

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

2022

Variáveis clínicas e da mecânica ventilatória obtidas na admissão da UTI de pacientes obesos intubados com COVID-19 crítica podem prever o desfecho da hospitalização em alta ou óbito?



PPGRDF
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
REABILITAÇÃO E DESEMPENHO FUNCIONAL
FMRP-USP



Larissa Perossi Nascimento

Tese de Doutorado

LARISSA PEROSI NASCIMENTO

Variáveis clínicas e da mecânica ventilatória obtidas na admissão da UTI de pacientes obesos intubados com COVID-19 crítica podem prever o desfecho da hospitalização em alta ou óbito?

Versão original

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Área de concentração: Fisioterapia

Orientadora: Profa. Dra. Ada Clarice Gastaldi

Ribeirão Preto

2022

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

Catálogo na publicação
Serviço de Biblioteca e Comunicação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Nascimento, Larissa Perossi

Variáveis clínicas e da mecânica ventilatória obtidas na admissão da UTI de pacientes obesos intubados com COVID-19 crítica podem prever o desfecho da hospitalização em alta ou óbito? / Larissa Perossi Nascimento; orientadora Ada Clarice Gastaldi – Ribeirão Preto, 2022.

55 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Medicina, Biomecânica e Reabilitação do Aparelho Locomotor. Área de concentração: Fisioterapia.

1. Obesos 2. SDRA 3. COVID-19 4. Mecânica Pulmonar 5. Mortalidade

Nome: Larissa Perossi Nascimento

Título: Variáveis clínicas e da mecânica ventilatória obtidas na admissão da UTI de pacientes obesos intubados com COVID-19 crítica podem prever o desfecho da hospitalização em alta ou óbito?

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

*Dedico este trabalho à minha tia, **Célia Russi Nascimento** (in memoriam), que sempre me incentivou a buscar pelos meus sonhos, e a todos que participaram de alguma forma deste ciclo tão desafiador e tão gratificante. Com certeza, o apoio de vocês foi crucial para que eu chegasse até aqui.*

AGRADECIMENTOS

*Não tem como iniciar esta seção da minha tese de doutorado sem agradecer a **Deus**, por ter me concedido força e amparo para que eu seguisse firme neste meu propósito tão desejado. No decorrer destes anos, **Ele** me confirmou que tudo acontece por um bem maior. O processo de obtenção do meu título de Doutora me mostrou que eu sou capaz de enfrentar grandes desafios e que eu posso me superar sempre.*

*Agradeço à minha orientadora **Profa Dra Ada Clarice Gastaldi** por me acolher em mais esta jornada, pela oportunidade de trabalhar e aprender ainda mais com suas experiências pessoais, científicas e de ensino. Eu termino este ciclo com a certeza de que é importante persistir naquilo que nos traz a satisfação pessoal e profissional. Obrigada professora pelos conselhos, pela sua confiança e também pelas orientações que, com certeza, serão seguidas por toda a minha carreira acadêmica. A senhora é um exemplo de professora, orientador e pesquisadora para mim.*

*Gratidão às minhas amigas do Laboratório de Avaliação Respiratória, **Daniele Oliveira dos Santos, Sulamita Pereira Rosa e minha irmã Jéssica Perossi Nascimento**, pela construção de uma amizade que vai além da pós-graduação, pelo companheirismo e apoio. Obrigada por tornarem esses anos mais leves e divertidos. Vocês me ensinaram muito e espero que nosso contato permaneça por muitos anos.*

*O período do meu doutorado foi atípico, vivemos uma pandemia e experimentei a exaustão do trabalho em excesso. Perdi a melhor pessoa que eu tive na vida, quem sempre me impulsionou e me incentivou a ser melhor a cada dia. Não posso concluir esta etapa sem agradecer imensamente a tudo o que minha tia-mãe **Celinha** me proporcionou em vida. Ela sempre enxergou o meu potencial e me mostrou que eu poderia ser o que eu quisesse. Este título é para a senhora.*

*Meu pai, **Elvio**; meu tio, **Toninho**; minhas irmãs, **Jéssica, Marina, Giovana e Gabriela**; e meu irmão do coração, **Rafael**; vocês são as pessoas que quero que se orgulhem da minha trajetória. Tudo o que faço e conquisto é por gratidão a vocês. Por estarem sempre prontos e presentes, por acreditarem na minha capacidade e por me incentivarem sempre. Eu amo vocês do fundo do meu coração.*

*Um agradecimento especial ao meu companheiro de vida, **André**, que esteve do meu lado durante toda esta etapa. Que compartilhou comigo todos os momentos*

de alegria e também os momentos desafiadores. Por continuar acreditando no meu potencial e por sempre me incentivar a buscar pelos meus sonhos.

*Não poderia deixar de agradecer minhas amigas, **Ana Laura Andrade e Julia Parisi**, que compartilharam à distância todas as alegrias e angústias da pós-graduação. É muito bom ter vocês para compartilhar todos os momentos da minha vida. Vocês me inspiram.*

*Obrigada aos meus amigos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial **Anderson Dias, Camila Bottura e Nathália Almeida**, pelo apoio e incentivo para eu chegar até aqui. Gratidão às minhas amigas-irmãs **Marina Cusinato e Gabrielle Marçal** por permanecerem do meu lado por todos esses anos e por vibrarem comigo todas as conquistas.*

Gratidão a todos os pacientes que foram incluídos neste estudo. Cada paciente tem um valor imensurável quando proporciona o avanço da ciência. A circunstância que os fizeram ser parte integrante desta pesquisa não foi a melhor, pois estavam internados em uma Unidade de Terapia Intensiva devido à infecção por COVID-19. Meu eterno respeito e gratidão a vocês e suas famílias, que viveram essa angústia distante de seus entes queridos.

Agradeço à equipe multidisciplinar e a todos os fisioterapeutas que estiveram comigo na linha de frente da COVID-19 no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Somos heróis que resistiram a este momento de muitas incertezas. Minha eterna admiração por vocês.

*Obrigada a **CAPES** pela concessão de bolsa de doutorado, à **FAEPA** pelos auxílios para publicações, cursos e eventos. Agradeço ao **Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional da FMRP-USP** pela oportunidade de crescer cientificamente e estar próxima de pesquisadores incríveis e por me proporcionar a experiência da docência junto a um dos cursos fisioterapia mais renomados do Brasil.*

Na vida, não vale tanto o que temos nem tanto importa o que somos. Vale o que realizamos com aquilo que possuímos e, acima de tudo, importa o que fazemos de nós.

Chico Xavier

RESUMO

NASCIMENTO LP. Variáveis clínicas e da mecânica ventilatória obtidas na admissão da UTI de pacientes obesos intubados com COVID-19 crítica podem prever o desfecho da hospitalização em alta ou óbito? [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2022.

Introdução: Em virtude das complicações respiratórias causadas pela obesidade e sua associação com o desenvolvimento de comorbidades, pacientes obesos com COVID-19 são considerados de alto risco para o agravamento da doença. Sendo assim, obesos com COVID-19 são mais propensos a evoluírem para SDRA grave por COVID-19, com mais chances de IOT e, conseqüentemente, mais susceptíveis ao óbito. Todos esses riscos de complicações ocorrem, pois o vírus SARS-CoV-2 acomete principalmente o sistema respiratório. Devido à deposição de tecido adiposo ao redor da caixa torácica, a obesidade influencia na redução da complacência do sistema respiratório, na piora da relação ventilação-perfusão, no aumento da Rva e na piora das trocas gasosas. As alterações da mecânica pulmonar podem influenciar na piora do prognóstico de internação, juntamente com o quadro de hipoxemia, sendo necessárias intervenções específicas do manejo ventilatório para evitar o agravamento do quadro clínico. Nossa hipótese é que as alterações da mecânica pulmonar podem prever o desfecho de internação de pacientes obesos internados em UTI em ventilação mecânica invasiva. **Objetivos:** Identificar se os dados relacionados à mecânica ventilatória obtidos na admissão da UTI de pacientes obesos intubados com COVID-19 podem prever o desfecho da hospitalização em alta ou óbito. **Métodos:** Foram incluídos adultos com IMC \geq 30 kg/m² com diagnóstico de COVID-19 pelo exame de RT-PCR positivo, internados em UTI por SDRA grave e com necessidade de ventilação mecânica invasiva. Foram obtidos dados antropométricos, sociodemográficos, índice prognóstico, comorbidades, tempo de IOT, número de ciclos de posição prona, exames e marcadores laboratoriais da COVID-19 e dados ventilatórios e de mecânica pulmonar. **Resultados:** Foram incluídos 84 pacientes, alocados em dois grupos de acordo com o desfecho de internação, alta (n= 45) ou óbito (n= 39) e avaliados no Tempo 1 (até 6 horas pós-IOT) e no Tempo 2 (até 6 horas antes do desfecho). Encontramos que o Grupo Óbito era mais velho, com maior número de comorbidades, maior tempo de IOT e foi submetido a mais ciclos de prona. A comparação entre os grupos no Tempo 1 não apresentou diferenças na mecânica ventilatória apesar de complacência estática e dinâmica reduzidas e Rva aumentada. A razão ventilatória (RV) foi o único parâmetro com diferença no Tempo 1 [Grupo Alta: 1,72 (0,85; 4,81) e Grupo Óbito: 2,16 (1,23; 4,36)], indicando piora da ventilação e maior mortalidade para o Grupo Óbito. A comparação entre os grupos no Tempo 2 mostrou diferença em todos os parâmetros ventilatórios e de mecânica pulmonar, identificando pior desfecho de internação. Além disso, identificamos que a idade, tempo de IOT, número de ciclos prona, cardiopatias e pneumopatias aumentam a chance de óbito. **Conclusão:** Pacientes obesos internados na UTI com SDRA grave por COVID-19 mais velhos, com maior tempo de IOT, com mais indicações de posição prona, cardiopatas e/ou pneumopatas tem mais chance irem a óbito. Além disso, a RV pós-IOT, acima dos valores de normalidade, pode sugerir um pior prognóstico de internação.

Palavras-chave: Obesos, SDRA, COVID-19, Mecânica Pulmonar, Mortalidade.

ABSTRACT

NASCIMENTO LP. Can clinical and ventilatory mechanics variables obtained at ICU admission of intubated obese patients with critical COVID-19 predict the outcome of hospitalization? [thesis]. Ribeirão Preto: University of São Paulo, Ribeirão Preto Medical School, 2017.

Introduction: Due to respiratory complications caused by obesity and its association with the development of comorbidities, obese patients with COVID-19 are considered high risk for disease worsening. Therefore, obese people with COVID-19 are more likely to develop severe ARDS due to COVID-19, with more chances of endotracheal intubation (ETI) and, consequently, more susceptible to death. All these risks of complications occur, because the SARS-CoV-2 virus mainly affects the respiratory system. Due to the deposition of adipose tissue around the rib cage, obesity influences the reduction of respiratory system compliance, the worsening of the ventilation-perfusion ratio, the increase in Rva and the worsening of gas exchanges. Changes in lung mechanics can influence the worsening prognosis of hospitalization, associated with hypoxemia, requiring specific interventions in ventilatory management to prevent the worsening of the clinical condition. Our hypothesis is that changes in lung mechanics can predict the outcome of hospitalization of obese patients admitted to the ICU on invasive mechanical ventilation. **Objective:** To identify whether data related to ventilatory mechanics obtained at ICU admission of obese patients intubated with COVID-19 can predict the outcome of hospitalization in discharge or death. **Methods:** Adults with BMI \geq 30 kg/m² diagnosed with COVID-19 by positive RT-PCR test, admitted to the ICU for severe ARDS and in need of invasive mechanical ventilation were included. Anthropometric and sociodemographic data, prognostic index, comorbidities, ETI time, number of prone position cycles, COVID-19 laboratory tests and markers, and ventilatory and lung mechanics data were obtained. **Results:** Eighty four patients were included, and allocated into two groups according to the outcome of hospitalization, discharge (n= 45) or death (n= 39) and they were evaluated at Time 1 (up to 6 hours post-ETI) and at Time 2 (up to 6 hours before the outcome). We found that the Death Group was older, with a greater number of comorbidities, longer ETI time and underwent to more prone cycles. The comparison between groups at Time 1 showed no differences in ventilatory mechanics despite reduced static and dynamic compliance and increased airway resistance. The ventilatory ratio was the only parameter with a difference at Time 1 [Discharge Group: 1.72 (0.85; 4.81) and Death Group: 2.16 (1.23; 4.36)], indicating worsening of ventilation and higher mortality for the Death Group. The comparison between the groups at Time 2 showed differences in all ventilatory parameters and lung mechanics, identifying a worse hospitalization outcome. In addition, we identified that age, duration of ETI, number of prone cycles, heart and lung diseases increase the chance of death. **Conclusion:** Obese patients admitted in ICU with severe ARDS due to COVID-19 are older, with longer ETI time, more indications for prone position, and heart and/or lung disease are more likely to die. In addition, the higher VR at Time 1 may suggest a worse prognosis for hospitalization.

