

Javier Hernán Dorado¹, Joaquín Pérez², Emiliano Navarro², Emiliano Gogniat³, Sebastián Torres¹, Sabrina Cagide¹, Matías Accoce^{1,4}

Impacto de alvos de saturação liberais *versus* conservadores sobre os índices de troca gasosa na síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada à COVID-19: um estudo fisiológico

Impact of liberal versus conservative saturation targets on gas exchange indices in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: a physiological study

1. Sanatorio Anchorena San Martín - Buenos Aires, Argentina.
2. Centro del Parque - Buenos Aires, Argentina.
3. Capítulo de Kinesiología Intensiva, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva -Buenos Aires, Argentina.
4. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana - Buenos Aires, Argentina.

RESUMO

Objetivo: Comparar o comportamento dos índices de troca gasosa conforme o uso de alvos de oxigenação liberais em comparação a conservadores em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo moderada a grave secundária à COVID-19 e em uso de ventilação mecânica; avaliar a influência da FiO₂ elevada na mecânica do sistema respiratório.

Métodos: Foram incluídos prospectivamente pacientes consecutivos com idades acima de 18 anos, diagnóstico de COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo moderada e grave. Para cada paciente, aplicou-se aleatoriamente dois protocolos de FiO₂ para obter SpO₂ de 88% a 92% ou 96%. Avaliaram-se os índices de oxigenação e a mecânica do sistema respiratório.

Resultados: Foram incluídos 15 pacientes. Todos seus índices

foram significativamente afetados pela estratégia de FiO₂ ($p < 0,05$). A proporção PaO₂/FiO₂ deteriorou, o PA-aO₂ aumentou e o Pa/AO₂ diminuiu significativamente com a utilização de FiO₂ para obter SpO₂ 96%. Opostamente, a fração de *shunt* funcional foi reduzida. A mecânica respiratória não foi afetada pela estratégia de FiO₂.

Conclusão: Uma estratégia com alvos liberais de oxigenação deteriorou significativamente os índices de troca gasosa, com exceção do *shunt* funcional, em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada à COVID-19. A mecânica do sistema respiratório não foi alterada pela estratégia de FiO₂.

Descritores: COVID-19; Infecções por coronavírus; Síndrome do desconforto respiratório; Respiração artificial; Oxigenação; Troca gasosa pulmonar; Mecânica respiratória

Registro Clinical Trials: NCT04486729

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 21 de dezembro de 2020

Aceito em 7 de agosto de 2021

Autor correspondente:

Javier Hernán Dorado
Sanatorio Anchorena de San Martín
Perdriel 4189 - Villa Lynch
Buenos Aires, Argentina
E-mail: javierhdorado@gmail.com

Editor responsável: Alexandre Biasi Cavalcanti

DOI: 10.5935/0103-507X.20210081

INTRODUÇÃO

Foi recentemente reconhecida uma nova infecção, causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que se disseminou rapidamente pela China e para a maioria dos países em todo o mundo. Em 27 de agosto de 2020, quase 25 milhões de pessoas tinham sido infectadas em todo o mundo, superando a cifra de 820 mil óbitos.⁽¹⁾



Cerca de 85% dos pacientes com COVID-19 admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI) desenvolvem doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19).⁽²⁾ Contudo, apesar de cumprir os critérios para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), os aspectos fisiopatológicos e a evolução clínica da SARS-CoV-2 podem diferir substancialmente dos observados na SDRA clássica.^(3,4)

Segundo a definição de Berlim, a gravidade da SDRA é determinada pelo grau de comprometimento da troca gasosa.⁽³⁾ Consequentemente, considera-se obrigatória a quantificação dos índices de oxigenação. Em particular, o quociente entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) é o índice de oxigenação mais amplamente utilizado na prática clínica diária, especialmente em razão de sua disponibilidade e de sua fácil interpretação. Mais ainda, o valor da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ é determinante para orientar a implantação de terapias de resgate, como elevada pressão positiva expiratória final (PEEP), uso de agentes bloqueadores neuromusculares,⁽⁵⁾ posição pronada⁽⁶⁾ ou utilização de oxigenação por membrana extracorpórea.⁽⁷⁾ Contudo, o nível de PEEP, o tempo para estabilização após ajuste dos parâmetros ventilatórios, o tempo após o início da SDRA e a FiO_2 escolhida quando da coleta dos gases arteriais têm demonstrado ser significativamente influenciados pelo valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.⁽⁸⁾

