

Edouard Virost¹, Cyrille Mathien¹, Valentin Pointurier¹, Antoine Poidevin¹, Guylaine Labro¹, Luis Pinto¹, Louise Marie Jandeaux¹, Joy Mootien^{1,2}, Khaldoun Kuteifan¹

1. Medical Intensive Care Unit, Hôpital Emile Muller, Groupe Hospitalier de la Région de Mulhouse et Sud-Alsace - Alsace - Mulhouse, France.
2. Antibiotic Stewardship Unit, Hôpital Emile Muller, Groupe Hospitalier de la Région de Mulhouse et Sud-Alsace - Alsace - Mulhouse, France.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 10 de julho de 2020
Aceito em 8 de novembro de 2020

Autor correspondente:

Edouard Virost
Unidade Clínica de Terapia Intensiva
Hôpital Emile Muller
Groupe Hospitalier de la Région de Mulhouse et Sud-Alsace
20, Avenue du Dr René Laennec
68100 - Mulhouse, França
E-mail: edouard.virost@ghmsa.fr

Editor responsável: Felipe Dal-Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20210007

Caracterização do comprometimento pulmonar associado à COVID-19 em pacientes com necessidade de ventilação mecânica

Characterization of pulmonary impairment associated with COVID-19 in patients requiring mechanical ventilation

RESUMO

Objetivo: Detectar precocemente a instabilidade respiratória e hemodinâmica para caracterizar o comprometimento pulmonar em pacientes com COVID-19 grave.

Métodos: Analisamos retrospectivamente os dados colhidos de pacientes com COVID-19 que apresentaram insuficiência respiratória aguda com necessidade de intubação e ventilação mecânica. Utilizamos a avaliação da termodiluição transpulmonar por meio do dispositivo PiCCO™. Foram coletados os dados demográficos, respiratórios, hemodinâmicos e ecocardiográficos dentro das primeiras 48 horas após a admissão. Para resumir os dados, utilizamos estatística descritiva.

Resultados: Entre 22 de março e 7 de abril de 2020, foram admitidos 23 pacientes com COVID-19 grave. Foram monitorados com o dispositivo PiCCO™ 12 (22,6%) deles. Quando

da admissão, o volume diastólico final global indexado era normal (média de 738,8mL ± 209,2) e, na hora 48, encontrava-se moderadamente aumentado (879mL ± 179), enquanto o índice cardíaco se achava abaixo do normal (2,84 ± 0,65). Todos os pacientes revelaram a presença de água extravascular pulmonar acima de 8mL/kg na admissão (17,9 ± 8,9). Não identificamos qualquer evidência de origem cardiogênica.

Conclusão: No caso de pneumonia grave por COVID-19, o quadro hemodinâmico e respiratório é compatível com edema pulmonar sem evidência de origem cardiogênica, o que favorece o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo.

Descritores: SARS-CoV-2; COVID-19; Infecções por coronavírus; Síndrome de dificuldade respiratória; Termodiluição; Edema pulmonar

INTRODUÇÃO

Um novo coronavírus, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que provoca infecções respiratórias (doença por coronavírus 2019 – COVID-19), foi inicialmente detectado em Wuhan, na China, em dezembro de 2019.⁽¹⁻³⁾ Dentro de algumas semanas, o vírus se disseminou pelo mundo.⁽⁴⁾ Os primeiros três casos de COVID-19 identificados na França foram importados e confirmados em 24 de janeiro de 2020 em pessoas que tinham recentemente visitado Wuhan. Rapidamente, o vírus se disseminou pela França, inicialmente entre grupos localizados.⁽⁵⁾ Um centro importante de disseminação foi identificado na cidade de Mulhouse, Alsace, após um encontro religioso que reuniu cerca de 2.000 pessoas realizado entre 17 e 24 de fevereiro de 2020.⁽⁶⁾ O



SARS-CoV-2 pode provocar pneumonia grave, e alguns dos pacientes demandam o uso de ventilação mecânica.^(7,8) Até 3 de março, mais de 400 pacientes com pneumonia grave e necessidade de ventilação mecânica foram admitidos ao hospital público de Mulhouse. A fisiopatologia da insuficiência respiratória grave ainda é obscura.⁽⁹⁾ Visando ao melhor tratamento e buscando compreender melhor a fisiopatologia do comprometimento respiratório em pacientes com pneumonia grave por COVID-19, utilizamos termodiluição transpulmonar com o dispositivo PiCCO™ (*Pulsion Medical Systems*, Munique, Alemanha).

