



















Bruno Martins Tomazini¹ , Eduardo Leite Vieira Costa¹ , Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen² , Fernando Godinho Zampieri³ , Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho⁴ , Eliana Bernardete Caser⁵, Vicente Cés de Souza-Dantas⁶ , Emerson Boschi⁷ , Renata Rego Lins Fumis⁸ , Meton Soares de Alencar Filho⁹ , Israel Silva Maia⁹ , Wilson de Oliveira Filho¹⁰ , Viviane Cordeiro Veiga¹¹ , Alvaro Avezum¹² , Renato Delascio Lopes¹³ , Flávia Ribeiro Machado¹⁴ , Otávio Berwanger¹⁵ , Regis Goulart Rosa¹⁶ , Alexandre Biasi Cavalcanti³ , Luciano César Pontes de Azevedo¹ 

- Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
- Unidade de Terapia Intensiva Clínica, Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
- Instituto de Pesquisa, HCor - Hospital do Coração - São Paulo (SP), Brasil.
- Unidade de Terapia Intensiva Respiratória, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
- Unimed Vitória - Vitória (ES), Brasil
- Hospital Naval Marçílio Dias - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
- Hospital Geral Caxias do Sul - Caxias do Sul (RS), Brasil.
- Hospital Maternidade São Vicente de Paulo - Barbalha (CE), Brasil.
- Hospital Nereu Ramos - Florianópolis (SC), Brasil.
- Hospital e Pronto Socorro 28 de Agosto - Manaus (AM), Brasil.
- BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
- Centro Internacional de Pesquisa, Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil.
- Brazilian Clinical Research Institute - São Paulo (SP), Brasil.
- Disciplina de Anestesiologia Dor e Medicina Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
- Organização de Pesquisa Acadêmica, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
- Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 3 de fevereiro de 2022
Aceito em 8 de julho de 2022

Autor correspondente:

Luciano César Pontes de Azevedo
Hospital Sírio-Libanês
Rua Prof. Daher Cutait, 69
CEP: 01308-060 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: luciano.azevedo@hsl.org.br

Editor responsável: Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20220040-pt

Desfechos clínicos e características da mecânica pulmonar entre a síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 e a não associada à COVID-19: uma análise de escore de propensão de dois importantes ensaios randomizados

RESUMO

Objetivo: Comparar a mecânica pulmonar e os desfechos entre a síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 e a síndrome do desconforto respiratório agudo não associada à COVID-19.

Métodos: Combinamos dados de dois ensaios randomizados sobre a síndrome do desconforto respiratório agudo, um incluindo apenas pacientes com COVID-19 e o outro incluindo apenas pacientes sem COVID-19, para determinar se a síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 está associada à maior mortalidade aos 28 dias do que a síndrome do desconforto respiratório agudo não associada à COVID-19 e também examinar as diferenças na mecânica pulmonar entre esses dois tipos de síndrome do desconforto respiratório agudo.

Resultados: Foram incluídos na análise principal 299 pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 e 1.010 pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo não associada à COVID-19. Os resultados mostraram que os pacientes sem COVID-19 utilizaram pressão positiva expiratória

final mais alta (12,5cmH₂O; DP 3,2 *versus* 11,7cmH₂O; DP 2,8; p < 0,001), foram ventilados com volumes correntes mais baixos (5,8mL/kg; DP 1,0 *versus* 6,5mL/kg; DP 1,2; p < 0,001) e apresentaram menor complacência respiratória estática ajustada para o peso ideal (0,5mL/cmH₂O/kg; DP 0,3 *versus* 0,6mL/cmH₂O/kg; DP 0,3; p = 0,01). Não houve diferença entre os grupos quanto à mortalidade aos 28 dias (52,3% *versus* 58,9%; p = 0,52) ou à duração da ventilação mecânica nos primeiros 28 dias entre os sobreviventes (13 [IQ 5 - 22] dias *versus* 12 [IQ 6 - 26] dias; p = 0,46).

Conclusão: Esta análise mostrou que os pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo não associada à COVID-19 têm mecânica pulmonar diferente, mas desfechos semelhantes aos dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19. Após pareamento por escore de propensão, não houve diferença na mecânica pulmonar e nem nos desfechos entre os grupos.

