



**PROGRAMA**  
DE CIÊNCIAS  
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

JOÃO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA

**FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES  
VENTILADOS MECANICAMENTE COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA  
AGUDA GRAVE POR EVOLUÇÃO DA COVID- 19 EM UMA COORTE  
MULTICÊNTRICA RETROSPECTIVA**

RIO DE JANEIRO

2022

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA  
Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e  
Informação – SBI – UNISUAM

616.2 Oliveira, João Paulo Arruda.  
O48f Fatores associados à mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente com síndrome respiratória aguda grave por evolução da COVID-19 em uma coorte multicêntrica retrospectiva / João Paulo Arruda de Oliveira. – Rio de Janeiro, 2022.  
94 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro  
Universitário Augusto Motta, 2022.

1. SARS-CoV-2. 2. COVID-19. 3. Respiração artificial. 4. Mortalidade.  
5. Síndrome respiratória aguda grave. I. Título.

CDD 22.ed.

JOÃO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA

**FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES  
VENTILADOS MECANICAMENTE COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA  
AGUDA GRAVE POR EVOLUÇÃO DA COVID- 19 EM UMA COORTE  
MULTICÊNTRICA RETROSPECTIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Abordagem Terapêutica em Reabilitação.

Orientador: Luis Felipe da Fonseca Reis

RIO DE JANEIRO

2022

JOÃO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA

**FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES  
VENTILADOS MECANICAMENTE COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA  
AGUDA GRAVE POR EVOLUÇÃO DA COVID- 19 EM UMA COORTE  
MULTICÊNTRICA RETROSPECTIVA**

Examinada em: 21/06/2022

*Luis Felipe F. Reis.*

---

Luis Felipe da Fonseca Reis

Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

*Agnaldo José Lopes*

---

Agnaldo José Lopes

Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

*Luciana M. Camilo*

---

Luciana Moisés Camilo

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

RIO DE JANEIRO

2022

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha querida mãe, que sempre foi o meu maior exemplo de força e perseverança.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus, por me permitir chegar até aqui e sempre me fortalecer nos momentos em que eu fraquejo.

Aos meus pais, por serem o meu alicerce. Mãe, saiba que a senhora é a minha maior riqueza e eu sou infinitamente grato por tudo que faz pela nossa família.

A minha irmã Drielle Arruda, por sempre me apoiar e estar comigo nos momentos mais difíceis. Obrigado por viver junto comigo os meus maiores sonhos.

Ao meu namorado Tássio Valente, por todo companheirismo, paciência e incentivo durante essa jornada.

A minha querida amiga Andréia Travassos, pela amizade, incentivo e por todo suporte. Você é uma excelente profissional que me inspira.

Ao meu orientador Luis Felipe da Fonseca Reis, por toda competência, confiança e por todos os ensinamentos. Você é um homem sábio e foi essencial para o meu crescimento profissional.

## Resumo

**Introdução:** A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causada pela COVID-19 é uma condição multissistêmica, que desde 2020 tem proporcionado altas taxas de mortalidade em todo mundo. Preditores de piores desfechos coletados na admissão do paciente à ventilação mecânica invasiva podem fornecer informações úteis para suporte a decisões clínicas e de saúde pública. Entretanto, estes preditores de piores desfechos em pacientes ventilados mecanicamente ainda permanecem incertos.

**Objetivos:** Avaliar os fatores associados a mortalidade em pacientes com SRAG ventilados mecanicamente. **Métodos:** Estudo de coorte observacional retrospectiva, em consonância com o Checklist STROBE, acompanhou longitudinalmente 425 pacientes adultos, ventilados mecanicamente por evolução da COVID-19 internados em 4 Unidades de Terapia Intensiva em dois estados brasileiros. Usando abstração de registros médicos padronizados, foram coletados dados sobre preditores, incluindo dados clínicos na admissão à ventilação mecânica invasiva, avaliação sequencial de falência orgânica (SOFA), características de mecânica ventilatória padronizada que foram classificados como alta complacência do sistema respiratório (Csr)  $>45$  mL/cmH<sub>2</sub>O, complacência intermediária, se Csr  $30 > Csr < 45$  mL/cmH<sub>2</sub>O e baixa complacência, se Csr  $< 30$  mL/cmH<sub>2</sub>O. Os fatores de risco para óbito foram analisados por meio da regressão de Cox, para estimar as razões de risco (*hazard ratios*, HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), para estabelecimento dos preditores relacionados a mortalidade em pacientes com SRAG ventilados mecanicamente. **Resultados:** O índice de massa corporal (IMC) (HR 1.17 [IC95% 1.11-1.20,  $p < 0,001$ ], SOFA (HR 1.4 [IC95% 1.31-1.49,  $p < 0,001$ ], *Driving pressure* (HR 1.24 [1.21-1.29,  $p < 0,001$ ], a complacência do sistema respiratório (HR 0.92 [0.90-0.93,  $p < 0,001$ ] e a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (HR 0.94 [IC95% 0.91-0.98],  $p < 0,001$ ), são os maiores fatores independentes associados a mortalidade em pacientes com SRAG por COVID-19 ventilados mecanicamente. A análise comparativa das curvas de sobrevida demonstra que pacientes com baixa complacência do sistema respiratório (Csr  $< 30$  mL/cmH<sub>2</sub>O) apresentam maior probabilidade de morte em 28d e 60d quando comparados ao de complacência intermediária ( $P < 0,001$ ) e alta complacência ( $P < 0,001$ ), respectivamente. **Conclusão:** Pacientes obesos (IMC  $> 32$  kg/m<sup>2</sup>), com características mecânicas de baixa complacência do sistema respiratório (Csr  $< 30$  mL/cmH<sub>2</sub>O), com

*Driving pressure* >14 cmH<sub>2</sub>O e com SOFA > 5,8 imediatamente após o início da assistência ventilatória invasiva, apresentam piores desfechos no segmento, sendo fatores de risco independentes para mortalidade nesta população.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; COVID-19; ventilação mecânica; mortalidade.  
(<http://decs.bvs.br/>).

## Abstract

**Introduction:** Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) caused by COVID-19 is a multisystemic condition, which since 2020 has provided high mortality rates worldwide. Predictors of worse outcomes collected at patient admission to invasive mechanical ventilation can provide useful information to support clinical and public health decisions. However, these predictors of worse outcomes in mechanically ventilated patients still remain uncertain. **Objectives:** To assess factors associated with mortality in mechanically ventilated SARS patients. **Methods:** A retrospective observational cohort study, in line with the STROBE Checklist, longitudinally followed 425 adult patients, mechanically ventilated due to the evolution of COVID-19, hospitalized in 4 Intensive Care Units in two Brazilian states. Using abstraction from standardized medical records, data were collected on predictors, including clinical data at admission to invasive mechanical ventilation, sequential assessment of organ failure (SOFA), characteristics of standardized ventilatory mechanics that were classified as high respiratory system compliance (Csr)  $> 45$  mL/cmH<sub>2</sub>O, intermediate compliance if Csr  $30 > Csr < 45$  mL/cmH<sub>2</sub>O and low compliance if Csr  $< 30$  mL/cmH<sub>2</sub>O. Risk factors for death were analyzed using Cox regression to estimate risk ratios (hazard ratios, HR) and their respective 95% confidence intervals (95%CI), to establish predictors related to mortality in patients with mechanically ventilated SARS. **Results:** The body mass index (BMI) (HR 1.17 [95%CI 1.11-1.20,  $p < 0.001$ ], SOFA (HR 1.4 [95%CI 1.31-1.49,  $p < 0.001$ ], Driving pressure (HR 1.24 [1.21-1.29,  $p < 0.001$ ], respiratory system compliance (HR 0.92 [0.90-0.93,  $p < 0.001$ ] and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (HR 0.94 [95%CI 0.91-0.98],  $p < 0.001$ ) are the major independent factors associated with mortality in patients with SARS by mechanically ventilated COVID-19. Comparative analysis of survival curves shows that patients with low respiratory system compliance (Csr  $< 30$  mL/cmH<sub>2</sub>O) are more likely to die at 28d and 60d when compared to those with intermediate compliance ( $P < 0.001$ ) and high compliance ( $P < 0.001$ ), respectively. **Conclusion:** Obese patients (BMI  $> 32$  kg/m<sup>2</sup>), with mechanical characteristics of low respiratory system compliance (Csr  $< 30$  mL/cmH<sub>2</sub>O), with Driving pressure  $> 14$  cmH<sub>2</sub>O and with SOFA  $> 5,8$  immediately after starting invasive ventilatory assistance, have worse outcomes in the segment, being risk factors independent baits for mortality in this population.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; mechanical ventilation; mortality.

(<http://decs.bvs.br/>).

## Lista de tabelas e figuras

<b>Tabela 1</b>	Características gerais da amostra total de pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente.....	47
<b>Tabela 2</b>	Características gerais da amostra divididas entre os perfis clínicos de acordo com a complacência do sistema respiratório.....	48
<b>Tabela 3</b>	Análise de Regressão de Cox para estabelecimento dos fatores preditores para o desfecho de mortalidade nos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente.....	49
<b>Figura 1</b>	Comparação entre as variáveis ventilatórias de volume corrente, complacência do sistema respiratório e <i>driving pressure</i> , divididos entre os grupos com diferentes perfis mecânicos.....	50
<b>Figura 2</b>	<i>Cut-Point</i> do <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> (SOFA) estabelecido por modelos de Cox e classificados pelo teste de Log-Rank.....	51
<b>Figura 3</b>	<i>Cut-Point</i> da <i>driving pressure</i> estabelecido por modelos de Cox e classificados pelo teste de Log-Rank.....	52
<b>Figura 4</b>	<i>Cut-Point</i> da complacência do sistema respiratório estabelecido por modelos de Cox e classificados pelo teste de Log-Rank.....	53
<b>Figura 5</b>	Análise comparativa da sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier, a partir do agrupamento definido pelo <i>cut-point</i> do escore de SOFA estabelecido pelo modelo de Cox, agrupando os pacientes entre < 5 pontos e ≥ 5 pontos.....	54
<b>Figura 6</b>	Análise comparativa da sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier, a partir do agrupamento definido pelo <i>cut-point</i> da <i>driving pressure</i> (DP: pressão de platô, pausa curta em VCV – PEEP, total) estabelecido pelo modelo de Cox, agrupando os pacientes entre < 14 cmH <sub>2</sub> O e ≥ 14 cmH <sub>2</sub> O. Ponto de corte da <i>driving pressure</i> estabelecido pelo modelo foi de 14 cmH <sub>2</sub> O.....	55
<b>Figura 7</b>	Análise comparativa da sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier, a partir do agrupamento definido pelo <i>cut-point</i> de complacência do sistema respiratório (Csr, ml/cmH <sub>2</sub> O) estabelecido pelo modelo de Cox,	

agrupando os pacientes com  $Csr < 36$  ml/cmH<sub>2</sub>O e  $Csr \geq 36$  ml/cmH<sub>2</sub>O e baixa complacência do sistema respiratório. Ponto de corte da complacência do sistema respiratório estabelecido pelo modelo foi de 36 ml/cmH<sub>2</sub>O. As comparações foram estabelecidas pelo teste de Log-Rank, considerando como significativo um  $P < 0,05$  e com as diferenças entre os estimadores de KM contidos dentro do IC-95%..... 56

**Figura 8**

Análise comparativa da 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 um  $P < 0,05$  e com as diferenças entre os estimadores de KM contidos dentro do IC-95%..... 57

## Lista de abreviaturas e siglas

<b>SDRA</b>	Síndrome do desconforto respiratório agudo
<b>SRAG</b>	Síndrome respiratória aguda grave
<b>VILI</b>	Lesão pulmonar induzida pela ventilação
<b>PEEP</b>	Pressão positiva expiratória final (Positive End Expiratory Pressure)
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
<b>RT-PCR</b>	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (Reverse transcription polymerase chain reaction)
<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
<b>ORF</b>	<i>Open Reading Frame</i>
<b>ECA-2</b>	Enzima conversora de angiotensina 2
<b>SRAA</b>	Renina-angiotensina-aldosterona
<b>TMRRSS2</b>	Serina-serina protease transmembrana
<b>P-SILI</b>	Lesão pulmonar autoinfligida pelo paciente (Patient Self-Inflicted Lung Injury)
<b>LRA</b>	Lesão renal aguda
<b>IOT</b>	Intubação orotraqueal
<b>ECMO</b>	Oxigenação por membrana extracorpórea (Extracorporeal Membrane Oxygenation)

## Sumário

<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IX</b>
<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS</b>	<b>XI</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	<b>XIII</b>
<b>CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>16</b>
<b>1.1 INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>1.2 HISTÓRICO E DEFINIÇÃO DA DOENÇA</b>	<b>17</b>
<b>1.3 DIAGNÓSTICO</b>	<b>19</b>
<b>1.4 FORMAS DE CONTÁGIO DO SARS-CoV-2</b>	<b>19</b>
<b>1.5 EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>21</b>
<b>1.6 PROCESSO DE INFECÇÃO VIRAL</b>	<b>23</b>
<b>1.6.1 ADESÃO, PENETRAÇÃO E DESNUDAMENTO VIRAL</b>	<b>24</b>
<b>1.7 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA</b>	<b>25</b>
<b>1.7.1 MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS</b>	<b>26</b>
<b>1.7.2 MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES</b>	<b>27</b>
<b>1.7.3 MANIFESTAÇÕES RENAIS</b>	<b>28</b>
<b>1.7.4 MANIFESTAÇÕES NEURAIS</b>	<b>29</b>
<b>1.7.5 HIPOXEMIA SILENCIOSA</b>	<b>30</b>
<b>1.8 VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA</b>	<b>30</b>
<b>1.9 JUSTIFICATIVAS</b>	<b>31</b>
<b>1.9.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO</b>	<b>32</b>
<b>1.9.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE</b>	<b>33</b>
<b>1.9.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL</b>	<b>33</b>
<b>1.10 OBJETIVOS</b>	<b>33</b>
<b>1.10.1 PRIMÁRIO/GERAL</b>	<b>33</b>
<b>1.10.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS</b>	<b>34</b>
<b>1.11 HIPÓTESES</b>	<b>34</b>
<b>CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS</b>	<b>35</b>
<b>2.1 ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>35</b>
<b>2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO</b>	<b>35</b>
<b>2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO</b>	<b>36</b>
<b>2.3 AMOSTRA</b>	<b>36</b>
<b>2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO</b>	<b>36</b>
<b>2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>	<b>36</b>
<b>2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b>	<b>37</b>
<b>2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA</b>	<b>37</b>
<b>2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA</b>	<b>37</b>
<b>2.5 DESFECHOS</b>	<b>38</b>
<b>2.5.1 DESFECHO PRIMÁRIO</b>	<b>38</b>
<b>2.5.2 DESFECHO SECUNDÁRIO</b>	<b>38</b>
<b>2.6 ANÁLISE DOS DADOS</b>	<b>38</b>

<b>2.6.1 TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)</b>	<b>38</b>
<b>2.6.2 VARIÁVEIS DE CONTROLE</b>	<b>38</b>
<b>2.6.3 VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO</b>	<b>39</b>
<b>2.6.4 VARIÁVEIS DE CONFUSÃO</b>	<b>39</b>
<b>2.6.5 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>39</b>
<b>2.6.6 DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS</b>	<b>42</b>
<b>CAPÍTULO 3 PRODUÇÃO INTELECTUAL</b>	<b>44</b>
<b>3.1 ARTIGO #1</b>	<b>44</b>
<b>3.1.1 METADADOS DO ARTIGO #1</b>	<b>44</b>
<b>3.1.2 CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO ARTIGO #1</b>	<b>44</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>75</b>
<b>5 REFERÊNCIAS</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE 1 – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO 1 – CARTA DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO 2 – TERMO DE ANUÊNCIA AMERICAS HEALTH</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO 3 – TERMO DE ANUÊNCIA HOSPITAL UNIMED</b>	<b>93</b>

# Capítulo 1 Revisão de Literatura

---

## 1.1 Introdução

Em dezembro de 2019, na China, um novo coronavírus causou um surto Internacional de doença respiratória descrita posteriormente como COVID-19<sup>(1-6)</sup>. A síndrome respiratória aguda severa (SARS), foi definida como a gravidade evolutiva da COVID-19, causando altas taxas de mortalidade. Trata-se de uma doença multissistêmica que lesa principalmente o endotélio dos vasos sanguíneos. É de suma importância que o tratamento seja individualizado levando em consideração as propriedades vasoconcêntricas<sup>(7)</sup>. A doença se comporta de forma não uniforme e a sua evolução está associada a interação de diversos fatores: gravidade da infecção; resposta do hospedeiro; reserva fisiológica; comorbidades; capacidade de resposta ventilatória frente a hipoxemia; tempo decorrido do início da doença e a observação no hospital<sup>(8)</sup>. A alta transmissibilidade e o potencial de ataque à múltiplos órgãos, são aspectos proeminentes do SARS-CoV-2, e é evidente que este patógeno é mais mortal que os demais tipos de coronavírus<sup>(2,9)</sup>.

As manifestações clínicas da doença são variáveis e as estatísticas apontam que cerca de 81% de jovens e crianças podem cursar de forma assintomática ou com sintomas leves (febre, tosse seca, fadiga, pneumonias e tomografia computadorizada de tórax com presença de opacidades em vidro fosco). Aproximadamente 14% dos homens com idade superior a 60 anos, com comorbidades, desenvolvem sintomas mais graves e cerca de 5% evoluem com SARS, podendo sofrer falência de múltiplos órgãos e óbito<sup>(7,10,11)</sup>.

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), por evolução da COVID-19, segue os critérios diagnósticos baseados na definição de Berlim, sendo caracterizada por infiltrados pulmonares bilaterais, hipoxemia e edema agudo pulmonar não completamente explicado por insuficiência cardíaca e/ou sobrecarga de fluidos<sup>(12)</sup>. A hipoxemia grave 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<sup>(13,14)</sup>. Quando não há melhora da hipoxemia após o escalonamento do cuidado com a suplementação de oxigênio e/ou uso de suporte ventilatório não invasivo, em casos de hipercapnia persistente acima dos

valores permissíveis, piora do estado neurológico e/ou piora da função hemodinâmica, a intubação orotraqueal deve ser considerada<sup>(7,8,15-17)</sup>.