Este estudo teve como objetivo relatar a presença precoce de instabilidade hemodinâmica e respiratória nestes pacientes.

MÉTODOS

Analizamos retrospectivamente os dados colhidos de pacientes com COVID-19 que apresentaram insuficiência respiratória aguda com hipoxemia grave admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital de Mulhouse, na França. Todos os pacientes se encontravam sedados e submetidos à ventilação mecânica assistida/controlada antes da avaliação com termodiluição transpulmonar com utilização do dispositivo PiCCO™. Um cateter do PiCCO™ foi inserido arbitrariamente quando um de nossos três monitores disponíveis estava disponível: dois PiCCO™ e PiCCO Plus™ (Munique, Alemanha). O local de injeção dos bolos de solução salina gelada foi exclusivamente a região da veia cava superior. Um cateter PiCCO™ arterial foi inserido na artéria radial ou na femoral.

Os seguintes dados foram colhidos a partir dos registros: dados demográficos, escores segundo os sistemas *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) e as comorbidades associadas. Outros dados colhidos foram os registros clínicos preenchidos a cada 4 horas durante a permanência na UTI. Os dados respiratórios incluíam saturação de oxigênio (SpO₂), frequência respiratória, volume corrente, pressão expiratória positiva final (PEEP) e complacência estática do sistema respiratório. Os dados hemodinâmicos incluíam a pressão arterial sistólica, a pressão arterial diastólica, a pressão arterial média e a temperatura. Os parâmetros de termodiluição transpulmonar incluíam índice cardíaco, volume diastólico final global (GEDV) indexado pela área de superfície corpórea, água pulmonar extravascular indexada pelo peso corpóreo ideal (EVLW) e índice de resistência vascular sistêmica. A avaliação da termodiluição transpulmonar foi realizada a cada 6 horas, e os parâmetros foram colhidos nas horas H0, H6, H12, H18, H24, H36 e H48 (inicial, e após seis, 12, 18, 24 e 48 horas).

Os parâmetros ecocardiográficos foram colhidos quando o exame foi realizado dentro das 48 horas após a primeira termodiluição transpulmonar. A pressão ventricular esquerda foi avaliada por meio da proporção entre a velocidade da onda E de influxo mitral e a velocidade diastólica precoce no anulo mitral discal (E/E') medida por imagem Doppler de tecidos. Foram também avaliados o diâmetro da veia cava inferior e a integral de velocidade tempo subaórtica. Registramos também as doses de catecolaminas e a carga de fluidos entre cada termodiluição transpulmonar. Os parâmetros biológicos e a razão entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂) foram colhidos diariamente.

Análise estatística

Para resumir os dados utilizou-se estatística descritiva. As descrições das variáveis quantitativas são relatadas como medianas e faixas interquartis ou médias e desvios padrão, conforme adequado. As variáveis categóricas são resumidas como contagens e percentagens. A análise foi realizada com o programa R versão 3.5.2.

O estudo foi devidamente aprovado pelo comitê de ética local denominado *Comité d'Ethique du Groupe Hospitalier de la Région de Mulhouse et Sud-Alsace*. Cada paciente e/ou familiar foi informado de que os dados anônimos poderiam ser utilizados para pesquisa.

RESULTADOS

Entre 22 de março e 7 de abril, 53 pacientes com pneumonia grave por COVID-19 foram admitidos à nossa UTI. A confirmação de COVID-19 foi definida pelo resultado positivo de um exame de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) obtido por esfregaço na nasofaringe. Todos os pacientes foram admitidos com insuficiência respiratória aguda secundária à pneumonia grave por COVID-19. Foi realizada radiografia do tórax para cada um dos pacientes quando da admissão, que apresentava imagens bilaterais compatíveis com extensas opacidades pulmonares. Apenas um paciente não precisou ser intubado e foi tratado com oxigenoterapia por meio de cânula nasal de alto fluxo. Dentre os demais 52 pacientes ventilados, 12 foram monitorados com o dispositivo PiCCO™. O fluxograma deste estudo é apresentado na figura 1. A primeira mensuração por termodiluição transpulmonar foi obtida dentro de 6 horas após a intubação. Houve predominância de pacientes masculinos (9; 75%). A média de idade foi de 53,4 anos, e a maioria não tinha comorbidades. As diferentes características desses pacientes são apresentadas na tabela 1. Um paciente teve isquemia de membro 18 horas após a inserção do cateter PiCCO™, que foi resolvida após extração do cateter, por meio

de intervenção cirúrgica. Não observamos qualquer outra complicação relacionada ao monitoramento com o PiCCO™.