Keywords: Obese, ARDS, COVID-19, Pulmonary mechanics, Mortality.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização antropométrica, sociodemográficas e clínica de 84 pacientes.

Tabela 2. Caracterização dos grupos de acordo com a incidência de comorbidades.

Tabela 3. Comparação dos exames laboratoriais entre os grupos no Tempo 1.

Tabela 4. Comparação das variáveis ventilatórias entre os grupos no Tempo 1.

Tabela 5. Comparação dos exames laboratoriais entre os grupos no Tempo 2.

Tabela 6. Comparação das variáveis ventilatórias entre os grupos no Tempo 2.

Tabela 7. Comparação dos exames laboratoriais do Grupo Alta entre o Tempo 1 e o Tempo 2.

Tabela 8. Comparação das variáveis ventilatórias do Grupo Alta entre o Tempo 1 e o Tempo 2.

Tabela 9. Comparação dos exames laboratoriais entre o Tempo 1 e o Tempo 2 do Grupo Óbito.

Tabela 10. Comparação das variáveis ventilatórias entre o Tempo 1 e o Tempo 2 do Grupo Óbito.

Tabela 11. Comparação da evolução dos exames laboratoriais entre Grupo Alta e Grupo Óbito.

Tabela 12. Comparação da evolução dos dados ventilatórios entre Grupo Alta e Grupo Óbito.

Tabela 13. Regressão linear multivariada para RV no Tempo 2.

Tabela 14. Regressão linear multivariada para Ppico no Tempo 2.

Tabela 15. Regressão linear multivariada para Cdin no Tempo 2.

Tabela 16. Regressão linear multivariada para Rva no Tempo 2.

Tabela 17. Regressão logística para identificar qual variável influencia no desfecho de internação.

Tabela 18. Regressão logística para identificar qual comorbidade influencia no desfecho de internação.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BE: *Base excess*

Cdin: Complacência dinâmica

COVID-19: Coronavirus disease 2019

DM: Diabetes mellitus

DP: *Driving pressure*

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HCFMRP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

HCO₃: Bicarbonato de sódio

IMC: Índice de massa corporal

IOT: Intubação orotraqueal

OMS: Organização Mundial da Saúde

PaCO₂: Pressão arterial de dióxido de carbono

PaO₂: Pressão arterial de oxigênio

PCR: Proteína-C reativa

PEEP: Pressão positiva expiratória final

Ppico: Pressão de pico

Pplatô: Pressão platô

RT-PCR: Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase

RV: Razão ventilatória

Rva: Resistência de vias aéreas

SaO₂: Saturação arterial de oxigênio

SAPS3: *Simplified Acute Physiology Score*

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo

SpO₂: Saturação periférica de oxigênio

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

V/Q: Relação ventilação-perfusão

VILI: Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo principal	22
2.2 Objetivos secundários.....	22
3 MÉTODOS	23
3.1 Critérios de inclusão e exclusão	24
3.2 Delineamento do estudo	24
3.2.1 Caracterização dos pacientes	24
3.2.2 Exames laboratoriais de rotina e marcadores para a COVID-19.....	24
3.2.2 Ventilação mecânica.....	25
3.2.4 Prognóstico	27
3.2.5 Ciclos de posição prona	28
3.3 Análise estatística.....	28
4 RESULTADOS	29
5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

A pandemia por COVID-19 foi decretada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 devido ao elevado número de contaminações pelo SARS-CoV-2 em nível mundial. Até o presente momento, a OMS não declarou o final da emergência sanitária, pois, apesar da redução brusca de contaminações, é relevante manter a vigilância sobre o momento epidemiológico de cada país e a taxa de vacinação mundial (<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>). A última atualização, referente à semana de 24 a 30 de Outubro de 2022, relatou uma redução de 17% do número de casos semanais em comparação com a semana anterior e também uma redução no número de mortes, com mais de 9.300 óbitos no mundo (redução de 5%) (1). O cenário no Brasil conta, atualmente, com mais de 34 milhões de casos confirmados; com uma taxa de incidência de 16.396,1 por 100.000 habitantes, e mais de 680 mil óbitos por COVID-19; com uma taxa de mortalidade de 323,84 por 100.000 habitantes (<https://covid19.who.int/region/amro/country/br>).

A transmissão do vírus SARS-CoV-2 acontece principalmente por contato, podendo ser direto, indireto ou próximo; por gotículas, quando uma pessoa infectada fala, tosse ou espirra; e por aerossóis, quando núcleos de gotículas permanecem suspensos no ar por algum período. Na transmissão por fômites, quando indivíduos infectados contaminam superfícies e objetos, o vírus permanece por horas ou dias dependendo da temperatura e umidade do ambiente e o tipo de superfície contaminada (2). O período de incubação do vírus é em média 14 dias após o momento da infecção, podendo variar de 2 a 24 dias e, os indivíduos contaminados podem ou não apresentar sintomas (3).

Graças ao desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19, é possível observar a queda significativa do número de pacientes que desenvolvem a forma grave ou crítica e também do número de óbitos decorrentes da doença. Atualmente, a taxa de vacinação é crescente, porém, até maio de 2022 havia quase um bilhão de pessoas não vacinadas. A meta é que todos os países alcancem 70% de cobertura vacinal o quanto antes, incluindo 100% dos idosos com mais de 60 anos, 100% dos profissionais da saúde e 100% de pessoas com comorbidades (4). Apesar do avanço das campanhas de vacinação e da redução de casos graves por COVID-19, a importância de estudos relacionados a este grupo de pacientes ainda é relevante.

Muito se discutiu sobre a severidade de manifestação da COVID-19 na população. A OMS definiu a severidade da COVID-19 em crítica (caracterizada pela presença da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse, choque séptico e/ou condições que exijam cuidados de suporte à vida); grave (queda da SpO₂ abaixo de 90% em ar ambiente, taquipneia e/ou sinais de desconforto respiratório); e não-grave (ausência de quaisquer sinais ou sintomas descritos para COVID-19 crítica ou grave) (5). Também já está estabelecido que, além da idade acima de 60 anos, a presença de algumas comorbidades pode influenciar no desenvolvimento da forma grave ou crítica da COVID-19. Indivíduos com diagnóstico de diabetes, doenças respiratórias crônicas e doenças cardiovasculares estão mais susceptíveis a desenvolver a infecção por COVID-19 (6).

A obesidade também é considerada uma das comorbidades associada ao agravamento dos sintomas da COVID-19. Trata-se de uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo na região subcutânea, evidenciada pela hipertrofia e hiperplasia das células adiposas (7). A prevalência da obesidade segue em ascensão significativa, sendo considerada um problema de saúde pública, pois aumenta o risco do desenvolvimento de outras doenças. O último dado epidemiológico divulgado pela OMS relata que, no ano de 2016, o mundo contava com 650 milhões de adultos obesos. Além disso, a maioria da população mundial vive em países onde o óbito de pessoas obesas é maior do que de pessoas de baixo peso (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). Uma classificação padronizada, simples e rápida da obesidade pode ser feita pelo cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), que classifica a obesidade em grau I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²), grau II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m²) e grau III (IMC ≥ 40 kg/m²). Sabe-se que a maior morbidez e mortalidade estão relacionadas à obesidade grau III e suas condições associadas (8).

Alterações metabólicas e cardiovasculares podem se agravar proporcionalmente ao grau de obesidade, que também pode ser responsável por vários efeitos sobre o sistema respiratório. Tais efeitos podem, ainda, promover ou intensificar os sintomas e/ou as condições respiratórias preexistentes (9). Diversos mecanismos podem alterar a função respiratória de sujeitos obesos devido à deposição de tecido adiposo ao redor da caixa torácica, abdome e vias aéreas superiores (10). Observa-se a diminuição dos volumes pulmonares, piora da relação ventilação-perfusão (V/Q) e redução da eficiência dos músculos respiratórios. Outras

repercussões respiratórias geralmente se agravam proporcionalmente ao grau de obesidade, como o aumento da resistência das pequenas vias aéreas, redução da complacência pulmonar e torácica e a hipoventilação alveolar (11,12).

Já está estabelecido na literatura que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de infecções e também para um pior prognóstico de doenças. Além disso, sujeitos obesos estão mais susceptíveis à internação em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (13). Estudos relacionados aos fatores de risco associados ao prognóstico da infecção por H1N1 encontraram que a obesidade favorecia o desenvolvimento mais grave da doença, juntamente com sujeitos com diagnóstico de asma e gestantes, com conseqüente maior internação nas UTIs e maior tempo de ventilação mecânica (14,15). Sendo assim, estudos relacionados à obesidade e a infecção por COVID-19 também encontraram maior susceptibilidade do agravamento da doença, com maior probabilidade de apresentar infiltrados pulmonares e baixa saturação de oxigênio. Há um mecanismo de ligação metabólica direta entre o estado de inflamação e a tempestade de citocinas que causa a complicação respiratória de indivíduos obesos contaminados pelo SARS-CoV-2. Este estado de inflamação pode estar associado à diabetes, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, entre outras doenças crônicas (16,17). A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de fatores de risco cardiometabólicos como a obesidade abdominal, resistência à insulina e inflamação sistêmica crônica. Hipertensão, diabetes, colesterol da lipoproteína de baixa densidade e obesidade são apontados como componentes da síndrome metabólica que se associam ao comprometimento da função pulmonar (18).

O sistema respiratório é o mais acometido em caso de contaminação pelo SARS-CoV-2 e, devido ao impacto na função pulmonar causado pela obesidade, tornou-se esperado maior risco de complicações respiratórias nestes indivíduos e maior probabilidade de evolução para SDRA grave. Estudos mostram que existem diferenças entre a SDRA causada pela COVID-19 e a SDRA causada por outros fatores. A SDRA grave causada pela COVID-19 pode ser diagnosticada entre oito e 12 dias após a contaminação ou início dos sintomas clínicos, diferentemente do que é descrito na definição de Berlin (19,20). Apesar da caracterização em vidro-fosco com distribuição periférica no exame de tomografia computadorizada de tórax, é comum que, no início da SDRA grave por COVID-19, os pacientes não apresentem alterações de complacência pulmonar apesar da hipoxemia importante (19,21). A

demonstração dos sinais clínicos referentes à hipoxemia acaba não sendo compatível com a complexidade da lesão pulmonar, os pacientes podem ou não apresentar alterações do padrão respiratório, terem ou não alterações da PaCO₂ e serem ou não responsivos à posição prona. Todos esses fatores podem estar relacionados à gravidade da infecção pelo vírus, presença de comorbidades, capacidade do sistema respiratório e até mesmo ao tempo de infecção (21).

Devido a diversidade de manifestação da COVID-19, Gattinoni et al. (2020) descreveram dois diferentes fenótipos relacionados aos sinais da doença, de acordo com o tempo de contaminação. O fenótipo tipo 1 ou L caracteriza o início da manifestação dos sintomas, o sistema respiratório apresenta baixa elastância, baixa relação V/Q devido a uma possível perda da regulação da perfusão e da vasoconstrição hipóxica, baixo peso pulmonar referente ao discreto edema intersticial subpleural, e baixa recrutabilidade, pois a quantidade de tecido pulmonar não ventilado é pequena. O fenótipo tipo 2 ou H é descrito como uma evolução da doença, tornando-a mais grave e, conseqüentemente, alterando toda a mecânica pulmonar. Observa-se o aumento da elastância devido ao aumento do edema intersticial subpleural, o aumento do peso pulmonar e a alta capacidade de recrutamento alveolar em vista da maior quantidade de regiões não ventiladas (*baby lung*) (21,22). Todas essas alterações pulmonares decorrentes da COVID-19 geram conseqüências importantes no curso da doença, independente dos fatores de risco que os indivíduos infectados possam apresentar.

Assim, em indivíduos com obesidade, infectados pelo SARS-CoV-2, que já apresentam adaptações fisiológicas devido ao acúmulo de tecido adiposo e maior predisposição para doenças associadas, o sistema respiratório pode sofrer alterações ainda mais severas. Observa-se uma reserva ventilatória reduzida devido às adaptações necessárias para compensar a redução da complacência da caixa torácica, a limitação ao fluxo aéreo e ao aumento da resistência das vias aéreas. Mesmo diante de um acometimento pulmonar leve, existe maior probabilidade de evoluir para desconforto respiratório, com evolução ainda mais grave ao apresentarem alguma doença que acomete gravemente o sistema respiratório, como a SDRA por COVID-19 (23). Além disso, a obesidade pode favorecer um quadro de hipoxemia devido à redução da capacidade residual funcional, que favorece o colapso das vias aéreas periféricas, e à associação com a síndrome da hipoventilação da obesidade (24).

