

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

Associação entre marcadores inflamatórios e desmame da ventilação mecânica em portadores de síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2

BRUNA SCHNEIDER

Porto Alegre
2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

Associação entre marcadores inflamatórios e desmame da ventilação mecânica em portadores de síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2

Bruna Schneider

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Orientador: Rafael Barberena Moraes

Porto Alegre
2023

CIP - Catalogação na Publicação

Schneider, Bruna

Associação entre marcadores inflamatórios e desmame da ventilação mecânica em portadores de síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2 / Bruna Schneider. -- 2023.

49 f.

Orientador: Rafael Barberena Moraes.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. COVID-19. 2. Biomarcadores. 3. Falha de extubação. 4. Desmame da ventilação mecânica. I. Moraes, Rafael Barberena, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Celso e Magda, e à minha irmã, Thaise, pelo apoio e incentivo que serviram de alicerce para as minhas realizações, além de todo o esforço investido na minha educação.

Ao meu namorado, Leonardo, pelo amor e suporte nos momentos mais difíceis, por sempre apoiar e acreditar nos meus projetos.

À Deus, por todas as bênçãos a mim concedidas e ser amparo nos momentos de dúvidas.

Ao meu orientador, Rafael, pela confiança depositada em mim e neste projeto. Agradeço pela paciência e todo conhecimento transmitido.

RESUMO

Fundamentação: A pandemia pelo coronavírus colocou imensos desafios para a prática clínica, sendo um deles o desmame ventilatório na população acometida pela forma grave da doença. A busca de preditores e o entendimento das particularidades do desmame da ventilação mecânica destes pacientes se tornam necessários e relevantes para uma melhor abordagem à beira leito, determinando o melhor momento para a extubação.

Objetivo: Avaliar associação entre biomarcadores com sucesso de desmame ventilatório em pacientes COVID-19.

Métodos: Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico, entre março de 2020 e abril de 2021. Foram avaliados biomarcadores nos momentos da intubação e extubação, sendo aferida a variação dos valores destes biomarcadores. O desfecho primário foi sucesso de extubação. Curvas ROC foram desenhadas para encontrar o melhor ponto de corte dos biomarcadores, com base na melhor sensibilidade e especificidade. Análise estatística foi realizada através de regressão logística.

Resultados: Dos 2377 pacientes admitidos na UTI, 458 foram incluídos na análise, 356 no grupo de sucesso de desmame e 102 no de falha. Os pontos de corte encontrados a partir das curvas ROC foram -62,4% para PCR, +45,7% para linfócitos totais e -32,9% para RNL. Tais pontos foram associados significativamente com maior sucesso de extubação. Na análise multivariável, apenas a variação da PCR manteve significância estatística (OR 2,6 95% IC 1,51 - 4,5, $p < 0,001$).

Conclusão: Neste estudo, a queda dos níveis de Proteína C Reativa se associou com sucesso de extubação em pacientes COVID-19. Linfócitos totais e RNL não mantiveram a associação após análise multivariada. Tal achado pode contribuir na identificação do momento mais adequado para testar o desmame.

Palavras-chave: COVID-19; biomarcadores; falha de extubação; desmame ventilatório; ventilação mecânica

ABSTRACT

Background: The coronavirus pandemic has posed immense challenges for clinical practice, one of which is ventilatory weaning in the population affected by the severe form of the disease. The search for predictors and the understanding of the specificities of weaning from mechanical ventilation in these patients become necessary and important for a better approach at bedside, determining the best time for extubation.

Objective: To assess the association between biomarkers and successful ventilator weaning in COVID-19 patients.

Methods: An observational, retrospective, single-center study was carried out between March 2020 and April 2021. Biomarkers were assessed at intubation and extubation, and the variation in their values was measured. The primary outcome was extubation success. ROC curves were drawn to find the best biomarker cut off point based on sensitivity and specificity criteria. Statistical analysis was performed using logistic regression tests.

Results: Of the 2377 patients admitted to the Intensive Care Unit, 458 were included in the analysis, 356 in the weaning success group, and 102 in the failure group. The cut off points found from the ROC curves were -62.4% for C-Reactive Protein, +45.7% for total lymphocytes, and -32.9% for NLR. Such points were significantly associated with higher extubation success. In the multivariate analysis, only the C-Reactive Protein variation remained statistically significant (OR 2,6 95% IC 1,51 - 4,5, $p < 0,001$).

Conclusion: In this study, the decrease in C-Reactive Protein levels was associated with extubation success in COVID-19 patients. Total lymphocytes and NLR did not maintain association after multivariate analysis. This finding may contribute to identifying the most appropriate time to test ventilatory weaning.

Keywords: COVID-19; biomarkers; extubation failure; ventilator weaning; mechanical ventilation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Características da população	35
Tabela 2 — Curvas ROC	36
Tabela 3 — Regressão Logística	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Fluxograma de pacientes	36
Figura 2 — Curvas ROC	37