Descritores: COVID-19; Infecções por coronavírus; Síndrome do desconforto respiratório; Mecânica respiratória; Cuidados críticos; Resultados de cuidados críticos

INTRODUÇÃO

Distingue-se a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) associada à doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) como um subtipo especial de SDRA, devido a distintas características fisiopatológicas.⁽¹⁻³⁾

A SDRA é uma síndrome heterogênea^(4,5) que, com base em características clínicas, fisiológicas e biológicas, permite classificações subfenotípicas distintas.⁽⁶⁻⁸⁾ Essa heterogeneidade é reconhecida na definição de SDRA de Berlim,⁽⁵⁾ em que os pacientes são divididos essencialmente em três categorias com base na razão entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), cabendo a cada categoria riscos de mortalidade distintos. Essa possível simplificação excessiva dos fenótipos da SDRA por estratos de oxigenação na definição de Berlim, juntamente das particularidades clínicas e fisiopatológicas da COVID-19 grave, levou a discussões sobre se a SDRA associada à COVID-19 deveria ser considerada SDRA típica.^(3,9,10)

Alguns relatos sugerem que pacientes com SDRA associada à COVID-19 têm maior complacência do sistema respiratório para uma determinada $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ do que pacientes com SDRA sem COVID-19,^(1,11,12) enquanto outros demonstram mecânica pulmonar semelhante em ambos os cenários.^(13,14) Além disso, ainda não está claro se a SDRA associada à COVID-19 apresenta maior mortalidade do que a SDRA não associada à COVID-19.^(1,12,13,15) Também não existem dados que comparem especificamente pacientes com SDRA causada por pneumonia (SDRA pulmonar) e pacientes com COVID-19.

Assim, nesta análise, combinamos dados de dois ensaios randomizados sobre a SDRA,^(16,17) um incluindo apenas pacientes com COVID-19 e outro incluindo apenas pacientes sem COVID-19, para determinar se a SDRA associada à COVID-19 está associada à maior mortalidade aos 28 dias do que a SDRA não associada à COVID-19 e também examinar as diferenças na mecânica pulmonar entre esses dois tipos de SDRA.

MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes

Realizamos uma análise secundária de dois ensaios clínicos randomizados que incluíam pacientes com SDRA moderada ou grave. O *Alveolar Recruitment Trial (ART)*⁽¹⁷⁾ foi um ensaio internacional, multicêntrico, randomizado e pragmático que incluiu 1.010 pacientes diagnosticados com SDRA, de novembro de 2011 a abril de 2017, de acordo com os critérios da *American-European Consensus Conference*. Pacientes com SDRA precoce (< 72 horas) foram incluídos no estudo se $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ permanecesse abaixo de 200mmHg à pressão positiva expiratória final (PEEP) $\geq 10\text{cmH}_2\text{O}$ e FiO_2 de 100% após pelo menos 3 horas de ventilação, de acordo com o protocolo de ventilação PEEP baixa e volume corrente baixo da ARDS Network (protocolo ARMA).

Os pacientes eram excluídos se algum dos seguintes critérios fosse satisfeito: idade < 18 anos; uso de vasopressores em doses crescentes nas últimas 2 horas; pressão arterial média < 65mmHg; hipertensão intracraniana ou síndrome coronariana aguda; pneumotórax, enfisema subcutâneo, pneumomediastino ou pneumatocele; e pacientes sem perspectiva terapêutica e sob cuidados paliativos especiais. Os pacientes foram randomizados 1:1 ou para ventilação mecânica de proteção, de acordo com o protocolo ARDSNet,⁽¹⁸⁾ ou para estratégia que envolveu recrutamento pulmonar e titulação da PEEP, de acordo com a melhor complacência do sistema respiratório.

O estudo CoDEX⁽¹⁶⁾ incluiu 299 pacientes com SDRA moderada a grave causada pela COVID-19 de abril de 2020 a junho de 2020. Os pacientes foram incluídos dentro de 48 horas após o diagnóstico de SDRA moderada ou grave, de acordo com os critérios de Berlim. Os critérios de exclusão foram idade < 18 anos, gravidez ou lactação ativa, alergia à dexametasona, uso diário de corticosteroides 15 dias antes da inclusão, indicação para uso de corticosteroides diferente da SDRA, uso de drogas imunossupressoras ou outros estados de imunossupressão, pacientes moribundos e recusa ao consentimento. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber padrão de cuidado ou padrão de cuidado mais dexametasona por 10 dias. Os protocolos de ventilação protetora foram incentivados, mas não protocolizados. Dos 41 centros do ensaio CoDEX, 21 (51,2%) também randomizaram os pacientes no ensaio ART.

Variáveis

Extraímos dados demográficos, de ventilação e troca gasosa após a randomização no ensaio ART e imediatamente após a randomização no estudo CoDEX (dados basais). Normalizamos a complacência estática para o peso ideal (PI), para considerar as diferenças dos tamanhos pulmonares.⁽¹⁹⁾ Também calculamos a razão ventilatória, que é um índice de eficiência ventilatória influenciado pelo espaço morto pulmonar e pela produção de dióxido de carbono (CO_2), em que valores maiores > 1 indicam aumento do espaço morto pulmonar ou aumento da produção de CO_2 .^(20,21)

Desfechos

O desfecho primário foi mortalidade aos 28 dias. Os desfechos secundários incluíam a duração da ventilação mecânica nos primeiros 28 dias e o tempo de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) entre os sobreviventes, parâmetros ventilatórios (PEEP, FiO_2 e volume corrente), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e mecânica do sistema respiratório.