A maioria dos pacientes internados em UTI com COVID-19 apresentam insuficiência respiratória aguda hipoxêmica e necessitam de ventilação mecânica invasiva e este quadro pode ser mais frequente em pacientes com obesidade. O diagnóstico do distúrbio de oxigenação é feito pelo cálculo da relação PaO_2/FiO_2 , indicando severidade moderada a alta quando menor ou igual a 150 (19,24,25). A monitorização da oxigenação deve ser realizada repetidas vezes, pois trata-se de um indicativo para condutas urgentes para reversão do quadro hipoxêmico, como a manobra de recrutamento alveolar e a mudança de decúbito para a posição prona. Sendo assim, a monitorização da efetividade da oxigenação em pacientes obesos infectados pelo SARS-CoV-2, internados em UTI e intubados deve ser o mais frequente possível.

Além da monitorização da oxigenação pela relação PaO_2/FiO_2 , o cálculo da razão ventilatória é fácil e viável para avaliar a eficiência da ventilação. A razão ventilatória se correlaciona com a fração de espaço morto fisiológico, que é considerado um preditor independente de mortalidade da SDRA (26). Além disso, é considerado um marcador beira-leito da severidade clínica que identifica anormalidades do metabolismo do CO_2 tanto de pacientes com SDRA por outros fatores como para SDRA por COVID-19 (27,28). Pela não complexidade de obtenção deste índice e sua relevância na definição do prognóstico de pacientes com SDRA, trata-se de uma variável relevante para avaliar a eficiência do manejo ventilatório da população obesa com COVID-19.

O manejo ventilatório de pacientes obesos deve ser determinado de acordo com o fenótipo da COVID-19. A proteção pulmonar é prioridade para evitar a ocorrência de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI). Dessa forma, não postergar a intubação orotraqueal e promover sedação efetiva com bloqueio neuromuscular quando indicado são fatores que contribuem com a prevenção da VILI (29). Os ajustes dos parâmetros ventilatórios devem ser minuciosos e específicos, preferindo a ventilação mecânica protetora. Volumes correntes de 6 a 9 ml/kg para pacientes hipercápnicos com fenótipo L são tolerados, pois, como não existe alteração da complacência pulmonar, o risco de VILI é baixo. Como o pulmão do fenótipo L não é favoravelmente recrutável, recomenda-se PEEP entre oito e 10 cmH_2O e, a posição prona não é conduta de primeira escolha, porém pode ser utilizada como uma manobra de resgate. Na fase avançada da doença, caracterizada pelo fenótipo H, recomenda-se o manejo ventilatório para SDRA

grave, com PEEP elevada associada à posição prona (21,22,29). Particularidades da ventilação mecânica no paciente obeso com SDRA são parecidas com as recomendações citadas acima. É importante ressaltar que o volume corrente deve ser determinado de acordo com a altura e peso predito, e que a PEEP mais elevada pode melhorar a complacência do sistema respiratório, a oxigenação e a limitação ao fluxo aéreo (30).

Manobras de recrutamento alveolar e titulação da PEEP são condutas indicadas para pacientes com SDRA grave, desde que haja potencial de recrutamento (31), com redução da mortalidade. Tratam-se de estratégias que tem como objetivo recuperar as unidades alveolares colapsadas ou pouco aeradas, porém é necessária atenção quanto aos seus efeitos adversos tanto pulmonares quanto sistêmicos (32). Estratégias de recrutamento alveolar máximo com titulação decremental da PEEP levam a maior mortalidade dos pacientes com SDRA (33). Dessa forma, é importante que esta estratégia seja realizada de modo a impedir lesão pulmonar, priorizando a melhor complacência pulmonar e a menor *driving pressure* (DP). Sabe-se que a DP está associada a menor mortalidade de pacientes com SDRA quando menor ou igual a 15, além disso, sugere-se que está relacionada com o grau de lesão pulmonar decorrente da ventilação mecânica, mecânica respiratória e parâmetros de ajuste no ventilador mecânico (34,35). Sendo assim, o protocolo de recrutamento alveolar submáximo pode ser uma boa estratégia, pois visa a menor DP e a melhor complacência ventilatória (36).

Outra estratégia de recrutamento alveolar em situação de SDRA grave é a mudança de decúbito para a posição prona. Posicionar o paciente com SDRA grave em decúbito ventral proporciona benefícios como o incremento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e da SpO_2 em comparação com a posição supina, além de recuperar áreas colapsadas da região dorsal melhorando a relação V/Q , e permitindo uma melhor homogeneidade ventilatória (37,38). Esta conduta é indicada quando a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ é inferior ou igual a 150, para pacientes com SDRA moderada a grave por, pelo menos, 17 ± 3 horas (39). Em relação aos pacientes com SDRA grave por COVID-19, as recomendações para posição prona permanecem as mesmas e, de maneira inédita, tornou-se uma estratégia para pacientes em respiração espontânea. Os benefícios da estratégia da posição prona em pacientes não intubados ainda não está totalmente definida na literatura (40). Uma carta ao Editor sobre posição prona em pacientes com obesidade grau III recomenda a ventilação na posição prona

associada ao *Trendelenburg* invertido para reduzir a pressão abdominal sobre as bases pulmonares, minimizando a incidência de VILI (41).

A monitorização ventilatória é de extrema importância em pacientes com COVID-19, visto que o sistema respiratório é o principal acometido com a contaminação pelo SARS-CoV-2. Porém, visto que os pacientes com COVID-19 crítica necessitam de cuidados intensivos e com indicação de dispositivos de suporte de vida, os exames laboratoriais também deve ser frequentes devido à infecção e riscos que a COVID-19 pode causar no organismo. Alterações de alguns eletrólitos e de indicadores de inflamação podem ser indicativos da gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. Ademais, em razão da hipoxemia, a COVID-19 pode desencadear shunt pulmonar direita-esquerda e a formação de trombos; sendo indicada a terapia de anticoagulação destes pacientes. Porém, esta conduta só poderá ser indicada após a identificação de alterações de exames relacionados aos fatores de coagulação (42,43).

Estudos da literatura encontraram um aumento da resistência das vias aéreas em sujeitos saudáveis com obesidade pela avaliação da impedância do sistema respiratório na oscilometria de impulso. Esta avaliação permite a detecção de alterações da resistência das vias aéreas precocemente, antes mesmo da manifestação de sintomas, como a dispneia (44,45). Sendo assim, devido a todas as possíveis alterações do sistema respiratório em sujeitos obesos, nossa hipótese é que elas sejam mais evidentes em pacientes obesos com COVID-19, internados em UTI por SDRA grave que foram a óbito.

Visto que, apesar da redução da contaminação e internações de pacientes com COVID-19 internados em UTI, não foram encontrados estudos na literatura que pesquisaram se fatores relacionados à mecânica pulmonar podem presumir o prognóstico. Pacientes obesos podem apresentar alterações da mecânica pulmonar devido à deposição de tecido adiposo na região da caixa torácica e ao estado de inflamação crônica. Dessa forma, consideramos relevante identificar se dados da mecânica pulmonar no momento da IOT de indivíduos obesos com COVID-19 podem influenciar no desfecho de sucesso ou insucesso do desfecho de internação. Além disso, dados relacionados ao manejo da ventilação mecânica invasiva, condutas direcionadas ao tratamento da hipoxemia e exames laboratoriais também podem influenciar o desfecho destes pacientes em alta ou óbito.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Identificar se os dados relacionados à mecânica ventilatória obtidos na admissão da UTI de pacientes obesos intubados com COVID-19 podem prever o desfecho da hospitalização em alta ou óbito.

2.2 Objetivos secundários

a) Comparar exames laboratoriais relevantes para a COVID-19 na admissão e no desfecho da internação na UTI.

b) Comparar os dados da mecânica ventilatória na admissão na admissão e no desfecho da internação na UTI.

c) Identificar a evolução da mecânica ventilatória e dos exames laboratoriais durante o período de internação de cada grupo.

d) Identificar quais variáveis demográficas se relacionam com a evolução da mecânica pulmonar.

3 MÉTODOS

O presente estudo possui desenho retrospectivo. Obtivemos uma amostra de conveniência, com a inclusão de pacientes obesos admitidos nas UTIs COVID que atendessem os critérios de inclusão, resultando em 84 pacientes (Figura 1). O recrutamento dos pacientes aconteceu de março de 2020 a julho de 2021. Os dados obtidos foram coletados pelos fisioterapeutas contratados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) que atuaram na linha de frente da Pandemia de COVID-19.

O estudo possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP, processo nº 7076/2016. Por se tratar de um estudo retrospectivo com análise de prontuários do HCFMRP, houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

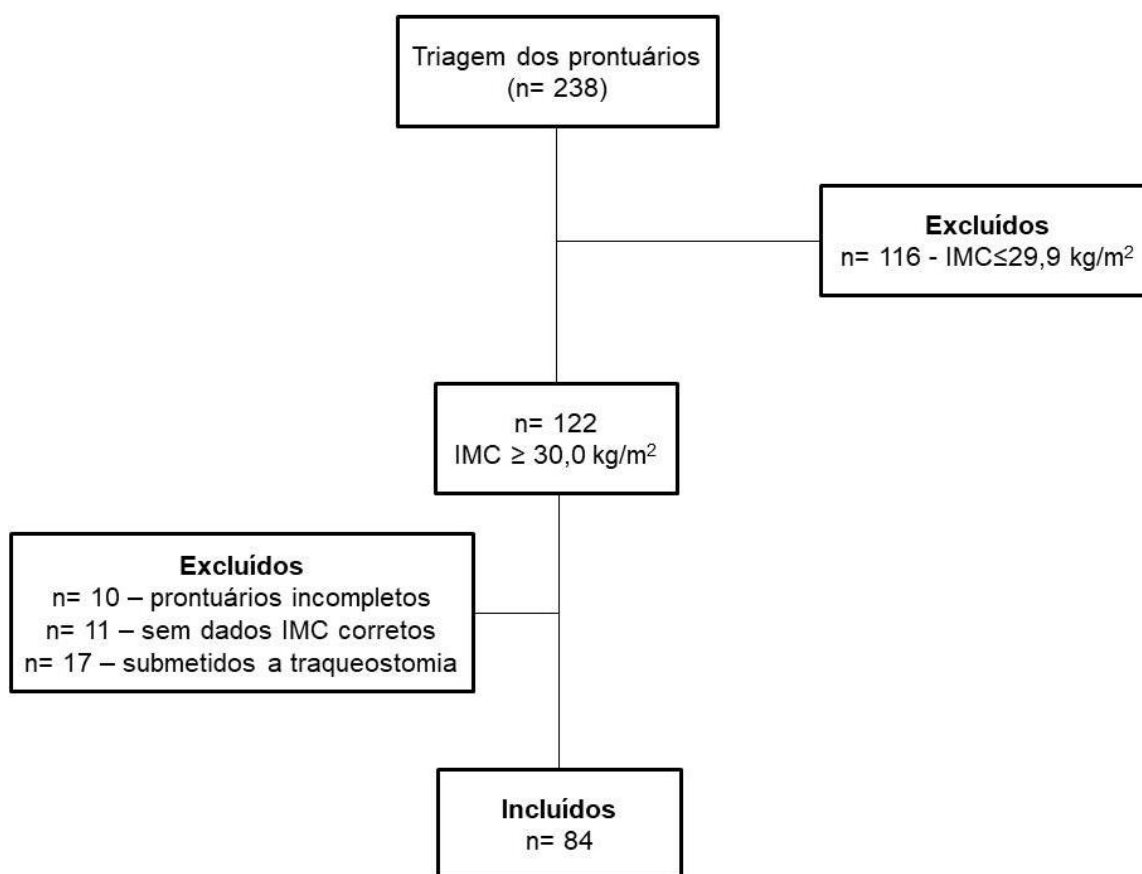


Figura 1. Fluxograma do recrutamento de prontuários de pacientes internados nas UTIs COVID do HCFMRP-USP entre Março de 2020 e Julho de 2021

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no presente estudo, pacientes adultos ou idosos, com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ internados em Unidade de Terapia Intensiva devido à contaminação pelo SARS-CoV-2 de forma crítica, devido ao quadro de insuficiência respiratória aguda e necessidade de, no mínimo, 48 horas de ventilação mecânica invasiva. A confirmação do diagnóstico de COVID-19 se deu pelo exame RT-PCR positivo.

Os pacientes que foram submetidos ao procedimento de traqueostomia, que não dispunham do IMC devidamente descrito no prontuário e/ou que possuíam dados faltantes na ficha de avaliação foram excluídos do estudo.

3.2 Delineamento do estudo

Para a avaliação dos pacientes, foram coletados os primeiros e os últimos dados referentes aos exames laboratoriais de rotina e os marcadores relevantes para a COVID-19 e os dados relacionados à mecânica ventilatória e trocas gasosas. Além disso, dados relacionados à internação dos pacientes como o prognóstico e a predição de mortalidade, tempo de IOT, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e número de ciclos de posição prona também foram obtidos.

3.2.1 Caracterização dos pacientes

Foram coletados dados antropométricos e sociodemográficos (idade, altura, peso e IMC) para caracterizar os pacientes incluídos no estudo. Além disso, dados relacionados à internação que pudessem influenciar no desfecho de internação também foram obtidos (presença de comorbidades, tempo de ventilação mecânica, e número de ciclos de posição prona).