Na prática clínica junto ao leito, a escolha da FiO_2 se baseia na saturação determinada por oximetria de pulso (SpO_2). Os ensaios clínicos mais relevantes sobre SDRA publicados nas últimas duas décadas estabelecem FiO_2 para obter níveis de SpO_2 entre 88 e 95%.^(5-7,9) Entretanto, há controvérsia com relação aos benefícios e aos riscos do uso de uma estratégia liberal, em comparação com uma conservadora em pacientes com SDRA sob ventilação mecânica controlada.^(10,11) Nessas condições, a Campanha Sobrevivendo à Sepsis recentemente recomendou SpO_2 entre 92 e 96% na SDRA causada pela COVID-19.⁽²⁾ Considerando-se aspectos fisiopatológicos particulares da SARS-CoV-2, a escolha da FiO_2 pode ter um impacto considerável nos índices de oxigenação e afetar decisões clínicas. Mais ainda, concentrações elevadas de oxigênio podem modificar a mecânica do sistema respiratório por formação de atelectasias de reabsorção e incrementar o estresse aplicado ao pulmão, promovendo assim lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.

O objetivo deste estudo foi comparar o comportamento dos índices de troca gasosa com a utilização de alvos liberais em comparação a alvos conservadores de oxigenação em pacientes que utilizavam ventilação mecânica invasiva, portadores de SDRA moderada ou grave secundária à

COVID-19. Em segundo lugar, pretendeu-se avaliar a influência da FiO_2 elevada na mecânica do sistema respiratório, para avaliar o impacto da atelectasia por absorção sobre o estresse pulmonar.

MÉTODOS

Fui conduzido um estudo prospectivo fisiológico na UTI do *Sanatorio Anchorena San Martín*. O Comitê de Ética local aprovou o protocolo (número de referência do comitê: 16/2020) e, para todos os pacientes, os familiares assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este é o resultado preliminar do estudo com número de registro NCT em clinicaltrials.gov: NCT04486729.

Foram incluídos todos os pacientes consecutivamente admitidos na UTI com idades acima de 18 anos e diagnóstico confirmado da COVID-19 (teste de reação em cadeia da polimerase positivo em esfregaço nasofaríngeo) e SDRA moderada a grave segundo as definições de Berlim.⁽³⁾ Outros critérios para inclusão foram ventilação mecânica invasiva iniciada menos de 72 horas antes da inclusão e necessidade de utilizar agentes bloqueadores neuromusculares por decisão médica. Com base em estudos fisiológicos prévios, com metodologias e delineamentos similares, planejou-se a inclusão de uma amostra com 15 pacientes.⁽¹²⁾ Os critérios para exclusão foram instabilidade hemodinâmica, apesar de ressuscitação hídrica e suporte com vasopressores; diagnóstico prévio de doença pulmonar obstrutiva crônica; pneumotórax não drenado; hipertensão intracraniana; gravidez; anormalidades da parede torácica; fístula broncopulmonar e contra-indicação para inserção de uma sonda esofágica.

As características basais e os resultados das análises laboratoriais de todos os pacientes foram obtidos a partir dos prontuários clínicos eletrônicos. Foram coletadas as variáveis idade, sexo, número de dias sob ventilação mecânica invasiva, *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) na admissão, gravidade da SDRA e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) no dia da inclusão.

Mecânica respiratória

Avaliou-se a mecânica do sistema respiratório com utilização de um dispositivo com programa específico (Fluxmed, MBMed®, Buenos Aires, Argentina) conectado a um computador pessoal. O fluxo (F) e o volume (Vol) foram medidos com um sensor fornecido pelo fabricante, adequadamente calibrado. Inseriu-se um balão esofágico (MBMed® VA-A-008, nonlatex) com 7cm de comprimento e inflado com 0,5mL de ar. O posicionamento

correto, no terço inferior do esfago, foi confirmado pela presença de artefatos cardíacos e pelo teste de oclusão, conforme previamente descrito em outra publicação.⁽¹³⁾ Foram feitas oclusões inspiratórias e expiratórias finais de pelo menos dois segundos, e avaliaram-se as variáveis a seguir: pressão de platô (P_{plat}), *driving pressure* (ΔP_{aw}), pressão inspiratória esofágica ($P_{\text{es insp}}$), pressão expiratória esofágica ($P_{\text{es exp}}$), *driving pressure* expiratória (ΔP_{es}), pressão inspiratória transpulmonar utilizando o método direto ($P_{\text{L-direct insp}}$), pressão expiratória transpulmonar ($P_{\text{L exp}}$), *driving pressure* transpulmonar (ΔP_{L}) e pressão inspiratória transpulmonar com utilização do método derivado de elastância ($P_{\text{L-elas insp}}$) com utilização da fórmula:

$$P_{\text{L-elas insp}} = \text{pressão de platô} \times (\text{elastância pulmonar} / \text{elastância do sistema respiratório}).$$