Análise estatística

Os dados contínuos são apresentados como médias e desvios-padrão (DPs) ou medianas e intervalos interquartis (IQs). Os dados categóricos são apresentados como contagens e percentuais. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado de Pearson, enquanto as variáveis contínuas foram analisadas usando o teste *t* e o teste não paramétrico da soma dos postos de Wilcoxon para dados distribuídos normalmente e não normalmente, respectivamente. Utilizamos um modelo de regressão logística multivariável, para avaliar a associação entre o *status* de COVID-19 e a mortalidade aos 28 dias, ajustado para idade, sexo, *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) 3, PaO₂/FiO₂ e razão ventilatória.

Foram realizadas três análises. A análise principal incluiu todos os pacientes de ambos os ensaios (análise de toda a população). A segunda incluiu todos os pacientes do ensaio CoDEX e todos os pacientes com SDRA pulmonar do ensaio ART, sendo definido que a pneumonia foi a principal causa da SDRA. A terceira análise procurou reduzir os efeitos dos fatores basais e a gravidade da doença, que eram esperados, já que os pacientes randomizados no ensaio ART tiveram um período de estabilização antes da inclusão, o que levou à possível exclusão de pacientes, os quais aumentaram sua PaO₂/FiO₂ durante o período de estabilização. Para explicar eventuais desequilíbrios, criamos um escore de propensão para combinar pacientes com as mesmas características basais dos dois ensaios. Calculou-se, para cada paciente, um escore de propensão que indicava a probabilidade de pertencer a cada ensaio (e, portanto, de ser SDRA associada à COVID-19 ou SDRA não associada à COVID-19), mediante um modelo de regressão logística com as seguintes variáveis: demografia (idade e sexo), uma variável geral de gravidade da doença crítica (SAPS 3) e a variável que determinava a gravidade da SDRA (PaO₂/FiO₂). Utilizamos esse escore de propensão para combinar um a um os pacientes dos dois ensaios pelo método de pareamento pelo vizinho mais próximo usando algoritmo ótimo, sem substituição, com o pacote MatchIt para R.⁽²²⁾ Após o método de escore de propensão, foram realizadas comparações entre os grupos usando o teste de McNemar para variáveis dicotômicas e o teste *t* pareado ou o teste não paramétrico da soma dos postos de Wilcoxon para variáveis contínuas, conforme o caso.⁽²³⁾ No caso de dados parcialmente pareados devido à falta de dados, foram usados testes *t* pareados.⁽²⁴⁾

Além disso, realizamos uma análise de sensibilidade excluindo todos os pacientes do ensaio ART aleatorizados para o grupo de recrutamento pulmonar, que era associado a desfechos menos favoráveis. Todas as análises foram realizadas utilizando R, versão 3.6.2. Os valores de *p* bicaudal $\leq 0,05$ foram considerados significativos; as análises foram realizadas sem imputação de falta de dados e não houve ajuste para comparações múltiplas.

RESULTADOS

Análise de toda a população

Todos os pacientes dos ensaios ART⁽¹⁷⁾ (n = 1.010) e CoDEX⁽¹⁶⁾ (n = 299) foram incluídos na análise da toda a população. Os pacientes com COVID-19 basais eram mais velhos (idade média de 61,4; DP de 14,6 *versus* 50,9; DP de 17,4; *p* < 0,001) e mais graves (média SAPS 3 de 70,3; DP de 12,6 *versus* 63,2; DP de 18,5; *p* < 0,001) que os pacientes sem COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1 - Características basais e desfechos de toda a população*†

	Sem COVID-19 (n = 1.010)	Com COVID-19 (n = 299)	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	50,9 (17,4)	61,4 (14,6)	< 0,001
Masculino (%)	631 (62,5)	187 (62,5)	> 0,99
SAPS 3	63,2 (18,5)	70,3 (12,6)	< 0,001
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	118,3 (42,7)	131,8 (45,9)	< 0,001
PaCO ₂ (mmHg)	57,8 (21,7)	47,5 (13,5)	< 0,001
Frequência respiratória (irpm)	25,3 (6,4)	24,3 (5,4)	0,02
PEEP (cmH ₂ O)	12,5 (3,2)	11,7 (2,8)	< 0,001
Pressão de platô (cmH ₂ O)	25,9 (5,1)	23,9 (4,9)	< 0,001
Pressão de distensão pulmonar‡ (cmH ₂ O)	13,4 (4,5)	12,5 (3,4)	0,02
Volume corrente (mL/kg de peso ideal)	5,8 (1,0)	6,5 (1,2)	< 0,001
Complacência estática‡ (mL/cmH ₂ O/kg)	0,5 (0,3)	0,6 (0,3)	0,01
Razão ventilatória	2,0 [1,5 - 2,7]	1,9 [1,5 - 2,5]	0,01
Gravidade da SDRA (%)			< 0,001
Moderada	599 (59,3)	216 (72,2)	
Grave	411 (40,7)	83 (27,8)	
Duração da VM (dias)§	13 [8 - 20]	12 [6 - 26]	0,46
Tempo de internação na UTI (dias)¶	13 [5 - 22]	26 [22 - 28]	< 0,001
Mortalidade aos 28 dias (%)	528 (52,3)	176 (58,9)	0,52

SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score* 3; PaO₂/FiO₂ - pressão parcial de oxigênio/fracção inspirada de oxigênio; PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono; irpm - incursões respiratórias por minuto; PEEP - pressão expiratória positiva final; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; VM - ventilação mecânica; UTI - unidade de terapia intensiva. * Todos os dados são da data da randomização. O número de dados faltantes em cada variável para o ensaio ART e CoDEX é, respectivamente: PaCO₂: 8 e 2; frequência respiratória 0 e 24; PEEP 0 e 25; pressão de platô 1 e 125; pressão de distensão pulmonar 1 e 139; volume corrente 0 e 63; complacência estática 1 e 155; razão ventilatória 8 e 64; † a pressão de distensão pulmonar é a diferença entre a pressão de platô e a pressão expiratória positiva final; ‡ a complacência estática ajustada para o peso do sistema respiratório é a razão entre o volume corrente e a pressão de distensão pulmonar dividida pelo peso ideal; § a duração da ventilação mecânica foi avaliada apenas entre os sobreviventes; ¶ o tempo de internação na unidade de terapia intensiva foi avaliado apenas entre os sobreviventes. Resultados expressos por média (desvio-padrão) ou mediana [intervalo interquartil].

Uma proporção maior de pacientes sem COVID-19 apresentava SDRA grave em comparação com os pacientes com COVID-19. Os pacientes sem COVID-19 apresentavam $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mais baixa, utilizavam níveis mais altos de PEEP, eram ventilados com volumes correntes mais baixos, apresentavam maior pressão de distensão pulmonar, menor complacência respiratória estática ajustada para o PI e PaCO_2 mais alta (Tabela 1; Figura 1S - Material suplementar). Os pacientes com SDRA sem COVID-19 tinham razão ventilatória mais alta do que os pacientes com COVID-19.

Não se observou diferença entre os grupos na mortalidade aos 28 dias (52,3% *versus* 58,9%; $p = 0,52$) ou duração da ventilação mecânica nos primeiros 28 dias entre os sobreviventes (13 [IQ 5 - 22] dias *versus* 12 [IQ 6 - 26] dias; $p = 0,46$). Entretanto, a mortalidade aos 28 dias foi maior em pacientes com COVID-19 e SDRA moderada (61,1% *versus* 51,3%; $p = 0,016$). O *status* de COVID-19 não estava associado a um risco maior de mortalidade aos 28 dias após o ajuste da idade, SAPS 3, razão ventilatória e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Tabela 1S - Material suplementar).

Análise da síndrome do desconforto respiratório agudo pulmonar

A pneumonia foi o principal motivo da SDRA, num total de 556 pacientes no ensaio ART. Os dados basais dos pacientes com COVID-19 mostraram que eles eram mais velhos e apresentavam SAPS 3 maior do que os pacientes com SDRA pulmonar sem COVID-19. Os pacientes com SDRA pulmonar sem COVID-19 apresentavam $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mais baixa, utilizavam níveis de PEEP mais elevados, eram ventilados com volumes correntes mais baixos, apresentavam pressão de distensão pulmonar mais alta, razão ventilatória mais alta e PaCO_2 mais alta. Não houve diferença entre os grupos quanto à complacência respiratória estática ajustada para o PI, mortalidade aos 28 dias ou duração da ventilação mecânica nos primeiros 28 dias entre os sobreviventes (Tabela 2S e Figura 2S - Material suplementar).

Análise combinada de propensão

Os dados basais e os dos desfechos da análise combinada são apresentados na tabela 2. Não houve diferença entre os grupos com e sem COVID-19 quanto às variáveis combinadas idade, SAPS 3, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e sexo. Não houve diferença de gravidade da SDRA ou dos níveis de PEEP entre os grupos. A distribuição dos volumes correntes variou significativamente entre os grupos (Figura 1A), sendo que os pacientes sem COVID-19 foram ventilados com volumes correntes mais baixos (Figura 3S - Material suplementar).