3.2.2 Exames laboratoriais de rotina e marcadores para a COVID-19

Para investigação clínico-laboratorial, analisamos os exames no primeiro momento após a IOT e no último momento antes do desfecho de internação na UTI. Os valores de referência considerados são referentes ao laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

- **Lactato**

Considerado um biomarcador de alterações nervosas e de hipoperfusão tecidual. Seu valor de normalidade deve ser de 0,36 a 1,39 mmol/L.

- **Magnésio**

Está relacionado com o bom funcionamento do sistema imune por participar de vias anti-inflamatórias (46). Seu valor de referência deve estar entre 1,6 a 3,6 mmol/dl.

- **Sódio**

Auxilia na contração muscular efetiva, na condução dos impulsos nervosos e na manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico, com valor de normalidade entre 136 e 145 mmol/L (47).

- **Potássio**

Associado ao funcionamento do sistema nervoso e muscular, regulando o ritmo cardíaco, quando dentro do valor de referência entre 3,4 a 4,5 mmol/L(48).

- **D-dímeros**

Auxilia no diagnóstico de quadros trombóticos quando em valores acima de 0,5 mg/dL (49).

- **Fibrinogênio**

Possui função de coagulação e de agregação. Os valores de referência estão entre 200 e 393 mg/dL (50).

- **Proteína C Reativa**

Marcador de progressão da gravidade da doença e do risco de mortalidade associado a um processo inflamatório. Para ser considerado dentro da normalidade, seu valor deve ser inferior a 1 mg/dL (51).

- **Ferritina**

Associada a disfunção imunológica, inflamação e estado de hipercoagulação. Seus valores de referência estão entre 22 e 232 ng/ml (43).

- **Gasometria arterial**

Relevante para monitorização de distúrbios metabólicos, ventilatórios e de oxigenação. Os valores de referência para pH são entre 7,35 e 7,45; para PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg; para HCO₃ entre 22 e 26 mEq/L; para BE entre -3 e 3 mEq/L; para PaO₂ entre 80 e 100 mmHg e para SaO₂ entre 93 e 99%.

3.2.2 Ventilação mecânica

Foram coletados parâmetros da ventilação mecânica, bem como os cálculos de mecânica pulmonar estática e dinâmica no primeiro momento após a IOT e no último momento antes do desfecho de internação dos pacientes.

- **Modo ventilatório, volume corrente e frequência respiratória**

Não houve um modo ventilatório padrão no protocolo de manejo ventilatório em pacientes com COVID-19 do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. O volume corrente era sempre calculado a partir da altura e peso predito, priorizando valores entre 4 e 6 ml/kg. A frequência respiratória era ajustada para garantir uma relação I:E de, no mínimo, 1:2 segundos.

- **Pressão positiva expiratória final (PEEP)**

O protocolo da instituição priorizava iniciar o manejo ventilatório com PEEP de 10 cmH₂O, podendo ser reajustada quando PaO₂/FiO₂ inferior a 150. A titulação submáxima da PEEP era realizada de acordo com a metodologia descrita pelo grupo WeVent (36), priorizando a menor DP e melhor complacência estática.

- **Mecânica pulmonar dinâmica**

A pressão de pico (Ppico) resulta da pressão necessária para superar a resistência e elasticidade do sistema respiratório durante a inspiração, recomenda-se um valor inferior a 40 cmH₂O porém ela não é indicativo de risco de barotrauma pois essa pressão se dissipa ao vencer o componente resistido (52).

A complacência dinâmica reflete as relações pressão-volume durante a respiração, com valores de referência entre 70 e 80 ml/cmH₂O.

$$C_{din} = \frac{VC}{P_{pico} - PEEP}$$

- **Mecânica pulmonar estática**

A pressão platô reflete a pressão alveolar de pico média, resultando na soma da pressão alveolar e da pressão que vence a resistência das vias aéreas. A Pplatô é obtida durante uma pausa inspiratória e deve ter um valor inferior a 30 cmH₂O para evitar dano alveolar devido a hiperdistensão, ou seja, VILI .

A complacência estática resulta da divisão do volume corrente pela Pplatô menos a PEEP, que significa a capacidade de distensibilidade do tecido pulmonar. O valor de normalidade em pacientes intubados deve ser superior a 50 ml/cmH₂O.

$$C_{est} = \frac{VC}{P_{platô} - PEEP}$$

- **Driving pressure**

Deve ser calculada apenas quando o paciente não apresenta drive respiratório, e é resultado da subtração da Pplatô e da PEEP. Representa o volume corrente ajustado para a complacência pulmonar e está diretamente relacionado com a mortalidade de pacientes com SDRA. Seu valor de referência deve ser inferior a 15 cmH₂O (35,53).

$$DP = P_{\text{platô}} - PEEP$$

- **Resistência das vias aéreas**

Definida como a dificuldade apresentada pelo fluxo de ar em percorrer pelas vias aéreas. Calculada pela variação de pressão dividida pelo fluxo, com valor de normalidade entre 4 e 8 cmH₂O/L/s.

$$R_{\text{va}} = \frac{P_{\text{pico}} - P_{\text{platô}}}{\text{Fluxo}}$$

- **Razão ventilatória (RV)**

Trata-se de um índice capaz de estimar a eficiência da ventilação em pacientes com SDRA e está relacionada com a fração de espaço morto fisiológico e, conseqüentemente, com a mortalidade destes pacientes. Seu valor de normalidade deve ser inferior a 2. Seu cálculo é feito pela seguinte fórmula:

$$RV = \frac{(\text{volume minuto} \times PaCO_2)}{(\text{peso predito} \times 100 \times 37,5)}$$

3.2.4 Prognóstico

O índice prognóstico dos pacientes admitidos na UTI foi obtido pelo preenchimento do SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score*), que é subdividido em variáveis demográficas, razões de admissão na UTI e variáveis fisiológicas. A pontuação varia entre 16 e 217, onde o valor máximo prevê o melhor prognóstico e, conseqüentemente, uma menor probabilidade de óbito na internação (54,55).

No serviço onde este estudo foi conduzido, o profissional médico é responsável por preencher o índice prognóstico SAPS 3 no momento da admissão do paciente na UTI. Sendo assim, este dado foi obtido por meio da análise dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo. Nem todos os prontuários apresentavam a avaliação do SAPS 3, sendo assim, alguns pacientes não apresentaram este dado.

3.2.5 Ciclos de posição prona

Os pacientes que apresentassem a relação PaO_2/FiO_2 abaixo de 150, sem melhora após a titulação rápida da PEEP, foram submetidos à mudança de decúbito para a posição prona por, no mínimo, 16 horas se o paciente não apresentasse nenhuma instabilidade hemodinâmica que indicasse seu retorno para a posição supina. A alteração de decúbito era realizada pela equipe multiprofissional, sempre com a presença de pelo menos um médico, um fisioterapeuta e um enfermeiro. Toda a equipe foi devidamente treinada para executar esta conduta com segurança.

3.3 Análise estatística

Os dados foram analisados pelo software SPSS Versão 22.0 (IBM SPSS Statistics).

A normalidade dos dados foi verificada pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov.

Na comparação das variáveis numéricas entre o Grupo Alta e o Grupo Óbito, foi utilizado o teste t de Student para variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Também foi realizada a comparação das variáveis categóricas entre os grupos pelo teste Qui Quadrado.

Foi realizada a comparação da diferença (Tempo 2 – Tempo 1) entre os grupos, que remetem a evolução de cada variável avaliada. Quando não foi rejeitada a hipótese de normalidade, foi aplicado o teste paramétrico t de Student para amostras pareadas e quando rejeitaram a hipótese de normalidade foi realizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. Adotamos como nível de significância, p menor ou igual 0,05 em todas as análises.

Para identificar se alguma variável do Tempo 1 foi capaz de prever o desfecho de internação dos pacientes, foi realizada uma análise de Regressão Logística Multivariada entre os dados demográficos, o desfecho de internação e as variáveis de mecânica pulmonar. Os valores de p foram considerados significativos quando inferiores a 0,10.

4 RESULTADOS

A amostra do presente estudo foi composta por 84 indivíduos obesos diagnosticados com COVID-19 crítica, internados em Unidade de Terapia Intensiva e submetidos à intubação orotraqueal. Os pacientes incluídos no estudo foram alocados em dois grupos relacionados ao desfecho de internação, Grupo Alta e Grupo Óbito. Observou-se que os grupos eram relativamente homogêneos quanto ao sexo, porém com tendência a um maior número de mulheres, 55,55% no Grupo Alta e 56,41% no Grupo Óbito. A **Tabela 1** demonstra a comparação dos dados antropométricos e demográficos de cada grupo, observa-se que a idade dos pacientes do Grupo Óbito é maior e que eles possuíam mais comorbidades em relação ao Grupo Alta. Além disso, o Grupo Óbito apresentou maior tempo de intubação orotraqueal e foram submetidos a mais ciclos de posição prona durante a internação. Nem todos os pacientes apresentavam o índice prognóstico SAPS-3 preenchido no prontuário, contamos com 21 pacientes do Grupo Alta e 19 pacientes do Grupo Óbito.

Tabela 1. Caracterização antropométrica, demográfica e de internação de 84 pacientes.

Variável	Grupo Alta (n=45)		Grupo Óbito (n=39)		p
Sexo (H/M)	20/25		17/22		-
Idade (anos)*	49,18±12,85	49 (17; 73)	62,82±13,85	65 (25; 87)	<0,0001
IMC[#]	38,31±6,47	37,3 (30,0; 53,4)	39,12±10,05	35,6 (30,0; 66,9)	0,572
Tempo Internação[#]	14,11±5,90	13 (6; 27)	16,41±9,89	15 (2; 45)	0,432
Ciclos de Prona[#]	1,27±1,41	1 (0; 6)	3,03±2,56	3 (0; 11)	<0,0001
Tempo IOT[#]	11,00±4,94	9 (4; 21)	17,23±10,25	15 (3; 45)	0,004
Nº de Comorbidades[#]	0,89±0,83	1 (0; 3)	1,92±1,24	2 (0; 4)	<0,0001
SAPS-3*	55,86±13,99	56 (23; 76)	60,00±17,41	56 (26; 92)	0,410
Prob. Óbito (%)*	41,53±26,03	40,24 (1,1; 80,9)	46,19±31,27	37 (1,7; 94,1)	0,615

Dados expressos em média ± desvio padrão e mediana (mínimo; máximo). H: Homens, M: Mulheres, IMC: Índice de Massa Corporal, IOT: Intubação Orotraqueal, SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*. *: variáveis paramétricas. #: variáveis não paramétricas.

A **Tabela 2** caracteriza os grupos de acordo com as comorbidades prévias a internação. É possível observar que a maioria dos pacientes tinha diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em ambos os grupos. A incidência de doenças cardíacas e pulmonares foi mais frequente no Grupo Óbito.

Tabela 2. Caracterização dos grupos de acordo com a incidência de comorbidades prévias a internação.

	Grupo Alta (n= 45)		Grupo Óbito (n= 39)		X ²	p
	Sim	Não	Sim	Não		
HAS	24 (53,3%)	21 (46,7%)	30 (76,9%)	9 (23,1%)	5,06	0,02
DM	14 (31,1%)	31 (68,9%)	22 (56,4%)	17 (43,6%)	5,46	0,02
Cardiopatia	1 (2,2%)	44 (97,8%)	11 (28,2%)	28 (71,8%)	11,52	0,001
Pneumopatia	1 (2,2%)	44 (97,8%)	14 (35,9%)	25 (64,1%)	16,15	<0,0001

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes Mellitus.

Foi realizada a comparação dos exames laboratoriais e da ventilação mecânica entre o Grupo Alta e o Grupo Óbito no Tempo 1. Foi encontrada diferença entre os grupos apenas para o Potássio, mais elevado no Grupo Óbito, e no pH, mais ácido também no Grupo Óbito (**Tabela 3**). Na comparação dos dados referentes à ventilação mecânica e mecânica pulmonar no Tempo 1 (**Tabela 4**), a Razão Ventilatória foi a única variável significativamente maior no Grupo Óbito. Ambos os grupos apresentaram a relação PaO₂/FiO₂ abaixo de 150, indicando deficiência de oxigenação, sendo mais grave no Grupo Óbito apesar de não haver diferença significativa. Além disso, apesar de não ter sido observada diferença significativa, tanto a Complacência Estática quanto a Complacência Dinâmica apresentaram-se abaixo dos valores de normalidade nos dois grupos.

Alguns exames não foram solicitados para todos os pacientes: Magnésio (1) – n= 32 Grupo Alta e n= 29 Grupo Óbito; D-dímeros (1) – n= 41 Grupo Alta e n= 38 Grupo Óbito; Fibrinogênio (1) – n= 29 Grupo Alta e n= 32 Grupo Óbito; Ferritina (1) – n= 21 Grupo Alta e n= 15 Grupo Óbito. Os demais exames no Tempo 1 foram solicitados para os 45 pacientes do Grupo Alta e os 39 pacientes do Grupo Óbito.