TABELA DE QUADROS

Quadro 1 — PCR e linfócitos	38
Quadro 2 — PCR e RNL	38
Quadro 3 — Linfócitos e RNL	38
Quadro 4 — PCR, linfócitos e RNL	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área sob a curva (<i>Area under the Curve</i>)
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
COVID-19	Doença pelo Coronavírus 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorpórea (<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>)
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados
PCR	Proteína C Reativa
PCT	Procalcitonina
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração (<i>Positive End-Expiratory Pressure</i>)
PSV	Ventilação em Pressão de Suporte
RNL	Razão Neutrófilos-Linfócitos
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic Curve</i>
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TVE	Teste de Ventilação Espontânea
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VILI	Lesão Pulmonar Induzida pelo Ventilador (<i>Ventilator Induced Lung Injury</i>)
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	DESMAME VENTILATÓRIO	13
2.2	BIOMARCADORES EM INFECÇÕES	16
2.3	VENTILAÇÃO MECÂNICA E DESMAME EM PACIENTES COVID	19
2.4	MARCADORES INFLAMATÓRIOS E COVID-19	21
2.5	BIOMARCADORES E DESMAME VENTILATÓRIO EM COVID-19	22
3	JUSTIFICATIVA	24
4	OBJETIVOS	25
4.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	25
4.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	25
	REFERÊNCIAS	26
5	ARTIGO	31
6	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
	ANEXO A — Carta de Aprovação 1	48
	ANEXO B — Carta de Aprovação 2	49

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade chinesa de Wuhan, província de Hubei, emergiu a doença pelo coronavírus, o SARS-CoV-2¹. Logo, a disseminação do vírus pessoa-pessoa fez com que essa doença se tornasse uma pandemia, com consequências catastróficas por todo o mundo, somando mais de 600 milhões de casos e mais de 6 milhões de mortes². O espectro desta doença pode variar desde assintomáticos ou sintomas leves até síndrome respiratória ameaçadora à vida, com alta mortalidade em alguns grupos de risco³. Falência respiratória é comum nestes pacientes, frequentemente necessitando suporte ventilatório prolongado com ventilação mecânica invasiva (VMI). Entre este grupo de pacientes, a mortalidade é de aproximadamente 37%⁴.

A VM, através do uso da pressão positiva, busca manter a principal função do sistema respiratório: a troca gasosa. A manutenção desta é fundamental no suporte de vida em situações de insuficiência respiratória. Conforme visto na fisiopatologia da doença pelo SARS-CoV-2, o sistema respiratório é o mais lesado devido ao processo pneumônico agudo com opacidades radiológicas extensas, gerado por dano alveolar difuso, infiltrado inflamatório e trombose microvascular⁵. Frequentemente, o quadro grave da doença evolui com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a qual é definida por início agudo de infiltrado bilateral, hipoxemia grave e edema pulmonar não explicado por causa cardíaca ou excesso de volume⁶.

Devido a gravidade do acometimento pulmonar, o tempo do paciente em VMI pode variar de duas até quatro semanas, trazendo um novo desafio ao manejo: o desmame ventilatório. O processo de desmame da VM consiste na retirada gradual do suporte ventilatório até que o paciente esteja apto a retomar a ventilação espontânea. Estima-se que o processo de descontinuação da VMI pode ser responsável por até 40% do tempo total de VM. Caso seja iniciado precocemente, pode resultar em fadiga respiratória; o retardo no desmame pode acarretar atrofia da musculatura respiratória, aumento da taxa de pneumonia associada à VM e aumento do tempo de internação na UTI. Para avaliar as condições de retirada do suporte ventilatório, é realizado o teste de ventilação espontânea (TVE) por 30 a 120 minutos, e não havendo sinais de falência respiratória durante o teste, procede-se

com a extubação⁷. Considera-se falha de extubação a necessidade de reintubação em até 48-72 horas da retirada do suporte ventilatório.

O desmame ventilatório pode ser influenciado por diversos fatores, como a patologia da doença, status nutricional do paciente, distúrbios metabólicos, entre outros⁸. Alguns estudos têm tentado relacionar a falha de extubação com inflamação sistêmica elevada. Forgiarini *et al.*⁸ (2018) observaram concentrações elevadas de interleucina-6 (IL-6) em pacientes que falharam ao TVE⁹. A IL-6 é uma citocina com efeito pleiotrópico na inflamação, resposta imune e hematopoiese. É produzida por diversos tipos de células, como monócitos, células T e B, fibroblastos e células endoteliais em resposta à infecções e injúrias tissulares, além de ser responsável pela síntese da proteína C reativa (PCR)⁸.

A PCR é frequentemente utilizada como biomarcador clínico relacionado a processos infecciosos. Altos níveis de PCR já foram associados a sepse, ventilação mecânica prolongada, além de falência de múltiplos órgãos e mortalidade em doentes críticos¹⁰. Ainda, a contagem total de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e razão neutrófilos-linfócitos também são utilizados como marcadores de inflamação sistêmica. Foi reportada em estudos recentes, uma grande incidência de linfopenia em pacientes com infecção por SARS-CoV-2¹¹. Estes biomarcadores parecem ter relação com a atividade da doença. Desta forma, a normalização destes biomarcadores podem indicar defervescência da atividade viral por SARS-CoV-2.

Aventamos a possibilidade destes biomarcadores servirem como guias para identificação do momento em que portadores de SRAG por SARS-CoV-2 estão em um momento mais propício ao teste para desmame de ventilação mecânica. Entretanto, não há estudos observacionais ou ensaios clínicos até o momento que avaliem o papel destes biomarcadores na predição de extubação destes pacientes. Assim, desenhamos este estudo observacional retrospectivo com objetivo de aferir associação entre biomarcadores e sucesso em desmame em portadores de SARS-CoV-2 em ventilação mecânica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DESMAME VENTILATÓRIO

A VMI atua como suporte mecânico enquanto ocorre a resolução do processo etiológico desencadeante da injúria respiratória. As indicações principais para o suporte ventilatório invasivo são apneia, proteção de vias aéreas em paciente com Glasgow menor ou igual a oito e insuficiência ventilatória em pacientes com aumento do trabalho ventilatório, com ou sem alteração laboratorial da troca gasosa. Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, edema agudo cardiogênico, pneumonia e SDRA são algumas das condições que mais frequentemente podem cursar com necessidade de suporte invasivo¹².