Tabela 2 - Características basais e desfechos da população combinada*

	Sem COVID-19 (n = 299)	Com COVID-19 (n = 299)	Valor de p
Idade (anos)	61,3 (15,7)	61,4 (14,6)	0,94
Masculino (%)	190 (63,5)	187 (62,5)	0,87
SAPS 3	69,8 (18,5)	70,3 (12,6)	0,69
Razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	131,0 (42,9)	131,8 (45,9)	0,83
PaCO_2 (mmHg)	57,8 (22,8)	47,5 (13,5)	< 0,001
Frequência respiratória (irpm)	24,7 (6,4)	24,3 (5,4)	0,43
PEEP (cmH ₂ O)	12,1 (3,0)	11,7 (2,8)	0,1
Pressão de platô (cmH ₂ O)	25,3 (5,0)	23,9 (4,9)	0,003
Pressão de distensão pulmonar† (cmH ₂ O)	13,2 (4,6)	12,5 (3,4)	0,1
Volume corrente (mL/kg de peso ideal)	5,9 (1,2)	6,5 (1,2)	< 0,001
Complacência estática‡ (mL/cmH ₂ O/kg)	0,5 (0,3)	0,6 (0,3)	0,23
Razão ventilatória	2,1 [1,5 - 2,7]	1,9 [1,5 - 2,5]	0,051
Gravidade da SDRA (%)			0,93
Moderada	214 (71,6)	216 (72,2)	
Grave	85 (28,4)	83 (27,8)	
Duração da VM (dias)§	12 [7 - 20]	12 [6 - 26]	0,2
Tempo de internação na UTI (dias)¶	14 [5 - 21]	26 [22 - 28]	< 0,001
Mortalidade aos 28 dias (%)	171 (57,2)	176 (58,9)	0,74

SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; PaCO_2 - pressão parcial de dióxido de carbono; irpm - incursões respiratórias por minuto; PEEP - pressão expiratória positiva final; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; VM - ventilação mecânica; UTI - unidade de terapia intensiva. * Todos os dados são da data da randomização; † a pressão de distensão pulmonar é a diferença entre a pressão de platô e a pressão expiratória positiva final; ‡ a complacência estática ajustada ao peso do sistema respiratório é a razão entre o volume corrente e a pressão de distensão pulmonar dividida pelo peso ideal; § a duração da ventilação mecânica foi avaliada apenas entre os sobreviventes; ¶ o tempo de internação na unidade de terapia intensiva foi avaliado apenas entre os sobreviventes. Resultados expressos por média (desvio-padrão) ou mediana [intervalo interquartil].

Na população combinada, não houve diferença significativa entre os grupos com e sem COVID-19 quanto à pressão de distensão pulmonar (Figura 4S - Material suplementar), complacência respiratória estática ajustada para o PI (Figura 2) ou razão ventilatória (Figura 1B). A maioria dos pacientes em ambos os grupos recebeu ventilação pulmonar protetora, definida como pressão platô menor ou igual a 30cmH₂O e volume corrente menor ou igual a 8mL/kg de PR (Figura 1C).

Não se observou diferença na mortalidade aos 28 dias ou na duração da ventilação mecânica nos primeiros 28 dias entre os sobreviventes dos grupos com e sem COVID-19. Os pacientes com COVID-19 permaneceram mais tempo internados na UTI nos primeiros 28 dias entre os sobreviventes (26 [IQ 22 - 28] dias *versus* 14 [IQ 5 - 21] dias; $p < 0,001$).

Análise de sensibilidade

Excluindo todos os pacientes randomizados para a estratégia de recrutamento pulmonar (Tabela 3S - Material suplementar), a análise de sensibilidade não apresentou diferença entre os grupos quanto à mortalidade aos 28 dias (53,0% *versus* 58,9%; $p = 0,12$) ou duração da ventilação mecânica nos primeiros 28 dias entre os sobreviventes (mediana de 13 [IQ 8 - 20] dias *versus* 12 [IQ 6 - 26] dias; $p = 0,55$).