A elastância do sistema respiratório (E_{rs}), da parede torácica (E_{cw}) e pulmonar (E_{L}) foram calculadas com as fórmulas a seguir:

$$\begin{aligned} E_{\text{rs}} &= \Delta P_{\text{aw}} / \Delta \text{Vol} \text{ (volume expirado em L);} \\ E_{\text{cw}} &= \Delta P_{\text{es}} / \Delta \text{Vol(L);} \\ E_{\text{L}} &= \Delta P_{\text{L}} / \Delta \text{Vol(L).} \end{aligned}$$

Índices de oxigenação

Pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio foi calculada como PaO_2 (mmHg)/ FiO_2 .⁽¹⁴⁾ Para o cálculo da pressão de oxigênio alveolar (PAO_2) foi usada a equação (($P_{\text{barometric}} - P_{\text{vH}_2\text{O}}$) \times FiO_2) - PCO_2 / RQ ,⁽¹⁴⁾ onde P_{atm} é a pressão barométrica expressa em mmHg (760), $P_{\text{vH}_2\text{O}}$ é a pressão parcial da corrente de água expressa em mmHg (47), PaCO_2 é a pressão parcial de dióxido de carbono arterial e RQ é o quociente respiratório (0,8). Tendo sido obtida a PAO_2 , calcularam-se os índices do gradiente alveolar arterial de oxigênio (PA-aO_2) e o quociente de pressão de oxigênio arterial/alveolar (Pa/AO_2).

A fração de *shunt* funcional foi calculada com base na determinação da mistura venosa, considerando a saturação venosa central de oxigênio (ScVO_2) como um substituto aceitável para a saturação venosa mista de oxigênio: $\text{Qs}/\text{Qt} = (\text{CcO}_2 - \text{CaO}_2) / (\text{CcO}_2 / \text{CvO}_2)$, sendo CaO_2 , CvO_2 e CcO_2 , respectivamente, os conteúdos de oxigênio arterial, venoso e capilar.⁽¹⁴⁾ Quando disponível, obteve-se sangue venoso misto a partir de um cateter de Swan-Ganz.

Procedimento

Todos os pacientes se encontravam profundamente sedados com propofol e fentanila e paralisados com atracúrio.

Os pacientes se encontravam sob ventilação em posição parcialmente reclinada, sob o modo controle de volume, com volume corrente de 6mL/kg de peso corpóreo predito, ondas de forma quadrada com 0,3 segundo de pausa inspiratória final, frequência respiratória entre 15 e 35 respirações por minuto, com o objetivo de atingir um pH entre 7,20 e 7,45. O valor da PEEP foi de 5cmH₂O.

A cada paciente, aplicou-se aleatoriamente duas estratégias distintas de FiO_2 : uma para atingir um nível liberal de SpO_2 (96%) e outra para obter um valor conservador (88 - 92%) de SpO_2 , sendo ambos os períodos avaliados no mesmo dia. Para a randomização, utilizou-se um programa disponível no sítio de internet randomization.com, e utilizaram-se envelopes opacos fechados. Cada fase durou 10 minutos, com base no estudo conduzido por Cakar et al., no qual os autores demonstraram que 5 minutos eram suficientes para se atingir um nível estável de PaO_2 .⁽¹⁵⁾ Após o final de cada período, foram obtidas amostras de sangue arterial e venoso misto e monitorados os parâmetros de mecânica do sistema respiratório. Não foi utilizado um período de *washout* entre cada fase em razão de aspectos relacionados com a viabilidade e a segurança dos pacientes participantes. Considerando-se a condição crítica dos pacientes nesta amostra e a ampla variedade de fatores que poderiam afetar a oxigenação arterial (inclusive cuidados básicos como mobilização, aspiração de secreções e modificações na posição), a ampliação do tempo de mensuração teria levado a uma limitação dessas intervenções por períodos maiores, o que afetaria o padrão da assistência na unidade e a condição clínica do paciente.