Durante o manejo da ventilação mecânica invasiva, 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)<sup>(7,8,15,16,18)</sup>. Estudos sugerem a ventilação protetora, com menores volumes correntes ( $V_t$ ) até 6 mL/kg do peso predito, baixa pressão de distensão ou *driving pressure*, pressão platô < 30 cmH<sub>2</sub>O, pressão positiva expiratória final (PEEP) titulada de acordo com a melhor complacência e resistência do sistema respiratório, maior estabilidade hemodinâmica e melhor oxigenação<sup>(19-23)</sup>.

Ainda há controvérsias sobre o manejo ventilatório e quais as taxas de mortalidade e fatores associados a piores desfechos nesses pacientes, o que justifica a realização de estudos longitudinais para evidenciar melhor tais fenômenos.

## 1.2 Histórico e Definição da doença

Ao final do ano de 2019, na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, as entidades de saúde relataram alguns casos de pacientes com sintomas semelhantes a uma infecção viral, ainda de origem desconhecida<sup>(1)</sup>. Posteriormente, cientistas chineses independentes, isolaram amostras do vírus e fizeram análise metagenômica do RNA, coletados através de fluídos de lavagem broncoalveolar dos pacientes com pneumonia grave, sendo identificado o betacoronavírus, nunca visto antes, como o agente causador da doença<sup>(1,3,4)</sup>.

Os coronavírus (CoV) são pertencentes a uma grande família de vírus de RNA envelopados de fita simples positiva, contendo um nucleocapsídeo e proteínas spike (S) ou espículas – que apresentam aparência de coroa solar (*Corona* em latim). Esses vírus causam infecções em humanos desde 1960, provocando três pandemias mortais até o século atual: síndrome respiratória aguda grave de 2002-2003 (SARS-CoV), sendo reportados mais de 8 mil casos da doença e 774 mortes em toda a Ásia oriental e ocidental, além de relatos de óbitos na África do Sul, América Central e Europa<sup>(24)</sup>; síndrome respiratória do Oriente Médio em 2012 (MERS-CoV), inicialmente na Arábia Saudita e posteriormente em outros países do Oriente Médio, na Europa e na África<sup>(6)</sup>; e atualmente a COVID-19 (do inglês – *Coronavirus Disease-19*), sendo o agente etiológico inicialmente nomeado de 2019-nCoV, e posteriormente, em fevereiro de

2020, batizado pelo nome de SARS-CoV-2, pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral<sup>(6,25)</sup>. Nesse mesmo mês, a China atingiu o seu pico epidêmico, sendo necessário implementar medidas de saúde pública estritas sem precedentes. Devido à alta eficiência de transmissão do SARS-CoV-2, conseqüentemente ocorreu rápida disseminação do vírus em escala Global<sup>(26)</sup>. No dia 11 de março de 2020, a OMS declarou oficialmente a pandemia pela COVID-19<sup>(6)</sup>.

Acredita-se que o surto da COVID-19 tenha se originado através do mercado atacadista de frutos do mar, em Wuhan, no Sul da China, que também comercializam diversas espécies de animais selvagens, sugerindo-se que o vírus tenha origem zoonótica. O SARS-CoV-2 pertence ao subgênero *Sarbecovirus*, da família *Coronaviridae*, sendo classificado como o sétimo coronavírus. Apresenta características semelhantes ao coronavírus do tipo SARS de morcegos, porém se difere do SARS-CoV e do MERS-CoV<sup>(1,27)</sup>. Estudos evidenciam que o genoma do SARS-CoV-2 apresenta cerca de 96% de similaridade com o CoV-RaTG13, isolado em morcegos *Rhinolophus affinis*, comercializado no mercado de Wuhan. Mesmo com a alta similaridade, apenas um dos seis resíduos de aminoácidos do domínio de ligação ao receptor (RBD, do inglês *Receptor Biding Domain*), que são necessários para a ligação do vírus a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), são compartilhados entre eles. Mesmo que potenciais reservatórios de animais e hospedeiros intermediários sejam desconhecidos, após análise da sequência de várias espécies de coronavírus, estudos apontam que o SARS-CoV-2 é a recombinação entre o coronavírus do morcego e um coronavírus de origem desconhecida, sugerindo-se que os pangolins sejam os hospedeiros intermediários<sup>(28,29)</sup>.

O quadro clínico respiratório da COVID-19 é semelhante ao de uma infecção respiratória e os sintomas podem variar desde um resfriado leve a uma pneumonia viral grave, evoluindo para a síndrome do desconforto respiratório agudo, sendo potencialmente fatal. Os sintomas mais frequentes incluem febre, tosse seca, dispnéia, diarreia, fadiga e mialgia, no entanto, algumas pessoas podem não apresentar sintomatologia<sup>(5)</sup>. Essa doença tem impactado drasticamente na vida de milhões de pessoas, sobrecarregando as instalações médicas e de saúde pública, causando repercussões sociais, econômicas, políticas, culturais e históricas<sup>(30)</sup>.

## 1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da doença deve ser feito precocemente, na tentativa de controlar a disseminação do vírus. Os testes imunológicos e mononucleares são os métodos mais utilizados para o diagnóstico da doença, sendo o último, considerado padrão ouro<sup>(4,31-33)</sup>.

Os testes imunológicos são importantes para o diagnóstico de indivíduos com doença leve a moderada e podem estimar as taxas de transmissibilidade e letalidade. O ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), é um teste imunoenzimático que detecta os anticorpos como imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG), apresentando mais de 95% de especificidade no diagnóstico da COVID-19. A vantagem dessa técnica se dá pela sua praticidade e rapidez, porém a desvantagem é que se faz necessário esperar pelo período conhecido como “janela imunológica”, intervalo de tempo necessário entre a exposição ao vírus e a produção de anticorpos, o que significa que o diagnóstico precoce é dificultado<sup>(34)</sup>.

O método de imunocromatografia, sistema de migração lateral, é um teste amplamente utilizado, porém, puramente qualitativo<sup>(35)</sup>. Esse teste detecta IgM e IgG entre 10 a 30 minutos. O sangue coletado é colocado em contato com a membrana de nutrocelulose, impregnada com todos os reagentes necessários para detectar anticorpos específicos. A medida que o sangue se difunde na fita, reage com os antígenos e dá origem ao imunocomplexo<sup>(36)</sup>.

Os testes moleculares são os mais indicados para o diagnóstico da doença porque detectam os antígenos na amostra testada. Podem ser obtidos através de swabs nasofaríngeos, amostras do trato respiratório inferior (escarro e lavagem brônquica) e swabs orofaríngeos<sup>(37)</sup>. A técnica de RT-PCR (transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase), utiliza a enzima transcriptase reversa, para transformar o RNA do vírus em DNA complementar. Em seguida, esse DNA é amplificado, para que seja possível identificá-lo na amostra<sup>(6,33)</sup>. O teste deve ser realizado na fase aguda da infecção, preferencialmente entre o quarto e quinto dia após o início dos sintomas<sup>(38)</sup>. Os resultados proporcionam dados quantitativos e altamente específicos<sup>(6,33,37)</sup>.

## 1.4 Formas de contágio do SARS-CoV-2

O vírus pode ser transmitido de três maneiras principais: pelo contato direto com uma pessoa infectada ou pelo toque na superfície contaminada, seguido de contatos em mucosas ou superfícies cutâneas com lesões; pela transmissão de gotículas respiratórias, quando próximo a pessoas infectadas; e através da dispersão de partículas de aerossóis pelo trato respiratório (aproximadamente 100 cm de diâmetro de distância), que podem permanecer no ar por um longo período de tempo<sup>(39,40)</sup>.

A maior forma de transmissão acontece por meio de gotículas geradas através da tosse, espirro e respiração próxima a outro indivíduo infectado. Diante desses achados, as autoridades de saúde pública, sugerem o distanciamento social de 1 a 2 metros, com o objetivo de reduzir a taxa de transmissão. Para que haja eficiência do distanciamento social, é necessário que as partículas respiratórias que estão suspensas no ar caiam no solo ou que as concentrações estejam suficientemente baixas a 2 metros para que não ocorra infecção. Isso não ocorre necessariamente de forma uniforme e pode ser influenciado por camadas térmicas e jato inicial de exalações<sup>(39)</sup>. No início da pandemia acreditava-se que a transmissão aérea pelo SARS-CoV-2 era pouco provável, porém, estudos evidenciaram que as microgotículas infectadas podem permanecer suspensas no ar e expor indivíduos além de 2 metros de uma pessoa infectada, enfatizando o potencial risco de propagação aérea da COVID-19<sup>(39-41)</sup>.

A transmissão aérea tem sido atribuída a suspensão de gotículas maiores de 5 µm, sendo o tamanho da partícula o determinante mais importante do comportamento do aerossol. Partículas que são de 5 µm ou menores, podem permanecer no ar sob diversas condições, podendo ser depositadas no trato respiratório inferior, e partículas com tamanho de 6-12 µm, podem ser depositadas nas vias aéreas superiores<sup>(42,43)</sup>. A variabilidade de transmissão também pode estar relacionada a fatores biológicos, como o tamanho no inóculo emitido, a capacidade de sobrevivência do patógeno à dessecação, estresses de aerossolização, fatores relacionados ao meio ambiente (movimento do ar, temperatura, umidade e radiação ultravioleta)<sup>(43)</sup>.

Foram descritos na literatura os principais fatores que aumentam o risco de infecção por SARS-CoV-2, sob algumas circunstâncias: ambientes fechados com ventilação inadequada, onde a concentração dos fluidos respiratórios exalados se acumulam no espaço aéreo; exalação aumentada de fluidos respiratórios e exposição prolongada a essas condições<sup>(44,45)</sup>. Diante do exposto, as evidências científicas continuam recomendando fortemente as medidas eficazes para prevenção da infecção por SARS-CoV-2, como o distanciamento social, uso comunitário de

máscaras bem ajustadas, ambientes com ventilação adequada e evitar aglomerações, além de uma boa higienização das mãos e limpeza do ambiente<sup>(46)</sup>.

## 1.5 Epidemiologia

O surto da pandemia foi deflagrado em Wuhan, capital da província de Hubei, na China, e em uma velocidade devastadora se espalhou para diferentes regiões de Hubei e todas as outras províncias chinesas<sup>(47)</sup>. O momento do surto de COVID-19 antecedeu o período do feriado do Ano Novo Lunar, culturalmente, considerado o feriado mais importante do ano<sup>(10)</sup>.

Em um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, foram coletados dados de 191 pacientes, internados no Hospital Jinyintan e Hospital Pulmonar de Wuhan (Wuhan, China). Dos pacientes internados, 137 tiveram alta hospitalar, 54 morreram no hospital, e 91 pacientes eram portadores de comorbidades como hipertensão, diabetes e doença coronariana. Os fatores de risco potenciais de idade avançada, alto escore SOFA e dímero-d maior que 1 µg/mL, podem ajudar na identificação dos pacientes com mau prognóstico em um estágio inicial<sup>(48)</sup>.

Após análise de dados de 52 pacientes criticamente enfermos, internados em UTI no Hospital Wuhan Jin-tan (Wuhan, China), entre o período de dezembro de 2019 a janeiro de 2020, observou-se uma idade média de 59,7 (DP 13,3) anos, 35 (67%) eram homens, e 21 (40%) tinham doença crônica. Pacientes mais velhos (> 65 anos) com comorbidades e SDRA apresentaram risco aumentado de morte. A maioria dos pacientes apresentaram comprometimento na função de órgãos, incluindo 35 (67%) com SDRA, 15 (29%) com lesão renal aguda, 12 (23%) com lesão cardíaca, 15 (29%) com disfunção hepática, e um (2%) com pneumotórax. 37 (71%) dos pacientes evoluíram para intubação orotraqueal e 7 (13,5%) pacientes apresentaram infecção hospitalar<sup>(49)</sup>.

Em outro estudo que analisou um total de 73.314 registros de casos, sendo que destes, 44.672 (62%) tinham diagnóstico confirmado com base no resultado RT-PCR positivo para COVID-19. A maior parte dos pacientes (87%), tinham entre 30 a 79 anos de idade, cerca de (75%) dos casos foram diagnosticados na província de Hubei. Os casos foram classificados como leve (81%), graves (14%) e críticos (5%). A taxa geral de letalidade foi de 2,3% (1023 mortes entre os 44.672 casos confirmados). Nenhuma morte foi relatada entre os casos leves e graves<sup>(10)</sup>.

A China mostrou-se extremamente eficiente no combate a COVID-19. Com base nos dados epidemiológicos, o governo Chinês observou que as regiões mais desenvolvidas e com maior capacidade de recursos voltados a saúde, apresentaram taxas de mortalidade mais baixas. Com isso, foram disponibilizados recursos de saúde para os locais com maior precariedade da China<sup>(47)</sup>.

No dia 20 de fevereiro de 2020, foi registrado o primeiro caso de infecção pelo SARS-CoV-2, na região norte da Itália. Anteriormente havia sido relatado três casos de COVID-19 na Itália Central, todos com história de viagem para Wuhan<sup>(50)</sup>. Após a descoberta dos primeiros casos, houve extenso rastreamento de contato e testes de contatos próximos, que revelou grande taxa de transmissão contínua em vários municípios na região da Lombardia. Com o aumento exponencial de casos confirmados, no dia 11 de março de 2020, as autoridades locais decretaram *lock-down* nacional<sup>(51)</sup>.

Um estudo epidemiológico revelou que 98% dos casos de COVID-19 na Itália, foram diagnosticados na região da Lombardia. Os indivíduos mais afetados foram do gênero masculino (58%), com idade média de 63 anos. A taxa de mortalidade foi maior entre as pessoas com idade igual ou superior a 80 anos, tendo a maioria relatado ser portador de pelo menos uma comorbidade<sup>(50)</sup>. Dados semelhantes foram observados em outro estudo que avaliou características clínicas, demográficas e mortalidade de 1.591 pacientes infectados com SARS-CoV-2, admitidos em Unidades de Terapia Intensiva na região da Lombardia. A idade média foi de 63 anos, com maior incidência no gênero masculino (82%). A maioria dos pacientes apresentavam pelo menos uma comorbidade (68%), sendo a hipertensão arterial a mais frequente (49%), e a taxa de mortalidade foi maior em pacientes com idade superior a 64 anos<sup>(13)</sup>.

No Brasil, a primeira morte por COVID-19 foi registrada no mês de março de 2020<sup>(52)</sup>. Devido a alta demanda e ao despreparo para tamanha proporção da gravidade que o vírus causou, conseqüentemente houve baixa oferta de leitos, deficiência no quadro de profissionais da saúde, escassez de equipamentos de proteção individual e a falta de medicamentos para o manejo do doente crítico, culminando a altas taxas de mortalidade em várias regiões. Em um estudo de série temporal, que teve como objetivo avaliar o comportamento epidemiológico da mortalidade por COVID-19 no Brasil, destacou o país como sendo o epicentro da doença no ano de 2021, perdendo apenas para os Estados Unidos da América<sup>(53)</sup>. Mesmo após aprovação emergencial e definitiva da vacina contra COVID-19, o Brasil chegou a registrar 4.249 mortes em 24 horas no dia 08 de abril de 2021<sup>(6,53)</sup>.

Um estudo retrospectivo teve como objetivo avaliar as características de 254.288 pacientes com o diagnóstico confirmado de COVID-19, internados em Hospitais do Brasil, e examinaram o impacto da doença nos recursos de saúde e mortalidade intra-hospitalar. A idade média dos pacientes foi de 60 anos, sendo a maioria do gênero masculino (56%). O número de casos aumentaram significativamente ao longo do período, afetando principalmente as regiões Norte, Sudeste e Nordeste, inicialmente, e posteriormente as regiões Centro-Oeste e Sul do país. A mortalidade foi de 38% (87.515 de 232.036 pacientes) em geral, 59% (47.002 de 79.687) entre pacientes internados na UTI, e 80% (36.046 de 45.205) entre os pacientes que foram ventilados mecanicamente. A mortalidade hospitalar foi alta, mesmo em pacientes com idade inferior a 60 anos, e agravados pelas disparidades regionais existentes no sistema de saúde<sup>(54)</sup>.

No Brasil, observou-se um despreparo para atender as necessidades da pandemia. A taxa de mortalidade no Brasil sofreu impacto direto com a falta de planejamento no momento em que o vírus ainda não havia chegado no país e devido a grande deficiência de gestão da saúde pública<sup>(53)</sup>. Com a cultura de aglomerações em massa durante eventos políticos, houve uma redução drástica no isolamento social, observados em todos os estados brasileiros, principalmente nas cidades do interior. Partidos políticos fizeram desses eventos uma ferramenta para omitir o contexto pandêmico e minimizar a gravidade do vírus, além de não incentivarem o uso de máscaras, álcool 70%, medidas de distanciamento social, desrespeitando as recomendações da OMS<sup>(6,53)</sup>.

## 1.6 Processo de Infecção Viral

Diferente de outros parasitas, os vírus possuem estruturas intracelulares e sua replicação depende de uma célula metabolicamente ativa, para dar origem a novas partículas virais. Devido a esse processo replicativo e ao tropismo viral, representado nas diferentes proteínas no envelope viral, os vírus são capazes de infectar todas as formas de vida, até mesmo, outros vírus<sup>(55)</sup>.

Os vírus podem ser formados geneticamente de RNA e DNA, sendo o primeiro capaz de evoluir mais rapidamente devido ao maior índice de erros durante a replicação via RNA polimerase ou transcriptase reversa. Outros fatores determinantes na capacidade de um vírus estabelecer ou não um quadro fisiopatológico, são as

diferentes formas e afinidades de interações vírus-receptor do hospedeiro, além de regularem o mecanismo transmissor entre hospedeiros e espécies distintas, como no caso do SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2<sup>(56)</sup>.

O genoma viral do SARS-CoV-2 consiste em uma fita simples de RNA polaridade positiva, com cerca de 29,9 kb, composto por um número 6 – 11 quadros de leituras abertos (ORF do inglês *open Reading frame*), consideradas as regiões gênicas precursoras de proteínas não estruturais (nps), estruturais (sp), e acessórias<sup>(55)</sup>. O processo de replicação de um  $\beta$ -coronavírus é bastante específico e complexo pelo fato de novos RNA genômicos e subgenômicos serem sintetizados a partir de um mesmo molde. O processo inicia-se através da transcrição e tradução do RNA genômico em uma poliproteína precursora, que é processada em proteínas não estruturais. Em seguida, o RNA genômico serve como um molde por uma replicase viral dependente de RNA (RpRd ou nps 12) para a transcrição completa de uma fita simples RNA negativa que será usada como molde para transcrição de RNA mensageiros subgenômicos, utilizados para codificação de proteínas estruturais virais e transcrição de novos RNA genômicos para formação de novos vírions<sup>(56)</sup>.