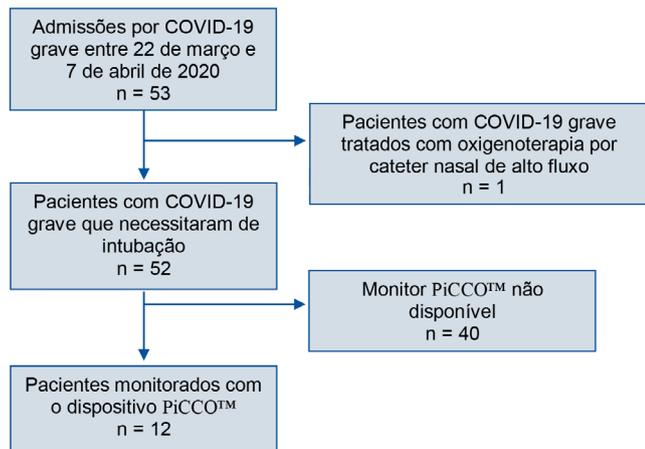


Figura 1 - Participantes do estudo.

Tabela 1 - Características demográficas dos 12 pacientes monitorados com o dispositivo PiCCO™

| Pacientes | |
|------------------------------------|-------------|
| Idade | 53,4 ± 21,8 |
| Sexo masculino | 9 (75) |
| SAPS II | 48,8 ± 17,7 |
| SOFA | 7,7 ± 2,9 |
| Índice de massa corporal | 33,6 ± 7,6 |
| Tabagista atual | 0 |
| Hipertensão | 5 (41,7) |
| Diabetes mellitus | 1 (8,3) |
| Insuficiência respiratória crônica | 1 (8,3) |
| Insuficiência cardíaca crônica | 1 (8,3) |

SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment. Resultados expressos como média ± desvio padrão ou n (%).

Aspectos hemodinâmicos

Quando da admissão a pressão arterial média era de 79,9mmHg (± 12,6). A frequência cardíaca média foi de 96,5bpm (± 20). Apenas dois pacientes demandaram a utilização de norepinefrina acima de 0,35µg/kg/minuto. A dose média de norepinefrina foi baixa (0,26µg/kg/minuto ± 0,37). Três pacientes receberam baixas doses de dobutamina (2 a 5µg/kg/minuto) por breve período. Nove pacientes (75%) passaram por avaliação ecocardiográfica dentro das primeiras 48 horas. Nenhum destes pacientes tinha aumento da pressão ventricular esquerda conforme avaliada pela proporção E/E' (média 5,6 ± 1,4). O diâmetro da veia cava inferior estava aumentado (média 20,1 ± 2,4). Os dados hemodinâmicos são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Características hemodinâmicas

| | H0 (n = 12) | H24 (n = 11) | H48 (n = 11) |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 116 (19) | 121 (17) | 114 (9) |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 62 (11) | 61 (8) | 59 (11) |
| Pressão arterial média (mmHg) | 80 (13) | 81 (10) | 77(9) |
| Frequência cardíaca (bpm) | 96 (20) | 81 (15) | 79 (11) |
| Epinefrina (µg/kg/minuto) | 0,21 (0,07 - 0,21) | 0,12 (0 - 0,28) | 0,08 (0,03 - 0,19) |
| Dobutamina (µg/kg/minuto) | 0 | 0,18 (0-5) | 0 |
| PEEP (mmHg) | 13,2 ± 1,6 | 12,7 ± 1,9 | 13 ± 2,3 |

H - hora; PEEP - pressão expiratória positiva final. Resultados expressos como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (faixa interquartis).