A partir da instalação da VMI e melhora de parâmetros clínicos, o desmame ventilatório se inicia. Desmame é o termo utilizado para o processo de retirada da VMI. Pode ser dividido em até sete estágios, conforme alguns autores¹: desde o momento onde o paciente ainda está em tratamento da injúria de base, sem condições clínicas para tal, até pós extubação. Este processo pode representar 40-50% da duração total da ventilação mecânica¹³.

A primeira etapa deste processo é avaliar se o paciente está apto a ser extubado. Os critérios básicos para essa avaliação são: resolução ou melhora da causa-base que originou a insuficiência ventilatória, oxigenação adequada, disfunções orgânicas e metabólicas compensadas, nível adequado de consciência, tosse efetiva e ausência de secreções respiratórias em excesso. Estes critérios devem ser avaliados diariamente, a fim de identificar o mais precocemente possível o paciente apto a ser extubado, reduzindo riscos de complicações¹³.

Havendo aptidão clínica, o paciente é submetido ao TVE. O teste consiste em simular a retirada do suporte ventilatório mantendo o paciente em baixas pressões de suporte (PSV) ou em tubo-T por 30 a 120 minutos. Para considerar a aprovação no teste, são analisados parâmetros de tolerância: taquicardia extrema e/ou arritmia, hipotensão/hipertensão acentuada, alteração do estado mental, taquipneia, hipoxemia ou aumento de esforço ventilatório. Assim, na ausência de tais alterações, é possível realizar a extubação¹³.

O desmame pode ser classificado em simples, difícil e prolongado, como proposto por Brochard. Desmame simples compreende pacientes com sucesso de

extubação em primeira tentativa, após TVE inicial. Pacientes em desmame difícil necessitam de até três TVE ou até sete dias do primeiro teste para o sucesso de extubação. Já o desmame prolongado inclui pacientes com mais de três TVE ou mais de sete dias para atingir sucesso¹³.

Após a extubação, ainda deve-se monitorar o paciente por, pelo menos, 48 horas devido ao risco de falha de extubação. Falha de extubação é o termo dado a necessidade de reintubação em até 48-72 horas após a retirada do tubo endotraqueal. Essa falha é associada ao aumento da taxa de mortalidade, seja pela seleção de paciente de maior risco ou efeitos próprios deletérios como broncoaspiração, pneumonia e atelectasia¹⁴. Além do aumento da mortalidade, a falha de extubação também está relacionada com maior permanência na UTI e maior tempo de internação hospitalar.

A taxa de falha após único TVE é de 26-40%^{16,21}. Essa variação é atribuída ao perfil dos pacientes envolvidos nos estudos, com taxas maiores em pacientes com DPOC, por exemplo. A mortalidade é maior entre aqueles que falham na extubação tardia (> 12 horas após a extubação) ou que necessitam de reintubação por razões não relacionadas à via aérea (ou seja, insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca ou encefalopatia)¹⁵. A insuficiência respiratória pós-extubação geralmente se manifesta com hipoxemia, taquipneia, cianose, aumento de esforço ventilatório e, às vezes, estridor. Ademais, podem estar presentes arritmias, instabilidade hemodinâmica, acidose, alteração do nível de consciência (agitação ou sonolência) e sudorese.

A falha no TVE ou na extubação está geralmente relacionada a disfunção cardiovascular ou inabilidade do sistema respiratório em compensar a sobrecarga. As etiologias mais comuns são atelectasias por má depuração de secreções, insuficiência cardíaca, aspiração, broncoespasmo e edema laríngeo. Há maior risco de insucesso quando há uma combinação de fatores. A seguir, os inúmeros fatores que podem impactar no desmame¹³:

- Fatores respiratórios: aumento do trabalho ventilatório por ajuste inadequado dos parâmetros do ventilador; redução de complacência por infecção, edema cardiogênico ou não-cardiogênico, fibrose pulmonar, etc; broncoespasmo; aumento da carga resistiva pelo próprio

tubo endotraqueal durante TVE ou pela via aérea (secreções, edema de glote);

- Fatores cardíacos: disfunção miocárdica pela doença de base ou aumento da demanda (sepsis não resolvida, metabolismo hiperdinâmico);
- Fatores neuromusculares e psicológicos: drive central suprimido por medicações, fraqueza muscular relacionada à doença crítica, delirium, ansiedade/depressão, disfunção diafragmática;
- Distúrbios metabólicos;
- Hiperglicemia, obesidade e desnutrição;
- Anemia;
- Uso de corticoesteroides.

Um dos desafios no cuidado do paciente crítico consiste em detectar o momento ideal para evoluir o desmame ventilatório. Caso isso ocorra de forma precoce, aumenta-se o risco de falha de extubação e seus efeitos deletérios já supracitados. Por outro lado, o adiamento do desmame expõe o paciente a maiores riscos de complicações, desconforto desnecessário e maior custo hospitalar¹³. Foi demonstrado por Esteban *et al*¹⁶ (2002) o aumento da mortalidade relacionado ao aumento do tempo de VMI, devido, principalmente, a pneumonia relacionada a VMI e trauma de vias aéreas¹⁶.