Estudos sugerem que o genoma do SARS-CoV-2 possui uma sequência de doze nucleotídeos fundamentais que carregam a chave genética principal que explicam os mecanismos de adesão e penetração viral, onde o domínio S1/S2 da glicoproteína S apresenta uma região de reconhecimento pela proteína furina do hospedeiro (denominada PRRARSV), como um sítio de clivagem por essa protease<sup>(55)</sup>.

### 1.6.1 Adesão, penetração e desnudamento viral

A replicação do SARS-CoV-2 começa a partir da interação da glicoproteína S, localizada no envelope viral com o receptor celular ECA-2 (do inglês *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2), presente na superfície da célula alvo. O receptor ECA-2 trata-se de uma enzima do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) que possui dois domínios ativos. O tropismo do vírus pela célula hospedeira ocorre devido a ligação da glicoproteína S e a ECA-2, propiciando a etapa de adesão do vírus a célula<sup>(57)</sup>.

As glicoproteínas S aceitam variações conformacionais, que podem expor ou esconder seus domínios de ligação com o receptor (RBD), com isso, permitem sua

interação com a ECA-2. A estrutura da glicoproteína S é dividida em quatro regiões: domínio transmembranar; curto domínio citoplasmático; subunidades S1 (domínio N-terminal) – tendo como função se ligar ao receptor celular ECA-2 – e a subunidade S2 (domínio C-terminal) – incluído no mecanismo de penetração viral. A furina e TMPRSS2 (*serina-serina protease transmembranar*) são as proteases presentes na via de fusão membranar. Por outro lado, as catepsinas lisossomais são as proteases que participam do processo de ativação da glicoproteína S na via de penetração endossomal dependente do receptor, que também depende da prévia ativação pela furina para interação com a ECA-2<sup>(58,59)</sup>.

Estudos revelam que a infecção por SARS-CoV-2 pode começar no trato respiratório superior, por exemplo, no epitélio nasal. Para determinar quais vias endocíticas provavelmente operarão as células epiteliais nasais e pneumócitos, é necessário saber o perfil de expressão local para as principais proteínas endocíticas<sup>(60)</sup>.

Após interiorizado no endossomo, o SARS-CoV-2 pode desencadear a infecção de duas formas: 1) por meio da clivagem da glicoproteína S por proteases do endossomo tardio, ativando-a e promovendo na fusão da partícula viral à membrana da vesícula e conseqüentemente ocorre liberação de seus componentes internos no citosol, processo chamado de desnudamento; 2) por meio da total degradação de suas proteínas estruturais pelo endolisossomo, que por conseqüência da alta acidificação endossomal possibilita a ativação de catepsinas lisossomais com ação proteolítica, promovendo a liberação do RNA no citosol. Findado as etapas de adesão e penetração (sendo esta dependente de processos de fusão ou endocitose), acontece a etapa de desnudamento, onde ocorre liberação do material genético (RNA) do vírus no citoplasma da célula hospedeira. O vírus possui capacidade de carregar consigo proteínas virais necessárias para a sua sobrevivência inicial na célula alvo, dando início ao processo de replicação<sup>(61)</sup>.

## 1.7 Fisiopatologia da Doença

Indivíduos com COVID-19 que cursam com infecção oportunista e portadores de comorbidades, como diabetes, pneumopatias, hipertensão, doenças cardiovasculares e renais, além de incidirem os casos mais graves da doença, comprometem a eficácia

da resposta imune inata e adaptativa, dificultando o processo de combate a infecção viral pelo sistema imunológico<sup>(62-64)</sup>.

Logo após o processo de adesão, que é intermediado pela interação entre a glicoproteína S e o receptor ECA-2, acontece a penetração da partícula viral na célula hospedeira, e posteriormente o desnudamento e rápida replicação do vírus, causando modificações no epitélio vascular e alveolar, por meio de intensa apoptose e/ou piroptose de células infectadas. Com isso, ocorre extravasamento de conteúdos celulares contendo proteínas virais que estão presentes no interior das células-alvo e deslocamento de leucócitos do plasma sanguíneo para o interior da matriz pulmonar. Por sua vez, ocorre grande estímulo do sistema imune inato através de moléculas associadas e patógenos padrões (PAMPs) e de células apresentadoras de antígenos virais (APC), provocando uma resposta imunológica primária<sup>(64)</sup>.

A SRAG, causada pela COVID-19, provoca lesão alveolar difusa na fase aguda, com formação de membrana hialina e edema intersticial. Diante disso, ocorre intensa liberação de citocinas inflamatórias ou pró-inflamatórias como dímero-D, IL-6, proteína sérica-C, IL-1 $\beta$ , IL-1R $\alpha$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF básico, GCSF, GMCSF, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGF, TNF- $\alpha$  e VEGFR. Este processo, também conhecido como “tempestade de citocinas” (do inglês *cytokine storm*), ocorre devido a grande estimulação de monócitos/macrófagos e de diferentes subgrupos de células T. Por sua vez, essa resposta causa um importante dano tecidual e celular, pela inflamação pulmonar e sistêmica, além de contribuir para incidência de lesões nos sistemas cardiovascular, hepático, renal e neural<sup>(65,66)</sup>. Durante a fase de organização, ocorre proliferação de fibroblastos dando origem as lesões fibróticas, substituindo gradativamente os componentes celulares por tecidos cicatriciais<sup>(12)</sup>.

### 1.7.1 Manifestações respiratórias

Nos primeiros dias da doença, a mecânica pulmonar pode estar normal, sem aumento da resistência das vias aéreas e sem alterações na ventilação espaço morto. Porém, o incremento do volume corrente no decorrer da doença, ocasionados por esforços respiratórios espontâneos vigorosos, junto com o aumento da pressão intratorácica e associado ao aumento da permeabilidade pulmonar causada pelo processo inflamatório, provocam edema progressivo e lesão pulmonar autoinfligida pelo paciente (P-SILI)<sup>(8,67)</sup>. O esforço espontâneo vigoroso aumenta a pressão

transpulmonar, e conseqüentemente aumenta o volume corrente e causa sobredistensão global. Esses fatores propiciam uma piora do estresse e da tensão pulmonar local de regiões pulmonares dependentes, desviando o gás de outras regiões pulmonares, fenômeno conhecido como *Pendeluft*<sup>(68)</sup>.

A SRAG é diagnosticada quando o indivíduo com infecção por COVID-19 apresenta degradação do quadro respiratório e atende aos critérios de diagnóstico de SDRA de Berlim: (1) tempo de início com aparecimento súbito dentro de uma semana de um insulto clínico; (2) origem do edema com quadro de insuficiência respiratória não claramente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga volêmica; (3) anormalidades radiológicas com opacidades bilaterais presentes na radiografia de tórax ou tomografia computadorizada, não explicadas por derrames, colapso lobar/pulmonar ou nódulos; (4) grau de hipoxemia avaliado através da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O (leve  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 201mmHg e 300mmHg, moderada  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 101mmHg e 200mmHg e grave  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg<sup>(12,69)</sup>.

A lesão pulmonar grave pode resultar em uma resposta imunológica humoral por anticorpos anti-glicoproteína S nos pulmões, devido a alta concentração de quimiocinas MCP-1 e IL-8. Esses mediadores causam um ciclo vicioso, com quimiotaxia de células e conseqüentemente ativação e liberação de mais mediadores inflamatórios. Essas alterações geram uma resposta citotóxica descontrolada, que resultam em graves danos celulares e teciduais<sup>(55)</sup>.

Com o processo evolutivo da doença, ocorre perda maciça de células pulmonares por meio do processo de lise celular. Tal processo, gera extravasamento do conteúdo intracelular, fazendo com que os espaços alveolares fiquem repletos de exsudato proteico, causando edema pulmonar e formação de tecido fibrótico. Esses fatores resultam na redução da capacidade alveolar de realizar trocas gasosas e conseqüentemente diminuem a saturação de oxigênio e promovem dispneia<sup>(55,65)</sup>. Os pacientes podem apresentar variações nos graus de infiltração pulmonar, danos vasculares que resultam na formação de trombos, complacência do sistema respiratório e potencial de recrutabilidade distintos<sup>(70)</sup>.

## 1.7.2 Manifestações cardiovasculares

O SARS-CoV-2 possui grande potencial para causar lesões cardiovasculares diretas e indiretas, incluindo lesão miocárdica, cardiomiopatia, síndromes coronárias

agudas, cor pulmonale agudo, arritmias, choque cardiogênico, além de complicações trombóticas. A lesão miocárdica apresenta-se com elevação dos níveis de troponina, e são relatadas em diversos pacientes com COVID-19, sendo considerado um fator que dificulta o tratamento e aumenta a complexidade do caso produzindo piores desfechos<sup>(71)</sup>. Outros biomarcadores como trombinas e peptídeo natriurético cerebral, podem estar elevados em pacientes graves com a COVID-19. As alterações cardiovasculares provocadas pelo desequilíbrio do sistema renina-angiotensina e pela resposta citotóxica e inflamatória da infecção pelo SARS-CoV-2, desencadeiam hipertensão sistêmica, arritmias, aumento de síndromes coronarianas agudas e formação de microtrombos, sendo este último, causado pelo estado de hipercoagulabilidade local ou sistêmica, bloqueando a passagem do fluxo sanguíneo para as unidades alveolares oxigenadas, impedindo a hematose adequada<sup>(72)</sup>.

Estudos sugerem que a fisiopatologia das manifestações cardiovasculares são multifatoriais. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), possui alta expressão no tecido pulmonar e cardiovascular, incluindo miócitos cardíacos, fibroblastos, células endoteliais e do músculo liso<sup>(73)</sup>. A ECA2 é considerada como um receptor funcional para coronavírus. Essa enzima está mais evidente em pacientes portadores de doenças crônicas como hipertensão, diabetes e outras doenças cardiovasculares, o que faz com que os indivíduos portadores dessas patologias estejam mais suscetíveis a infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, os níveis de ECA2 estão aumentados devido ao uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Pacientes que fazem o uso de anti-hipertensivo inibidor de ECA ou bloqueador do receptor da angiotensina, podem apresentar uma maior expressão nos níveis de ECA2 devido a um mecanismo compensatório<sup>(74)</sup>.

### **1.7.3 Manifestações renais**

Para que ocorra a homeostase líquida do organismo, é necessário que o sistema cardiovascular e renal mantenham íntima comunicação para controlarem o volume do líquido extracelular. O comprometimento cardiovascular e a desordem de angiotensina 2, são os principais fatores agravantes para sobrecarga renal, na busca de reduzir a pressão periférica. Porém, devido aos efeitos da angiotensina 2, esse mecanismo compensatório fica inibido e ocorre retenção de sódio e água, impactando de forma negativa na função cardiovascular e aumentando a filtração glomerular renal. A

angiotensina 2 pode causar graves alterações teciduais no sistema renal como processos inflamatórios que irão comprometer o processo de filtração, visto que a permeabilidade celular estará alterada<sup>(55)</sup>.

A lesão renal aguda (LRA) tem sido bastante descrita nos pacientes mais graves, sendo uma das complicações extrapulmonares mais frequentes, bem como a lesão cardíaca e hepática, e estão diretamente relacionadas a maior taxa de mortalidade<sup>(75)</sup>. Autores sugerem que a LRA tem maior associação com a inflamação sistêmica, disfunção endotelial e ativação do complemento, do que devido ao efeito citopático viral direto por meio do tropismo da ECA2<sup>(76)</sup>. Por consequência da sobrecarga e os altos níveis de substâncias tóxicas acumulados no organismo, alguns pacientes necessitam da implementação de hemodiálises com objetivo de evitar cronificação das complicações que podem levar ao óbito<sup>(75)</sup>.

#### **1.7.4 Manifestações neurais**

Semelhante ao SARS-CoV e o MERS-CoV, o indivíduo portador da COVID-19, pode apresentar múltiplas manifestações neurológicas. Alguns estudos sugerem a possibilidade de invasão direta do vírus ao parênquima cerebral. O SARS-CoV-2 também pode invadir o sistema nervoso central através da mucosa nasal, lâmina cribosa e bulbo olfatório, por meio do transporte axonal retrógrado e através do sistema nervoso entérico, responsável pelo peristaltismo intestinal<sup>(77)</sup>.

O trato respiratório possui maior expressão da ECA2 presente nas células epiteliais nasais, e esse fator desencadeia sintomas clínicos como a disgeusia e anosmia. As manifestações neurais mais frequentes são cefaleia, vertigem e mialgia. Essas alterações podem estar ou não associadas a quadros de isquemia, sangramento e convulsões, refletindo a cascata pró-inflamatória e pró-trombótica devido a tempestade de citocinas, promovendo complicações cardiovasculares e respiratórias, afetando a vasculatura cerebral e modificando a barreira hematoencefálica, especialmente no cenário tóxico-metabólico, diminuindo a disponibilidade de oxigênio e conseqüentemente aumentando a pressão sanguínea<sup>(78,79)</sup>.

### 1.7.5 Hipoxemia silenciosa

A principal causa de hipoxemia na fase inicial da infecção por SARS-CoV-2 está relacionado a incompatibilidade ventilação/perfusão (V/Q), resultando no aumento acentuado do gradiente de pressão alvéolo-arterial de oxigênio P (A-a). A infecção provoca edema pulmonar, caracterizado pela presença de opacidades em vidro fosco e consolidação na imagem de tórax, redução do surfactante, colapso alveolar, fração substancial do débito cardíaco com perfusão no tecido pulmonar não aerado, desencadeando o *shunt* intrapulmonar<sup>(8)</sup>. A hipoxemia também pode ser justificada pela desregulação da resposta a vasoconstrição hipóxica pulmonar e a difusão pulmonar pode estar prejudicada devido a formação de microtrombos intravasculares<sup>(9)</sup>.

Os pacientes com COVID-19 frequentemente desenvolvem insuficiência respiratória e podem cursar com “hipoxemia silenciosa”, caracterizado pelo diminuição dos níveis de oxigênio sem a presença de dispneia. Alguns autores defendem a hipótese de danos aos receptores vagais nos pulmões e alterações na função dos meconorreceptores presentes nos músculos respiratórios para o córtex sensório-motor, o que pode justificar a ausência da sensação de dispneia<sup>(77)</sup>. A avaliação da oximetria de pulso deve ser feita de forma cautelosa, pois o paciente pode apresentar-se hipocápnico, fazendo com que a curva de dissociação da oxiemoglobina seja deslocada para esquerda. Sintomas como taquipneia e hiperpneia, podem ser considerados o aviso clínico mais relevante para identificar insuficiência respiratória iminente em pacientes com COVID-19<sup>(9)</sup>.

## 1.8 Ventilação mecânica invasiva

A SDRA é uma síndrome heterogênea, que provoca alterações clinicamente relevantes para a ventilação mecânica e os pacientes podem responder de formas distintas aos níveis de PEEP e ao gerenciamento de fluídos. De modo geral, tem sido proposto a ventilação mecânica protetora com o objetivo de reduzir a progressão para SDRA e promover melhores desfechos clínicos<sup>(80)</sup>. Diferentes estratégias ventilatórias tem sido propostas para os pacientes que evoluem para o quadro de SDRA. Estudos apoiam-se em ventilar mecanicamente o doente crítico limitando os volumes correntes e as pressões de platô nas vias aéreas<sup>(81)</sup>. Outras estratégias como limitar a *driving*

*pressure (DP)* e o *mechanical power (MP)*, tem sido utilizado no manejo ventilatório para otimizar os riscos de lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI) e promover melhores desfechos<sup>(22,23,82)</sup>.

A ventilação mecânica protetora baseia-se no uso de baixos volumes correntes, limitação da *DP* em até 15 cmH<sub>2</sub>O, pressão de platô até 30 cmH<sub>2</sub>O e PEEP titulada com base na melhor complacência do sistema respiratório, melhor oxigenação e estabilidade hemodinâmica<sup>(83)</sup>. Os protocolos de titulação da PEEP baseados na (tabela PEEP/FiO<sub>2</sub>), são amplamente questionáveis, pois pulmões que apresentam alta complacência do sistema respiratório podem resultar em hiperinsuflação, com impacto negativo na função hemodinâmica, sem vantagens em termos de recrutamento alveolar e oxigenação<sup>(84)</sup>. A melhor oxigenação nem sempre estará relacionada com a melhor mecânica pulmonar<sup>(85,86)</sup>.

Diversos autores defendem o uso de baixos volumes correntes (até 6 mL/Kg do peso predito), com objetivo de diminuir o alto risco de VILI com o uso de volumes correntes maiores. Nos pacientes que apresentam hipercapnia, é necessário primeiramente avaliar as causas tratáveis desse distúrbio. Além disso, deve ser levado em consideração a hipercapnia permissiva, com o uso de volumes correntes mais baixos e conseqüentemente mitigar as chances de VILI<sup>(80)</sup>.

Para que seja otimizado os riscos de deterioração progressiva da função pulmonar, é necessário o manejo adequado da sonda e/ou bloqueio neuromuscular, visto que a doença cursa com exacerbação do impulso respiratório e esforços inspiratórios excessivos promovem maior lesão pulmonar<sup>(87)</sup>. Se o paciente com alta complacência do sistema respiratório sofre aumento do edema pulmonar, seja pela própria evolução da doença ou por P-SILI, o parênquima pulmonar fica menor, sendo caracterizado como “*baby lung*”, e logo ocorre aumento progressiva da elastância. Com a evolução da doença, ocorre piora da lesão nos espaços aéreos, com aumento das tensões nos vasos que o perfundem, estimulando o processo inflamatório, causando sobrecarga ventricular direita e disfunção orgânica sistêmica<sup>(87,88)</sup>.

## 1.9 Justificativas

Preditores de piores desfechos coletados na admissão do paciente em ventilação mecânica invasiva podem fornecer informações úteis para suporte a decisões clínicas e de saúde pública. Entretanto, estes preditores de piores desfechos

em pacientes ventilados mecanicamente ainda permanecem incertos, o que justifica a realização de estudos longitudinais para evidenciar melhor tais fenômenos.