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão (DP) e número (percentagem), conforme apropriado. A normalidade dos dados foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk. Utilizou-se o teste *t* de Student para uma amostra para avaliar a significância estatística das diferenças entre as duas condições, nos casos em que os dados eram normalmente distribuídos; caso contrário, utilizou-se o teste de Wilcoxon. A análise estatística foi realizada com utilização do programa de computador R 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing - www.rproject.org) e o pacote ggplot2.

RESULTADOS

Foram incluídos 15 pacientes. A média de idade foi de 55,6 anos, e 73,3% dos pacientes eram homens, com SAPS II de 32 e SOFA 6,2 quando da admissão (Tabela 1). Três participantes foram classificados como SDRA grave, e 12 com SDRA moderada. A mediana (intervalo interquartil) de dias entre a intubação e a inclusão foi de 1 (1 - 3).

Tabela 1 - Características basais dos pacientes

Variáveis	
Variáveis demográficas	
Sexo feminino	4/15
Idade	55,6 ± 9,4
APACHE II	13,1 ± 5
SAPS II	32 ± 10,8
Variáveis respiratórias	
Volume corrente (mL/kg)	6,1 ± 0,4
PEEP (cmH ₂ O)	10,9 (10,5 - 12,5)
FiO ₂	0,45 (0,35 - 0,52)
Driving pressure em vias aéreas (cmH ₂ O)	10,5 (9,55 - 11,6)
Troca gasosa	
PaO ₂ /FiO ₂	147,4 (125,5 - 179)
Qs/Qt funcional	0,34 ± 0,11
SDRA moderada	12/15
Mortalidade na UTI	6/15

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SAPS II - Simplified Acute Physiology Score; PEEP - pressão positiva expiratória final; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PaO₂/FiO₂ - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; Qs/Qt - fração de *shunt* funcional; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; UTI - unidade de terapia intensiva. Dados expressos como n/total, média ± desvio-padrão, mediana (faixa interquartis).

A fase de oxigenação liberal não pôde ser concluída em um paciente em razão de dessaturação, apesar do uso de uma FiO₂ de 1.

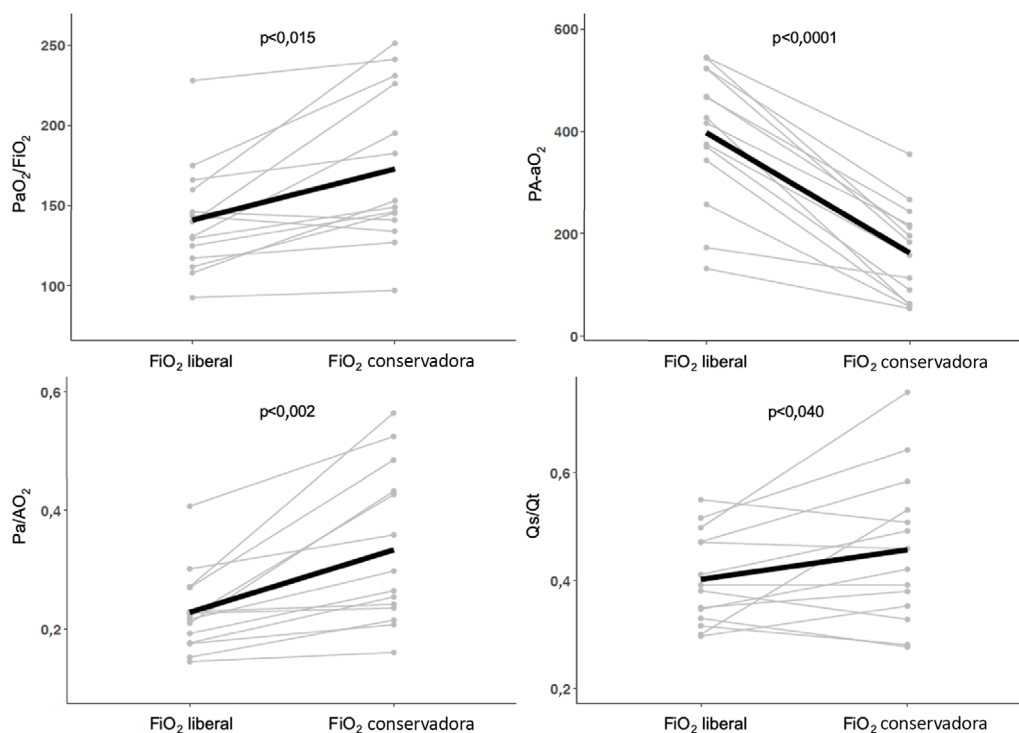
A média ± DP de FiO₂ e SpO₂ para os alvos liberal e conservador de oxigenação foram, respectivamente, de 0,80 ± 0,19 e 96% ± 1 e 89% ± 3.