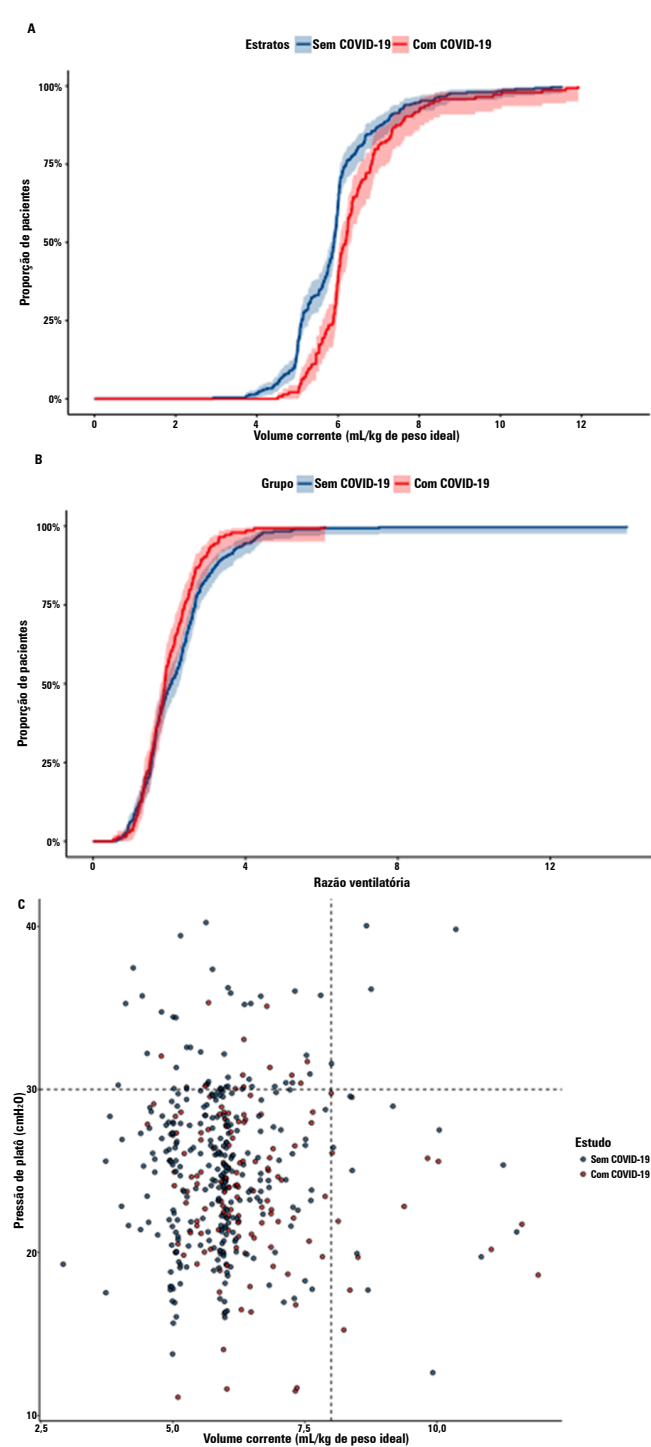


Figura 1 - Parâmetros de ventilação nos grupos combinados. (A) Distribuição cumulativa do volume corrente entre os grupos combinados. (B) Distribuição cumulativa da razão ventilatória entre os grupos combinados. (C) Distribuição do volume corrente versus pressão de platô nos grupos combinados.

(A) A distribuição cumulativa do volume corrente foi menor no grupo sem COVID-19. Entretanto, a maioria dos pacientes em ambos os grupos recebeu ventilação pulmonar protetora com volume corrente menor ou igual a 8 mL/kg do peso ideal. (B) A distribuição cumulativa da razão ventilatória foi semelhante entre os grupos. (C) Distribuição do volume corrente versus pressão de platô para cada paciente em que os dados estavam disponíveis. A maioria dos pacientes se encontrava dentro dos limites da ventilação pulmonar protetora (canto inferior esquerdo), definida como pressão de platô menor ou igual a 30 cmH₂O e volume corrente menor ou igual a 8 mL/kg do peso ideal.

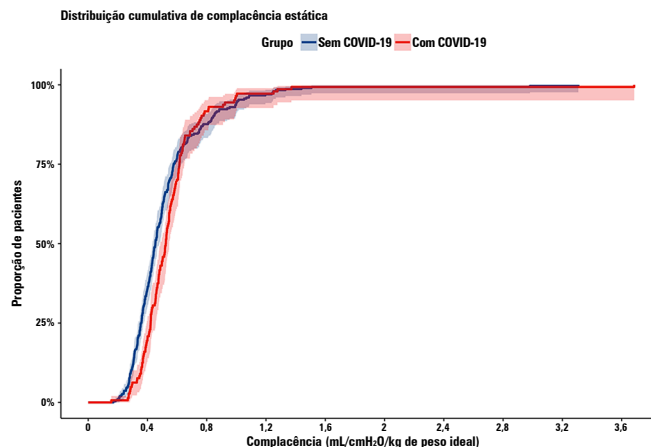


Figura 2 - Distribuição cumulativa da complacência estática ajustada para o peso ideal entre os grupos combinados.