Tabela 3. Comparação dos exames laboratoriais entre os grupos no Tempo 1.

	Grupo Alta		Grupo Óbito		<i>p</i>
Lactato [#]	2,24±0,85	2,15 (1,0; 5,0)	2,17±0,81	2,00 (1,1; 5,2)	0,774
Magnésio [#]	2,28±0,38	2,28 (1,64; 3,17)	2,11±0,39	2,20 (1,37; 2,71)	0,157
Sódio*	140,04±3,45	140 (132; 146)	139,12±5,26	139 (124; 150)	0,340
Potássio*	4,16±0,58	4,12 (2,7; 5,6)	4,52±1,03	4,25 (3,2; 7,5)	0,05
D-dímeros [#]	3,79±4,46	1,69 (0,46; 20,00)	3,67±4,28	1,77 (0,51; 20,00)	0,821
Fibrinogênio*	681,62±172,61	693 (239; 959)	636,25±198,93	607,5 (106; 1093)	0,348
PCR [#]	13,22±7,64	12,29 (1,3; 31,7)	13,18±7,99	12,51 (1,4; 27,6)	0,961
Ferritina [#]	1204,44±963,59	1125,6 (118,9; 3854,5)	1624,57±2056,50	784,7 (117,5; 8250,0)	0,835
pH*	7,33±0,09	7,33 (7,15; 7,54)	7,27±0,09	7,26 (7,09; 7,42)	0,004
PaO ₂ [#]	83,38±22,96	78,7 (55,6; 153)	77,10±18,48	75,0 (45,6; 138,2)	0,365
PaCO ₂ [#]	48,24±11,52	45,3 (28,4; 76,9)	51,57±14,04	47,8 (26,8; 103,7)	0,270
HCO ₃ [#]	24,83±5,65	25,4 (16,5; 31,4)	23,39±5,39	23,4 (14,5; 38,5)	0,054
SaO ₂ [#]	94,38±3,57	95,4 (83,5; 98,9)	92,65±4,41	94,0 (79,4; 98,4)	0,033

Dados expressos em média ± desvio padrão e mediana (mínimo, máximo). PCR: proteína C reativa; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; HCO₃: bicarbonato; SaO₂: saturação arterial de oxigênio
*: variáveis paramétricas; #: variáveis não paramétricas.

Tabela 4. Comparação das variáveis ventilatórias entre os grupos no Tempo 1.

	Grupo Alta (n=45)		Grupo Óbito (n=39)		<i>p</i>
FiO ₂ [#]	0,69±0,22	0,60 (0,40; 1,0)	0,72±0,23	0,70 (0,30; 1,0)	0,524
PaO ₂ /FiO ₂ *	133,43±51,27	124,4 (56; 259)	122,74±56,02	115,47 (52; 263)	0,364
PEEP [#]	11,87±2,64	12 (8; 20)	12,56±2,75	12 (8; 22)	0,263
Razão ventilatória [#]	1,96±0,77	1,72 (0,85; 4,81)	2,24±0,63	2,16 (1,23; 4,36)	0,02
Pressão Platô [#]	23,21±3,44	23,0 (17,0; 35,0)	24,47±4,03	24,0 (17,0; 35,0)	0,223
Pressão Pico*	28,14±3,93	28 (18; 37)	29,87±5,17	29 (22; 44)	0,087
Driving Pressure*	11,33±2,18	11 (7; 16)	11,61±2,91	12 (6; 21)	0,618
C. Estática [#]	32,54±8,91	32,0 (16,3; 52,2)	33,96±11,63	30,8 (11,4; 73,3)	0,773
C. Dinâmica*	22,55±6,23	22,2 (11,3; 39,2)	22,82±7,87	21,1 (10,9; 43,8)	0,864
Resistência Vias Aéreas [#]	12,93±3,42	12,1 (5,0; 22,0)	12,29±2,59	11,3 (8,3; 18,0)	0,326

Dados expressos em média ± desvio padrão e mediana (mínimo, máximo). FiO₂: fração inspirada de oxigênio, PEEP: pressão positiva expiratória final; Compl.: complacência. * variáveis paramétricas; #: variáveis não paramétricas.

Na comparação dos exames laboratoriais entre o Grupo Alta e o Grupo Óbito no Tempo 2, observou-se uma piora significativa do lactato, sódio, potássio, PCR, pH, PaCO₂, HCO₃ e SaO₂ para o Grupo Óbito (**Tabela 5**). A comparação da mecânica pulmonar e dados da ventilação mecânica entre os dois grupos no Tempo 2 mostrou diferença significativa em todas as variáveis analisadas (**Tabela 6**).

Alguns exames não foram solicitados para todos os pacientes: Magnésio (2) – n= 40 Grupo Alta e n= 29 Grupo Óbito; D-dímeros (2) – n= 29 Grupo Alta e n= 25 Grupo Óbito; Fibrinogênio (2) – n= 25 Grupo Alta e n= 18 Grupo Óbito; Ferritina (1) – n= 14 Grupo Alta e n= 17 Grupo Óbito. Os demais exames no Tempo 1 foram solicitados para os 45 pacientes do Grupo Alta e os 39 pacientes do Grupo Óbito. Os dados da mecânica pulmonar estática não foram comparados pois os pacientes do Grupo Alta estavam no momento pré-extubação orotraqueal, portanto ventilando no modo espontâneo (PSV) em teste de respiração espontânea.

Tabela 5. Comparação dos exames laboratoriais entre os grupos no Tempo 2.

	Grupo Alta (n=45)		Grupo Óbito (n=39)		p
Lactato[#]	2,05±0,65	2,01 (0,70; 3,82)	3,85±2,55	3,10 (1,40; 11,80)	0,0001
Magnésio*	2,12±0,40	2,02 (1,41; 3,51)	2,20±0,34	2,27 (1,53; 3,25)	0,373
Sódio[#]	139,29±4,66	139,3 (131,3; 152,6)	137,22±7,32	136,0 (123,1; 156,7)	0,03
Potássio*	4,11±0,69	4,16 (2,21; 5,80)	5,62±1,05	5,52 (3,40; 7,52)	<0,0001
D-dímeros[#]	3,52±3,34	2,21 (0,5; 15,1)	5,39±5,48	3,18 (1,2; 20,0)	0,138
Fibrinogênio*	602,68±198,73	562 (319; 1200)	600,61±223,67	637 (92; 981)	0,975
PCR[#]	4,95±4,02	4,43 (0,4; 18,8)	12,92±11,15	10,8 (0,4; 39,4)	0,003
pH*	7,42±0,04	7,42 (7,34; 7,52)	7,20±0,11	7,19 (7,02; 7,41)	<0,0001
PaO₂[#]	83,56±18,78	80,2 (53,0; 130,5)	81,31±33,26	75,6 (40,3; 257,2)	0,16
PaCO₂*	41,82±5,93	41,5 (28,6; 55,1)	54,74±14,70	55,0 (26,8; 96,3)	<0,0001
HCO₃*	26,81±2,62	27,4 (21,5; 30,8)	21,27±5,08	21,4 (6,8; 32)	<0,0001
SaO₂[#]	96,03±2,26	96,8 (88,7; 99,0)	91,85±6,81	93,1 (69,0; 99,7)	<0,0001

Dados expressos em média ± desvio padrão e mediana (mínimo; máximo). PCR: proteína C reativa; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; HCO₃: bicarbonato; SaO₂: saturação arterial de oxigênio.

Tabela 6. Comparação das variáveis ventilatórias entre os grupos no Tempo 2.

	Grupo Alta (n=45)		Grupo Óbito (n=39)		p
	Média ± desvio padrão	Mediana (mínimo; máximo)	Média ± desvio padrão	Mediana (mínimo; máximo)	
FiO₂[#]	0,32±0,06	0,30 (0,21; 0,50)	0,66±0,25	0,65 (0,30; 1,00)	<0,0001
PaO₂/FiO₂[#]	268,70±75,93	251,7 (173,0; 600,0)	151,53±117,23	112,14 (40,0; 735)	<0,0001
FR[#]	19,73±4,63	20 (11; 30)	30,95±3,81	32 (20; 35)	<0,0001
PEEP[#]	6,98±1,37	6 (5; 10)	10,64±3,80	10 (5; 22)	<0,0001
Razão ventilatória[#]	1,63±0,48	1,50 (1,06; 3,83)	2,93±1,12	2,83 (1,11; 6,16)	<0,0001
Pressão Pico[#]	17,33±4,77	16 (10; 28)	35,87±8,36	35 (20; 54)	<0,0001
C. Dinâmica[*]	47,43±18,64	45,00 (18,75±92,86)	16,92±6,66	17,61 (6,82; 33,33)	<0,0001
Resistência das Vias Aéreas[#]	9,66±3,00	10,0 (3,1; 18,0)	14,27±4,30	14,0 (8,0; 28,7)	<0,0001

Dados expressos em média ± desvio padrão e mediana (mínimo; máximo). FiO₂: fração inspirada de oxigênio; FR: frequência respiratória; PEEP: pressão positiva expiratória final; Compl.: complacência. *: variáveis paramétricas; #: variáveis não paramétricas.

As **Tabelas 7 e 8** correspondem a comparação entre o Tempo 1 e o Tempo 2 do Grupo Alta para exames laboratoriais e variáveis ventilatórias, respectivamente. É possível identificar a queda dos valores de alguns exames, indicando a melhora clínica dos pacientes no momento do desfecho de alta da internação na UTI. O mesmo é observado nas variáveis ventilatórias. Não foram analisados parâmetros da mecânica ventilatória estática, pois os pacientes estavam no modo ventilatório espontâneo, prévio a extubação orotraqueal.

Tabela 7. Comparação dos exames laboratoriais do Grupo Alta entre o Tempo 1 e o Tempo 2.

	Tempo 1 (n=45)		Tempo 2 (n=45)		p
Lactato[#]	2,24±0,85	2,15 (1,0; 5,0)	2,05±0,65	2,01 (0,70; 3,82)	0,653
Magnésio*	2,28±0,38	2,28 (1,64; 3,17)	2,12±0,40	2,02 (1,41; 3,51)	0,168
Sódio*	140,04±3,45	140 (132; 146)	139,29±4,66	139,3 (131,3; 152,6)	0,335
Potássio*	4,16±0,58	4,12 (2,7; 5,6)	4,11±0,69	4,16 (2,21; 5,80)	0,694
D-dímeros[#]	3,79±4,46	1,69 (0,46; 20,00)	3,52±3,34	2,21 (0,5; 15,1)	0,919
Fibrinogênio*	681,62±172,61	693 (239; 959)	602,68±198,73	562 (319; 1200)	0,019
PCR*	13,22±7,64	12,29 (1,3; 31,7)	4,95±4,02	4,43 (0,4; 18,8)	<0,0001
pH*	7,33±0,09	7,33 (7,15; 7,54)	7,42±0,04	7,42 (7,34; 7,52)	<0,0001
PaO₂[#]	83,38±22,96	78,7 (55,6; 153)	83,56±18,78	80,2 (53,0; 130,5)	0,656
PaCO₂*	48,24±11,52	45,3 (28,4; 76,9)	41,82±5,93	41,5 (28,6; 55,1)	0,001
HCO₃*	24,83±5,65	25,4 (16,5; 31,4)	26,81±2,62	27,4 (21,5; 30,8)	0,001
SaO₂*	94,38±3,57	95,4 (83,5; 98,9)	96,04±2,28	96,8 (88,7; 99,0)	0,019

Dados expressos em média ± desvio padrão e mediana (mínimo; máximo). PCR: proteína C reativa; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; HCO₃: bicarbonato; SaO₂: saturação arterial de oxigênio.

Tabela 8. Comparação das variáveis ventilatórias do Grupo Alta entre Tempo 1 e Tempo 2.

	Tempo 1 (n=45)		Tempo 2 (n=45)		p
FiO₂[#]	0,69±0,22	0,60 (0,40; 1,0)	0,32±0,06	0,30 (0,21; 0,50)	<0,0001
PaO₂/FiO₂*	133,43±51,27	124,4 (56; 259)	268,70±75,93	251,7 (173,0; 600,0)	<0,0001
PEEP*	11,87±2,64	12 (8; 20)	6,98±1,37	6 (5; 10)	<0,0001
Razão ventilatória[#]	1,96±0,77	1,72 (0,85; 4,81)	1,63±0,48	1,50 (1,06; 3,83)	0,006
Pressão Pico*	28,14±3,93	28 (18; 37)	17,33±4,77	16 (10; 28)	<0,0001
C. Dinâmica*	22,55±6,23	22,2 (11,3; 39,2)	47,43±18,64	45,00 (18,75±92,86)	<0,0001
Resistência Vias Aéreas*	12,93±3,42	12,1 (5,0; 22,0)	9,66±3,00	10,0 (3,1; 18,0)	<0,0001

Dados expressos em média ± desvio padrão e mediana (mínimo; máximo). FiO₂: fração inspirada de oxigênio; FR: frequência respiratória; PEEP: pressão positiva expiratória final; C.: complacência.