As comparações entre os índices de oxigenação obtidos com os alvos liberais em comparação aos alvos conservadores de oxigenação são apresentadas na figura 1. Todos os índices foram afetados de forma significativa pela seleção da FiO₂. A proporção PaO₂/FiO₂ deteriorou (FiO₂ liberal com média de 140,9 ± 34,0; FiO₂ conservadora com média de 165 ± 54,4; p = 0,015), PA-aO₂ aumentou (FiO₂ liberal com média de 397,5 ± 133; FiO₂ conservadora com média de 190,4 ± 139,7; p < 0,001) e Pa/AO₂ diminuiu (FiO₂ liberal com média de 0,22 ± 0,06; FiO₂ conservadora com média de 0,31 ± 0,13; p = 0,002) significativamente com o uso da FiO₂ para obter SpO₂ 96%. Por outro lado, a fração de *shunt* funcional diminuiu (FiO₂ liberal com média de 0,40 ± 0,08; FiO₂ conservadora com média de 0,45 ± 0,13; p = 0,040).

As variáveis relacionadas à mecânica respiratória são apresentadas na tabela 2. Não ocorreram diferenças significativas nas variáveis mecânicas entre as estratégias conservadora e liberal de SpO₂.

DISCUSSÃO

Estes achados demonstram que a adoção de um alvo liberal de SpO₂ afeta de forma considerável os índices de oxigenação, o que pode ter implicações não apenas em relação à estratificação da SDRA por gravidade, como também nas tomadas de decisão.

**Figura 1** - Comportamento dos índices de oxigenação com estratégias de oxigenação liberal e conservadora.

PaO₂/FiO₂ - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; PA-aO₂ - gradiente de pressão alveolar-arterial de oxigênio; Pa/AO₂ - quociente de pressão de oxigênio arterial/alveolar; Qs/Qt - fração de *shunt* funcional.

Na SDRA clássica, um tempo adequado de estabilização e as regulagens ventilatórias padronizadas demonstraram melhorar a estratificação por gravidade.⁽⁶⁾ Villar et al. identificaram que escolher uma FiO₂ de 0,5 com o objetivo de obter SpO₂ não inferior a 88% permite melhor identificar os pacientes em risco de óbito em comparação com o uso de frações inspiradas de oxigênio mais elevadas.⁽⁸⁾ Em pacientes com elevada percentagem de *shunt* e baixas unidades de ventilação/perfusão (V/Q), o aumento do fornecimento de oxigênio afeta de forma significativa os índices de troca gasosa, em razão do efeito marginal de concentrações mais altas de PAO₂ sobre a PaO₂.⁽¹⁶⁾ Na verdade, alvéolos perfundidos e ventilados apresentam capacidade limitada para aumentar o CaO₂, como demonstrado pelo comportamento clássico da curva de dissociação de hemoglobina. Assim, a deterioração da PA-aO₂ e Pa/AO₂ é, de certa forma, esperada, considerando-se que teoricamente a PAO₂ aumentará na mesma proporção em que a FiO₂ é modificada (desde que a PaCO₂ permaneça constante), porém a PO₂ não, pois o sangue desoxigenado que leva a baixas unidades V/Q se misturará com o sangue oxigenado que vem das com V/Q normal.⁽¹⁷⁾ Os pacientes incluídos neste estudo apresentaram média de *shunt* funcional de 40%, o que explica por que, mesmo na COVID-19, na qual aspectos fisiopatológicos podem diferir da SDRA clássica, a aplicação de elevadas concentrações de oxigênio afeta os índices de troca gasosa de forma semelhante ao que foi previamente descrito.^(14,16,18)

O recente estudo LOCO II encontrou benefícios de sobrevivência aos 90 dias e menos eventos de isquemia mesentérica com o uso de uma estratégia liberal de oxigenação na SDRA típica. O grupo controle recebeu menor PEEP e consideravelmente menos tentativas de ventilação em posição pronada, o que pode ser explicado pelo fato de que ambas as intervenções foram decididas com base no valor de PaO₂/FiO₂.⁽¹¹⁾