Aspectos respiratórios

Todos os pacientes foram intubados e receberam ventilação mecânica com níveis elevados de FiO₂ (média de 55,7% ± 17,6) e PEEP (média de 12,7cmH₂O ± 2). O alvo para o volume corrente foi de 6mL por quilograma de peso corpóreo predito, e o nível de PEEP foi titulado segundo a melhor complacência estática do sistema respiratório. A mediana da proporção entre PaO₂ e FiO₂ na posição supina na H24 foi 134 (faixa interquartis - IQR 100 - 165). A proporção mediana entre PaO₂ e FiO₂ na H48 foi 169 (IQR 140 - 186). Em pacientes com proporção entre PaO₂ e FiO₂ inferior a 150 após o tratamento ideal, realizou-se ventilação em posição prona por, no mínimo, 16 horas consecutivas. Sete pacientes necessitaram da posição prona dentro das primeiras 24 horas. A proporção entre PaO₂ e FiO₂ média durante a primeira sessão na posição prona foi de 226 (IQR 147 - 250). Três pacientes necessitaram de uma segunda sessão em posição prona dentro das primeiras 48 horas. A figura 2 apresenta a evolução da proporção entre PaO₂ e FiO₂. Os pacientes tiveram complacência mediana de 38mL por cmH₂O (IQR 25 - 42) no dia 1 e 40mL por cmH₂O (IQR 30 - 44) no dia 2.

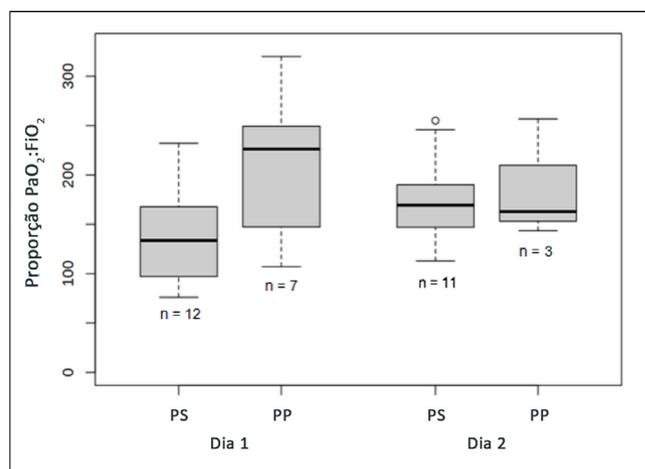


Figura 2 - Evolução da proporção entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio de acordo com o tempo e a posição.

PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PS - posição supina; PP - posição prona.

Aspectos da termodiluição transpulmonar

A tabela 3 apresenta a evolução dos principais parâmetros de PiCCO™ dentro das primeiras 48 horas para cada paciente. Quando da admissão, a GEDV era normal (média 738,8mL/m² ± 209,2) e moderadamente aumentada na H48 (879mL/m² ± 179). O índice cardíaco era subnormal quando da admissão (2,84L/minuto/m² ± 0,65) e na H48 (2,76L/minuto/m² ± 0,5). O índice de resistência vascular sistêmica também foi normal (2.386 dinas/segundo/cm⁻⁵/m² ± 711). Todos os pacientes apresentaram EVLW acima de 8mL/kg quando da admissão (17,9 ± 8,9), e 11 de 12 pacientes apresentaram EVLW acima de 11mL/kg. Na H48, ocorreu um pequeno decréscimo de EVLW (16,33 ± 4,1). Outros parâmetros de PiCCO™ não foram registrados sistematicamente, sendo excluídos da análise.

Tabela 3 - Principais parâmetros de termodiluição transpulmonar dos 12 pacientes monitorados com o dispositivo PiCCO™

| | H0 (n = 12) | H24 (n = 9) | H48 (n = 9) |
|--|------------------|------------------|------------------|
| EVLW (mL/kg) | 15 (13,5 - 18,7) | 18 (13 - 21) | 15 (13 - 21) |
| GEDV (mL/m ²) | 764 (582 - 861) | 829 (737 - 1002) | 884 (793 - 1003) |
| Índice cardíaco (L/minuto/m ²) | 2,7 (2,5 - 3) | 2,8 (2,3 - 3,1) | 2,76 (2,3 - 3,1) |

H - hora; EVLW - água extravascular pulmonar indexada; GEDV - volume diastólico final global indexado. Resultados expressos como mediana (faixa interquartis).