### **1.9.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação**

A pandemia de COVID-19 revolucionou a saúde no mundo e trouxe à tona as fragilidades dos sistemas de controle de doenças transmissíveis assim como evidenciou grande heterogeneidade nas práticas assistenciais em pacientes criticamente enfermos. Esta catástrofe de proporções inéditas produziu uma curva de aprendizado entre 2020 e 2021, fazendo com que uma enxurrada de novos conhecimentos fosse desenvolvido e fortalecido, melhorando a prática clínica e assim produziram desfechos progressivamente melhores com o passar da pandemia. Diversos estudos hipotetizaram estratégias farmacológicas para o manuseio das formas graves de COVID-19 e com exceção dos corticoesteróides, como a dexametasona, por exemplo, pouco ou nenhum resultado foi obtido com outras classes farmacológicas. Assim, o manuseio das formas graves da COVID-19 depende de estratégias ventilatórias protetoras e de linhas de cuidado iniciadas desde a fase de admissão hospitalar que fossem capazes de evitar agravos e fornecer o suporte necessário para que o próprio curso da doença reestabeleça clinicamente o paciente. Neste cenário, as vacinas surgem como forte aliado a proteção das formas graves, melhorando significativamente os resultados clínicos inicialmente divulgados da coorte de Wuhan, da coorte da Lombardia e da Coorte de Nova York publicados no início de 2020. Com um número de sobreviventes progressivamente maior, outra lacuna é exposta e se relaciona às estratégias de reabilitação de pacientes com síndrome pós – terapia intensiva e síndrome pós – COVID.

Assim, os resultados que obtivemos neste projeto podem contribuir para o melhor entendimento de fatores relacionados ao prognóstico de pacientes graves com COVID-19, e assim contribuir na construção do conhecimento translacionado à prática clínica, inclusive em condições similares de outras epidemiais virais e mesmo no manuseio da síndrome do desconforto respiratório agudo produzida por outras causas.

## **1.9.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde**

O projeto mapeou indicadores clínicos e ventilatórios e suas relações com o prognóstico das formas graves da COVID-19, atendendo ao preconizado pelo eixo 4 das prioridades do ministério da saúde que versa sobre o desenvolvimento e inovação em saúde, em especial aos itens 4.2 e 4.7 que propõe como destaque as parcerias público-privadas, a prospecção tecnológica e a inteligência competitiva, além do mapeamento, desenvolvimento e validação de ferramentas de integração dos dados e dos sistemas de informação que subsidiam a utilização dos recursos públicos destinados às tecnologias de saúde, respectivamente.

## **1.9.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável**

O Objetivo 3 da agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável, traz em seu eixo 3 a Saúde e o bem estar e fomenta a garantia de acesso à saúde de qualidade e estratégias de promoção e proteção de agravos em saúde em todas as idade. Neste eixo um dos objetivos prevê a eliminação até 2030, das epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, e combater a hepatite, doenças transmitidas pela água, e outras doenças transmissíveis, no qual está incluído o controle de pandemias e suas consequências aos sistema de saúde no mundo.

Para que este objetivo seja cumprido, um conhecimento pormenorizado dos fatores associados a mortalidade, por exemplo, nas formas graves da COVID-19 são imprescindíveis e reforça a importância dos estudos longitudinais com esta finalidade, objeto inclusive deste projeto.

## **1.10 Objetivos**

### **1.10.1 Primário/Geral**

Avaliar os desfechos clínicos associados a ventilação mecânica invasiva em pacientes com SARS por COVID-19, estabelecendo preditores de desfechos a partir

de características inicialmente apresentadas no momento da admissão à ventilação mecânica.

### **1.11.2 Secundários/Específicos**

1. Estratificar os pacientes de acordo com as características mecânicas do sistema respiratório imediatamente após o início da ventilação mecânica, agrupando-os para estabelecimento de indicação prognóstica para sobrevida nesta população;
2. Identificar os fatores relacionados a sobrevida na UTI e seus respectivos pontos críticos, se houver, para risco ou proteção nesta população.

## **1.11 Hipóteses**

A hipótese alternativa pressupõe variáveis ventilatórias distintas e desfechos diferentes entre os pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente, assim como a sua gravidade no momento da intubação orotraqueal determinam a sobrevida, a taxa de mortalidade nesta população e o tempo de internação na UTI.

## Capítulo 2 Participantes e Métodos

---

### 2.1 Aspectos éticos

Esse estudo observacional foi submetido e aprovado no Comitê de Ética da UNISUAM, vinculado e credenciado junto ao CONEP sob número CAAE 53152221.3.0000.5235, em consonância com a resolução 466/2012, e os dados foram coletados após aprovação do mesmo. O parecer consubstanciado do CEP está nos anexos deste estudo.

Como descrito na Plataforma Brasil em domínio Público, o estudo apresenta riscos mínimos, uma vez que os dados foram extraídos de prontuários, sem qualquer intervenção distinta das rotinas do serviço. Ainda assim, como envolve dados pessoais e sensíveis, estes podem representar riscos conforme exposto abaixo.

**Riscos e Benefícios:** Os riscos envolvidos em um estudo observacional podem envolver a divulgação de dados confidenciais, invasão de privacidade, o acesso por terceiros as informações pessoais e conseqüentemente a possibilidade de estigmatização e prejuízos sociais e morais. Porém, todo o processamento dos dados foi feito sem identificadores pessoais, e o mesmo ocorreu com a distribuição das bases de dados. Os números de identificação nas bases distribuídas aos pesquisadores foram diferentes daqueles utilizados na coleta de dados. Somente os pesquisadores possuem acesso as informações obtidas em confiança. Não é permitido o acesso, em qualquer hipótese, pelos empregadores ou superiores hierárquicos, e as informações foram usadas exclusivamente para fins de pesquisa científica sem identificação nominal. Os benefícios do estudo incluem uma maior e melhor compreensão dos dados coletados, possibilitando uma análise criteriosa das condutas adotadas e os desfechos encontrados. Os achados podem contribuir na tomada de decisões relacionadas ao manejo ventilatório, podendo impactar no melhor entendimento da patologia e conseqüentemente minimizar os riscos de morbidade e mortalidade decorrentes da COVID-19.

### 2.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva, multicêntrica envolvendo 4 hospitais: dois públicos e dois privados.

### **2.2.1 Local de realização do estudo**

Este estudo foi realizado em unidades de Terapia Intensiva Adulto, localizadas nos estados do Tocantins (TO) e Rio de Janeiro (RJ):

1- Hospital Oswaldo Cruz – Americas Health (Palmas – TO)

2- Hospital da Unimed – (Palmas – TO)

3- Hospital Universitário Gafree-Guinle – (UNIRIO – RJ)

4- Hospital Central da Polícia Militar do Rio de Janeiro

Pesquisador responsável – João Paulo Arruda de Oliveira<sup>1,2</sup>

Pesquisador Orientador – Luis Felipe da Fonseca Reis<sup>3,4</sup>

## **2.3 Amostra**

Pacientes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos, que tiveram o diagnóstico laboratorial confirmado para COVID-19 e que foram submetidos ao uso de ventilação mecânica invasiva no decorrer da internação.

### **2.3.1 Local de recrutamento do estudo**

Os participantes do estudo foram recrutados em duas Unidades de Terapia Intensiva privadas, no estado do Tocantins e duas Unidades de Terapia Intensiva públicas, no Estado do Rio de Janeiro.

### **2.3.2 Critérios de inclusão**

1. Ter idade maior ou igual a 18 anos;
2. Com diagnóstico laboratorial de COVID-19;
3. Pacientes que evoluíram para insuficiência respiratória e foram intubados (IOT) e ventilados mecanicamente nas Unidades de Terapia Intensiva participantes do estudo.

### 2.3.3 Critérios de exclusão

1. Pacientes que tenham sido transferidos já em ventilação mecânica de outras Unidades Hospitalares;
2. Pacientes que tenham sido IOT em enfermarias ou unidades de internação;
3. Pacientes com dados incompletos relacionados aos parâmetros ventilatórios e /ou dados clínicos iniciais;
4. Pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva e que foram IOT por outras causas, mesmo que depois tenham evoluído para co-infecção pelo SARS-CoV2.

## 2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

### 2.4.1 Avaliação clínica

Todos os dados foram coletados por uma planilha automática desenvolvida pelos autores. Foram considerados os dados obtidos imediatamente após a IOT e estabilização clínica pós – IOT. Esta coleta foi realizada por extração de dados da planilha citada anteriormente. As variáveis de ventilação mecânica invasiva como: modo ventilatório, volume corrente, tempo inspiratório, fluxo inspiratório, PEEP ideal (após titulação decremental), fração inspirada de oxigênio, pressão de pico, pressão platô e pressão média da vias aéreas; os dados de mecânica ventilatória (complacência estática, elastância, pressão de distensão, pressão resistiva, *mechanical power*), dados da gasometria arterial (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, lactato, SaO<sub>2</sub> e as medidas derivativas de oxigenação como PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Diferença alvéolo-arterial de oxigênio [(D(A-a)O<sub>2</sub>], Conteúdo arterial de oxigênio [CaO<sub>2</sub>]); exames laboratoriais (hemácias, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, bilirrubinas totais e creatinina); a avaliação dos níveis de agitação e sedação pela escala de agitação e sedação de *Richmond* (RASS); o estado neurológico avaliado através da escala de coma de *Glasgow*; a avaliação da função hemodinâmica (pressão arterial média e uso de drogas vasoativas); a quantificação do débito urinário; uso de bloqueadores neuromusculares; assim como os escores de gravidade clínica avaliados pela *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), foram coletados

imediatamente após a IOT e diariamente, a partir do prontuário eletrônico de cada participante. Os pacientes foram acompanhados desde o momento da admissão até a alta da UTI ou óbito.

## **2.5 Desfechos**

### **2.5.1 Desfecho primário**

Os desfechos primários do estudo são as análises de sobrevida e a morbimortalidade hospitalar dos pacientes com SRAG por evolução da COVID-19 ventilados mecanicamente.

### **2.5.2 Desfecho secundário**

Os desfechos secundários baseiam-se no mapeamento dos fatores associados a morbimortalidade hospitalar, correlacionando as variáveis clínicas, ventilatórias, mecânicas e os escores prognósticos utilizados em UTI em outras populações com os desfechos de morbimortalidade nesta população.

## **2.6 Análise dos dados**

### **2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)**

Como característico em estudos de coorte, todos os pacientes com critérios de inclusão e sem critérios de exclusão fizeram parte da amostra. Todas as análises estatísticas foram associados ao tamanho do efeito e poder estatístico diante da amostra de pacientes desta coorte multicêntrica.

### **2.6.2 Variáveis de controle**

Refere-se a um estudo de coorte multicêntrica não-concorrente (retrospectiva) e as variáveis de controle foram as características clínicas, ventilatórias e mecânicas, dos pacientes com SRAG por evolução da COVID-19, imediatamente após a IOT.

### **2.6.3 Variáveis de exposição**

As variáveis de exposição foram as derivadas da assistência ventilatória destes pacientes.

### **2.6.4 Variáveis de confusão**

O conceito de que fatores outros que não a exposição de interesse (assistência ventilatória em pacientes com a mesma condição de base, mas com características iniciais mecânicas distintas, por exemplo), podem influenciar os resultados do estudo e é chamado de fator de confusão ou de confundimento. Assim, variáveis clínicas de tratamento, por exemplo, terapias de resgate substitutivas como diálise, ECMO, podem representar fatores de confusão. Além disso, existem outros limitadores e confundidores para estudos não concorrentes que são: viés de informação e a inabilidade para controlar variáveis de confusão (falta de informação).

### **2.6.5 Plano de análise estatística**

A partir das variáveis de controle e de exposição e os desfechos específicos para o estudo, foram utilizados os métodos mais acurados possíveis para medir essas características, disponibilizados para todos os participantes. Considerações importantes na medição dos dados do estudo são a validade das medições, o tempo entre as medições e a disponibilidade de medidas uniformes para a população em estudo.

#### **Validade das medições**

A validade de uma medição refere-se a quão perto os dados medidos representam os dados verdadeiros. Assim, utilizamos uma planilha automatizada que já realiza os cálculos automaticamente, minimizando eventuais erros matemáticos e

de coleta. Todas as medidas de mecânica, clínicas e dos escores prognósticos são balizadas pela literatura e os métodos de aferição padronizados.

### Tempo entre as medições

Todas medições da exposição (todas as medidas foram obtidas imediatamente após a IOT em um intervalo inferior a 60 min) e do desfecho (28 dias e 60 dias de seguimento) foram padronizadas para as análises de desfecho.

Como o desfecho mortalidade é influenciado por diversos fatores clínicos e até mesmo assistenciais, há preocupação de que toda exposição pode mudar os desfechos do estudo. Entretanto, em se tratando de uma coorte retrospectiva, este eventual erro ou confundidor esteve igualmente presente e concorrente em todos os participantes, minimizando eventos específicos ou confundimento direcionado. Há outros exemplos em que a associação de interesse é a relação entre a exposição a longo prazo (ventilação mecânica prolongada) e a doença. Por exemplo, o suporte ventilatório prolongado, o uso demorado de sedoanalgia podem causar danos e afetar os desfechos. Entretanto, olhando retrospectivamente todos os pacientes da amostra estariam sujeitos igualmente a esta chance no momento da IOT.

A partir desta coleta foram realizadas análises descritivas e as variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio-padrão (DP) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Os grupos foram comparados por meio do teste One-Way ANOVA, conforme apropriado, segundo o teste de Shapiro Wilk. As variáveis categóricas foram expressas em medidas percentuais e foram comparadas com o teste de Qui-quadrado.

Neste estudo, os pacientes foram separados em três coortes de comparação, baseadas em suas características mecânicas do sistema respiratório e em duas coortes de comparação baseados no ano de admissão das Unidades de Terapia Intensiva.

Independente disso foram calculadas a incidência do desfecho (morte, por exemplo) em cada grupo, ou como proporção de incidência ou como taxa de incidência. Isso foi feito levando-se em conta o tempo em que cada participante foi seguido no estudo, dando como resultado para cada indivíduo um valor de pessoa-tempo<sup>(89)</sup>. O tempo de seguimento no denominador da taxa de incidência foi de 28 dias e 60 dias, tendo sido determinado as taxas da doença por tempo por meio de

intervalos definidos e padronizados, eliminando um problema em potencial que se refere a seguimentos em tempos distintos.

Assim que a incidência foi determinada, as mesmas foram comparadas entre diferentes quartis do SOFA no momento da intubação, comparadas as incidências e tempos até o desfecho de interesse entre os anos de 2020 e 2021 e comparadas as incidências e tempos até a ocorrência do evento entre os diferentes perfis mecânicos, utilizando como coorte de referência grupo com características mecânicas mais prevalente, por exemplo. Estas comparações determinaram o risco relativo, definindo como a incidência de um evento (proporção ou taxa), dividida pela incidência na coorte de referência. A medida da estimativa do risco relativo denomina-se *odds ratio*. A dimensão do efeito entre os subgrupos em uma análise de sobrevivência é estimada pela razão de riscos, conhecida como *hazard ratio* (HR), que pode ser interpretada como o risco relativo da ocorrência do evento em função do tempo. Outra medida utilizada foi o risco atribuível, calculado através da incidência na coorte de referência menos a incidência nos outros grupos. Esta medida na verdade é o quanto de risco adicional ou extra se deve a exposição ou condição clínica no momento do início da exposição.

A análise de sobrevivência foi feita utilizando os estimadores de Kaplan-Meier e para as análises comparativas utilizamos o teste de log-rank. O teste de log-rank compara as estimativas das funções de *hazard* (ou de risco) dos dois grupos em cada tempo de evento observado. De modo que a hipótese nula do teste é de que as funções de *hazard* dos dois grupos comparados é igual:

$$H_0 = H_1(t) = H_2(t)$$

$$H_1 = H_1(t) \neq H_2(t)$$

No caso do estimador de Kaplan-Meier, estar “sob risco” significa que aquele indivíduo observado ainda não morreu nem sofreu censura.

Para melhor compreensão detalharemos aqui as etapas que foram necessárias para construção desta análise de sobrevida:

- **Evento (ou falha):** o evento é a ocorrência de interesse da análise (e essa ocorrência pode ser tanto positiva, estar vivo em 28 dias ou em 60 dias, quanto negativa, como morto em 28 dias ou em 60 dias).
- **Tempo:** o intervalo desde o início do período de observação até a ocorrência do evento (ou censura). O tempo utilizado para seguimento foi de 28 dias e 60 dias conforme descrito anteriormente.
- **Censura/ Dados censurados:** O termo técnico para esses casos em que se perde o acompanhamento ou a morte não ocorreu, não ocorre até o final do seguimento do estudo (60 dias), é do que denominamos de *dados censurados*. Existem diferentes formas para que isso aconteça, mas esses dois tipos são os mais comuns. No nosso projeto, considerou-se a perda de seguimento, ou pacientes que estavam vivos ao final dos 60 dias do estudo.
- **Função de sobrevivência:** denotada por  $S(t)$ , essa é a função que nos diz a probabilidade de ocorrência do evento depois de o tempo  $t$ . No nosso caso  $S(t=60 \text{ dias})$  nos deu a probabilidade de um paciente com SRAG por COVID-19 morrer após 60 dias de ventilação mecânica.

Para avaliar se houve um ou mais fatores prognósticos, foi feita uma regressão logística multivariada para determinação do risco de desfecho (exponencial de beta) e qual ou quais variáveis de controle se associaram ao desfecho (mortalidade e tempo até o desfecho) e se houve um ponto de corte onde a partir dele o risco aumentou ou diminuiu. De modo simplificado, podemos dizer que a regressão logística nos ajuda a modelar a ocorrência (ou não-ocorrência) de um evento (0 ou 1), ou seja, se trata de uma modelagem 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 concebeu o mesmo.

A análise estatística foi realizada pelo software Jamovi® (<https://www.jamovi.org/>) e considerado como estatisticamente significativo os testes de hipótese com diferenças com  $p < 0.05$ .

## 2.6.6 Disponibilidade e acesso aos dados

Todos os dados do projeto estão disponíveis como material suplementar das produções advindas do projeto, assim como a planilha automatizada utilizada para coleta dos dados do estudo.