As **Tabelas 9 e 10** demonstram a comparação entre o Tempo 1 e o Tempo 2 do Grupo Óbito para exames laboratoriais e variáveis ventilatórias, respectivamente. Ao contrário do que foi observado no Grupo Alta, os valores de alguns exames pioraram de forma significativa, comprovando a piora clínica dos pacientes no momento do desfecho de óbito. O mesmo é observado nas variáveis ventilatórias.

Tabela 9. Comparação dos exames laboratoriais entre Tempo 1 e Tempo 2 do Grupo Óbito.

	Tempo 1 (n=39)		Tempo 2 (n=39)		p
Lactato[#]	2,17±0,81	2,00 (1,1; 5,2)	3,85±2,55	3,10 (1,40; 11,80)	<0,0001
Magnésio*	2,11±0,39	2,20 (1,37; 2,71)	2,20±0,34	2,27 (1,53; 3,25)	0,636
Sódio[#]	139,12±5,26	139 (124; 150)	137,22±7,32	136,0 (123,1; 156,7)	0,369
Potássio[#]	4,52±1,03	4,25 (3,2; 7,5)	5,62±1,05	5,52 (3,40; 7,52)	<0,0001
D-dímeros[#]	3,67±4,28	1,77 (0,51; 20,00)	5,39±5,48	3,18 (1,2; 20,0)	0,407
Fibrinogênio*	636,25±198,93	607,5 (106; 1093)	600,61±223,67	637 (92; 981)	0,350
PCR*	13,18±7,99	12,51 (1,4; 27,6)	12,92±11,15	10,8 (0,4; 39,4)	0,823
pH*	7,27±0,09	7,26 (7,09; 7,42)	7,20±0,11	7,19 (7,02; 7,41)	0,008
PaO₂[#]	77,10±18,48	75,0 (45,6; 138,2)	81,31±33,26	75,6 (40,3; 257,2)	0,802
PaCO₂*[*]	51,57±14,04	47,8 (26,8; 103,7)	54,74±14,70	55,0 (26,8; 96,3)	0,329
HCO₃*[*]	23,39±5,39	23,4 (14,5; 38,5)	21,27±5,08	21,4 (6,8; 32)	0,156
SaO₂[#]	92,65±4,41	94,0 (79,4; 98,4)	91,85±6,81	93,1 (69,0; 99,7)	0,679

Dados expressos em média ± desvio padrão e mediana (mínimo, máximo). PCR: proteína C reativa; SaO₂: pressão arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; HCO₃: bicarbonato; SaO₂: saturação arterial de oxigênio. *: variáveis paramétricas; #: variáveis não paramétricas.

Tabela 10. Comparação das variáveis ventilatórias entre Tempo 1 e Tempo 2 do Grupo Óbito.

	Tempo 1 (n=39)		Tempo 2 (n=39)		p
	Média ± DP	Mediana (mínimo; máximo)	Média ± DP	Mediana (mínimo; máximo)	
FiO₂[#]	0,72±0,23	0,70 (0,30; 1,0)	0,66±0,25	0,65 (0,30; 1,00)	0,494
PaO₂/FiO₂[*]	122,74±56,02	115,47 (52; 263)	151,53±117,23	112,14 (40,0; 735)	0,116
PEEP[#]	12,56±2,75	12 (8; 22)	10,64±3,80	10 (5; 22)	0,004
Razão ventilatória[*]	2,24±0,63	2,16 (1,23; 4,36)	2,93±1,12	2,83 (1,11; 6,16)	0,001
Pressão Platô[*]	24,47±4,03	24,0 (17,0; 35,0)	27,76±6,06	26 (15; 43)	0,002
Pressão Pico[#]	29,87±5,17	29 (22; 44)	35,87±8,36	35 (20; 54)	<0,0001
Driving Pressure[#]	11,61±2,91	12 (6; 21)	16,46±7,29	14 (5; 38)	<0,0001
C. Estática[*]	33,96±11,63	30,8 (11,4; 73,3)	27,04±12,18	26,25 (9,21; 67,00)	<0,0001
C. Dinâmica[*]	22,82±7,87	21,1 (10,9; 43,8)	16,92±6,66	17,61 (6,82; 33,33)	0,001
Resistência Vias Aéreas[*]	12,29±2,59	11,3 (8,3; 18,0)	14,27±4,30	14,0 (8,0; 28,7)	0,011

Dados expressos em média ± desvio padrão e mediana (mínimo; máximo). FiO₂: fração inspirada de oxigênio; FR: frequência respiratória; PEEP: pressão positiva expiratória final; Compl.: complacência. *: variáveis paramétricas; #: variáveis não paramétricas.

Foi realizada a comparação das diferenças ($\Delta = \text{Tempo 2} - \text{Tempo 1}$) entre os dois grupos para comparar a evolução dos exames laboratoriais (**Tabela 11**) e dos dados ventilatórios (**Tabela 12**). É possível observar que as evoluções foram divergentes para os grupos, com tendência a melhora do quadro no Grupo Alta e tendência a piora do prognóstico no Grupo Óbito.

Tabela 11. Comparação da evolução dos exames laboratoriais entre Grupo Alta e Grupo Óbito.

	Δ Grupo Alta		Δ Grupo Óbito		<i>p</i>
Lactato[#]	-0,18±1,07	0,07 (-3,50; 1,82)	1,68±2,72	0,90 (-3,30; 9,41)	<0,0001
Magnésio*	-0,15±0,56	-0,20 (-1,26; 1,66)	0,05±0,55	-0,09 (-0,93; 1,69)	0,200
Sódio[#]	-0,75±5,15	-0,50 (-12,70; 13,60)	-1,89±9,15	-0,10 (-21,80; 22,70)	0,847
Potássio[#]	-0,05±0,81	0,01 (-2,22; 1,54)	1,06±1,67	1,13 (-4,06; 4,16)	<0,0001
D dímeros[#]	-1,11±4,09	0,00 (-9,94; 12,28)	0,96±5,05	0,83 (-10,96; 13,84)	0,365
Fibrinogênio*	-126,95±227,59	-181,0 (-406,0; 557,0)	-47,07±188,69	-10,0 (-380,0; 198,0)	0,274
PCR*	-8,13±8,82	-7,35 (-24,30; 13,34)	-0,45±12,39	-1,96 (-26,02; 23,95)	0,002
pH*	0,09±0,10	0,08 (-0,12; 0,30)	-0,07±0,16	-0,07 (-0,32; 0,18)	<0,0001
PaO₂[#]	0,18±31,67	3,20 (-90,50; 72,10)	4,21±37,63	-3,40 (-66,60; 170,20)	0,968
PaCO₂*	-6,42±12,32	-5,80 (-36,80; 19,00)	3,17±19,99	2,10 (-44,10; 49,90)	0,012
HCO₃*	1,98±3,85	1,90 (-9,50; 11,50)	-2,12±6,04	-2,40 (-14,20; 9,90)	<0,0001
SaO₂[#]	1,65±4,37	1,10 (-7,30; 14,10)	-0,80±8,05	0,70 (-26,30; 14,40)	0,219

Dados expressos em média \pm desvio padrão e mediana (mínimo, máximo). PCR: proteína C reativa; SaO₂: pressão arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; HCO₃: bicarbonato; SaO₂: saturação arterial de oxigênio. *: variáveis paramétricas; #: variáveis não paramétricas.

Tabela 12. Comparação da evolução dos dados ventilatório entre Grupo Alta e Grupo Óbito.

	Δ Grupo Alta		Δ Grupo Óbito		<i>p</i>
FiO₂[#]	-0,37±0,24	-0,30 (-0,75; 0,00)	-0,06±0,35	-0,05 (-0,70; 0,60)	<0,0001
PaO₂/FiO₂[#]	135,34±97,32	125,14 (4,75; 512,57)	28,80±111,68	25,00 (-151,12; 471,52)	<0,0001
PEEP[#]	-4,89±3,19	-5,0 (-14,0; 0,00)	-1,92±3,95	-2,0 (-8,0; 10,0)	0,001
Razão ventilatória[#]	-0,33±0,78	-0,26 (-2,97; 1,14)	0,68±1,18	0,60 (-1,47; 4,24)	<0,0001
Pressão Pico[#]	-10,70±6,60	-11,50 (-22,0; 6,0)	5,89±8,08	4,0 (-10,0; 22,0)	<0,0001
C. Dinâmica*	23,85±17,26	21,82 (-7,50; 60,77)	-5,79±9,66	-4,59 (-28,92; 13,33)	<0,0001
Resistência Vias Aéreas*	-3,01±3,71	-2,70 (-14,40; 5,38)	2,05±4,69	1,65 (-7,0; 14,0)	<0,0001

Dados expressos em média \pm desvio padrão e mediana (mínimo; máximo). FiO₂: fração inspirada de oxigênio; FR: frequência respiratória; PEEP: pressão positiva expiratória final; Compl.: complacência. *: variáveis paramétricas; #: variáveis não paramétricas.

Na análise de regressão linear multivariada, analisamos o quanto a Razão Ventilatória, Pressão de Pico, Complacência Dinâmica e Resistência das Vias Aéreas no Tempo 2 (desfecho de internação) podem ser influenciadas pelas variáveis de caracterização da amostra (sexo, idade, IMC, número de comorbidades e tempo de IOT). O modelo inicial para RV encontrou que apenas a idade afeta significativamente a alteração deste parâmetro. Porém, quando este modelo é depurado, observa-se que o sexo também é capaz de influenciar significativamente na RV (**Tabela 13**).

Tabela 13. Regressão linear multivariada para RV no Tempo 2.

RV (2)	Modelo inicial		
	B	Erro padrão	p
Sexo	-0,300	0,737	0,181
Idade	0,024	0,008	0,003
IMC	0,005	0,014	0,740
Comorbidades	0,125	0,103	0,227
Tempo IOT	0,011	0,013	0,382
R² = 16,2%			
Modelo final			
Sexo	-0,375	0,212	0,08
Idade	0,28	0,007	<0,0001
R² = 16,8%			

RV: razão ventilatória; IMC: índice de massa corporal.

O modelo inicial para Ppico encontrou que a idade, o número de comorbidades e o tempo de IOT afetam significativamente a alteração desta variável. Quando este modelo foi depurado, observou-se que o as variáveis anteriores confirmaram sua influencia significativa sobre a Ppico (**Tabela 14**).

Tabela 14. Regressão linear multivariada para Ppico no Tempo 2.

Ppico (2)	Modelo inicial		
	B	Erro padrão	p
Sexo	3,547	7,649	0,128
Idade	0,187	0,081	0,024
IMC	0,030	0,140	0,833
Comorbidades	2,141	1,072	0,049
Tempo IOT	0,464	0,137	0,001
R² = 23,4%			
Modelo final			
Idade	0,192	0,080	0,020
Comorbidades	1,869	1,033	0,054
Tempo IOT	0,455	0,137	0,001
R² = 23,0%			

Ppico: pressão de pico; IMC: índice de massa corporal; IOT: intubação orotraqueal.

O modelo inicial da regressão linear multivariada para complacência dinâmica encontrou que a idade e o tempo de IOT afetam significativamente esta variável. Quando o modelo foi depurado, foi confirmado que estas variáveis preditoras influenciam significativamente a Cdin (**Tabela 15**).

Tabela 15. Regressão linear multivariada para Cdin no Tempo 2.

Cdin (2)	Modelo inicial		
	B	Erro padrão	p
Sexo	-0,760	4,489	0,866
Idade	-0,380	0,158	0,019
IMC	0,166	0,273	0,544
Comorbidades	-3,033	2,087	0,150
Tempo IOT	-0,537	0,267	0,048
	R² = 14,3%		
	Modelo final		
Idade	-0,476	0,144	0,001
Tempo IOT	-0,526	0,265	0,051
	R² = 15,1%		

Cdin: complacência dinâmica; IMC: índice de massa corporal; IOT: intubação orotraqueal.

O modelo inicial da regressão linear multivariada para Rva encontrou que apenas a idade afeta significativamente esta variável. Mas, quando o modelo foi depurado, observou-se que o número de comorbidades também é capaz de influenciar significativamente a Rva (**Tabela 16**).

Tabela 16. Regressão linear multivariada para Rva no Tempo 2.

Rva (2)	Modelo inicial		
	B	Erro padrão	p
Sexo	0,233	0,944	0,805
Idade	0,076	0,033	0,023
IMC	0,166	0,273	0,544
Comorbidades	-0,020	0,058	0,729
Tempo Internação	-0,022	0,057	0,694
R² = 9,5%			
Modelo final			
Idade	0,079	0,032	0,016
Comorbidades	0,689	0,410	0,097
R² = 12,4%			

Rva: resistência das vias aéreas; IMC: índice de massa corporal.