Outros tratamentos

Os pacientes foram inicialmente tratados com antibióticos (cefotaxima e espiramicina), achavam-se profundamente sedados, e utilizou-se bloqueio neuromuscular em todos os pacientes. A profundidade da sedação foi monitorada pelo escore do índice bispectral (BIS), e o bloqueio neuromuscular foi monitorado pela sequência de quatro estímulos (*train-of-four*). Administrou-se também anticoagulação profilática. A carga de fluidos entre cada uma das avaliações de termodiluição transpulmonar foi limitada (154mL ± 282). A máxima carga de fluidos dentro de 48 horas foi de 2.000mL para um paciente, e três pacientes não receberam uma carga de fluidos. A carga de fluidos foi realizada com utilização de soluções cristaloides.

Dados laboratoriais

A tabela 4 apresenta alguns dos achados laboratoriais colhidos na H0 e após 48 horas. Na admissão, todos os pacientes tinham uma síndrome biológica inflamatória com elevados níveis de proteína C-reativa (média 197,3mmol/L ± 86,4) e linfopenia (0,7g/L ± 0,33), definida como contagem de linfócitos inferior a 1.500 g/L.

Os pacientes não apresentavam anemia (12,7g/dL ± 1,9) ou trombocitopenia (260g/L ± 68). O nível de hematócrito foi similar na H0 (39,4% ± 5,3) e na H48 (37,2% ± 5,3), e os níveis de albumina estavam moderadamente baixos na admissão (24,4% ± 3,15). Os níveis séricos de lactato não estavam elevados na H0 (1,6mmol/L ± 0,45) e nem na H48 (1,6 ± 0,4). A ocorrência de níveis séricos elevados de ureia (11,8mmol/L ± 8) e creatinina (121,4µmol/L ± 105,9) foi variável entre os pacientes. Nenhum paciente necessitou de hemodiálise durante as primeiras 48 horas.

Tabela 4 - Parâmetros biológicos dos 12 pacientes monitorados com o dispositivo PiCCO™

| Análise | H0 (n = 12) | H48 (n = 11) |
|-------------------------------|----------------|-----------------|
| Contagem de leucócitos (g/L) | 9,3 ± 3,2 | 9 ± 4,2 |
| Contagem de neutrófilos (g/L) | 8,1 ± 2,6 | 7,7 ± 3,9 |
| Contagem de linfócitos (g/L) | 0,7 ± 0,33 | 0,6 ± 0,2 |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,7 ± 1,9 | 12 ± 2,2 |
| Hematócrito (%) | 39,4 ± 5,3 | 37,2 ± 5,3 |
| Plaquetas (g/L) | 260 ± 68 | NA |
| Lactato sérico (mmol/L) | 1,6 ± 0,45 | 1,6 ± 0,4 |
| Ureia (mmol/L) | 11,8 ± 8 | NA |
| Creatinina (µmol/L) | 121,4 ± 105,9 | NA |
| Albumina (g/L) | 24,4 ± 3,1 | NA |
| Proteína C-reativa (mmol/L) | 197,3 ± 86,4 | NA |

H - hora; NA - não analisado. Resultados expressos como média ± desvio padrão.

Desfechos

Todos os pacientes necessitaram de ventilação mecânica. Um paciente morreu dentro das primeiras 24 horas em razão da severidade da insuficiência respiratória. No dia 28, 11 pacientes tinham sobrevivido, enquanto dez pacientes (83%) sobreviveram até a avaliação do dia 90. Sete pacientes (58%) foram submetidos à traqueostomia para ajudar no desmame da ventilação mecânica. Quatro pacientes (33%) tiveram alta da UTI até o dia 28 e 10 (83%) receberam alta até o dia 90. No dia 90, sete pacientes (58%) tinham recebido alta hospitalar.

DISCUSSÃO

Nesta coorte de 12 pacientes com pneumonia grave por COVID-19 e necessidade de ventilação mecânica, todos apresentavam edema pulmonar sem evidência de origem cardiogênica ou sobrecarga de fluidos.