Para melhor avaliação deste momento ideal, evidências científicas investigam parâmetros que possam prever o sucesso da extubação, mitigando o risco de falha. Conforme definição de Tobin, um preditor de desmame é usado para identificar o momento mais precoce em que um paciente pode tolerar um teste de desmame, servindo apenas como um teste de triagem. O resultado positivo do teste preditor não é usado como justificativa para a extubação, mas aliado aos demais parâmetros discutidos anteriormente e sem dispensar um teste confirmatório, como o TVE. Segundo Tobin, o momento ideal para realizar um teste de triagem é quando a probabilidade pré-teste de sucesso do desmame é de 20% ou menos. Em contraste, as tentativas de desmame são comumente realizadas quando a probabilidade de sucesso pré-teste é de 75% ou mais¹².

O teste preditor mais estudado, e talvez mais antigo, seja o Índice de Respiração Rápida e Superficial (IRRS), também chamado de Índice de Tobin. A

fórmula Frequência Respiratória/Volume Corrente menor ou igual a 105 tem um valor preditivo positivo de 78% e se maior que 105, um valor preditivo negativo de 95%, conforme o estudo inicial¹⁷. Apesar da boa predição em alguns estudos, outros artigos reportaram resultados onde o IRRS não se correlacionou com o desfecho¹⁹. Essa inconsistência pode estar relacionada aos diferentes momentos do desmame em que a ferramenta foi empregada.

Diversos outros índices e parâmetros estão disponíveis na literatura. Na revisão sistemática de Baptistella *et al.*¹⁹ (2018), os fatores mais estudados, além do IRRS, foram: idade, pressão inspiratória máxima, frequência respiratória, força da tosse, APACHE II e dias em ventilação mecânica. Outros também citados foram relação P/F, pressão de oclusão e P0.1, peptídeo natriurético e espessura diafragmática.

Apesar de diferentes preditores serem propostos para melhora do desfecho do desmame ventilatório, a aplicação clínica ainda está sob debate¹⁹.

2.2 BIOMARCADORES EM INFECÇÕES

Um biomarcador, ou marcador biológico, é “uma característica objetivamente medida e avaliada de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica”, segundo definição da U.S. National Institutes of Health (NIH)²⁰. A partir do entendimento da fisiopatologia, é utilizado como substituto ou preditor de desfechos clínicos importantes ou intermediários, que podem ser mais difíceis de observar ou aferir.

Podem ser utilizados na triagem, diagnóstico, caracterização e monitoramento de doenças; indicadores prognósticos; no desenvolvimento de intervenções terapêuticas individualizadas; para prever e tratar reações adversas a medicamentos; para identificar tipos de células; e para estudos farmacodinâmicos e de dose-resposta.

Bons biomarcadores devem ser pouco invasivos na sua aferição, com pouca ou nenhuma variabilidade na mensuração; seu resultado deve mudar rapidamente e de forma confiável (normalizando quando a condição melhora e piorando quando se deteriora); com baixo custo; resultados disponíveis em pouco tempo. Algumas limitações no uso de biomarcadores são ausência de entendimento total de

processos fisiopatológicos complexos, falta de percepção de fatores confundidores, erros ou variabilidade na mensuração, pouca reprodutibilidade do método²¹.

Na sepse, temos uma cadeia de eventos extremamente complexa envolvendo processos inflamatórios e antiinflamatórios, reações humorais e celulares, além de anormalidades circulatórias. Seu diagnóstico e avaliação da gravidade são dificultados pela variabilidade e inespecificidade dos sinais e sintomas²². Contudo, o reconhecimento precoce e início rápido do tratamento específico são ferramentas importantes na redução da mortalidade.

Os biomarcadores podem ter importante papel neste contexto no diagnóstico, prognóstico, avaliação da gravidade e guia no tratamento da sepse. Especificamente, podem auxiliar na escolha e tempo de antibioticoterapia, na avaliação da resposta à terapia, na diferenciação dos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos como causa da sepse, prever complicações da sepse e o desenvolvimento de disfunções orgânicas. Entretanto, a maioria dessas possíveis funções para os biomarcadores carecem de comprovação científica adequada²³.

Os dois biomarcadores mais utilizados e estudados são a proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT). A PCR é uma proteína pentamérica reagente de fase aguda cuja conformação facilita a capacidade de desencadear a ativação do complemento e ativar plaquetas, monócitos e células endoteliais. Foi descoberta em 1930, no soro dos pacientes com pneumonia estreptocócica²⁴. O aumento nos seus níveis é principalmente induzido pela interleucina 6 (IL-6) e IL-1 β atuando no gene responsável pela transcrição da PCR durante a fase aguda de um processo inflamatório²⁵. Concentrações elevadas da PCR estão relacionadas a um aumento do risco de disfunção orgânica e morte¹⁰. Além disso, mudanças nos níveis de PCR durante as primeiras 48 horas do início da antibioticoterapia podem ajudar na avaliação da resposta inicial à terapia²⁶.

Estudos prévios em infecções bacterianas mostraram que, em sobreviventes, os níveis de PCR diminuem nos primeiros dias de antibioticoterapia, enquanto nos não-sobreviventes, os níveis se mantêm inalterados, constatado em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), infecções de corrente sanguínea e pneumonia adquirida na comunidade²⁷⁻²⁹. Aparentemente, níveis persistentemente altos ou em aumento de PCR sugerem manutenção da atividade inflamatória ou

estão associados com pior prognóstico, enquanto sua redução mostra resolução do processo inflamatório e melhor desfecho²⁶.