A análise de regressão logística teve como objetivo identificar se a idade, número de ciclos de posição prona, tempo de IOT e RV (1) podem influenciar no desfecho de internação em alta ou óbito. Podemos constatar que, na presença das demais variáveis, a RV (1) não influencia no desfecho dos pacientes obesos internados por COVID-19. Além disso, encontramos que a cada 1 ano a mais de idade, a chance de óbito aumenta, em média, 9%. Cada ciclo de posição prona aumenta, em média, 67% a chance de óbito. Cada dia que o paciente permanece intubado aumenta, em média, 8% a chance de óbito. (**Tabela 17**).

Tabela 17. Regressão logística para identificar qual variável influencia no desfecho de internação.

Desfecho	Modelo inicial		
	Odds Ratio	IC 95%	<i>p</i>
Idade	1,094	1,041-1,150	<0,0001
Ciclos prona	1,670	1,178-2,367	0,004
Tempo IOT	1,082	1,006-1,163	0,034
RV (1)	1,150	0,489-2,704	0,749

IOT: intubação orotraqueal; RV (1): razão ventilatória no Tempo 1.

Uma segunda análise de regressão logística teve como objetivo identificar se as comorbidades influenciam no desfecho de internação de pacientes obesos com COVID-19 internados em UTI sob ventilação mecânica invasiva. Observou-se que a hipertensão e a diabetes não se relaciona com a maior possibilidade de óbito. Porém, os pacientes cardiopatas e pneumopatas apresentam 11,5 e 19,6 vezes mais chances, respectivamente, de evoluírem para óbito (**Tabela 18**).

Tabela 18. Regressão logística entre o desfecho de internação e comorbidades.

Desfecho	Modelo inicial		
	Odds Ratio	IC 95%	<i>p</i>
HAS	1,109	0,364-3,379	0,856
DM	1,642	0,553-4,880	0,372
Cardiopatia	11,566	1,239-107,969	0,032
Pneumopatia	19,624	2,269-169,687	0,007

HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou pacientes obesos com COVID-19 crítica, internados em Unidade de Terapia Intensiva e com necessidade de suporte ventilatório invasivo, com o objetivo de identificar fatores que pudessem influenciar no desfecho da internação em alta da UTI ou óbito. Foram analisados exames laboratoriais, dados relacionados à ventilação mecânica e mecânica pulmonar nas primeiras 6 horas após a IOT (Tempo 1) e nas últimas 6 horas prévias à extubação ou óbito (Tempo 2). No Tempo 1, todos os pacientes dos dois grupos apresentavam alterações semelhantes da mecânica pulmonar, no entanto, a comparação entre os grupos mostrou diferenças estatisticamente significativas para razão ventilatória, pH, saturação de oxigênio e potássio no sangue, enquanto que as demais medidas não foram diferentes. O mesmo não foi observado quando a comparação entre os grupos foi feita no Tempo 2, onde todos os parâmetros da mecânica pulmonar foram diferentes, com pior evolução no Grupo Óbito. Além disso, identificamos que a idade, o número de ciclos de posição prona e o tempo de IOT podem indicar uma maior probabilidade de óbito.

Nosso estudo contou com um maior número de mulheres obesas internadas na UTI por COVID-19 (55,95%). Alguns estudos na literatura encontraram que ser do sexo masculino está associado a um maior risco de internação na UTI, da necessidade de ventilação mecânica invasiva e de mortalidade por COVID-19 (56–58), sugerindo que a maior probabilidade de óbito e de gravidade da doença em homens deve-se a uma combinação de fatores de risco, estilo de vida e a uma diferença hormonal nos processos inflamatórios (59,60). Apesar da discordância com o que encontramos no presente estudo, é importante ressaltar que avaliamos apenas pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, em que a prevalência de obesidade é maior em mulheres. O estudo de Frank e col. (2020) incluiu 127 pacientes obesos para caracterizar o impacto da obesidade na COVID-19 grave e incluíram 52% de indivíduos do sexo masculino (25). Adicionalmente, em nosso estudo, a variável sexo não mostrou influenciar a pior evolução da COVID-19 em pacientes obesos.

Corroborando com dados prévios, identificamos que os pacientes que foram a óbito eram mais velhos e possuíam um maior número de comorbidades associadas além da obesidade, que era fator comum a todos os pacientes (17,25,56,60). Tanto o Grupo Alta quanto o Grupo Óbito tiveram a HAS como principal comorbidade, porém, identificamos que ser hipertenso não foi um fator que influenciou na maior

probabilidade de óbito. Houve também uma maior prevalência de Diabetes, cardiopatia e pneumotatia no Grupo Óbito, porém, apenas pacientes pneumopatas e/ou cardiopatas com COVID-19 crítica são mais susceptíveis ao desfecho de óbito. O estudo de Kim e col. (2020) encontrou que pacientes acima de 65 anos foi um fator de risco relevante para internação na UTI e mortalidade, e que este risco aumentava progressivamente com a idade. Além disso, em conformidade com o que identificamos, eles também encontraram que a presença de doenças cardiovasculares está associada ao óbito hospitalar e que a HAS não se relacionou com a maior probabilidade de óbito (56). Guan e col. (2020), também identificaram maior proporção de pacientes, com COVID-19 grave e comorbidades associadas, mas relacionaram apenas DPOC, HAS e Diabetes como fatores de risco para admissão na UTI, necessidade de ventilação mecânica e óbito (61).

Em relação aos exames laboratoriais, no momento pós-IOT (Tempo 1), apenas o potássio, o pH e a SaO₂ foram diferentes entre os grupos. Apesar de o potássio estar mais elevado no Grupo Óbito, seu valor está dentro da normalidade, não indicando qualquer alteração relacionada a este eletrólito, e, no exame de gasometria arterial, os pacientes do Grupo Óbito apresentaram um pH mais ácido, ou seja, com valores inferiores aos de referência. Quando a comparação destas variáveis foi realizada no desfecho de internação (Tempo 2), conforme o esperado, identificamos alterações que contribuiriam para o pior prognóstico dos pacientes. O potássio manteve sua tendência de elevação e, os pacientes que foram a óbito apresentaram um estado de hipercalemia. Nossos resultados confrontam com o estudo de Melo e col. (2021) que concluíram que estes pacientes tendem a hipocalemia que pode se relacionar, direta ou indiretamente, com a hiperativação simpática decorrente de desordens hormonais causadas pela infecção por SARS-CoV-2 (48).

Os exames laboratoriais analisados estão diretamente relacionados ao prognóstico dos pacientes internados na UTI e alguns são considerados marcadores para a COVID-19. O lactato indica a redução de perfusão tecidual, refletindo na disfunção celular em pacientes com sepse (62). Apesar de não ter sido identificado diferença no exame de lactato entre os grupos no Tempo 1, é possível observar que os valores estão acima da normalidade. A baixa concentração de magnésio pode agravar o quadro clínico de pacientes com COVID-19 devido a sua relação com o sistema imunológico (63). Nossos pacientes não apresentaram alterações do

magnésio em nenhum dos momentos de análise. A hiponatremia também pode favorecer a piora da evolução da COVID-19, mas os pacientes que participaram deste estudo não apresentaram valores diferentes da normalidade (47). A PCR indica a gravidade da doença e o risco de mortalidade em pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 devido ao processo inflamatório causado pelo vírus (51). Nossos pacientes apresentaram aumento da PCR em ambos os grupos, porém observou-se uma diferença apenas na comparação do Tempo 2, com melhora deste marcador no Grupo Alta, que evoluiu de maneira favorável na internação.

Em relação aos marcadores para COVID-19, nossos pacientes apresentaram aumento de D-dímeros, que se associa ao aumento da gravidade da doença por auxiliar no diagnóstico de quadros trombóticos, em ambos os grupos (49). Foi possível observar que a concentração deste marcador aumentou consideravelmente no grupo Óbito. O mesmo foi observado para o fibrinogênio, que também está associado à função de coagulação sanguínea com valores elevados em pacientes admitidos na UTI com SDRA grave por COVID-19 (50). A ferritina, que também é considerada um marcador de pior prognóstico da COVID-19, apresentou-se com valores elevados em ambos os grupos no Tempo 1, porém, devido a um número reduzido de exames coletados, não foi possível comparar nossos resultados nos dois momentos (43).

Quanto aos dados do ventilador e de mecânica pulmonar, a comparação entre os grupos no Tempo 1 não identificou nenhuma variável diferente. Ambos os grupos necessitaram de FiO_2 acima de 60%, com PEEP relativamente mais elevada, em torno de 12 cmH_2O , e apresentaram uma relação PaO_2/FiO_2 abaixo de 150. Além disso, foi possível identificar que tanto o Grupo Alta quanto o Grupo Óbito possuíam complacência pulmonar estática e dinâmica reduzidas e resistência de vias aéreas mais elevadas logo após a IOT. Pudemos observar com estes resultados que, ao contrário do que alguns estudos preconizam, pacientes obesos com SDRA grave por COVID-19 já respondem com piora da mecânica pulmonar associada à hipoxemia severa na fase aguda da doença. Devido à ausência de um padrão dos sinais e sintomas da COVID-19, a doença foi descrita em dois diferentes fenótipos para facilitar o direcionamento do tratamento. O fenótipo Tipo L caracteriza a doença na fase aguda, sem alterações de complacência pulmonar e com sinais de hipoxemia. Sendo assim, ao contrário do que foi encontrado no presente estudo, são recomendados valores de PEEP entre 8 e 10 cmH_2O devido a baixa recrutabilidade

pulmonar (21,22). Novos estudos relacionados ao padrão da mecânica pulmonar em pacientes obesos com SDRA grave por COVID-19 são necessários para indicar o melhor tratamento na fase aguda da doença.

Um estudo do nosso grupo avaliou a impedância do sistema respiratório de mulheres com obesidade grau III pela oscilometria de impulso. Encontramos um aumento da resistência das vias aéreas de maneira precoce, pois as participantes do estudo não relatavam dispneia e ainda apresentavam capacidade funcional preservada (45). Os resultados do presente estudo corroboram com o anterior de Perossi e col. (2022), pois também identificamos uma resistência de vias aéreas aumentada em ambos os grupos, porém, esta variável não se correlacionou com o desfecho de internação na UTI. Sabe-se que indivíduos com obesidade tendem a um aumento da resistência das vias aéreas, resultado da diminuição da complacência do sistema respiratório que também favorece a redução do volume de reserva expiratório (VRE) e o comprometimento das trocas gasosas (11,12,44).

As trocas gasosas estavam prejudicadas em ambos os grupos no Tempo 1, confirmando o quadro de hipoxemia severa no momento da IOT. Sabe-se que o déficit de oxigenação em pacientes com COVID-19 ocorre devido ao processo inflamatório causado pelo SARS-CoV-2, levando a prejuízos na relação V/Q, reduzindo a vasoconstrição hipóxica e aumentando a coagulopatia (21,64). Além disso, um estudo Cubano sugere que a hipoxemia causada pela COVID-19 desencadeia uma tempestade de citocinas devido à resposta do sistema imunológico contra o vírus. Os autores recomendam que o quadro de hipoxemia deva ser prioritariamente evitado para impedir a tempestade de citocinas, que predispõe o paciente a complicações relevantes (64). Intervenções relacionadas ao manejo da PEEP são relevantes nestes casos, pois favorecem a abertura de alvéolos colapsados ou parcialmente fechados, aumentando a pressão transpulmonar e, conseqüentemente, melhorando as trocas gasosas (32). O manejo da PEEP dos pacientes incluídos no nosso estudo era realizado mediante o protocolo desenvolvido pelo serviço de fisioterapia do HCFMRP. Estudos mostram que o manejo ventilatório de pacientes obesos permite valores mais elevados de PEEP devido às maiores chances de colapso alveolar, priorizando sempre a ventilação protetora (65).

Outra tentativa para reverter a hipoxemia, é a mudança de decúbito para a posição prona pois permite uma ventilação mais homogênea, reduzindo as

desigualdades de ventilação-perfusão e incrementando a relação PaO_2/FiO_2 com melhora da SpO_2 em pacientes com COVID-19 (37,65). Nossos resultados mostraram que os pacientes do Grupo Alta foram posicionados em prona menos vezes que o Grupo Óbito, indicando uma resposta mais rápida a esta conduta. Esses resultados justificam a melhora da mecânica pulmonar e da oxigenação do Grupo Alta no Tempo 2 e também do menor tempo de IOT. A posição prona é uma conduta terapêutica de escolha para pacientes obesos com SDRA, além de ser viável e segura sem aumento de complicações desde que a equipe seja devidamente treinada. Além disso, reduz a mortalidade de pacientes obesos com SDRA (65). Nossos resultados mostraram que a posição prona tem influência direta na mortalidade, aumentando as chances em 67% as chances de óbito por ciclo. Até o momento, não encontramos dados na literatura que encontraram resultados semelhantes.