Caracterização do comprometimento pulmonar

Segundo a definição de Berlim, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é um tipo de

lesão pulmonar difusa aguda que leva ao aumento da permeabilidade vascular pulmonar, aumento do peso do pulmão e perda de tecido pulmonar aerado.⁽¹⁰⁾ Os achados típicos na tomografia computadorizada (TC) do tórax (imagem de parênquima pulmonar bilateral em vidro fosco, opacidades consolidativas pulmonares) são compatíveis com edema pulmonar.⁽¹¹⁾ O dano alveolar difuso, que é a marca morfológica da SDRA, foi identificado na autópsia de pacientes com COVID-19.^(12,13) Em uma série de autópsias de quatro pacientes, Fox et al. descreveram pulmões pesados com edema difuso compatível com o diagnóstico clínico de SDRA.⁽¹⁴⁾ Como mostram nossos resultados, a complacência estática do sistema respiratório estava moderadamente alterada (mediana de 38mL por cm de água). Em uma coorte de 66 pacientes intubados em Boston, Ziehr et al. mostraram resultados similares.⁽¹⁵⁾ Dentre esses pacientes, 56 cumpriam os critérios de Berlim para SDRA, e a complacência estática média do sistema respiratório foi de 35mL por cmH₂O (IQR 30 - 43). Gattinoni et al. descreveram uma dissociação entre a severidade da hipoxemia e a manutenção de mecânica respiratória relativamente boa com complacência respiratória mediana de cerca de 50mL/cmH₂O.⁽¹⁶⁾ Os autores propuseram uma classificação de dois tipos de pacientes que poderiam ser diferenciados pela TC de tórax.⁽¹⁶⁾ Não fica claro se estes dois quadros são distintos ou uma espécie de contínuo mediado por uma potencial lesão pulmonar autoinflingida.⁽¹⁷⁾ Não realizamos exames de TC do tórax para todos os nossos pacientes em razão do intenso fluxo de pacientes críticos.

Manejo dos cuidados respiratórios

Escolhemos utilizar PEEP elevada titulada em conformidade com a melhor complacência estática do sistema respiratório. Em um estudo recente, Beloncle et al. sugeriram que deveria ser utilizada uma proporção específica para distinguir os pacientes altamente recrutáveis dos pouco recrutáveis.⁽¹⁸⁾ Essa estratégia poderia ser mais precisa para otimizar o nível de PEEP. A posição prona melhora a troca gasosa na SDRA.⁽¹⁹⁾ Realizamos ventilação em posição prona para seis pacientes com proporção entre PaO₂ e FiO₂ menor que 150 e obtivemos melhora dessa medida. Outra coorte maior mostrou o papel da posição prona nessas situações.^(15,20) O manejo do suporte respiratório se baseou na severidade da hipoxemia, conforme definida pela proporção entre PaO₂ e FiO₂, em conformidade com as diretrizes francesas para SDRA.⁽²¹⁾

Termodiluição transpulmonar

Ocasionalmente, decidimos utilizar termodiluição transpulmonar para melhor compreender essa fisiopatologia desconhecida. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a descrever o comprometimento pulmonar precoce *in vivo* com utilização de termodiluição transpulmonar nesses pacientes. Dentre os 12 pacientes monitorados com o dispositivo PiCCO™, apenas um tinha EVLW inferior a 12mL/kg na admissão. Os aspectos hemodinâmicos, as baixas doses de catecolaminas e os baixos níveis de lactato não são compatíveis com choque cardiogênico. Mais ainda, nove dos 12 pacientes foram submetidos à ecocardiografia. Nenhum deles tinha aumento da pressão ventricular esquerda conforme avaliado por E/E'. Nos pacientes de UTI com ventilação mecânica, a determinação da E/E' com utilização de imagens de Doppler tissular aproxima-se muito da pressão de oclusão pulmonar.⁽²²⁾ Nenhum dos pacientes apresentava insuficiência ventricular direita aguda. O diâmetro da veia cava inferior estava moderadamente aumentado, porém os pacientes foram submetidos a ventilação mecânica com PEEP elevada (média 20,1 ± 2,4). A precisão da mensuração de EVLW com o dispositivo PiCCO™ foi validada pela comparação com o padrão-ouro de mensuração gravimétrica em modelos com animais e pacientes em morte cerebral.^(23,24) Aceita-se atualmente que um valor normal de EVLW deve se aproximar de 7mL/kg e não exceder 10mL/kg (indexado pelo peso corpóreo predito).^(25,26) Mais ainda, um nível de 14,6mL/kg poderia representar um valor preditivo positivo de 99% para dano alveolar difuso.⁽²⁷⁾ A elevação de EVLW também parece ser um bom preditor da mortalidade em pacientes críticos.⁽²⁸⁾ Tagami et al. sugeriram que o delta EVLW (diminuição de EVLW durante as primeiras 48 horas) poderia se associar com a sobrevivência em 28 dias na SDRA.⁽²⁹⁾