## Capítulo 3 Produção Intelectual

### 3.1 Artigo #1

#### 3.1.1 Metadados do artigo #1

<b>Journal:</b>	Revista Brasileira de Terapia Intensiva
<b>Two-year Impact Factor (YEAR)<sup>1</sup>:</b>	1.119
<b>Classificação Qualis (ANO)<sup>2</sup>:</b>	A4
<b>Submetido em:</b>	01/06/2022

#### 3.1.2 Contribuição dos autores do artigo #1<sup>3</sup>

Iniciais dos autores, em ordem:	JPAO	ACTC	AJL	ASF	LFFR
Concepção	X	X	X	X	X
Métodos	X		X	X	X
Programação	X			X	X
Validação	X	X	X	X	X
Análise formal	X	X	X	X	X
Investigação	X	X			X
Recursos					
Manejo dos dados				X	X
Redação do rascunho	X	X	X	X	X
Revisão e edição	X	X	X	X	X
Visualização	X	X	X	X	X
Supervisão			X	X	X
Administração do projeto	X				X
Obtenção de financiamento					

#### Contributor Roles Taxonomy (CRediT)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Disponível para consulta em: [www.scimagojr.com](http://www.scimagojr.com)

<sup>2</sup> Disponível para consulta em: [www.sucupira.capes.gov.br](http://www.sucupira.capes.gov.br)

<sup>3</sup> Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

<sup>4</sup> Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>



FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES VENTILADOS MECANICAMENTE COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR EVOLUÇÃO DA COVID-19 EM UMA COORTE MULTICÊNTRICA RETROSPECTIVA

Journal:	Revista Brasileira de Terapia Intensiva
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Keyword:	SRAG, mechanical ventilation, COVID-19, Mortalidade

SCHOLARONE™  
Manuscripts

## **FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES VENTILADOS MECANICAMENTE COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR EVOLUÇÃO DA COVID-19 EM UMA COORTE MULTICÊNTRICA RETROSPECTIVA**

João Paulo Arruda de Oliveira<sup>1,2</sup>, Andréia Cristina Travassos Costa<sup>1,2</sup>, Agnaldo José Lopes<sup>5,6</sup>, Arthur de Sá Ferreira<sup>5</sup>, Luis Felipe da Fonseca Reis<sup>3,4,6</sup>

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Oswaldo Cruz – Tocantins (TO), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital da Unimed – Tocantins (TO), Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Central da Polícia Militar – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Universitário Gafree-Guinle – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Professor adjunto de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas – UERJ, Brasil.
6. Professor adjunto do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da UNISUAM, Brasil.

**Conflitos de interesse:** nenhum.

### **Autor correspondente:**

Luis Felipe da Fonseca Reis

Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

Av. Paris, 84 – Bonsucesso

CEP: 21041-020 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

E-mail: [luisfelipefreis@gmail.com](mailto:luisfelipefreis@gmail.com)

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar os fatores associados a mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por evolução da COVID-19. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva, multicêntrica, que incluiu 425 pacientes adultos, ventilados mecanicamente com COVID-19, internados em 4 Unidades de Terapia Intensiva. Usando abstração de registros médicos padronizados, foram coletados os dados clínicos que compõe a avaliação sequencial de falência orgânica (SOFA), dados laboratoriais e as características mecânicas do sistema respiratório coletadas 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 (hazard ratios, HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). **Resultados:** O IMC (HR 1.17 [IC95% 1.11-1.20,  $p < 0,001$ ]), SOFA (HR 1.39 [IC95% 1.31-1.49,  $p < 0,001$ ]), *driving pressure* (DP)(HR 1.24[1.21-1.29,  $p < 0,001$ ]), a complacência do sistema respiratório (Csr) (HR 0.92 [0.90-0.93,  $p < 0,001$ ]) e a  $PaO_2/FiO_2$  (HR 0.94 [IC95% 0.91-0.98),  $p < 0,001$ ]) são os maiores fatores independentes associados a mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente com SRAG por COVID-19. A análise comparativa das curvas de sobrevivência demonstra que pacientes com  $Csr < 30$  ml/cmH<sub>2</sub>O, maior score de SOFA (SOFA  $> 5$ ) e maior DP(DP  $> 14$  cmH<sub>2</sub>O) apresentam maior probabilidade de morte em 28 dias e 60 dias. **Conclusão:** Pacientes obesos, com disfunção multiorgânica e com piores características mecânicas do sistema respiratório imediatamente após o início da assistência ventilatória invasiva, apresentam piores desfechos no segmento, sendo fatores de risco independentes para mortalidade nessa população. **Descritores:** síndrome do desconforto respiratória aguda; COVID-19; ventilação mecânica, mecânica respiratória; mortalidade.

## INTRODUÇÃO

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

Os indivíduos do gênero masculino, com idade superior a 60 anos, com comorbidades, possuem maiores chances de mortalidade na UTI<sup>(4)</sup>. Entre os pacientes hospitalizados, 40% evoluem para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), com necessidade de ventilação mecânica invasiva<sup>(5)</sup>. A SDRA por COVID-19 apresenta algumas características atípicas quando comparada a SDRA convencional. Possui uma fisiopatologia complexa que envolve variações nos graus de infiltração pulmonar, lesão trombótica e uma mecânica respiratória heterogênea<sup>(6)</sup>.

Estudos sugerem que seja estabelecido a ventilação protetora, individualizada, com menores volumes correntes ( $V_t$ ) de 6 mL/kg do peso predito, pressões de distensão ou *driving pressure* (DP) < 15 cmH<sub>2</sub>O (idealmente < 13 cmH<sub>2</sub>O), pressão platô <30 cmH<sub>2</sub>O, pressão positiva expiratória final (PEEP) titulada de acordo com a melhor mecânica do sistema respiratório, menor repercussão hemodinâmica e melhor oxigenação<sup>(7-11)</sup>. Devido a heterogenicidade da doença, é necessário que as estratégias ventilatórias sejam individualizadas com o objetivo de obter melhores desfechos, e consequentemente, minimizar os riscos de lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI)<sup>(1,12-14)</sup>.

Preditores de piores desfechos coletados na admissão do paciente em ventilação mecânica invasiva podem fornecer informações úteis para suporte a decisões clínicas e de saúde pública. Entretanto, estes preditores de piores desfechos em pacientes ventilados mecanicamente ainda permanecem incertos.

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

## MÉTODOS

Foi conduzido um estudo observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva, multicêntrica realizado em 4 Unidades de Terapia Intensiva Adultos em dois estados brasileiros. Fizeram parte deste estudo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico laboratorial de COVID-19, intubados exclusivamente nas UTIs participantes e admitidos em ventilação mecânica invasiva e que apresentavam critérios clínicos de SDRA seguindo os critérios de Berlim: presença de infiltrados pulmonares bilaterais de origem não-cardíaca, confirmados por TC de tórax, caracterizados hipoxemia refratária com relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  medidos em uso de pressão positiva mínima de  $5\text{cmH}_2\text{O}$  e após titulação inicial da PEEP e ajuste de  $\text{FiO}_2$  mínima para manter uma saturação arterial entre 92 e 96% e uma  $\text{PaO}_2 > 65$  mmHg.

Foram incluídos e analisados no seguimento 425 pacientes, tendo sido excluídos àqueles admitidos em outras unidades hospitalares não participantes do estudo, pacientes que evoluíram para intubação orotraqueal (IOT) em enfermarias ou unidades de internação, pacientes que foram intubados por outras causas, mesmo que depois tenham evoluído para co-infecção pelo SARS-CoV2, pacientes sem critérios clínicos de SDRA e pacientes 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 definidos pela declaração de Helsinque e reportado de acordo com a declaração da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Todos os dados foram coletados por uma planilha automática desenvolvida pelos autores. Foram considerados os dados obtidos imediatamente após a IOT e estabilização clínica pós-IOT. Esta coleta foi realizada por extração de dados da planilha citada anteriormente. As variáveis de ventilação mecânica

invasiva como: modo ventilatório, volume corrente, tempo inspiratório, fluxo inspiratório, PEEP ideal (após titulação decremental), fração inspirada de oxigênio, pressão de pico, pressão platô e pressão média da vias aéreas; os dados de mecânica ventilatória; 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  $[CaO_2]$ ; exames laboratoriais; avaliação dos níveis de agitação e sedação pela escala de *Richmond* (RASS); avaliação neurológica através da escala de coma de *Glasgow*; avaliação da função renal; dados sobre o uso de bloqueadores neuromusculares; assim como os escores de gravidade clínica avaliados pela *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA); foram coletados imediatamente após a IOT e diariamente, a partir do prontuário eletrônico de cada participante. Os pacientes foram acompanhados desde o momento da admissão até a alta da UTI ou óbito.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) e intervalo de confiança 95%. Os grupos foram comparados por meio do teste One-Way ANOVA, conforme apropriado, segundo o teste de normalidade de Shapiro Wilk. As variáveis categóricas são expressas em medidas percentuais (%) e foram comparados com o teste de Qui-quadrado, conforme apropriado. Neste estudo, os pacientes foram separados em três coortes de comparação, baseadas em suas características mecânicas do sistema respiratório (baixa complacência - BC, se  $Csr < 30$  mL/cmH<sub>2</sub>O; complacência intermediária - CI, se  $Csr > 30$   $Csr < 45$  mL/cmH<sub>2</sub>O; e alta complacência - AC, se  $Csr > 45$  mL/cmH<sub>2</sub>O), no momento da IOT e admissão à ventilação mecânica. Foram calculadas 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.

A análise de sobrevivência foi feita utilizando os estimadores de Kaplan-Meier e para as análises comparativas utilizamos 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 (*hazard ratios*, HR) e seus respectivos intervalos de

confiança de 95% (IC95%), para estabelecimento dos preditores relacionados a mortalidade em pacientes com SRAG ventilados mecanicamente.

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 concebeu o mesmo. A análise estatística foi realizada pelo software Jamovi® (<https://www.jamovi.org/>) e considerado como estatisticamente significativo os testes de hipótese com diferenças com  $p < 0.05$ .

## RESUTADOS

Entre o período de março de 2020 a junho de 2021, foram incluídos e analisados os dados de 425 indivíduos, internados em Unidade de Terapia Intensiva, sendo excluídos 16 participantes por ausência de dados ventilatórios, sem critérios objetivos de SDRA e/ou que foram transferidos para outra unidade não participante do estudo. Todos os pacientes recrutados tiveram um RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 durante a internação. Dentre os pacientes incluídos nessa coorte a maioria foram internados no ano de 2020 (221/425, 52%), e no ano de 2021 totalizaram-se 48% (204/425) de internações. A maioria dos participantes eram do gênero masculino ( $n=291$  - 68,5%). Os participantes tiveram uma média de dias de internação de 20,88 dias (IC 95% 19,40-22,36). A idade média dos pacientes foi de 61,59 anos (IC95% 60,33-62,85), e os mesmos apresentaram índice de massa corporal (IMC) médio de 28,49 kg/m<sup>2</sup> (IC 95% 27,84-29,15). Com o intuito de avaliar as disfunções orgânicas causadas durante o processo infeccioso, bem como os riscos de mortalidade, foi aplicado o escore SOFA, no qual os pacientes apresentaram uma média de 5,82 pontos (IC 95% 5,65-6,00). Todos os participantes fizeram uso de ventilação mecânica invasiva durante a internação, com uma média de tempo de uso do dispositivo de 18,07 dias (IC 95% 16,79-19,34). Diversas variáveis ventilatórias foram avaliadas durante o uso da ventilação mecânica invasiva, dentre elas, destacam-se o volume corrente que em média foi de 6,56 mL/kg (IC 95% 6,42-6,71) do peso corporal predito, e a pressão positiva no final da expiração (PEEP) média foi de 11,11 cm/H<sub>2</sub>O (IC 95% 10,88-11,33). A *driving pressure* (DP) média foi de 15,24 cm/H<sub>2</sub>O (IC 95% 14,91-15,58). A média da complacência do sistema respiratório foi de 30,38 mL/cmH<sub>2</sub>O (IC

95% 29,51-31,25). Todos os pacientes fizeram uso de sedativos, totalizando uma média de 18,56 dias (IC 95% 17,26-19,85). A média de tempo de uso de bloqueadores neuromusculares foi de 3,23 dias (IC 95% 2,97-3,48). Entre as variáveis gasométricas avaliadas, observou-se uma média de pH arterial de 7,36 (IC 95% 7,35-7,37), PaCO<sub>2</sub> de 46,27 mmHg (IC 95% 44,41-48,13), e lactato de 2,02 mmol/L (IC 95% 1,77-2,28). A análise da oxigenação foi obtida através das seguintes variáveis: relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, com média de 156,35 (IC 95% 148,66-164,03); Conteúdo arterial de oxigênio médio de 12,08 g/dL para cada 100ml; Diferença Alvéolo-arterial de oxigênio de 430,89 mmHg (IC 95% 415,79-445,99); e a média de hemoglobina de 9,52 g/dL (IC 95% 9,29-9,76). Foi realizada avaliação da função hemodinâmica diariamente, cuja pressão arterial média foi de 82,14 mmHg (IC 95% 80,11-84,17), e a média de tempo de uso de drogas vasoativas foi de 17,91 dias (IC 95% 16,67-19,15). As características gerais da amostra estão descritas na tabela 1.

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com as suas características mecânicas do sistema respiratório. Houve prevalência de 49,41% de pacientes com baixa complacência, 30,35% de complacência intermediária e 20,23% de alta complacência. Ao comparar as características clínicas entre os grupos, observou-se que os indivíduos com baixa complacência tinham maior idade (BC= 63,83 [62,14 – 65,51] anos; CI=59,56 [57,08 – 62,05] anos; AC=59,14 [ 56,48 – 61,79] anos; p=0,002) e IMC (BC= 30,05 [29,09 – 31,01] kg/m<sup>2</sup>; CI=27,54 [26,45 – 28,63] kg/m<sup>2</sup>; AC=26,11 [24,81 – 27,41] kg/m<sup>2</sup>; p<0,001), além do mais, os representantes do grupo AC tiveram menor escore de gravidade (BC= 6,20 [5,96 – 6,44]; CI=5,78 [5,44 – 6,12] AC=4,95 [4,61 – 5,29]; p<0,001).

No que se refere ao comportamento hemodinâmico, houve diferença significativa entre os grupos na pressão arterial média (BC= 85,40 [82,24 – 88,56] mmHg; CI=81,32 [77,94 – 84,71] mmHg; AC= 75,39 [71,89 – 78,88] mmHg; p=<0,001). Em relação às variáveis de oxigenação os pacientes do grupo BC utilizaram maior FiO<sub>2</sub> quando comparados aos do grupo BC e CI (BC= 80,6 [77,82 – 83,45] %; CI= 72,45 [69,00 – 75,89] % p= 0,001) e a PEEP média utilizada foi menor nos indivíduos do grupo AC (BC=11,38 [11,02 – 11,74] cmH<sub>2</sub>O; CI= 11,26 [10,94 - 11,58] cmH<sub>2</sub>O; AC= 10,19 [9,80 – 10,59] cmH<sub>2</sub>O; p<0,001). Já a D(A-a)O<sub>2</sub> foi maior no grupo BC quando comparado ao grupo CI (BC=464,02

[444,54 – 483,49] mmHg; CI=380,69 [351,35 – 410,02] mmHg,  $p<0,001$ ). Não houve diferença entre os grupos para as variáveis de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{CaO}_2$ , hemácias, hemoglobina e hematócrito.

Entre as variáveis ventilatórias e o comportamento da mecânica do sistema respiratório, destaca-se que o grupo AC utilizou a maior média de VT mL/kg e os pacientes do grupo BC utilizaram o menor VT mL/kg (BC=6,05 [5,89 - 6,21] mL/kg; CI=6,41 [6,18 - 6,64]; AC=8,05 [7,72 - 8,37],  $p<0,001$ ) (figura 1a e b). Maiores pressões de distensão (*driving pressure*) foram aferidas no momento da admissão em ventilação mecânica nos indivíduos do grupo BC, seguido pelos grupos CI e AC (BC=17,52 [17,10 – 17,94]  $\text{cmH}_2\text{O}$ ; CI=13,58 [13,17 – 14,00]  $\text{cmH}_2\text{O}$ ; AC=12,15 [11,80 – 12,50]  $\text{cmH}_2\text{O}$ ,  $p<0,001$ ) (figura 1c). Não houve diferença nas variáveis de pH,  $\text{PaCO}_2$  e lactato entre os grupos. As comparações entre os grupos estão descritas na tabela 2.

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 aumenta o risco de mortalidade em 17% (HR 1.17 [IC95% 1.11-1.20,  $p<0,001$ ]), assim como o aumento de um ponto no escore SOFA, acima do *cut-point* de 5,0 aumenta em 39% as chances de mortalidade (HR 1.39 [IC95% 1.31-1.49,  $p<0,001$ ]). Os preditores de mortalidade estão descritos na tabela 3. O ponto de corte para maior chance de mortalidade foi um escore SOFA de 5 (figura 2), e os pacientes que apresentaram uma pontuação abaixo disso, tiveram maior probabilidade de sobrevivência (figura 5). Indivíduos com escore SOFA menor que 5 na admissão tiveram 85% de probabilidade de sobrevivência em 12 dias, 62,6% em 36 dias e 44,2% em 60 dias. Nesse sentido, também se observou que para cada aumento de 1  $\text{cmH}_2\text{O}$ , acima do *cut-point* de 14 na *driving pressure* aumentou em 24% as chances de morte dos pacientes incluídos nessa coorte (HR 1.24[1.21-1.29,  $p<0,001$ ]) (tabela 3). Além disso, o *cut-point* da *driving pressure* associado ao risco de mortalidade em 28 e 60 dias (*cut-point*) foi de 14  $\text{cmH}_2\text{O}$  (figura 3), e valores acima disso foram associados a uma menor probabilidade de sobrevivência nesses indivíduos, ao longo do seguimento (figura 6).

Por outro lado, uma melhor complacência do sistema respiratório foi fator de proteção para mortalidade, sendo que a cada aumento de 1 ml/cmH<sub>2</sub>O da Csr a chance de mortalidade diminuiu em 8%. O ponto de corte da complacência foi de 36 mL/cmH<sub>2</sub>O (figura 4), e valores acima disso foram associados a maior probabilidade de sobrevivência (figura 7), sendo essa de 96,4% em 12 dias, 88,3% em 36 dias e 84,6% em 60 dias. Além disso, uma maior relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> diminuiu em 6% as chances de mortalidade (HR 0.94 [IC95% 0.91-0.98], p< 0,001) em pacientes com SRAG por COVID-19 ventilados mecanicamente. A análise comparativa das curvas de sobrevida demonstra que pacientes com (Csr <30 mL/cmH<sub>2</sub>O) apresentam maior probabilidade de morte em 28 dias e 60 dias quando comparados aos pacientes com complacência intermediária (P<0,001) e alta complacência (P<0,001), respectivamente (figura 8 a e b).