Uma metanálise feita por Simon *et al*³⁰ (2004) investigando o diagnóstico de infecção bacteriana em paciente imunocompetentes com sepse, identificou um sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 0.75 (95% CI 0.62–0.84) e 0.67 (95% CI 0.56–0.77)³⁰. Embora sua baixa especificidade possa ser sua principal desvantagem como biomarcador, pode ser usada como rastreio na fase precoce devido sua melhor sensibilidade.

Resultados de estudos podem ser conflitantes devido aos diferentes métodos e pontos de corte utilizados. No geral, o ponto de corte varia entre 20 e 100 mg/L, com menores ou maiores concentrações aumentando sensibilidade e especificidade, respectivamente. Um método que parece melhorar o desempenho diagnóstico da PCR é a repetição da dosagem em diferentes pontos do tempo. Monitoramento diário da PCR com aumento de 41 mg/L em relação ao dia anterior, prediz infecção bacteriana com sensibilidade de 0.92 e especificidade de 0.71³¹.

A PCT é produzida nas células C da tireóide e convertida à calcitonina, sem procalcitonina liberada na corrente sanguínea nos indivíduos saudáveis. Durante os processos inflamatórios, a PCT é produzida diretamente pela estimulação dos componentes bacterianos ou induzida por mediadores inflamatórios, como IL-6 e TNF- α ²⁵. Embora a PCT seja considerada superior à PCR em alguns estudos devido sua maior sensibilidade e especificidade, ela não é um teste definitivo para diagnóstico de sepse por aumentar também em outras condições clínicas. Diferentes estudos apresentam variabilidade de resultados provavelmente pela diferença entre populações estudadas, com pior desempenho em imunocomprometidos e renais crônicos, por exemplo³¹.

Seu melhor uso parece ser relacionado a avaliação do tempo de antibioticoterapia, com redução do uso em pacientes sépticos, sem comprometimento dos desfechos clínicos. Uma concentração menor que 1 ng/mL e/ou uma redução do pico em 65–90% permite a retirada da antibioticoterapia, reduzindo em cerca de 2 dias o uso de tais medicações^{32,33}. Outro estudo mostra que a PCT pode diferenciar patógenos bacterianos extracelulares de bactérias intracelulares, como as que comumente causam pneumonia adquirida na comunidade (*Legionella spp.*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma*

pneumoniae), onde esta última bactéria atípica geralmente não aumenta consideravelmente sua concentração³⁴.

Outro biomarcador estudado mais recentemente é a razão neutrófilo-linfócito (RNL), que é simplesmente a divisão entre o número total de neutrófilos pelo de linfócitos. Usualmente, a contagem de neutrófilos aumenta com uma redução na população de linfócitos durante períodos de estresse fisiológico e em resposta à infecção, relacionado à liberação de cortisol³⁵. É um biomarcador simples, barato, com fácil obtenção e alta disponibilidade. Além disso, vem sendo avaliado e mostra relação com diversas patologias: sepse, acidente vascular cerebral, câncer e eventos cardíacos, este último com associação com morbimortalidade³⁶. Seu ponto de corte ainda permanece indefinido, com variação de valores em diferentes estudos.

No estudo de Lars Ljungström *et al*³⁵ (2017) com 1572 pacientes com suspeita de sepse, o RNL apresentou uma área sob a curva de 0.71, 95% CI 0.67–0.75), sem diferença estatística em relação à PCT. Além disso, demonstrou-se uma predição modesta às infecções com confirmação microbiológica (área sob a curva 0.63, 95% CI 0.61- 0.66)³⁵. Em metanálise recente de 14 estudos com 11.564 pacientes com sepse, o valor do RNL foi significativamente mais alto em não-sobreviventes, mostrando-se como um marcador prognóstico independente, mesmo após análise ajustada³⁷.

Outros biomarcadores vêm sendo estudados além dos citados acima, como sTREM-1, suPAR, CD64, presepsin, pentraxin-3, calprotectina e IL-6. Entretanto, nenhum biomarcador se provou superior aos já existentes até o momento. Mesmo aqueles já amplamente estudados, segue ainda limitações na prática clínica pela sua sensibilidade e especificidade moderadas. Muitos estudos tentam avaliar a combinação entre eles, a fim de melhorar tais indicadores³¹.

2.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA E DESMAME EM PACIENTES COVID

Dentre os pacientes hospitalizados infectados pelo SARS-CoV-2, em torno de um terço preenchem critérios para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que muitas vezes necessita de ventilação mecânica como parte do tratamento³⁸.

A patogênese da lesão pulmonar por SARS-CoV-2 envolve dano viral direto e uma resposta de defesa do hospedeiro com reações trombóticas e inflamatórias no pulmão e em outros órgãos. O epitélio alveolar e o endotélio vascular expressam a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), à qual o vírus se liga e então é internalizado juntamente com a ACE-2 ligada à membrana. Conseqüentemente, ocorre dano celular e evolui para edema intersticial e enchimento de líquido alveolar, semelhante ao processo de inundação alveolar na SDRA clássica por outros patógenos³⁹.

Entre suas particularidades, estudos de autópsias indicaram maior quantidade de trombos nos capilares pulmonares, sugerindo um componente importante de vasculopatia microangiopática e trombótica nesses pacientes. Dessa forma, o tromboembolismo pulmonar ocorre mais frequentemente e é associado a uma maior mortalidade nos pacientes COVID-19⁴⁰.