A distribuição de frequência cumulativa da complacência respiratória estática ajustada para o peso ideal entre os grupos ($p = 0,23$) não apresentou variação estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

Nesta análise secundária de dois ensaios clínicos randomizados com pacientes com SDRA, observamos mortalidade semelhante aos 28 dias entre a SDRA associada à COVID-19 e a SDRA não associada à COVID-19 na análise de toda a população, na análise da SDRA pulmonar e na análise combinada do escore de propensão. Além disso, constatou-se não haver diferença na duração da ventilação mecânica entre os sobreviventes, o que reforça as semelhanças entre a SDRA associada à COVID-19 e outras causas da SDRA.

Observamos mortalidade comparável aos 28 dias entre os grupos de toda a população, da SDRA pulmonar e das análises combinadas. A alta taxa de mortalidade em todas as análises pode ser explicada pela gravidade da doença, como mostrado pelo alto SAPS 3, que também pode explicar as diferenças de mortalidade entre nosso estudo e outros.^(1,25) Além disso, não houve diferença entre os grupos quanto à duração da ventilação mecânica nos primeiros 28 dias entre os sobreviventes, o que vai de encontro à impressão subjetiva que talvez os intensivistas tenham, que pode ser uma forma de viés de memória, de que pacientes com COVID-19 permanecem mais tempo em ventilação mecânica. Essas descobertas sugerem que a COVID-19 causa a SDRA com desfechos semelhantes centrados no paciente, em comparação com a SDRA típica.

Também observamos que a SDRA associada à COVID-19 e a SDRA típica se comportaram de forma semelhante em relação à mecânica do sistema respiratório e à troca gasosa. Na análise de toda a população e na análise da SDRA pulmonar, os pacientes sem COVID-19 apresentavam menor complacência estática.

Entretanto, devido a desequilíbrios entre as duas populações antes de serem combinados, tais como $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mais baixa em pacientes sem COVID-19, idade mais avançada e maior gravidade em pacientes com COVID-19, comparações não ajustadas dessas duas populações poderiam ser equivocadas. Após a combinação do escore de propensão para idade, SAPS 3, sexo e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, não houve diferença de complacência respiratória estática ou na pressão de distensão pulmonar entre os grupos.

Esse achado desafia a hipótese de que a maioria dos pacientes com COVID-19 tem complacência pulmonar quase normal.⁽³⁾ Uma explicação para essa percepção equivocada poderia ser que pacientes com COVID-19 que apresentam complacência pulmonar quase normal e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ baixa, como descrito em outros estudos,⁽¹⁾ poderiam representar pacientes que foram prematuramente entubados,⁽²⁶⁾ levando a discussões sobre se esses pacientes deveriam ter sido entubados. Em consonância com esse raciocínio está a análise secundária publicada sobre ensaios de ventilação pulmonar protetora, que demonstrou maior benefício da ventilação de baixo volume corrente entre pacientes com baixa complacência do sistema respiratório. Em contraste, volumes correntes mais altos poderiam ser tolerados em pacientes com maior complacência, para permitir respiração espontânea enquanto ventilados mecanicamente ou até possivelmente permitir ventilação segura com suporte respiratório não invasivo.⁽²⁷⁾ Além disso, ajustamos a complacência pulmonar estática para o PI, para considerar as diferenças nos tamanhos dos pulmões,⁽¹⁹⁾ em contraste com outros estudos. Finalmente, a combinação do escore de propensão, que considerou a SDRA e a gravidade da doença, é mais robusta do que outras análises realizadas, o que nos permite concluir que não há diferença na conformidade pulmonar estática entre a SDRA associada ou não à COVID-19.

A maioria dos pacientes de ambos os estudos recebeu ventilação pulmonar protetora, e os pacientes com COVID-19 foram ventilados com volumes correntes ligeiramente mais altos e PEEP mais baixa. Em nosso estudo, a razão ventilatória foi alta e semelhante entre os grupos combinados. Esse fato sustenta a noção de que o aumento do espaço morto é comum na SDRA, independentemente de a etiologia subjacente ser COVID-19. No ensaio ART, o nível de PEEP foi determinado com base no protocolo (para ambos os grupos), e o volume corrente foi estritamente controlado. É possível que as diferenças de PEEP e volume corrente entre os ensaios CoDEX e ART devam-se a diferentes protocolos e processos de cuidado.