## DISCUSSÃO

Os resultados encontrados nesse estudo apontam que os pacientes obesos com IMC (>32 kg/m<sup>2</sup>), aumentaram em 17% as chances de mortalidade. Os pacientes com *driving pressure* >14 cmH<sub>2</sub>O, para cada incremento de 1 cmH<sub>2</sub>O a partir desse ponto apresentavam 24% mais risco de morte em 28 e 60d, assim como o aumento de um ponto no escore SOFA a partir de 5, aumentou em 39% as chances de mortalidade. Em contrapartida, cada aumento de 1ml/cmH<sub>2</sub>O a partir de 36 ml/cmH<sub>2</sub>O da Csr, reduz a chance de mortalidade em 8% ao longo do seguimento. Além disso, uma maior relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no momento da admissão do paciente me ventilação mecânica diminuiu em 6% as chances de mortalidade entre os pacientes dessa coorte.

Os resultados apresentados demonstraram que os pacientes obesos apresentaram fator de risco independente para mortalidade o que no curso da pandemia foi amplamente descrito o que corrobora nossos achados<sup>(15)</sup>. Os pacientes obesos em geral são inflamados apresentando maior concentração de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo, comprometendo a resposta imune. Além disso, este perfil antropométrico está associado a distúrbios de hipercoagulabilidade, o que sabidamente na evolução da COVID-19 representa pior prognóstico<sup>(15)</sup>. Outros estudos concluíram que os pacientes

obesos estão fortemente ligados a pior prognóstico da COVID-19 e maior risco de serem hospitalizados, admitidos em UTI, necessitarem do uso de ventilação mecânica invasiva e evoluírem a óbito<sup>(16,17)</sup>.

Outro resultado relevante do ponto de vista de translação clínica trazido por este estudo observacional expôs que os pacientes que apresentaram um escore SOFA acima de 5 pontos no momento da admissão à ventilação mecânica, tiveram maiores chances de mortalidade. Esses resultados traduzem o grau de disfunção de múltiplos órgãos e a gravidade dos doentes. A avaliação do SOFA foi aferida no momento inicial da admissão do paciente à ventilação mecânica o que permitiu estabelecer por modelos de COX o quanto esta avaliação sequencial de falência orgânica é capaz de predizer risco ao longo do curso da doença, o que já havia sido demonstrado em estudos prévios com avaliações seriadas.<sup>(18)</sup> Um 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 um potencial robusto para predição de mortalidade com uma AUC (área sob a curva ROC) de 0,77 (IC 95% 0,64-0,89)<sup>(19)</sup>. Evidências anteriores relataram uma associação significativa do escore SOFA com a mortalidade na COVID-19<sup>(20,21)</sup>.

Nesta coorte, os pacientes que imediatamente após o início da ventilação mecânica foram expostos a uma maior intensidade de ventilação mecânica medida pela DP (>14 cmH<sub>2</sub>O) tiveram menor probabilidade de sobrevivência ao longo do seguimento, reforçando que pressões elásticas mais baixas implicam em menor incidência de lesão secundária induzida pela ventilação mecânica e assim estabelece relação de causa e efeito, quando extrapolado o cut-point de 14 cmH<sub>2</sub>O, aumentando o risco de piores desfechos no seguimento. De acordo com o grau de comprometimento pulmonar nos pacientes com SDRA, incluindo os pacientes com SDRA por COVID-19, ocorre redução da área de pulmão disponível à ventilação, com isso, o volume corrente precisa ser adequado para a área de pulmão funcionante o que produzirá menores pressões de distensão e, conseqüentemente, em maior sobrevida. O ponto de corte da DP encontrado em nosso estudo foi menor que o proposto em uma coorte anterior<sup>(22)</sup>. Em outra coorte realizada em Toronto<sup>(23)</sup>, foi observado um aumento no risco de morte para cada dia adicional na DP  $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O (HR 1,049 por dia, [1,023-1,076]) ou *mechanical power*  $\geq 17$  J/min (HR 1.069 por dia,

[1.047-1.092]). Nossos resultados são comparáveis a outra grande coorte envolvendo pacientes com SDRA sob ventilação mecânica em relação as suas características basais e taxas de mortalidade <sup>(24)</sup>.

A relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  é utilizada para identificar a presença de um fator de risco para lesão pulmonar e estima a gravidade da hipoxemia. Nessa coorte, os pacientes que tiveram maior relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  apresentaram menores chances de mortalidade. A  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  média dos participantes do nosso estudo foi baixa, revelando um quadro de hipoxemia importante na admissão. A hipoxemia grave tem sido um dos grandes obstáculos da doença, podendo apresentar-se sem alteração da mecânica pulmonar e responderem de formas distintas a suplementação de oxigênio<sup>(25,26)</sup>. Outro estudo que avaliou o grau de hipoxemia entre pacientes não sobreviventes internados no hospital Wuhan Jin Yin-tan<sup>(27)</sup>, relataram uma menor relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  dos pacientes, sendo essa razão associada ao desfecho mortalidade.

No geral, a média da complacência do sistema respiratório encontrada nos pacientes dessa coorte foi baixa. Achados semelhantes também foram evidenciados em estudos anteriores<sup>(6,28-30)</sup>. 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 auto infligida pelo paciente (P-SILI), que sabidamente potencializam a lesão<sup>(31)</sup>. A redução na complacência do sistema respiratório reflete o grau de heterogeneidade deste parênquima pulmonar e suas relações com a parede torácica. Esta característica mecânica desfavorável à ventilação pulmonar e o aumento da pressão transpulmonar dinâmica estão associados a gravidade da SDRA<sup>(32)</sup>. Uma característica importante na SDRA por COVID-19 que se difere da SDRA típica é que alguns pacientes apresentam insuficiência respiratória hipoxêmica grave, porém, a complacência pulmonar permanece preservada. Autores levantaram a hipótese de que esse mecanismo ocorre devido a resposta vascular anormal<sup>(33)</sup>. A maioria dos pacientes desta coorte tinham baixa complacência do sistema respiratório, resultando em maior probabilidade de morte em 28 dias e 60 dias ( $p < 0,001$ ). Outro estudo de coorte multicêntrica associaram os pacientes com alta elastância ao risco aumentado de mortalidade em 28 dias<sup>(34)</sup>.

Nossa taxa de mortalidade global na UTI foi de 59,8% (IC 95% 55,1-64,4), sendo menor do que os relatados anteriormente de 86-97% em Wuhan<sup>(20,35)</sup> e 71-75% em Seattle<sup>(36,37)</sup>. Nossos resultados foram correlacionados aos pacientes com obesidade, baixa complacência do sistema respiratório, alta DP e escore SOFA elevado no momento da admissão. Em uma coorte brasileira com 574 pacientes, a taxa de mortalidade foi de 69,3%, sendo atribuído ao número de comorbidades dos pacientes e a gravidade de sua doença<sup>(38)</sup>. Já em uma revisão sistemática com metanálise a taxa de mortalidade agrupada foi de 43% (IC 95% 29-58), e os autores destacaram forte associação da ventilação mecânica invasiva com a lesão renal aguda (LRA) e SDRA nos desfechos da UTI<sup>(4)</sup>. Outro estudo revelou uma melhora na mortalidade de 35,7%<sup>(39)</sup>. Alguns autores descrevem que a melhora dos desfechos no decorrer do tempo estejam relacionados ao aumento da experiência dos profissionais, ao estabelecimento dos critérios de admissão e tratamentos, e devido a redução das demandas para os sistemas de saúde, porém, novos estudos precisam ser realizados para abordar melhor tais aspectos<sup>(40)</sup>. Todos estes resultados representam uma fotografia e devem ser analisados como dados extraídos de uma coorte histórica e assim devem ser analisados respeitando as limitações que estudos longitudinais desta natureza apresentam.

## CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos neste estudo, conclui-se que a maioria dos participantes eram do gênero masculino e os pacientes não sobreviventes eram mais idosos. Fatores relacionados a obesidade, comprometimento na mecânica do sistema respiratório e oxigenação, maior escore SOFA e *driving pressure*, demonstraram ser fatores prognósticos independentes para o desfecho mortalidade no seguimento de 28 e 60 dias. Todas essas variáveis coletadas imediatamente após o início da assistência ventilatória invasiva, apresentaram piores desfechos no segmento, sendo fatores de risco independentes para mortalidade nessa população. Esses resultados podem servir de apoio não só para o tratamento dos pacientes com SDRA por COVID-19, mas também subsidiar um melhor entendimento prognóstico de outros pacientes com SDRA em outras condições evolutivas.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 2329–30.
2. Da Silva Costa KT, De Moraes TNB, Justino DCP, De Andrade FB. Evaluation of the epidemiological behavior of mortality due to COVID-19 in Brazil: A time series study. Vol. 16, PLoS ONE. 2021.
3. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, 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.
4. Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Feb 1;16(2).
5. 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. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
6. 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 Dec 1;8(12):1201–8.
7. Vincent JL, Slutsky AS. We've never seen a patient with ARDS! *Intensive Care Medicine.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020.
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;46:854–87.
9. Fan E, Sorbo L Del, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. American Thoracic

Society documents this official clinical practice guideline of the American Thoracic Society (ats), European Society of Intensive Care Medicine (esicm), and Society of Critical Care Medicine (sccm) was approved. 2017;

10. 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 May 24;24(1).
11. Silva PL, Rocco PRM, Pelosi P. Ten Reasons to Use Mechanical Power to Guide Ventilator Settings in Patients Without ARDS. In 2020. p. 37–50.
12. 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. Vol. 279, *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2020.
13. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. 2020. p. 1099–102.
14. Lepper PM, Muellenbach RM. Mechanical ventilation in early COVID-19 ARDS. Vol. 28, *EClinicalMedicine*. Lancet Publishing Group; 2020.
15. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):85–97.
16. Rocha LFI da, Motter AA. Correlação entre a obesidade e o COVID-19: revisão integrativa. *ASSOBRAFIR Ciência*. 2021 Jun 30;12(0):e43015.
17. Földi M, Farkas N, Kiss S, Zádori N, Vánca S, Szakó L, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020 Oct 1;21(10):e13095.
18. Lopes Ferreira F, Peres Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754–8.
19. Pühr-Westerheide D, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Reidler P, et al. Sequential Organ Failure Assessment Outperforms Quantitative Chest CT Imaging Parameters for Mortality

Prediction in COVID-19 ARDS. *Diagnostics* 2022, Vol 12, Page 10. 2021 Dec 22;12(1):10.

20. 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.
21. 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 Oct;158(4):A613.
22. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747–55.
23. 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 Sep 1;8(9):905–13.
24. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788–800.
25. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
26. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. Vol. 201, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020. p. 1319–20.
27. 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. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. p. 475–81.
28. 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 Jun 6;395(10239):1763–70.
29. 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 Sep 1;17(9):1158–1161.
  30. Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FMP. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Nov 1;202(9):1244–52.
  31. Hraiech S, Yoshida T, Annane D, Duggal A, Fanelli V, Gacouin A, et al. Myorelaxants in ARDS patients. *Intensive Care Med*. 2020 Dec 1;46(12):2357–72.
  32. Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, Ware LB, Bos LDJ, Sinha P, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2020 Dec 1;46(12):2136.
  33. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1299–300.
  34. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LDJ, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb 1;9(2):139–48.
  35. 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 May 1;8(5):475–81.
  36. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1612–4.
  37. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 2020 May

21;382(21):2012–22.

38. A Cunha MC, Schardonga J, Camponogara Righi N, Claudia Lunardi A, Nery de Sant G, Padrão Isensee L, et al. Impacto da pronação em pacientes com COVID-19 e SDRA em ventilação mecânica invasiva: estudo de coorte multicêntrico. 2022;
39. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and Ventilator Mortality among Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019\*. Crit Care Med. 2020;E799–804.
40. 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 Oct 1;75(10):1340–9.

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

<i>Características clínicas</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
2020, (n/%)	221/425	52%
2021, (n/%)	204/425	48%
<b>Gênero</b>		
Masculino, (n/%)	291/425	68,5%
Feminino, (n/%)	134/425	31,5%
Mortalidade Global, (n/%)	425/254	59,8%
<b>Características clínicas</b>	<b>Média/DP</b>	<b>Intervalo de confiança 95%</b>
Idade, anos	61,59 ± 13,24	60,33 – 62,85
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,49 ± 6,86	27,84 – 29,15
Escore 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
<b>Hemodinâmica</b>		
PAM, mmHg	82,14 ± 21,33	80,11 – 84,17
DVA, dias	17,91 ± 13,02	16,67 – 19,15
<b>Suporte ventilatório</b>		
VT, ml/kg	6,56 ± 1,50	6,42 – 6,71
FiO <sub>2</sub> , %	77,44 ± 20,63	75,48 – 79,40
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	11,11 ± 2,33	10,88 – 11,33
Platô, cmH <sub>2</sub> O	26,35 ± 4,24	25,94 – 26,75
DP, cmH <sub>2</sub> O	15,24 ± 3,52	14,91 – 15,58
Csr, ml/cmH <sub>2</sub> O	30,38 ± 9,14	29,51 – 31,25
<b>Exames laboratoriais</b>		
pH	7,36 ± 0,14	7,35 – 7,37
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	46,27 ± 19,53	44,41 – 48,13
Lactato, mmol	2,02 ± 2,69	1,77 – 2,28
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	156,35 ± 80,82	148,66 – 164,03
D(A-a)O <sub>2</sub> , mmHg	430,89 ± 158,81	415,79 – 445,99
CaO <sub>2</sub> , g/dL/100ml	12,08 ± 1,97	11,90 – 12,27

IMC índice de massa corporal; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; VM - ventilação mecânica; VT - volume corrente; FiO<sub>2</sub> - fração inspirada de oxigênio; PEEP - pressão expiratória final positiva; Platô - pressão de platô; pH - potencial hidrogeniônico; PaCO<sub>2</sub> - pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - relação pressão parcial de oxigênio no sangue arterial/fração inspirada de oxigênio; D(A-a)O<sub>2</sub> - diferença alvéolo-arterial de oxigênio; CaO<sub>2</sub> - conteúdo arterial de oxigênio; Hb - hemoglobina; PAM - pressão arterial média; DP - *driving pressure*; Csr - complacência do sistema respiratório; BNM - bloqueador neuromuscular; DVA - droga vasoativa. Resultados expressos como n (%), média ± desvio padrão ou intervalo de confiança de 95%.

**Tabela 2.** Características gerais da amostra divididas entre os perfis clínicos de acordo com a complacência do sistema respiratório

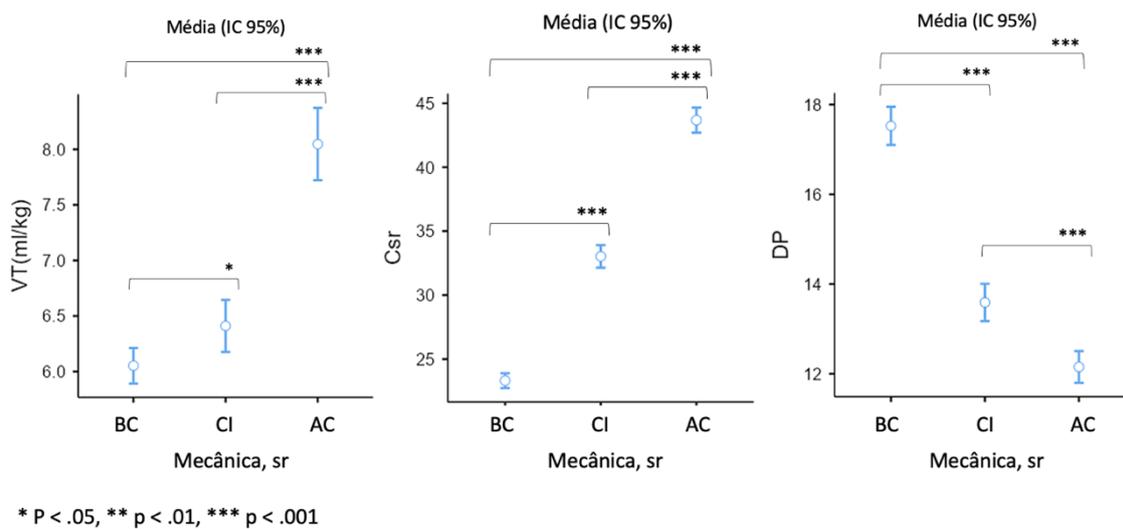
	Csr <30 mL/cmH <sub>2</sub> O (n=210)		Csr >30 Csr <45 mL/cmH <sub>2</sub> O (n=129)		Csr >45 mL/cmH <sub>2</sub> O (n=86)	
	Média	IC 95%	Média	IC 95%	Média	IC 95%
<i>Idade, anos</i>	63,83	62,14 – 65,51 <sup>a,b</sup>	59,56	57,08 – 62,05	59,14	56,48 – 61,79
<i>IMC, kg/m<sup>2</sup></i>	30,05	29,09 –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

CSR - complacência do sistema respiratório; IMC - índice de massa corporal; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; VM - ventilação mecânica; VT - volume corrente; FiO<sub>2</sub> - fração inspirada de oxigênio; PEEP - pressão expiratória final positiva; Platô - pressão de platô; pH - potencial hidrogeniônico; PaCO<sub>2</sub> - pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - relação pressão parcial de oxigênio no sangue arterial/fração inspirada de oxigênio; D(A-a)O<sub>2</sub> - diferença alvéolo-arterial de oxigênio; CaO<sub>2</sub> - conteúdo arterial de oxigênio; Hb - hemoglobina; PAM - pressão arterial média; DP - *driving pressure*; BNM - bloqueador neuromuscular; DVA - droga vasoativa. P<0.05 para nas comparações intergrupos (a= BC vs CI; b= BC vs AC; c= CI vs AC). Resultados expressos como média ± desvio padrão.