Este estudo sugere que a utilização de estratégias liberais de SpO₂ pode aumentar a necessidade de terapias de resgate para tratar as consequências da hipoxemia refratária de uma acentuada deterioração do índice PaO₂/FiO₂ nesse contexto. Neste estudo, três pacientes tiveram modificação da gravidade de sua SDRA de moderada para leve, e outros três participantes tiveram aumento de sua PaO₂/FiO₂ acima de 150mmHg, apenas com a utilização de uma FiO₂ mais baixa, situação que já foi previamente relatada em SDRA não relacionada à COVID-19.⁽¹⁸⁾ Mais ainda, apenas dois pacientes demandaram FiO₂ menor que 0,6 para obter SpO₂ mínima de 96%, o que alerta quanto a possíveis efeitos adversos da exposição da barreira gasosa alveolar a elevadas concentrações de oxigênio por tempo prolongado.

Na SDRA convencional, a atelectasia provocada pela pressão sobreposta e a redução do volume pulmonar representam os mecanismos principais da hipoxemia, mostrando relacionamento direto entre Qs/Qt e PaO₂/FiO₂ após ajuste para a Crs.⁽¹⁹⁾ O mesmo raciocínio parece não ser completamente verdadeiro para a SDRA relacionada à COVID-19. A hipótese inicial era de que FiO₂ elevada aumentaria a proporção Qs/Qt secundária à atelectasia de reabsorção e a uma reversão da vasoconstrição por hipóxia.⁽²⁰⁾ Estes resultados demonstraram o contrário, o que poderia ser potencialmente explicado por três razões. Primeiramente, a mecânica do sistema respiratório, em particular o estresse pulmonar (PL-elas insp e PL-direct insp), não se alterou após aumento da FiO₂, o que poderia indicar que a formação de atelectasias não foi significativa, possivelmente em razão do tempo limitado de exposição, assim como o uso de FiO₂ inferior a 100%. Em segundo lugar, o comprometimento dos mecanismos normais de vasoconstrição hipóxêmica foram propostos como causa possível para explicar a profunda hipoxemia em COVID-19 na ausência de alterações significantes da mecânica respiratória;⁽²¹⁻²³⁾ assim, o aumento da FiO₂ poderia não ter efeitos consideráveis no tônus vasomotor.

Tabela 2 - Comportamento da mecânica respiratória com estratégias de oxigenação liberal e conservadora

Variável	FiO ₂ conservadora (T1)	FiO ₂ liberal (T2)	T1 - T2 (IC95%)	Valor de p
ΔP _{aw}	10,0 ± 1,5	9,9 ± 1,5	-0,1 (-0,2 - 0,4)	0,579
P _{plat}	16,1 ± 2,2	16,2 ± 2,3	-0,1 (-0,3 - 0,4)	0,682
ΔP _L	8,1 ± 1,7	8,0 ± 1,8	0,1 (-0,4 - 0,7)	0,582
ΔP _{es}	1,9 ± 0,9	1,9 ± 0,7	0,0 (-0,4-0,3)	0,258
P _{L exp}	-3,2 ± 3,4	-2,6 ± 3,2	-0,2 (-0,3 - 0,6)	0,768
P _{L-elas insp}	13,0 ± 2,6	13,1 ± 2,4	0,1 (-0,6 - 0,9)	0,741
P _{L-direct insp}	4,7 ± 3,1	5,3 ± 3,1	0,4 (-0,3 - 1,1)	0,280
E _{rs}	26,2 ± 6,2	25,4 ± 5,1	0,2 (-0,7 - 1,1)	0,598
E _L	20,8 ± 5,5	20,4 ± 5,0	-0,4 (-0,9 - 1,8)	0,498
E _{cw}	5,3 ± 2,7	4,9 ± 2,1	-0,2 (-1,1 - 0,7)	0,620
E _L /E _{rs}	0,79 ± 0,08	0,80 ± 0,08	0,01 (-0,03 - 0,04)	0,839

FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; IC95% - intervalo de confiança de 95%; ΔP_{aw} - *driving pressure* em vias aéreas; P_{plat} - pressão platô; ΔP_L - *driving pressure* transpulmonar; ΔP_{es} - *driving pressure* esofágica; P_{L exp} - pressão transpulmonar expiratória; P_{L-elas insp} - pressão transpulmonar inspiratória utilizando o método derivado de elastância; P_{L-direct insp} - pressão inspiratória transpulmonar, método direto; E_{rs} - elastância do sistema respiratório; E_L - elastância pulmonar; E_{cw} - elastância da parede torácica. Dados expressos como média ± desvio-padrão e diferença absoluta (intervalo de confiança).