Nosso estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, tratou-se de um estudo retrospectivo, apesar de ter utilizado dados de ensaios clínicos randomizados sobre SDRA. Em segundo lugar, o ensaio CoDEX foi realizado em um contexto de pandemia, com sistemas de saúde sobrecarregados, o que pode ter levado a resultados desfavoráveis no grupo com COVID-19. Por outro lado, o grande volume de casos de SDRA associados à COVID-19 tratados em pouco tempo resultaria, sem dúvida, em maior experiência e padronização da assistência a esses pacientes. Em terceiro lugar, quando o ensaio ART foi realizado, a posição prona não fazia parte dos cuidados padrão, embora tenha aumentado de 10% nos dados basais no ensaio ART para apenas 22% no ensaio CoDEX. Em quarto lugar, os dados de mortalidade estavam disponíveis apenas até 28 dias após a randomização, o que poderia subestimar a taxa real de mortalidade nessas populações. Em quinto lugar, nossos dados referem-se apenas a variáveis no período perirandomização, não permitindo avaliar a dinâmica do processo da doença. Em sexto lugar, enquanto o ensaio ART avaliou uma intervenção de ventilação mecânica e teve um período de estabilização anterior à participação, o ensaio CoDEX não o fez. Isso pode ter provocado diferenças basais na gravidade entre os grupos, uma vez que, após o período de estabilização, casos menos graves no ensaio ART podem ter sido excluídos. No entanto, a combinação do escore de propensão atenuaria essa questão. Finalmente, uma vez que a população estudada de ambos os ensaios tem diferenças estatisticamente significativas entre as características demográficas e os desfechos, não se podem excluir confundidores não mensurados, apesar do ajuste criterioso. Além disso, a falta de poder estatístico também deve ser considerada na interpretação dos achados do estudo.

CONCLUSÃO

Nossos achados corroboram a inclusão da COVID-19 entre as etiologias da síndrome do desconforto respiratório agudo “típica”. As semelhanças da síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 com a síndrome do desconforto respiratório agudo de outras causas superam em muito as diferenças, o que sugere ser possível aplicar o padrão de manejo ventilatório.

DECLARAÇÕES

Aprovação ética e consentimento para participar

Os Comitês de Ética locais aprovaram ambos os estudos, e obteve-se o consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes.

Disponibilidade de dados e materiais

Os dados individuais de participantes anonimamente identificados estarão à disposição mediante solicitação fundamentada. A solicitação será avaliada com base no mérito de seus objetivos científicos e deverá conter uma cópia do protocolo e do plano de análise. O comitê de estudo avaliará cada solicitação. Os pedidos devem ser encaminhados ao autor responsável.

Colaborações dos autores

BM Tomazini, ELV Costa e LCP Azevedo participaram do desenho e do conceito do estudo. ELV Costa e BM Tomazini tiveram acesso completo a todos os dados do estudo e realizaram as análises, com o apoio de BAMP Besen e FG Zampieri. BM Tomazini, ELV Costa e LCP Azevedo redigiram a primeira versão do manuscrito com o apoio de BAMP Besen e FG Zampieri. Todos os autores tiveram acesso irrestrito a todos os dados do estudo, participaram da interpretação dos dados, revisaram o manuscrito e aprovaram a versão final para publicação.

AGRADECIMENTOS

A todos os profissionais da saúde que acreditam na ciência apesar de todas as adversidades e lutam corajosamente contra a COVID-19 no Brasil.

Scientia vinces.

REFERÊNCIAS

- Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2187-96.
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329-30.
- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020;24(1):154.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(6):562-72.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
- Wilson JG, Calfee CS. ARDS Subphenotypes: understanding a heterogeneous syndrome. *Crit Care.* 2020;24(1):102.
- Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, Calfee CS; ARDS Network. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):331-8.
- Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):611-20.
- 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;201(10):1299-300.
- Goligher EC, Ranieri VM, Slutsky AS. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter? *Intensive Care Med.* 2021;47(1):83-5.
- Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1201-8.
- Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, Menga LS, Cutuli SL, Pintauro G, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care.* 2020;24(1):529.
- Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Martínez-Pallí G, Martínez-González MA, Slutsky AS, Villar J; COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2200-11.
- 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;8(8):816-21.
- Sinha P, Calfee CS, Cherian S, Brealey D, Cutler S, King C, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1209-18.
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307-16.
- Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, 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;318(14):1335-45.
- Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
- Costa EL, Amato MB. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(1):16-23.
- Sinha P, Fauvel NJ, Singh S, Soni N. Ventilatory ratio: a simple bedside measure of ventilation. *Br J Anaesth.* 2009;102(5):692-7.
- Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, Soni N, Ho K, Matthay MA, et al. Physiologic analysis and clinical performance of the ventilatory ratio in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):333-41.
- Ho D, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw.* 2011;42(8):1-28.
- Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat Med.* 2008;27(12):2037-49.
- Guo B, Yuan Y. A comparative review of methods for comparing means using partially paired data. *Stat Methods Med Res.* 2017;26(3):1323-40.
- Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LD, Dongelmans DA, Hollmann MW, Horn J, Vlaar AP, Schultz MJ, Neto AS, Paulus F; PROVENT-COVID Collaborative Group. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):139-48.
- Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):78.
- Goligher EC, Costa EL, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G, et al. Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(11):1378-85.