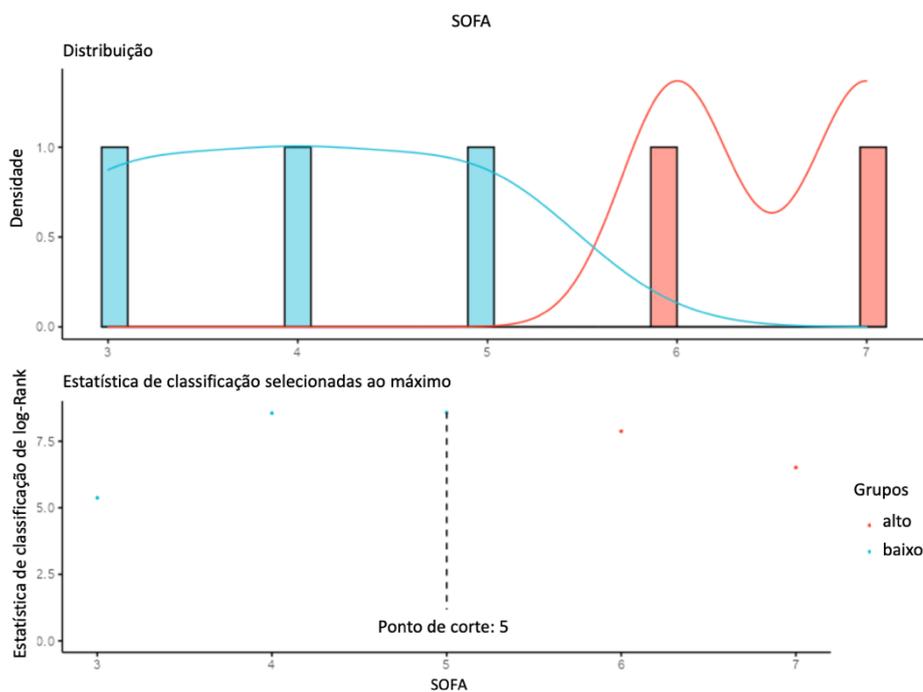
**Tabela 3.** Análise de Regressão de Cox para estabelecimento dos fatores preditores para o desfecho mortalidade nos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente.

<b>PREDITORES</b>	<b>MÉDIA (DP)</b>	<b>HR (UNIVARIÁVEL)</b>	<b>HR (MULTIVARIÁVEL)</b>
<b>IMC</b>	28,5 (6.9)	1.17 (1.11-1.20, p< 0,001)	1.17 (1.11-1.20, p< 0,001)
<b>SOFA</b>	5.8 (1.9)	1.39 (1.30-1.49, p<0.001)	1.39 (1.30-1.49, p<0.001)
<b>DP</b>	15.2 (3.5)	1.24 (1.21-1.29, p<0.001)	1.24 (1.21-1.29, p<0.001)
<b>CSR</b>	30.4 (9.1)	0.92 (0.90-0.93, p<0.001)	0.92 (0.90-0.93, p<0.001)

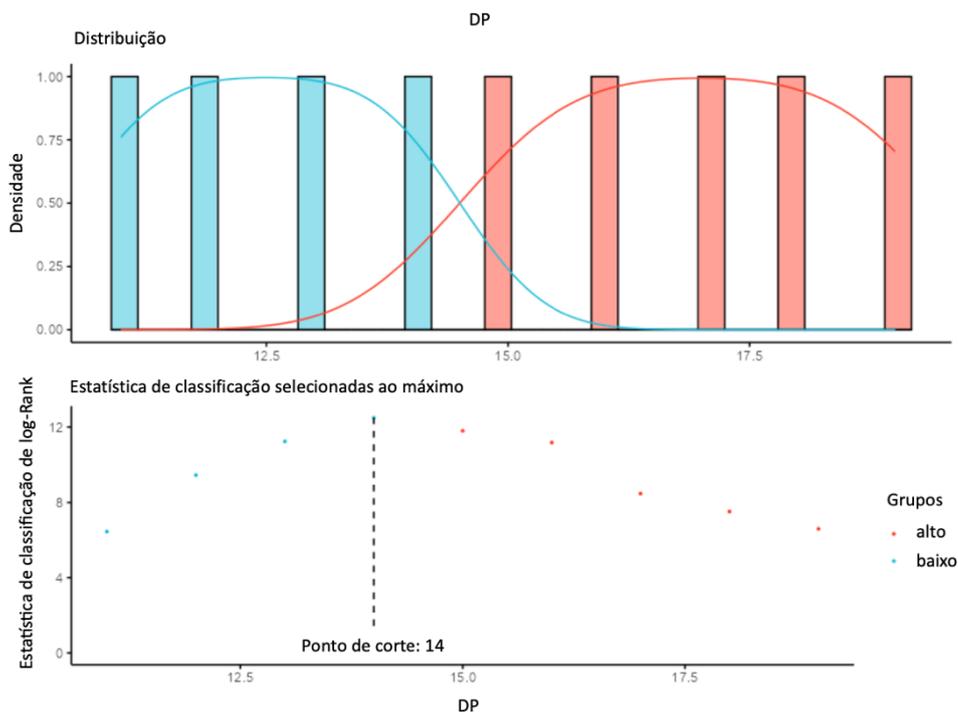
IMC - índice de massa corporal (Peso, kg/altura<sup>2</sup>, m; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; DP - *driving pressure*; CSR - complacência do sistema respiratório. Resultados expressos como média ± desvio padrão e IC 95%. HR: *hazard ratio*.



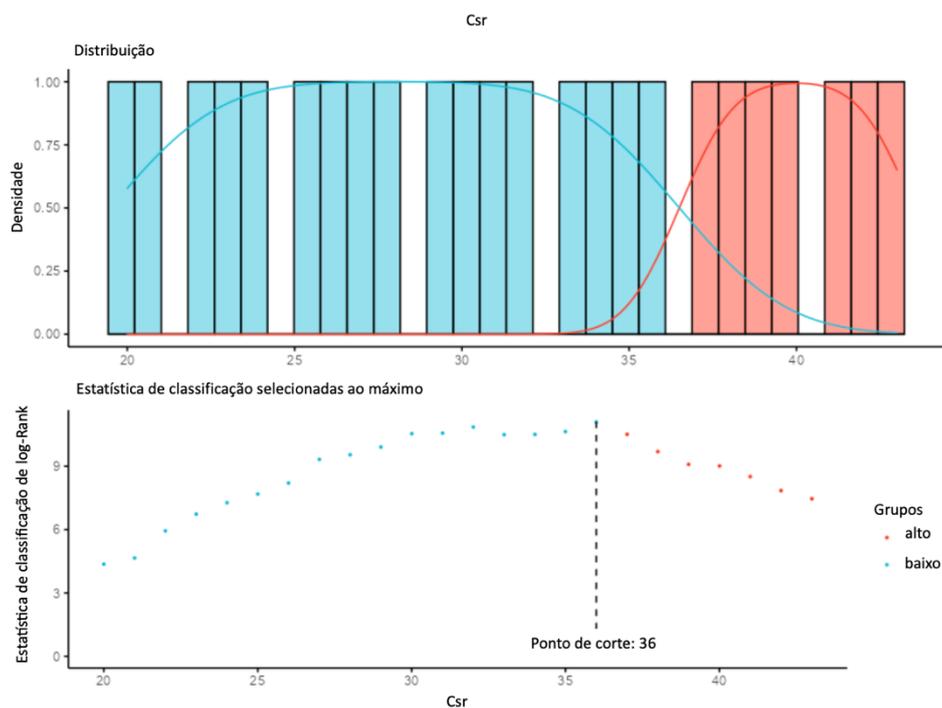
**Figura 1.** Comparação entre as variáveis ventilatórias de volume corrente, complacência do sistema respiratório e *driving pressure*, divididos entre os grupos com diferentes perfis mecânicos. Os pacientes foram estratificados em grupos de baixa complacência (BC), complacência intermediária (CI) e alta complacência do sistema respiratório (AC).



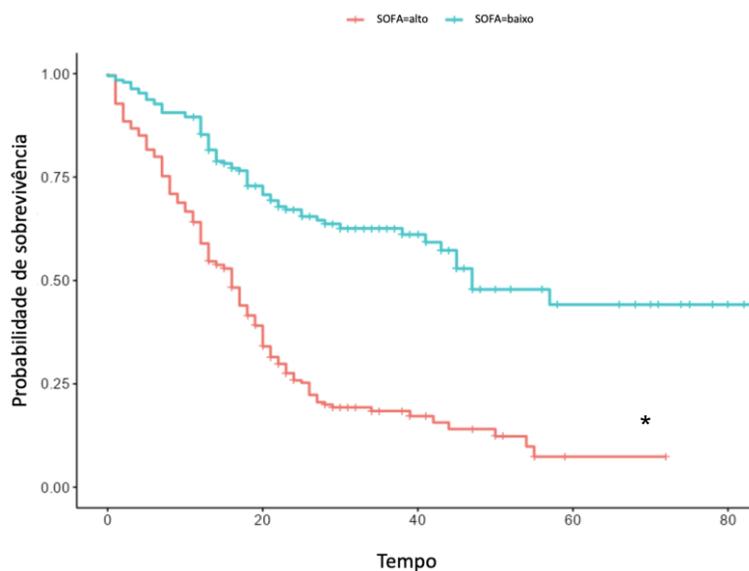
**Figura 2.** Cut-Point do *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) estabelecido por modelos de Cox e classificados pelo teste de Log-Rank. Ponto de corte do socorre de SOFA estabelecido pelo modelo foi 5 pontos.



**Figura 3.** Cut-Point da *driving pressure* estabelecido por modelos de Cox e classificados pelo teste de Log-Rank. Ponto de corte da *driving pressure* estabelecido pelo modelo foi 14 cmH<sub>2</sub>O.



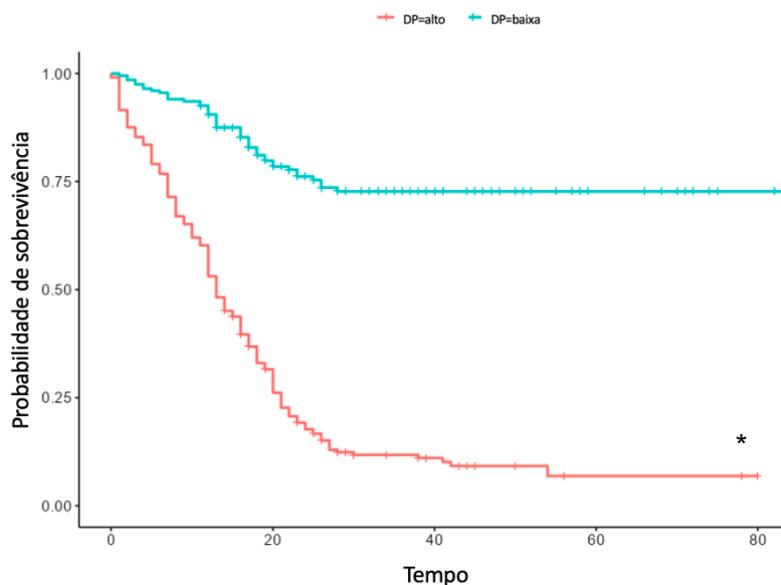
**Figura 4.** *Cut-Point* da complacência do sistema respiratório estabelecido por modelos de Cox e classificados pelo teste de Log-Rank. Ponto de corte da complacência do sistema respiratório (Csr, ml/cmH<sub>2</sub>O). O ponto de corte da complacência estabelecido pelo modelo foi 36 ml/cmH<sub>2</sub>O.



**Figura 5.** Análise comparativa da sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier, a partir do agrupamento definido pelo *cut-point* do score de SOFA estabelecido pelo modelo de Cox, agrupando os pacientes entre  $< 5$  pontos e  $\geq 5$  pontos. Ponto de corte da do SOFA estabelecido pelo modelo foi de 5 pontos.

Indicadores:

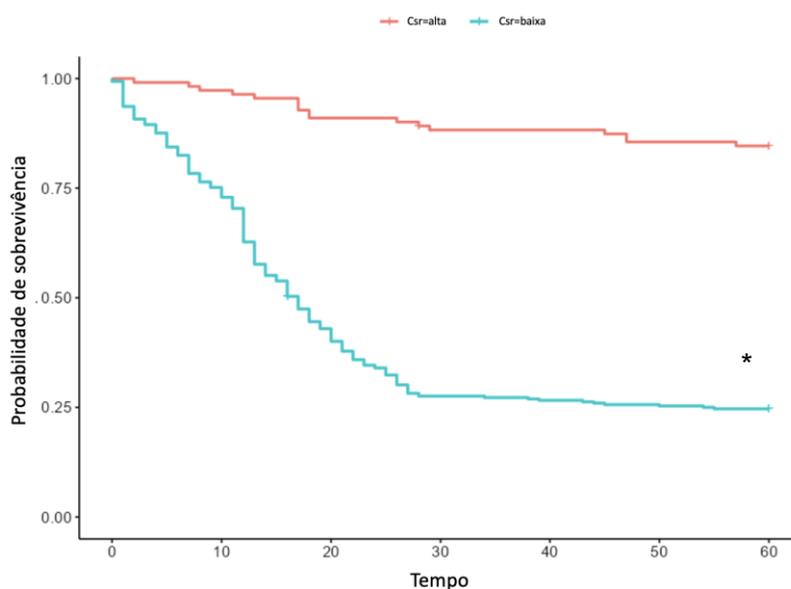
\*: Pacientes com  $\text{SOFA} \geq 5$  pontos apresentaram sobrevida em 28 d e 60d significativamente menor que o grupo os pacientes com  $\text{SOFA} < 5$  pontos.



**Figura 6.** Análise comparativa da sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier, a partir do agrupamento definido pelo *cut-point* de *driving pressure* (DP: pressão de platô, pausa curta em VCV – PEEP, total) estabelecido pelo modelo de Cox, agrupando os pacientes entre  $< 14$  ml/cmH<sub>2</sub>O e  $\geq 14$  ml/cmH<sub>2</sub>O. Ponto de corte da *driving pressure* estabelecido pelo modelo foi 14 cmH<sub>2</sub>O.

Indicadores:

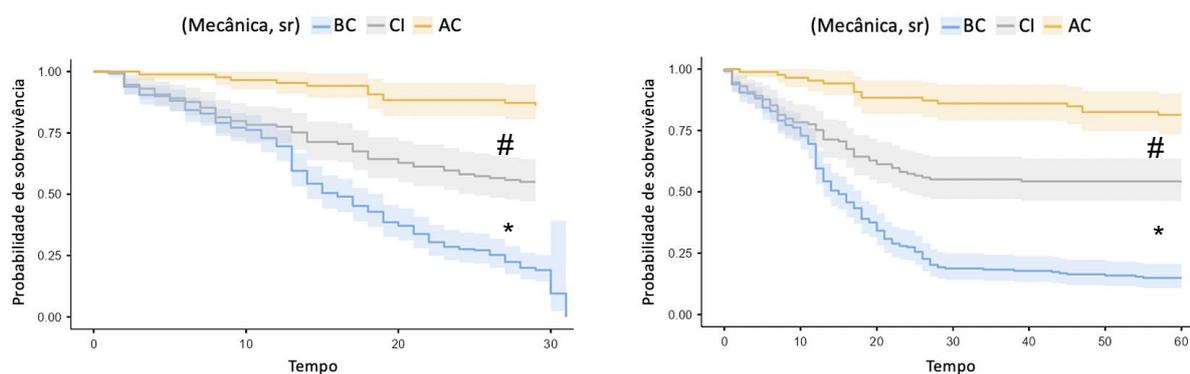
\*: Pacientes com DP  $\geq 14$  cmH<sub>2</sub>O ao apresentaram sobrevida em 28 d e 60d significativamente menor que o grupo os pacientes com DP  $< 14$  cmH<sub>2</sub>O.



**Figura 7.** Análise comparativa da sobrevida pelos estimadores de Kaplan-Meier, a partir do agrupamento definido pelo *cut-point* de complacência do sistema respiratório (Csr, ml/cmH<sub>2</sub>O) estabelecido pelo modelo de Cox, agrupando os pacientes com Csr < 36 ml/cmH<sub>2</sub>O e Csr ≥ 36 ml/cmH<sub>2</sub>O e baixa Complacência do sistema respiratório. Ponto de corte da complacência do sistema respiratório estabelecido pelo modelo foi 36 ml/cmH<sub>2</sub>O. As comparações foram estabelecidas pelo Teste de Log Rank, considerando como significativo um P<0.05 e com as diferenças entre os estimadores de KM contidas dentro do IC-95%.

Indicadores:

\*: Pacientes com Csr inferior ao cut-point de 36 ml/cmH<sub>2</sub>O apresentaram sobrevida em 28 d e 60d significativamente menor que o grupo os pacientes com Csr ≥ 36 ml/cmH<sub>2</sub>O.



**Figura 8.** 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 um  $P < 0.05$  e com as diferenças entre os estimadores de KM contidas dentro do IC-95%.

Indicadores:

#: Grupo CI apresentou sobrevida em 28 d e 60d significativamente menor que o grupo AC; \*: Grupo BC apresentou sobrevida em 28 d e 60d significativamente menor que o grupo CI.

## 4 Considerações finais

Este estudo observacional retrospectivo multicêntrico envolveu 4 hospitais brasileiros em uma coorte de pacientes com SRAG por COVID-19 ventilados mecanicamente, subdividida a posteriori em coortes de características mecânicas medidas no momento da admissão à ventilação mecânica. Observou-se que a maioria das internações ocorreram no ano de 2020, resultando em uma maior taxa de mortalidade global entre os pacientes mais idosos e do gênero masculino. Fatores relacionados a obesidade, ventilação mecânica que extrapolaram os limites de proteção pulmonar com alta *driving pressure* e maior pontuação no escore SOFA, aumentaram significativamente as chances de mortalidade. A pandemia acabou expondo muitas fragilidades profissionais no ambiente de Terapia Intensiva e nos fez correr contra o tempo em busca de respostas baseadas em evidências para o tratamento mais assertivo dos pacientes com COVID-19. Nossos achados podem nortear os profissionais á respeito das melhores estratégias ventilatórias a serem adotados no manejo do doente com SDRA por evolução da COVID-19, além subsidiar um melhor entendimento prognóstico de outros pacientes com SDRA em outras condições evolutivas.

## 5 Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727–33.
2. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. Vol. 12, *Viruses.* MDPI AG; 2020.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020 Mar 12;579(7798):265–9.
4. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Vol. 5, *Nature Microbiology.* Nature Research; 2020. p. 536–44.
6. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report.
7. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2020. p. 2329–30.
8. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Vol. 46, *Intensive Care Medicine.* 2020. p. 1099–102.
9. Baig AM. Computing the Effects of SARS-CoV-2 on Respiration Regulatory Mechanisms in COVID-19. Vol. 11, *ACS Chemical Neuroscience.* American Chemical Society; 2020. p. 2416–21.