Em terceiro lugar, uma avaliação adequada da fração do *shunt* implica a aplicação de FiO₂ de 100% - condição não cumprida por não ser o objetivo deste estudo. O estabelecimento da FiO₂ inferior a 100% não apenas avalia a real fração de *shunt*, como também inclui as unidades com baixa relação V/Q no cálculo de Q_s/Q_t.⁽¹⁷⁾ É previsível que aumentar a FiO₂ melhorará a influência das unidades com V/Q baixo, tornando a real fração de *shunt* mais visível. Grasso et al. encontraram elevada proporção de Q_s/Q_t (> 40%) quando avaliaram *shunts* funcional com FiO₂ inferior a 100%; quando se utilizou oxigênio puro, a fração real de *shunt* foi de apenas 4%.⁽²⁴⁾

Este estudo apresenta diversas limitações que devem ser analisadas. Primeiramente, o pequeno número de pacientes incluídos não permite obter conclusões relativas à melhor estratégia clínica em termos de benefícios de desfecho. Por outro lado, o débito cardíaco foi monitorado durante o protocolo, e a redução no *shunt* funcional quando se aumentou a FiO₂ pode ser consequência plausível da redução no débito cardíaco secundário à melhora do CaO₂. Finalmente, todas as mensurações foram realizadas com PEEP de 5cmH₂O, e o comportamento dos índices de troca gasosa, quando se variam as FiO₂, pode ser diferente com níveis mais elevados de PEEP. Contudo, esse cenário é fisiologicamente mais atraente para avaliar os efeitos de distintos valores de FiO₂, considerando que baixa PEEP exacerba a perda de volume pulmonar e aumenta a proporção de unidades com baixa V/Q e *shunt* funcional e, assim, a possível ativação de vasoconstrição induzida por hipóxia.⁽²⁵⁾ Além disso, a definição de Berlim de SDRA não apenas conceitua, porém também estratifica a gravidade da condição com utilização do nível de PEEP igual ou superior a 5cmH₂O.⁽³⁾ Além disso, diversos estudos fisiológicos advogaram a utilização de baixos níveis de PEEP para avaliar mais precisamente a gravidade da SDRA.⁽²⁵⁻²⁸⁾ Níveis mais altos de PEEP poderiam mascarar a severidade da lesão pulmonar subjacente e impactar a avaliação da recrutabilidade pulmonar, e, assim, prejudicar a predição da resposta a intervenções terapêuticas, como manobras de recrutamento e posição pronada.⁽²⁵⁾

CONCLUSÃO

Uma estratégia com alvos liberais de oxigenação deteriorou significativamente os índices de troca gasosa, com exceção do *shunt* funcional, em comparação com uma estratégia conservadora, em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada à COVID-19, durante ventilação mecânica invasiva. A mecânica do sistema respiratório não foi modificada pela estratégia de fração inspirada de oxigênio.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

J. H. Dorado participou da formulação do conceito, da análise formal da investigação, foi o administrador e supervisionou o projeto, colheu, analisou e interpretou os dados dos pacientes e foi o principal participante no processo de redação.

J. Pérez tomou parte da formulação do conceito e análise formal da investigação, colheu, analisou e interpretou os dados dos pacientes e contribuiu para o processo de redação.

E. Navarro tomou parte da análise formal da investigação, analisou e interpretou os dados dos pacientes.

E. Gogniat tomou parte da formulação do conceito e da análise formal da investigação, e analisou e interpretou os dados dos pacientes.

S. Torres tomou parte da formulação do conceito e da análise formal da investigação; colheu os dados dos pacientes e contribuiu para o processo de redação.

S. Cagide tomou parte da formulação do conceito e da análise formal da investigação; colheu dados dos pacientes e contribuiu para o processo de redação.

M. Accoce tomou parte da formulação do conceito, da análise formal da investigação e da supervisão; colheu, analisou e interpretou os dados dos pacientes; contribuiu para o processo de redação.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

ABSTRACT

Objective: To compare gas exchange indices behavior by using liberal *versus* conservative oxygenation targets in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome secondary to COVID-19 under invasive mechanical ventilation. We also assessed the influence of high FiO₂ on respiratory system mechanics.

Methods: We prospectively included consecutive patients aged over 18 years old with a diagnosis of COVID-19 and moderate-severe acute respiratory distress

syndrome. For each patient, we randomly applied two FiO₂ protocols to achieve SpO₂ 88% - 92% or 96%. We assessed oxygenation indices and respiratory system mechanics.