Como a SDRA por COVID-19 têm características fisiopatológicas, clínicas e mecânica do sistema respiratório semelhante à SDRA de outras causas, a ventilação mecânica nestes pacientes deve contar com estratégias cientificamente comprovadas que visam minimizar a lesão pulmonar induzida pelo ventilador (VILI): ventilação mecânica protetora com baixos volumes correntes, bloqueadores neuromusculares, titulação de PEEP, posição prona e ECMO. Entretanto, alguns estudos mostraram que o uso de altas doses de sedativos, BNM e posição prona é maior em comparação à SDRA por outras causas⁴¹. Além disso, o tempo do paciente em VM também é mais longo. Coortes americanas e européias reportam que cerca de metade desses pacientes permaneceram intubados por quase 14 dias⁴².

Tais particularidades implicam diretamente em complicações associadas à internação prolongada em terapia intensiva: sarcopenia, fraqueza muscular adquirida na UTI, delirium, disfunção diafragmática e infecções relacionadas aos cuidados de saúde⁴³. Além disso, há o uso de corticosteróides (dexametasona) como terapia padrão para pacientes hospitalizados em uso de oxigenoterapia, conforme comprovado pelo estudo RECOVERY⁴⁴. O uso desta medicação pode contribuir para fraqueza muscular, distúrbios metabólicos como hiperglicemias e imunossupressão.

Como citado anteriormente, esses são alguns dos fatores relacionados ao desmame prolongado e falhas de extubação. Dados sobre extubação nessa população ainda são escassos. Em um estudo retrospectivo, mais de um terço dos pacientes COVID-19 extubados necessitaram reintubação. Idade avançada, uso de BNM, PEEP elevada pré-extubação, suporte ventilatório pós-extubação e disfunção orgânica não-pulmonar foram preditores para reintubação. Além disso, a reintubação esteve associada a maior mortalidade intrahospitalar (36.6% x 2.1%), condizente com a literatura prévia⁴⁵.

Guzatti *et al*⁴⁶ (2022) evidenciaram que, dentro das primeiras 48 horas após extubação, não houve diferença significativa na taxa de falha entre pacientes COVID e não-COVID. Entretanto, se analisado todo o período de internação na UTI, a taxa de falha de extubação aumentou quase três vezes nos pacientes COVID, com um tempo médio de 4,2 dias para reintubação, evidenciando uma resposta fisiológica associada à falha tardia da extubação. Além disso, idade ≥ 66 anos, duração de sintomas ≥ 31 dias, necessidade de diálise e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ foram preditores independentes de falha⁴⁶.

2.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E COVID-19

Embora tenha havido debate sobre se a COVID-19 grave é uma síndrome hiperinflamatória, acredita-se que algum grau de inflamação seja um componente importante da fisiopatologia, desencadeando a ativação da resposta imune inata e adaptativa⁴⁷.

Desde as primeiras coortes em 2020, foram analisados biomarcadores no perfil da população de pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 e sua associação com desfechos clínicos, como gravidade de doença, mortalidade e risco de hospitalização. Dentre eles, estão a PCR, IL-6, PCT, contagem de leucócitos, contagem de neutrófilos, contagem de linfócitos, razão neutrófilo-linfócito, D-dímero e tempo de protrombina⁴⁸.

Um grande número de estudos avaliou os níveis de PCR e sua capacidade prognóstica. Em sua maioria, relataram uma associação positiva entre a gravidade da doença e valores de base⁴⁸. Anhach *et al*⁴⁹ (2020) consideraram a PCR com um indicador precoce de gravidade de doença e um bom biomarcador para orientar a terapia. Neste mesmo estudo, a PCR demonstrou ser superior a contagem de

linfócitos e neutrófilos e a velocidade de hemossedimentação (VHS) ao correlacionar com os escores de gravidade da tomografia computadorizada⁴⁹.

Luo *et al*⁵⁰ (2019) buscava identificar preditores de mortalidade em pacientes COVID-19 e, após comparar através de curvas ROC com outros preditores como contagem de plaquetas, neutrófilos e d-dímero, concluiu que a PCR foi o melhor preditor. Além disso, os níveis de PCR em pacientes que morreram de COVID-19 foram 10 vezes maiores do que nos sobreviventes⁵⁰. Outros estudos também demonstraram que a PCR pode ser um marcador confiável para respostas ao tratamento da COVID-19, como na identificação de pacientes que se beneficiam do tratamento com tocilizumabe, um bloqueador do receptor de IL-6^{51,52}.

A própria IL-6 parece estar fortemente correlacionada com a necessidade de VM, danos pulmonares em tomografias computadorizadas e outros marcadores inflamatórios, incluindo PCR, ferritina e D-dímero. Eles também reportaram uma redução dos níveis séricos após tratamento com glicocorticóides, antivirais e antibióticos, sem especificar qual valor de base que prediz a resposta ao tratamento⁵³.

A procalcitonina também parece ser um preditor de gravidade da doença, com valores baixos em pacientes com a forma mais leve da doença⁵⁴. Ticinesi *et al.*⁵⁵ (2021) demonstraram associação da procalcitonina com mortalidade por COVID-19 em pacientes com mais de 75 anos⁵⁵.