Em paralelo com a gravidade dos pacientes obesos com COVID-19 crítica que apresentam déficit de oxigenação, a avaliação da fração de espaço morto fisiológico também consegue determinar o prognóstico de pacientes com SDRA. A razão ventilatória foi o único parâmetro relacionado à ventilação que foi diferente entre os grupos no Tempo 1, com mediana > 2 para o Grupo Óbito. Este resultado permite que, na prática clínica, condutas possam ser priorizadas desde o início do manejo ventilatório, na tentativa de minimizar os riscos de óbito dos pacientes obesos com SDRA grave por COVID-19. A RV está diretamente relacionada com o aumento do risco de mortalidade intra-hospitalar, pois trata-se de um índice dependente da produção de CO_2 , indicando a eficiência da ventilação (26,28). Apesar da diferença significativa desta variável entre o Grupo Alta e o Grupo Óbito no Tempo 1, a RV não foi um preditor de desfecho de internação, ou seja, apesar de seu valor estar acima da normalidade, não foi encontrada uma associação desta alteração na mortalidade dos pacientes obesos com COVID-19. Porém, devido a sua facilidade de cálculo na beira do leito, recomenda-se que seja uma variável obtida de rotina tanto para pacientes com SDRA por COVID-19 quanto para SDRA por outros fatores (26,27).

A comparação intra-grupo entre o Tempo 1 e o Tempo 2 confirmou o que já era esperado, os exames laboratoriais se aproximaram dos valores de normalidade e a mecânica pulmonar apresentou uma melhora também com tendência próxima aos valores de referência. A oxigenação melhorou consideravelmente, aumentando

a relação PaO_2/FiO_2 e favorecendo o desmame ventilatório e extubação orotraqueal. Em contrapartida, esta comparação resultou em resultados divergentes para o Grupo Óbito. Os exames laboratoriais que estavam fora dos valores de normalidade permaneceram da mesma forma ou pioraram e, a mecânica pulmonar também piorou significativamente, com variáveis como a RV e a DP indicando a maior probabilidade de óbito. Além disso, a comparação das diferenças entre Tempo 1 e Tempo2 entre os grupos confirmou nossos resultados anteriores. A tendência foi que a diferença do Grupo Alta foi mais evidente em comparação com o Grupo Óbito tanto para os exames laboratoriais quanto para a mecânica pulmonar e parâmetros da ventilação mecânica.

Encontramos também que as alterações de alguns parâmetros da mecânica pulmonar no Tempo 2 podem ser influenciadas por algumas variáveis sociodemográficas. A idade e o sexo afetam significativamente a RV; a alteração da P_{pico} foi influenciada pela idade, número e comorbidades e tempo de IOT; a idade e o tempo de IOT também afetaram a complacência dinâmica e a idade e o número de comorbidades influenciam a R_{va} . Além disso, alguns dados tiveram influência direta no desfecho de internação dos pacientes obesos com SDRA grave por COVID-19. Tanto a idade, quanto o tempo de IOT e o número de ciclos de posição prona influenciam na chance de óbito destes pacientes. Este último mostrou ser o mais agravante pois, para cada ciclo de posição prona, a chance de óbito aumenta em 67%. Sendo assim, apesar de ser uma estratégia de resgate para hipoxemia e estar relacionada a redução da mortalidade, a indicação repetida desta conduta sugere que o paciente esteja apresentando uma piora do prognóstico.

Como estudo retrospectivo, as anotações realizadas pela equipe de assistência não foram completamente uniformizadas e, como já discutido, constatamos alguns dados ausentes. Consideramos também que, outras medidas intermediárias, poderiam contribuir para indicar uma tendência de melhora ou de piora dos pacientes.

É importante ressaltar que o estudo dispõe de dados bem detalhados, de um grupo de 84 pacientes, que constituem um grupo homogêneo, ou seja, todos apresentam o fator de risco obesidade, com COVID-19 crítica, o que contribui para melhorar o entendimento das manifestações clínicas e evolução da doença.

6 CONCLUSÃO

Nenhum dado da mecânica ventilatória no momento pós-IOT foi diferente entre os grupos, apesar das complacências estática e dinâmica estarem diminuídas e a resistência das vias aéreas estarem elevadas. Os dados que mostraram prever o desfecho de internação em alta ou óbito foram a idade, o tempo de IOT e o número de ciclos de prona. A RV foi diferente entre os grupos no Tempo 1, porém esta variável não aumentou a chance de óbito.

Os exames laboratoriais e marcadores para a COVID-19 foram discrepantes entre os grupos apenas no momento do desfecho de internação. Alguns sempre estiveram alterados, desde o momento pós-IOT, porém pudemos confirmar que o Grupo Alta obteve melhora ao longo da internação e o Grupo Óbito apresentou uma pior evolução. Além disso, os pacientes que foram a óbito já possuíam um padrão de acidose respiratória no Tempo 1, que se agravou no Tempo 2.

No momento pós-IOT, foram necessários valores de PEEP acima do recomendado para SDRA grave por COVID-19 em ambos os grupos, provavelmente devido às alterações pulmonares causadas pela obesidade. Porém, mesmo assim, a DP estava dentro dos valores aceitáveis para a ventilação protetora. No momento do desfecho, as diferenças observadas foram semelhantes ao que encontramos nos exames laboratoriais, com uma piora significativa no Grupo Óbito e uma melhora importante no Grupo Alta para DP, complacência estática e dinâmica e resistência das vias aéreas.

A evolução de alguns dados da mecânica pulmonar foi influenciada por variáveis sociodemográficas. A idade influenciou na evolução todas as variáveis analisadas (RV, Ppico, complacência dinâmica e Rva). O tempo de IOT também influenciou a piora da Ppico e complacência dinâmica. As comorbidades afetaram a Ppico e a Rva. Apenas o sexo teve influência sobre a evolução da RV.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. World Heal Organ [Internet]. 2022;(November):1–10. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
2. Consultivo P. Transmissão do SARS-CoV-2 : implicações para as precauções de prevenção de infecção Resumo científico. 2020;1–10.
3. Bai Y, Lingsheng Y, Tao W, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmisison od COVID-19. JAMA. 2020;323(14):1406–7.
4. Covid- G, Strategy V, World C. Global Covid-19 Vaccination Strategy in a Changing World. 2022;(July).
5. World Health Organization. Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19. 2021B. 2021;(January):16–44.
6. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. 2020;(January).
7. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. J Appl Physiol. 2010;108(1):206–11.
8. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000;252. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
9. Sebastian JC. Respiratory physiology and pulmonary complications in obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013;27(2):157–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.04.014>
10. Brazzale DJ, Preto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. Respirology. 2015;20(5):715–21.
11. Rasslan Z, Stirbulov R. Função pulmonar e obesidade * Lung function and obesity. 2009;(11):36–9. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n1/a36-39.pdf>
12. Rabec C, de Lucas Ramos P, Veale D. Respiratory Complications of Obesity. Arch Bronconeumol ((English Ed [Internet]. 2011;47(5):252–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129\(11\)70061-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129(11)70061-1)
13. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. Int J Obes. 2013;37(3):333–40.
14. van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza a (H1N1) infection: A global pooled analysis. PLoS Med. 2011;8(7).

15. Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, Del Mar Martín M, Pozo JC, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest*. 2011;139(2):382–6.
16. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9–19.
17. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, et al. Association of Body Mass Index and Age with Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized with COVID-19: Results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021;143(2):135–44.
18. Van Huisstede A, Cabezas MC, Birnie E, Van De Geijn GJM, Rudolphus A, Mannaerts G, et al. Systemic inflammation and lung function impairment in morbidly obese subjects with the metabolic syndrome. *J Obes*. 2013;2013.
19. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it “typical” ARDS? *Crit Care*. 2020;24(1):1–5.
20. 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.
21. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1099–102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
22. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24(1):1–3.
23. Dafallah Albashir AA. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(4):E109–13.
24. Littleton SW, Tulaimat A. The effects of obesity on lung volumes and oxygenation. *Respir Med* [Internet]. 2017;124:15–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.01.004>
25. Frank RC, Mendez SR, Stevenson EK, Guseh JS, Chung M, Silverman MG. Obesity and the Risk of Intubation or Death in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(11):E1097–101.
26. 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.
27. Kaku N, Nakagama Y, Shirano M, Shinomiya S, Shimazu K, Yamazaki K, et al. Longitudinal ventilatory ratio monitoring for COVID-19: its potential in predicting severity and assessing treatment response. *Crit Care*. 2021;25(1):2–4.
28. Torres A, Motos A, Riera J, Fernández-Barat L, Ceccato A, Pérez-Arnal R, et al. The evolution of the ventilatory ratio is a prognostic factor in mechanically

- ventilated COVID-19 ARDS patients. *Crit Care*. 2021;25(1):1–14.
29. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329–30.
 30. Anderson MR, Shashaty MGS. Impact of Obesity in Critical Illness. *Chest* [Internet]. 2021;160(6):2135–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.001>
 31. Hess DR. Recruitment maneuvers and PEEP titration. *Respir Care*. 2015;60(11):1688–704.
 32. Guerin C, Debord S, Leray V, Delannoy B, Bayle F, Bourdin G, et al. Efficacy and safety of recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):1–6.
 33. Investigators WG for the AR for ARDST (ART). 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 - J Am Med Assoc*. 2017;318(14):1335–45.
 34. Sahetya SK, Hager DN, Stephens RS, Needham DM, Brower RG. Peep titration to minimize driving pressure in subjects with ards: A prospective physiological study. *Respir Care*. 2020;65(5):583–9.
 35. 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;372(8):747–55.
 36. Gómez WC, Fajardo A, Medina A, Roncalli A, Modesto V, Zepeda EM, et al. Maniobras de reclutamiento alveolar. 2020; Available from: <http://www.wevent.website/index.php/publicaciones>
 37. Chua EX, Mohd S, Syed I, Zahir M, Ng KT, Teoh WY, et al. Effect of prone versus supine position in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2021;74.
 38. Zarantonello F, Andreatta G, Sella N, Navalesi P. Prone position and lung ventilation and perfusion matching in acute respiratory failure due to COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(2):278–9.
 39. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–68.
 40. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(12):2385–96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>
 41. Hernández López GD, Gorordo Delsol LA, Jiménez Ruiz A, Zamora Gómez SE. Ventilación en posición prono para pacientes con SDRA grave y obesidad mórbida. *Med Intensiva* [Internet]. 2016;40(1):72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.08.008>

42. Ramos RP. Trombose e anticoagulação na COVID-19. 2020;46(4):11–2.
43. Martins M, Grunewald S, Cunha C, Ferreira A. Alterações Hematológicas Em Pacientes Com Covid-19 Hospitalizados: Estudo Retrospectivo. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43:S32.
44. van de Kant KDG, Paredi P, Meah S, Kalsi HS, Barnes PJ, Usmani OS. The effect of body weight on distal airway function and airway inflammation. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2016;10(5):564–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2015.10.005>
45. Perossi L, Holtz M, dos Santos DO, Perossi J, de Souza HCD, Junior WS, et al. Increased airway resistance can be related to the decrease in the functional capacity in obese women. *PLoS One.* 2022;17(6 June):1–9.
46. Tam M, Gómez S, González-Gross M, Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(10):1193–7.
47. Gheorghe G, Ilie M, Bungau S, Stoian AMP, Bacalbasa N, Diaconu CC. Is there a relationship between covid-19 and hyponatremia? *Med.* 2021;57(1):1–7.
48. de Melo IS, Sabino-Silva R, Cunha TM, Goulart LR, Reis WL, Jardim ACG, et al. Hydroelectrolytic Disorder in COVID-19 patients: Evidence Supporting the Involvement of Subfornical Organ and Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;124(April 2020):216–23.
49. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020;195(January):219–25.
50. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *Biomed Res Int.* 2020;2020.
51. Zhang J jin, Cao Y yuan, Tan G, Dong X, Wang B chen, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;76(2):533–50.
52. Wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek RM. *EGAN Fundamentos da Terapia Respiratória.* 9ª edição. 2009. 3269 p.
53. Aoyama H, Yamada Y, Fan E. The future of driving pressure: a primary goal for mechanical ventilation? *J Intensive Care.* 2018;6(1):4–7.
54. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345–55.
55. Silva JM, Sá Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LGT, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais Brasileiros. *Rev Bras Anestesiol.* 2010;60(1):20–31.

56. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):E206–14.
57. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(21):2195–7.
58. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24).
59. Haitao T, Vermunt J V., Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, et al. COVID-19 and sex differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(10):2189–203.
60. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(2):428–55.
61. 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;382(18):1708–20.
62. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801–10.
63. Melo HF de, Lacerda P da S. Associação entre a deficiência em magnésio e a doença do coronavírus (covid-19): uma revisão integrativa / Association between magnesium deficiency and coronavirus disease (covid-19): an integrative review. *Brazilian J Heal Rev*. 2022;5(3):10958–70.
64. Machado-Curbelo C, González-Quevedo A. Hypoxemia and cytokine storm in COVID-19: Clinical implications. *MEDICC Rev*. 2021;23(3):54–9.
65. De Jong A, Wrigge H, Hedenstierna G, Gattinoni L, Chiumello D, Frat JP, et al. How to ventilate obese patients in the ICU. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(12):2423–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06286-x>