Results: We enrolled 15 patients. All the oxygenation indices were significantly affected by the FiO₂ strategy ($p < 0.05$) selected. The PaO₂/FiO₂ deteriorated, PA-aO₂ increased and Pa/AO₂ decreased significantly when using FiO₂ to achieve SpO₂ 96%. Conversely, the functional shunt fraction was reduced. Respiratory mechanics were not affected by the FiO₂ strategy.

Conclusion: A strategy aimed at liberal oxygenation targets significantly deteriorated gas exchange indices, except for functional shunt, in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. The respiratory system mechanics were not altered by the FiO₂ strategy.

Keywords: COVID-19; Coronavirus infections; Respiratory distress syndrome; Respiration, artificial; Oxygenation; Pulmonary gas exchange; Respiratory mechanics

Clinical Trials Register: NCT04486729

REFERÊNCIAS

- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-16.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-68.
- Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1965-75.
- Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, Blanch L, Belda J, Santos-Bouza A, Fernández RL, Kacmarek RM; 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.
- 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.
- Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, Eastwood G, Finfer S, Freebairn R, King V, Linke N, Litton E, McArthur C, McGuinness S, Panwar R, Young P; ICU-ROX Investigators the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med.* 2020;382(11):989-98.
- Barrot L, Asfar P, Mauny F, Wniszewski H, Montini F, Badie J, Quenot JP, Pili-Floury S, Bouhemad B, Louis G, Souweine B, Collange O, Pottecher J, Levy B, Puyraveau M, Vettoretti L, Constantin JM, Capellier G; LOCO2 Investigators and REVA Research Network. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(11):999-1008.
- Mauri T, Spinelli E, Scotti E, Colussi G, Basile MC, Crotti S, et al. Potential for lung recruitment and ventilation-perfusion mismatch in patients with the acute respiratory distress syndrome from Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(8):1129-34.
- Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, Pelosi P, Talmor D, Grasso S, Chiumello D, Guérin C, Patroniti N, Ranieri VM, Gattinoni L, Nava S, Terragni PP, Pesenti A, Tobin M, Mancebo J, Brochard L; PLUG Working Group (Acute Respiratory Failure Section of the European Society of Intensive Care Medicine). The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):520-31.
- Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO₂/FiO₂ ratio and FiO₂: a mathematical description. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1494-7.
- Cakar N, Tuörül M, Demirarslan A, Nahum A, Adams A, Akýncý O, et al. Time required for partial pressure of arterial oxygen equilibration during mechanical ventilation after a step change in fractional inspired oxygen concentration. *Intensive Care Med.* 2001;27(4):655-9.
- Zetterström H. Assessment of the efficiency of pulmonary oxygenation. The choice of oxygenation index. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988;32(7):579-84.
- Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J.* 2015;45(1):227-43.
- Karbing DS, Kjaergaard S, Smith BW, Espersen K, Allerød C, Andreassen S, et al. Variation in the PaO₂/FiO₂ ratio with FiO₂: mathematical and experimental description, and clinical relevance. *Crit Care.* 2007;11(6):R118.
- 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.
- Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernández C, Rodríguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):26-31.
- 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.
- Gattinoni L, Meissner K, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1438-40.
- Patel BV, Arachchillage DJ, Ridge CA, Bianchi P, Doyle JF, Garfield B, et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(5):690-9.
- Grasso S, Mirabella L, Murgolo F, Di Mussi R, Pisani L, Dalfino L, et al. Effects of Positive End-Expiratory Pressure in "High Compliance" Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2020;48(12):e1332-6.
- Caironi P, Carlesso E, Cressoni M, Chiumello D, Moerer O, Chiurazzi C, et al. Lung recruitability is better estimated according to the Berlin definition of acute respiratory distress syndrome at standard 5 cm H₂O rather than higher positive end-expiratory pressure: a retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2015;43(4):781-90.
- Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, et al. PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. *Intensive Care Med.* 2011;37(10):1595-604.
- Karbing DS, Panigada M, Bottino N, Spinelli E, Protti A, Rees SE, et al. Changes in shunt, ventilation/perfusion mismatch, and lung aeration with PEEP in patients with ARDS: a prospective single-arm interventional study. *Crit Care.* 2020;24(1):111.
- Cressoni M, Caironi P, Polli F, Carlesso E, Chiumello D, Cadringer P, et al. Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(3):669-75.