 2019;64(6):629-37.
5. Marini JJ, Rocco PR, Gattinoni L. Static and dynamic contributors to ventilator-induced lung injury in clinical practice. Pressure, energy, and power. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(7):767-74.
6. 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.

7. 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, Wrigge 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.
8. 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.
9. 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, Uleryk 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.
10. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2187-96.
11. 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.
12. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Martínez-Pallí G, Martínez-González MA, Slutsky AS, Villar J; COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2200-11.
13. Vandembunder B, Ehrmann S, Piagnerelli M, Sauneuf B, Serck N, Soumagne T, Textoris J, Vinsonneau C, Aissaoui N, Blonz G, Carbutti G, Courcelle R, D'hondt A, Gaudry S, Higny J, Horlait G, Hraiech S, Lefebvre L, Lejeune F, Ly A, Lascarrou JB, Grimaldi D; COVADIS study group. Static compliance of the respiratory system in COVID-19 related ARDS: an international multicenter study. *Crit Care*. 2021;25(1):52.
14. 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.
15. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 2005;31(6):776-84.
16. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):160-6.
17. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
18. Grieco DL, Chen L, Dres M, Brochard L. Should we use driving pressure to set tidal volume? *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(1):38-44.
19. Fan E, Rubenfeld GD. Driving pressure-the emperor's new clothes. *Crit Care Med*. 2017;45(5):919-20.
20. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, Fernández L, Ferrando C, Soler JA, Díaz-Lamas AM, González-Higueras E, Nogales L, Ambrós A, Carriedo D, Hernández M, Martínez D, Blanco J, Belda J, Parrilla D, Suárez-Sipmann F, Tarancón C, Mora-Ordoñez JM, Blanch L, Pérez-Méndez L, Fernández RL, Kacmarek RM; Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification and Therapies for ARDS (SIESTA) Investigators Network. A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med*. 2017;45(5):843-50.
21. Roca O, Peñuelas O, Muriel A, García-de-Acilu M, Laborda C, Sacanell J, et al. Driving pressure is a risk factor for ARDS in mechanically ventilated subjects without ARDS. *Respir Care*. 2021;66(10):1505-13.
22. Sottile PD, Albers D, Higgins C, Mckeehan J, Moss MM. The association between ventilator dyssynchrony, delivered tidal volume, and sedation using a novel automated ventilator dyssynchrony detection algorithm. *Crit Care Med*. 2018;46(2):e151-7.
23. Beitler JR, Sands SA, Loring SH, Owens RL, Malhotra A, Spragg RG, et al. Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking dyssynchrony in ARDS: the BREATHE criteria. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1427-36.
24. Goligher EC, Costa EL, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G, et al. Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(11):1378-85.