A série branca do hemograma também foi alvo de estudo. A linfopenia está inversamente associada com gravidade de doença e prognóstico^{56,57}. A RNL foi fortemente associada com gravidade e mortalidade. Um metanálise conduzida por Ulloque-Badaracco *et al*⁵⁸ (2021) com mais de 61 estudos e 15522 pacientes concluiu que o aumento de uma unidade de RNL foi associado a maiores chances de gravidade (OR 6,22; 95% CI 4,93 a 7,84; P < 0,001) e mortalidade por todas as causas (OR 12,6; 95% CI 6,88 a 23,06; P < 0,001), mesmo após análise de sensibilidade⁵⁸.

2.5 BIOMARCADORES E DESMAME VENTILATÓRIO EM COVID-19

Apesar da análise de alguns desfechos clínicos com biomarcadores, o desfecho sucesso ou falha de extubação não foi muito explorado, principalmente sua comparação pré e pós desfecho. O único estudo mais robusto foi conduzido por

Fleuren *et al*⁵⁹ (2021) com 887 pacientes, uma coorte retrospectiva e multicêntrica, em que avaliou valores dos preditores 24 horas pré a extubação realizada com o desfecho falha de extubação. Alguns dos preditores mais importantes foram a PCR, leucócitos totais, Escala de Coma de Glasgow, IMC, duração da VM controlada e assistida, FiO_2 ⁵⁹.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando a pandemia pelo SARS-CoV-2, com milhões de óbitos e mais de meio bilhão de pessoas contaminadas, é de extrema importância o desenvolvimento de pesquisas acerca desta patologia.

Sendo a mortalidade destes pacientes submetidos à ventilação mecânica de, em torno de, 40-50%, com tempo de ventilação prolongado e desmame difícil, é necessário entender quais mecanismos interferem nesse processo e quais fatores podem estar relacionados com melhor ou pior desfecho. Atualmente, há poucos estudos/evidências em relação a esta problemática.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a relação da proteína C reativa, contagem linfocitária total e razão neutrófilos-linfócitos com o sucesso de desmame nos pacientes com SDRA por SARS-CoV-2.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a taxa de falha de extubação;
- Prevalência da necessidade de traqueostomia nesse grupo;
- Desfecho do paciente e mortalidade na unidade de terapia intensiva.

REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20;382(8):727–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. EUA; 2021 [cited 2020 Aug 29]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 10];395:1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
4. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 1] 22;369:m1985. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>
5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 31];20(10):1135-1140. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30434-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30434-5)
6. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 30]; 20;307(23):2526–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
7. Pellegrini JAS, Moraes RB, Maccari JG, de Oliveira RP, Savi A, Ribeiro RA, *et al.* Spontaneous Breathing Trials With T-Piece or Pressure Support Ventilation. *Respiratory Care* [Internet]. 2016. [cited 2022 Dec 10]; 61:1693–703. Available from: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04816>
8. Yang CH, Hsiao JL, Wu MF, Lu MH, Chang HM, Ko WS, *et al.* The declined levels of inflammatory cytokines related with weaning rate during period of septic patients using ventilators. *Clin Respir J* [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 25];12(2):772–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12593>
9. Forgiarini SGI, Rosa DP da, Forgiarini LF, Teixeira C, Andrade CF, Forgiarini Junior LA, *et al.* Evaluation of systemic inflammation in patients being weaned from mechanical ventilation. *Clinics* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 28];18;73:e256. Available from: <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e256>
10. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, *et al.* C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* [Internet]. 2003 [cited 2022 Jun 8];123(6):2043–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.6.2043>
11. Nalbant A, Kaya T, Varim C, Yaylaci S, Tamer A, Cinemre H. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)?. *Rev Assoc Médica Bras* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 7];66:746–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.746>
12. Tobin MJ. Principles And Practice of Mechanical Ventilation [Internet]. 3. ed. McGraw Hill Professional; 2012 [cited 2022 Dec 10];1586 p. Available from: https://books.google.com/books/about/Principles_And_Practice_of_Mechanical_Ve.html?hl=&id=ed_Bu-aN52QC
13. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, *et al.* Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 9];29(5):1033–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00010206>

14. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP, González J, *et al.* Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation [Internet]. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 [cited 2022 Dec 10];152:137–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599812>
15. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998 [cited 2022 Aug 24];158(2):489–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.2.9711045>
16. Esteban A. Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation: A 28-Day International Study [Internet]. *JAMA* [Internet]. 2002 [cited 2022 Dec 10]; 287:345. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.3.345>
17. Yang KL, Tobin MJ. A Prospective Study of Indexes Predicting the Outcome of Trials of Weaning from Mechanical Ventilation [Internet]. *Survey Anesthesiol* [Internet]. 1992 [cited 2022 Mar 26];36:18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00132586-199202000-00020>
18. Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med* [Internet]. 2005 [cited 2022 Dec 3];31(12):1643–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2801-3>
19. Baptistella AR, Sarmiento FJ, da Silva KR, Baptistella SF, Taglietti M, Zuquello RÁ, *et al.* Predictive factors of weaning from mechanical ventilation and extubation outcome: A systematic review. *J Crit Care* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 17];48:56–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.08.023>
20. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2001 [cited 2022 Mar 21];69(3):89–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
21. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers—A General Review. *Curr Protoc Pharmacol* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec 10];17;76:9.23.1-9.23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cpph.19>
22. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* [Internet]. 2007 [cited 2022 Oct 13];27;335(7625):879–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39346.495880.AE>
23. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review [Internet]. *Critical Care* [Internet]. 2010 [cited 2022 Oct 17];4:R15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/cc8872>
24. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a non-protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* [Internet]. 1930 [cited 2022 Dec 10];30;52(4):561–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.52.4.561>
25. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 6]; 6;26(1):14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>
26. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH, Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 12];15;15(4):R169. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/cc10313>
27. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, *et al.* C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 5];25(5):804–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00071704>
28. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, *et al.* Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jun 3] 15;40(12):1855–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/430382>

29. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, *et al.* Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 24];11(4):R92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/cc6105>
30. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 24];15;39(2):206–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/421997>
31. Heffernan AJ, Denny KJ. Host Diagnostic Biomarkers of Infection in the ICU: Where Are We and Where Are We Going? *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 2]12;23(4):4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-021-00747-0>
32. Van der Does Y, Limper M, Jie KE, Schuit SCE, Jansen H, Pernot N, *et al.* Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 11];24(12):1282–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.05.011>
33. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, *et al.* Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 7];15;22(1):191. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2125-7>
34. Self WH, Wunderink RG, Jain S, Edwards KM, Grijalva CG, Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) Study Investigators. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 10];66:1640–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix1090>
35. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 5] 20;12(7):e0181704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0181704>
36. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 21] 11;11(1):464. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7>
37. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 11];38(3):641–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023>
38. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit Care* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 7] 21;24(1):516. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03240-7>
39. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 17];37(4):749–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003>
40. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 10];29:100639. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>
41. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 10];372:n436. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n436>
42. Kondili E, Makris D, Georgopoulos D, Rovina N, Kotanidou A, Koutsoukou A. COVID-19 ARDS: Points to Be Considered in Mechanical Ventilation and Weaning. *J Pers Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 11];28;11(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm11111109>

43. Maslove DM, Sibley S, Boyd JG, Goligher EC, Munshi L, Bogoch II, *et al.* Complications of Critical COVID-19: Diagnostic and Therapeutic Considerations for the Mechanically Ventilated Patient. *Chest* [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 16];161(4):989–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.10.011>
44. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 21] 25;384(8):693–704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
45. Ionescu F, Zimmer MS, Petrescu I, Castillo E, Bozyk P, Abbas A, *et al.* Extubation Failure in Critically Ill COVID-19 Patients: Risk Factors and Impact on In-Hospital Mortality. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 9];36(9):1018–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/08850666211020281>
46. Guzatti NG, Klein F, Oliveira JA, Rático GB, Cordeiro MF, Marmitt LP, *et al.* Predictive Factors of Extubation Failure in COVID-19 Mechanically Ventilated Patients. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 9];37(9):1250–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/08850666221093946>
47. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, *et al.* Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 03];8(12):1233–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5)
48. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 23];1;41(6):540–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2021.41.6.540>
49. Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 18];2;39(4):500–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.5937/jomb0-27554>
50. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, *et al.* Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 10];19;71(16):2174–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa641>
51. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 10];57(6):389–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
52. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 13];55(5):105954. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
53. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, *et al.* The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 23] 7;12(7):e12421. Available from: <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.202012421>
54. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 15];55(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
55. Ticinesi A, Nouvenne A, Prati B, Guida L, Parise A, Cerundolo N, *et al.* The Clinical Significance of Procalcitonin Elevation in Patients over 75 Years Old Admitted for COVID-19 Pneumonia. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 17];28;2021:5593806. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/5593806>
56. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 22];27;5(1):33. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.01.20029074>

57. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, *et al.* C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 02];92(7):856–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25871>
58. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, Alarcón-Braga EA, Benites-Zapata VA, Maguiña JL, *et al.* Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 25];75(11):e14596. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14596>
59. Fleuren LM, Dam TA, Tonutti M, de Bruin DP, Lalisang RCA, Gommers D, *et al.* Predictors for extubation failure in COVID-19 patients using a machine learning approach. *Crit Care* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 10];25(1):448. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03864-3>

5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desmame ventilatório em pacientes com COVID-19 é ainda uma área do conhecimento médico em que persistem incertezas significativas, apesar da relevância deste tópico, levando-se em consideração a magnitude global de casos.

O presente estudo demonstrou que a PCR pode ser um preditor a auxiliar na identificação de um melhor momento para avaliar prontidão e realizar teste de ventilação espontânea em pacientes COVID-19 em uso de ventilação mecânica. Este achado busca promover o desmame de forma mais ágil a fim de reduzir tempo de ventilação mecânica e suas consequências, diminuindo os riscos de uma falha de extubação. Entretanto, linfócitos totais e RNL não parecem ter a mesma utilidade.

Apesar das limitações já descritas, poderiam ser desenvolvidos novos estudos a fim de ampliar e ratificar o uso de biomarcadores em situações clínicas que envolvam decisões mais complexas, como o próprio desmame ventilatório.

ANEXO A — Carta de Aprovação 1



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2020/0579

Pesquisadores:

RAFAEL BARBERENA MORAES

BRUNA SCHNEIDER

Número de Participantes: 1200

Título: Associação entre marcadores inflamatórios e desmame da ventilação mecânica em portadores de SRAG por SARS-CoV-2

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

25/01/2021

ANEXO B — Carta de Aprovação 2

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE****Grupo de Pesquisa e Pós Graduação****Carta de Aprovação****Projeto**

2020/0579

Pesquisadores:**RAFAEL BARBERENA MORAES****BRUNA SCHNEIDER****Número de Partilpantes: 1450****Título:** Associação entre marcadores inflamatórios e desmame da ventilação mecânica em portadores de SRAG por SARS-CoV-2

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

22/06/2022