10. 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. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
12. Gibson PG, Qin L, Pua H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. Vol. 213, Medical Journal of Australia. 2020. p. 54-56.e1.
13. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA - J Am Med Assoc. 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
14. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. Vol. 201, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2020. p. 1319–20.
15. 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. Vol. 279, Respiratory Physiology and Neurobiology. 2020.
16. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Vol. 24, Critical Care. 2020.
17. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. Vol. 10, Annals of Intensive Care. Springer; 2020. p. 78.
18. Lepper PM, Muellenbach RM. Mechanical ventilation in early COVID-19 ARDS. Vol. 28, EClinicalMedicine. Lancet Publishing Group; 2020.
19. Vincent JL, Slutsky AS. We've never seen a patient with ARDS! Intensive Care

- Medicine. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020.
20. 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;46:854–87.
  21. Fan E, Sorbo L Del, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. American Thoracic Society documents this official clinical practice guideline of the American Thoracic Society (ats), European Society of Intensive Care Medicine (esicm), and Society of Critical Care Medicine (sccm) was approved. 2017;
  22. 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 May 24;24(1).
  23. Silva PL, Rocco PRM, Pelosi P. Ten Reasons to Use Mechanical Power to Guide Ventilator Settings in Patients Without ARDS. In 2020. p. 37–50.
  24. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen Y. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):660–94.
  25. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr 1;5(4):536–44.
  26. Fisher D, Heymann D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. Vol. 18, *BMC Medicine.* BioMed Central Ltd.; 2020. p. 57.
  27. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74.
  28. Zheng J. SARS-coV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1678–85.
  29. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated

- with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020;30(7):1346-1351.e2.
30. McCloskey B, Heymann DL. *Epidemiology and Infection* SARS to novel coronavirus-old lessons and new lessons.
  31. Bordi L, Nicastri E, Scorzolini L, Di Caro A, Capobianchi MR, Castilletti C, et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Eurosurveillance.* 2020 Feb 27;25(8):2000170.
  32. Chan JFW, Yip CCY, To KKW, Tang THC, Wong SCY, Leung KH, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. Vol. 58, *Journal of Clinical Microbiology.* American Society for Microbiology; 2020.
  33. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance.* 2020 Jan 23;25(3).
  34. Pizzol JLD, da Hora VP, Reis AJ, Vianna J, Ramis I, von Groll A, et al. Laboratory diagnosis for COVID-19: A mini-review. Vol. 53, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2020. p. 1–6.
  35. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2020. p. 2249–51.
  36. Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Jiang K, Strohmeier S, Arunkumar GA, et al. SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *Curr Protoc Microbiol.* 2020 Jun 1;57(1).
  37. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. Vol. 9, *Emerging Microbes and Infections.* Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 747–56.
  38. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al.

- Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May 28;581(7809):465–9.
39. The Lancet Respiratory Medicine. COVID-19 transmission—up in the air. Vol. 8, The Lancet Respiratory Medicine. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1159.
  40. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* (80- ). 2020 May 1;368(6490):489–93.
  41. Wei L, Lin J, Duan X, Huang W, Lu X, Zhou J, et al. Asymptomatic COVID-19 Patients Can Contaminate Their Surroundings: an Environment Sampling Study. *mSphere*. 2020;5(3):3–6.
  42. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings (updated July 2019). *Centers Disease Control Prev*. 2019;1–232.
  43. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. Vol. 8, The Lancet Respiratory Medicine. 2020. p. 914–24.
  44. Ge X, Cai Y, Chen Z, Gao S, Geng X, Li Y, et al. Bifunctional Enzyme SpoT Is Involved in Biofilm Formation of *Helicobacter pylori* with Multidrug Resistance by Upregulating Efflux Pump Hp1174 (*gluP*). *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Nov 1;62(11).
  45. Brlek A, Vidovič S, Vuzem S, Turk K, Simonović Z. Possible indirect transmission of COVID-19 at a squash court, Slovenia, March 2020: Case report. *Epidemiol Infect*. 2020;
  46. Klompas M, Baker MA, Rhee C, Tucker R, Fiumara K, Griesbach D, et al. A SARS-CoV-2 Cluster in an Acute Care Hospital Background: Little is known about clusters of severe acute. 2021;
  47. Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(4):e480.

48. 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.
49. 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. *Vol. 8, The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. p. 475–81.
50. Riccardo F, Ajelli M, Andrianou XD, Dstat AB, Manso M Del, Fabiani M, et al. Background In February 2020 , a locally-acquired COVID-19 case was detected in Lombardia , Italy . This was the first signal of ongoing transmission of SARS-CoV-2 in the country . The outbreak rapidly escalated to a national level epidemic , amid the WHO . 2020;
51. Maggiore Policlinico O, Tirani M. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.
52. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Boletim epidemiológico. 2021. p. <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Available from: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/2020-04-06-BE7-Boletim-Especial-do-COE-Atualizacao-da-Avaliacao-de-Risco.pdf>
53. Da Silva Costa KT, De Moraes TNB, Justino DCP, De Andrade FB. Evaluation of the epidemiological behavior of mortality due to COVID-19 in Brazil: A time series study. *Vol. 16, PLoS ONE*. 2021.
54. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, 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.
55. de Almeida JO, de Oliveira VRT, Avelar JL dos S, Moita BS, Lima LM. COVID-19: Physiopathology and Targets for Therapeutic Intervention. *Rev Virtual Quim*. 2020;12(6):1464–97.
56. Santos, Norma Suely de Oliveira; Romanos, Maria Teresa Villela; Wigg MD. *Virologia Humana*. 3ª edição. Koogan G, editor. Rio de Janeiro; 2015.

57. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91–8.
58. Shang J, Wan Y, Lou C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 \_ Enhanced Reader.pdf. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2020. p. 11727–34.
59. Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(2–3):63–7.
60. Glebov OO. Understanding SARS-CoV-2 endocytosis for COVID-19 drug repurposing. Vol. 287, *FEBS Journal.* 2020. p. 3664–71.
61. Yang N, Shen HM. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1724–31.
62. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102–8.
63. Saghadzadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus - a perspective. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 May 3;16(5):465–70.
64. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viol Sin.* 2020 Jun 1;35(3):266–71.
65. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (80- ).* 2020;368(6490):473–4.
66. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Allergy and Immunology Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic.
67. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020 Jul 28;21(1):1–9.

68. Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, Kavanagh BP. CRITICAL CARE PERSPECTIVE FIFTY YEARS OF RESEARCH IN ARDS Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation Risks, Mechanisms, and Management. 2017;
69. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
70. 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 Dec 1;8(12):1201–8.
71. Driggin E, Madhavan M V, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. THE PRESENT AND FUTURE Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic From the. 2020;
72. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 May 1;318(5):H1084–90.
73. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Dec;295(6).
74. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020 175. 2020 Mar 5;17(5):259–60.
75. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla XNA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):F1454–62.
76. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Sep 1;27(5):365–76.
77. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Jun 1;92(6):552–5.

78. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020 207. 2020 May 21;20(7):389–91.
79. Finsterer J, Stollberger C. Update on the neurology of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Nov 1;92(11):2316–8.
80. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med*. 2020 Aug 1;8(8):816–21.
81. Del Sorbo L, Goligher EC, McAuley DF, Rubenfeld GD, Brochard LJ, Gattinoni L, et al. Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. Summary of the Experimental Evidence for the Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Oct 1;14(Supplement\_4):S261–70.
82. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Jan 4];44(11):1914–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291378/>
83. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LDJ, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb 1;9(2):139–48.
84. Gattinoni L, Busana M, Camporota L, Marini JJ, Chiumello D. COVID-19 and ARDS: the baby lung size matters. *Intensive Care Med*. 2021;47:133–4.
85. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Dec 1;178(11):1156–63.
86. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, De Moraes Paisani D, Damiani LP, Guimarães HP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct

10;318(14):1335–45.

87. Marini JJ, Rocco PRM, 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 Apr 1;201(7):767–74.
88. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020 Jun 9;323(22):2329–30.
89. Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol.* 1982;116(3):547–53.

# Apêndice 1 – Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

---



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA  
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação – PPGCR  
Mestrado em Ciências da Reabilitação

## SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de pesquisa intitulado “Desfechos clínicos associados a ventilação mecânica em pacientes com SARS por COVID-19”, com a seguinte justificativa:

1. Trata-se de pesquisa observacional, com uso de dados coletados a partir do prontuário eletrônico dos pacientes;
2. Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito;
3. Dificil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital.

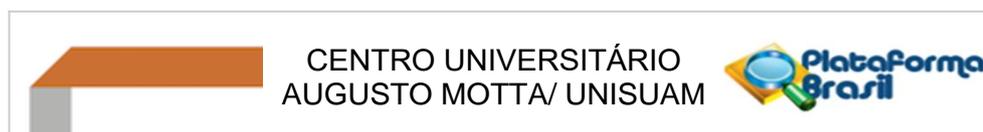
Atenciosamente,

João Paulo Arruda de Oliveira

Pesquisador responsável

Palmas, 28 de outubro de 2021.

# Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM SARS POR COVID-19

Pesquisador: JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

CAAE: 53152221.3.0000.5235

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.098.272

#### Apresentação do Projeto:

De acordo com o arquivo "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1820044.pdf" de 28/10/2021, consta no resumo do estudo que "A Síndrome respiratória aguda grave por evolução da COVID-19, caracteriza-se por disfunção multiorgânica e principalmente insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. Foram descritos três fenótipos clínicos da doença: um fenótipo de baixa elastância (Csr > 45 ml/cmH2O), um fenótipo de alta elastância (Csr < 30 ml/cmH2O) e um terceiro fenótipo, intermediário, com doença assimétrica e elastância moderada (30 < Csr < 45 ml/cmH2O)". O projeto apresenta elementos fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa, incluindo o referencial teórico, justificativa, objetivos, métodos e observância aos aspectos éticos.

#### Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o arquivo "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1820044.pdf" de 28/10/2021, o objetivo primário do estudo é "Avaliar os desfechos clínicos associados a ventilação mecânica invasiva, em pacientes com SARS por COVID-19.". De acordo com o mesmo documento, os objetivos secundários são "Estratificar os pacientes de acordo com os escores de gravidade por meio da escala (Sequential Organ Failure Assessment) - SOFA; Classificar os pacientes de acordo com os fenótipos clínicos da COVID-19; Analisar os desfechos de mortalidade e associá-los as diferentes estratégias ventilatórias utilizadas; Correlacionar o tempo de ventilação mecânica ao desfecho de mortalidade; Identificar o tempo médio de internação dos participantes e

**Endereço:** Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 ( Ramal: 9943)  
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.032-060  
 UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 5.098.272

os fatores relacionados a sobrevida na UTI.”.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

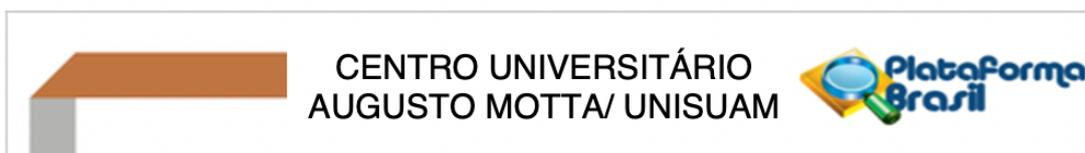
De acordo com o arquivo “PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1820044.pdf” de 28/10/2021, os potenciais riscos compreendem: “Os riscos envolvidos em um estudo observacional podem envolver a divulgação de dados confidenciais, invasão de privacidade, o acesso por terceiros as informações pessoais e conseqüentemente a possibilidade de estigmatização e prejuízos sociais e morais. Porém, todo o processamento dos dados será feito sem identificadores pessoais, e o mesmo ocorrerá com a distribuição das bases de dados. Os números de identificação nas bases distribuídas aos pesquisadores são diferentes daqueles utilizados na coleta de dados. Somente os pesquisadores terão acesso as informações obtidas em confiança. Não será permitido o acesso, em qualquer hipótese, pelos empregadores ou superiores hierárquicos, e as informações serão usadas exclusivamente para fins de pesquisa científica sem identificação nominal.”. Ainda de acordo com o mesmo arquivo, os potenciais benefícios compreendem: “Os benefícios do estudo incluem uma maior e melhor compreensão dos dados coletados, possibilitando uma análise criteriosa das condutas adotadas e os desfechos encontrados. Os achados poderão contribuir na tomada de decisões relacionadas ao manejo ventilatório, podendo impactar no melhor entendimento da patologia e conseqüentemente minimizar os riscos de morbidade e mortalidade decorrentes da COVID-19.”. A relação risco/benefício é adequada para a proposta da pesquisa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

De acordo com o arquivo “PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1820044.pdf” de 28/10/2021, este é um estudo nacional; unicêntrico; observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva; de caráter acadêmico para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação; patrocinado pelo próprio pesquisador principal; com amostra prevista de 286 voluntários com COVID-19; com previsão de início e encerramento em 29/11/2021 e 20/03/2022, respectivamente.

Existe identificação do pesquisador responsável. O título do projeto é claro e objetivo. Há embasamento científico que justifique a pesquisa. Os objetivos estão bem definidos. Existe explicação clara dos exames e testes que serão realizados, bem como a devida justificativa. Há justificativa para o tamanho amostral. Há critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Há análise crítica de risco. Há orçamento financeiro detalhado e aplicação dos recursos. O local de realização das várias etapas está bem definido. Há compromisso de tornar público os resultados.

**Endereço:** Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 ( Ramal: 9943)  
**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.032-060  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 5.098.272

Os esclarecimentos a cerca de valor de ressarcimento são claros. Há garantia de acesso aos dados do pesquisador/instituição e forma de garantir a privacidade.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

De acordo com o arquivo "Dispensa\_TCLE.pdf" de 28/10/2021, o pesquisador solicita dispensa do TCLE com a justificativa: "Solicito a dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "1. Trata-se de pesquisa observacional, com uso de dados coletados a partir do prontuário eletrônico dos pacientes; 2. Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito; 3. Dificil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital.". Apresenta-se também o arquivo "TERMO\_DE\_ANUENCIA.JPG" que autoriza o acesso ao banco de dados da instituição coparticipante.

**Recomendações:**

Nenhuma recomendação a fazer.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto está aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf	28/10/2021 12:59:09		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	28/10/2021 12:58:03	JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO.pdf	27/10/2021 19:38:46	JOAO PAULO ARRUDA DE	Aceito

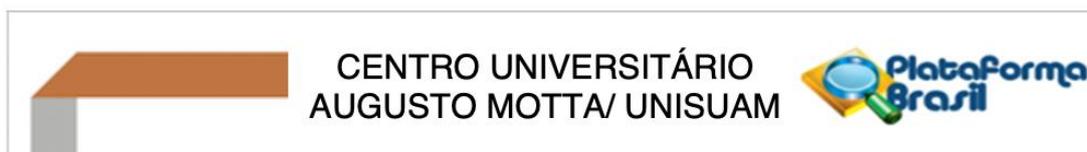
**Endereço:** Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 ( Ramal: 9943)

**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.032-060

**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3882-9797

**E-mail:** comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 5.098.272

Investigador	PROJETO.pdf	27/10/2021 19:38:46	OLIVEIRA	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA.JPG	27/10/2021 19:16:59	JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	27/10/2021 19:13:39	JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 10 de Novembro de 2021

---

**Assinado por:**  
**Arthur de Sá Ferreira**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 ( Ramal: 9943)

**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.032-060

**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3882-9797

**E-mail:** comitedeetica@souunisuum.com.br

# Anexo 1 – Carta de Submissão do manuscrito

---

01/06/2022 09:29

ScholarOne Manuscripts

 Revista Brasileira de Terapia Intensiva Home Author

## Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

---

**Submitted to**

Revista Brasileira de Terapia Intensiva

**Manuscript ID**

RBTI-2022-0203

**Title**

FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES VENTILADOS MECANICAMENTE COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR EVOLUÇÃO DA COVID-19 EM UMA COORTE MULTICÊNTRICA RETROSPECTIVA

**Authors**de Oliveira, João Paulo  
Costa, Andréia Cristina  
Lopes, Agnaldo  
Ferreira, Arthur  
Reis, Luis Felipe**Date Submitted**

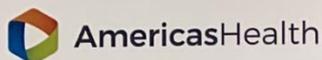
01-Jun-2022

---

---

[Author Dashboard](#)

## Anexo 2 – Termo de Anuência Americas Health



www.americashealth.co

### TERMO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado "DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM SARS POR COVID-19", sob a coordenação e a responsabilidade do pesquisador João Paulo Arruda de Oliveira, e assumimos o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa a ser realizada nessa instituição, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP. Os dados serão coletados a partir do prontuário eletrônico. Poderão participar do estudo pacientes internados nesta Unidade de Terapia Intensiva Adulto (Hospital Oswaldo Cruz – AmericasHealth), com o diagnóstico confirmado de COVID-19, submetidos ao uso da ventilação mecânica invasiva no decorrer da internação.

Palmas, 31 de agosto de 2021.

*Wanessa Beatriz de S. Moraes*

**Wanessa Beatriz de Souza Moraes**  
Gerente de Assistência Regional Norte

Wanessa Beatriz de Souza Moraes  
Gerente de Assistência

## Anexo 3 – Termo de Anuência Hospital Unimed



www.unimedpalmas.com.br  
104 Norte, Rua NE 01, Lt. 01, Ed. Beatriz - 1º Andar Sls. 101 a 106  
CEP: 77.006-900 - Plano Diretor Norte - Palmas - TO  
T. (63) 3025-5800



### TERMO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado "DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM SARS POR COVID-19", sob a coordenação e a responsabilidade do pesquisador João Paulo Arruda de Oliveira, e assumimos o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa a ser realizada nessa instituição, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP. Os dados serão coletados a partir do prontuário eletrônico. Poderão participar do estudo pacientes internados nesta Unidade de Terapia Intensiva Adulto (Hospital Unimed Palmas), com o diagnóstico confirmado de COVID-19, submetidos ao uso da ventilação mecânica invasiva no decorrer da internação.

Palmas, 31 de agosto de 2021.

*Susana Bernardes da Silva*

**Susana Bernardes da Silva**  
Médica Intensivista / Coordenadora e Responsável Técnica UTI

 **Susana Bernardes da Silva**  
Coord. Médica da UTI do HUP  
CRM - TO 3898