A presença de anormalidades radiográficas e a severidade da hipoxemia a despeito da PEEP e aspectos hemodinâmicos nestes pacientes são compatíveis com SDRA, segundo os critérios de Berlim.⁽¹⁰⁾

Limitações

Nosso estudo tem diversas limitações, principalmente relacionadas a seu caráter retrospectivo, ao seu pequeno número de pacientes e à excepcional inundação de pacientes que levou a uma sobrecarga de trabalho. O pequeno número de pacientes está relacionado ao número de monitores PiCCO™ disponíveis e à escolha de utilizar essa técnica no momento da admissão. Esses dados diferentes foram apresentados no fluxograma de pacientes. Esses dados foram relatados por uma equipe experiente,

porém apenas se registaram os principais parâmetros. Lamentavelmente, o índice de permeabilidade vascular pulmonar (PVPI) não foi relatado. Monnet et al. demonstraram que o PVPI permite a diferenciação do edema pulmonar hidrostático do edema por aumento da permeabilidade vascular pulmonar, com ponto de corte para o valor de PVPI de 3.⁽³⁰⁾ Esse parâmetro poderia permitir determinar precisamente o mecanismo do edema pulmonar e ter fornecido um argumento adicional para SDRA. Mais ainda, um paciente morreu dentro das primeiras 24 horas, e faltaram os dados de termodiluição transpulmonar de dois pacientes na H24 e outros dois na H48, o que significa que só foram relatados os dados de termodiluição transpulmonar para nove pacientes na H24 e na H48. Em razão da ausência de diversos parâmetros biológicos em alguns pacientes na H48, decidimos não analisar esses parâmetros. É importante ter em mente que a termodiluição transpulmonar tem alguns limites.⁽³¹⁾ A quantidade de água extravascular pulmonar não é confiável em outras situações, como na embolia pulmonar, a ressecção pulmonar e os grandes derrames pleurais. Como base nos dados de exames radiográficos e na história clínica progressiva, nenhum desses pacientes tinha um grande derrame pleural ou ressecção pulmonar. Ainda, não realizamos exames de TC torácica e não pudemos afastar a possibilidade de tromboembolismo pulmonar nesses pacientes; contudo, não identificamos insuficiência ventricular direita aguda no exame ecocardiográfico. Logo, esses argumentos dão suporte à confiabilidade do EVLW nesses pacientes. O volume diastólico final global indexado por volume é menos preciso do que a pressão da artéria pulmonar por oclusão para diagnosticar insuficiência ventricular esquerda, porém as anormalidades clínicas e

hemodinâmicas e os dados ecocardiográficos não foram compatíveis com uma origem cardiogênica.

CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo especifica as características da lesão pulmonar na pneumonia grave por COVID-19 por meio da utilização de termodiluição transpulmonar com o dispositivo PiCCO™. Essas características foram compatíveis com edema pulmonar sem evidência de origem cardiogênica ou sobrecarga de fluidos, favorecendo o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo. O manejo respiratório desses graves pacientes deve provavelmente seguir as diretrizes para síndrome do desconforto respiratório agudo. São necessários mais estudos prospectivos para especificar o comprometimento respiratório em pacientes com pneumonia grave por COVID-19 e possibilitar o tratamento respiratório ideal.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Concepção e delineamento: E. Viro, C. Mathien, A. Poidevin, K. Kuteifan. Análise e interpretação: E. Viro, C. Mathien, V. Pointurier, Poidevin, G. Labro, L. Pinto, L. M. Jandeaux, J. Mootien, K. Kuteifan. Redação do manuscrito: E. Viro, C. Mathien, A. Poidevin, J. Mootien, K. Kuteifan. Todos os autores aprovaram a versão final.

AGRADECIMENTOS

No contexto da crise da COVID-19, os autores gostariam de agradecer muito a toda equipe médica e não médica da unidade de terapia intensiva do hospital Mulhouse que atuaram em situações difíceis. Agradecemos ao Dr. Degoul Samuel por sua ajuda com relação à análise estatística.

ABSTRACT

Objective: To detect early respiratory and hemodynamic instability to characterize pulmonary impairment in patients with severe COVID-19.

Methods: We retrospectively analyzed data collected from COVID-19 patients suffering from acute respiratory failure requiring intubation and mechanical ventilation. We used transpulmonary thermodilution assessment with a PiCCO™ device. We collected demographic, respiratory, hemodynamic and echocardiographic data within the first 48 hours after admission. Descriptive statistics were used to summarize the data.

Results: Fifty-three patients with severe COVID-19 were admitted between March 22nd and April 7th. Twelve

of them (22.6%) were monitored with a PiCCO™ device. Upon admission, the global-end diastolic volume indexed was normal (mean 738.8mL ± 209.2) and moderately increased at H48 (879mL ± 179), and the cardiac index was subnormal (2.84 ± 0.65). All patients showed extravascular lung water over 8mL/kg on admission (17.9 ± 8.9). We did not identify any argument for cardiogenic failure.

Conclusion: In the case of severe COVID-19 pneumonia, hemodynamic and respiratory presentation is consistent with pulmonary edema without evidence of cardiogenic origin, favoring the diagnosis of acute respiratory distress syndrome.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Coronavirus infections; Acute respiratory distress syndrome; Thermodilution; Pulmonary edema

REFERÊNCIAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
- Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395(10225):689-97.
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report. Genève: WHO; 2020. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Danis K, Epaulard O, Bénét T, Gaymard A, Campoy S, Botelho-Nevers E, Bouscambert-Duchamp M, Spaccaperri G, Ader F, Mailles A, Boudalaa Z, Tolsma V, Berra J, Vaux S, Forestier E, Landelle C, Fougere E, Thabuis A, Berthelot P, Veil R, Levy-Bruhl D, Chidiac C, Lina B, Coignard B, Saura C; Investigation Team. Cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the French Alps, February 2020. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):825-32.
- Kuteifan K, Pasquier P, Meyer C, Escarmant J, Theissen O. The outbreak of COVID-19 in Mulhouse: Hospital crisis management and deployment of military hospital during the outbreak of COVID-19 in Mulhouse, France. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):59.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299-300.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202-7.
- Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;85(1):209-28.
- Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(6):725-33.
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-6.
- Ziehler DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1560-4.
- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020;24(1):154.
- Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438-42.
- Beloncle FM, Pavlovsky B, Desprez C, Fage N, Olivier PY, Asfar P, et al. Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):55.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC. Prone positioning in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;369(10):980-1.
- Pointurier V, Virot E, Degoul S, Mathien C, Poidevin A, Pinto L, et al. Characteristics of critically ill patients with Covid-19: a cohort study in medical intensive care unit (Mulhouse, France). *Ann Public Health Rep.* 2020;4(1):53-61.
- Société de Réanimation de Langue Française (SRLF). SDRA: Les recommandations de la SRLF 2019. [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://www.srlf.org/rfe-srlf-prise-en-charge-du-syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue-sdra-de-ladulte-a-la-phase-initiale/>
- Combes A, Arnoult F, Trouillet JL. Tissue Doppler imaging estimation of pulmonary artery occlusion pressure in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):75-81.
- Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1550-4.
- Venkateswaran RV, Dronavalli V, Patchell V, Wilson I, Mascaro J, Thompson R, et al. Measurement of extravascular lung water following human brain death: implications for lung donor assessment and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(6):1227-32.
- Tagami T, Ong ME. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(3):209-15.
- Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care.* 2010;14(5):R162.
- Tagami T, Sawabe M, Kushimoto S, Marik PE, Mieno MN, Kawaguchi T, et al. Quantitative diagnosis of diffuse alveolar damage using extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2144-50.
- Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002;122(6):2080-6.
- Tagami T, Nakamura T, Kushimoto S, Tosa R, Watanabe A, Kaneko T, et al. Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients. *Ann Intensive Care.* 2014;4:27.
- Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):448-53.
- Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care.* 2017;21(1):147.