Avaliação dos fenótipos de pacientes com COVID-19 submetidos à ventilação mecânica em uma UTI

Assessment of phenotypes in COVID-19 patients undergoing mechanical ventilation in an ICU

Liana Boff-Cé[1], Isadora G. Ballei[1], Cristiane Ritter[1,2,3]

RESUMO

Objetivo: Identificar fenótipos clínicos de COVID19 em pacientes submetidos à ventilação mecânica (VM) em unidade de terapia intensiva (UTI). **Métodos**: Estudo transversal que incluiu 94 pacientes com COVID19 em VM internados em uma UTI entre abril de 2020 e janeiro de 2022. Por meio da revisão de prontuários, coletaramse dados clínicos e laboratoriais. Os pacientes foram alocados em fenótipos por análise de cluster. **Resultados**: Identificaramse três fenótipos: I (n=37), II (n=45) e III (n=11). Houve predominância do sexo feminino nos três subgrupos (p=0,028), atingindo 80% no fenótipo II. As variáveis laboratoriais que diferiram significativamente entre os fenótipos foram pressão arterial média (p=0,005), hemoglobina (p=0,021), hematócrito (p=0,039), plaquetas (p<0,001) e creatinina (p=0,044). O fenótipo III apresentou menores valores de hemoglobina e hematócrito e maiores de creatinina, o que se refletiu em escores SAPS III e SOFA mais elevados; sendo que 81,8% desses pacientes evoluíram para óbito. Ambos os escores diferiram entre os grupos (p=0,040 e p<0,001, respectivamente). **Conclusão**: Pacientes com COVID19 em VM podem ser classificados em três fenótipos distintos com diferentes perfis clínicos, laboratoriais e seus respectivos prognósticos.

Descritores: Ventilação mecânica; COVID-19; Fenótipo; Unidade de Terapia Intensiva; Coronavírus.

ABSTRACT

Objective: To identify clinical phenotypes of COVID19 in patients receiving mechanical ventilation (MV) in an intensive care unit (ICU). **Methods**: This crosssectional study included 94 adults with COVID19 on MV who were admitted to an ICU between April 2020 and January 2022. Clinical and laboratory data were extracted from medical records, and patients were clustered into phenotypes using kmeans analysis. **Results**: Three phenotypes were identified: I (n=37), II (n=45) and III (n=11). Female patients predominated in all groups (p=0.028), accounting for 80% of phenotype II. Mean arterial pressure (p=0.005), haemoglobin (p=0.021), haematocrit (p=0.039), platelet count (p<0.001) and creatinine (p=0.044) differed significantly among phenotypes. Phenotype III had lower haemoglobin and haematocrit and higher creatinine values, corresponding to higher SAPS III and SOFA scores; 81.8% of these patients died. Both scores differed significantly between groups (p=0.040 and p<0.001, respectively). **Conclusion**: Adults with COVID19 on MV can be stratified into three phenotypes according to clinical and laboratory features and outcomes, which are associated with distinct prognoses.

Keywords: Artificial respiration; COVID-19; Phenotype; Intensive Care Unit; Complications; Coronavirus.

[1] Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) (UNESC), Av. Universitária, 1105 - Universitário, Criciúma - SC, 88806-000.
[2] Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade de Ciências da Saúde, UNESC, Criciúma, SC, Brasil.
[3] Hospital São José, R. Cel. Pedro Benedet, 630 - Centro, Criciúma - SC, 88801-250.
Data de submissão: 13/01/2025. **Data de aceite:** 03/04/2025.
*Todos os autores contribuíram de forma igual para o desenvolvimento deste estudo.
Autor correspondente: Lianaboffce@gmail.com; Isadoragballei@gmail.com; Cristiane.ritter1@gmail.com
Financiamento: Os autores declaram não ter recebido apoio financeiro para a realização da pesquisa.
Conflitos de interesse: Inexistentes.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus - denominado "coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2" (SARSCoV2) - passou a circular na China.[1] Sabe-se que variantes surgem a partir de recombinação genética, podendo produzir quadros clínicos mais graves.[2] Tais variantes resultam em alterações das manifestações clínicas, da gravidade e do impacto no diagnóstico e no tratamento.[3]

A ampla gama de apresentações clínicas sugere-se a existência de fenótipos distintos, que possivelmente respondem de forma diferente às intervenções terapêuticas.[4] Fenótipo é definido como o conjunto de manifestações heterogêneas de uma mesma doença, expressas de forma física ou bioquímica.[5] No espectro da infecção por COVID19, especulase a presença de tais fenótipos, visto que os casos variam de assintomáticos a insuficiência respiratória com necessidade de VM e suporte em UTI.[6]

Este estudo teve como objetivo identificar os diferentes fenótipos de COVID19 em pacientes submetidos à VM em UTI, de acordo com características de evolução, comorbidades e desfechos clínicos comuns entre eles, visando subsidiar intervenções específicas de maior benefício prognóstico para cada subgrupo.

MÉTODOS

- **Ética**: o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense e Comitê de Ética da Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho, sob parecer número 6.082.138.
- **Desenho Experimental:** trata-se de estudo observacional transversal, com coleta retrospectiva de dados secundários e abordagem quantitativa.
- **População e local do estudo**: foram analisados 94 pacientes ≥18 anos, com COVID-19 em VM em uma UTI, entre abril de 2020 e janeiro de 2022, conforme exemplificado na figura 1.
- **Critérios de exclusão:** excluíram-se pacientes que permaneceram menos de 72 horas submetidos à VM ou cujos prontuários continham dados incompletos, ou seja, pacientes em que houve perda de segmento, tendo a impossibilidade de completar a coleta de variáveis.
- **Dados coletados**: foram coletados dos prontuários as informações: sexo, idade, raça, comorbidades, complicações, necessidade de tratamento de substituição renal, índice de massa corpórea (IMC) >30, bicarbonato, bilirrubina total, contagem de linfócitos, creatinina, FiO2, hemácias, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, pressão arterial média, proteína C reativa, tempo de permanência em VM, pressão parcial de oxigênio, pH e PaO_2/FiO_2.

Dos prontuários foi coletado a pontuação do escore *Sequential Sepsis-related Organ Failure* (SOFA), que serve para avaliação inicial de disfunções orgânicas em pacientes com quadros infecciosos, estimando sua mortalidade, e o escore *Simplified Acute Physiology Score* III (SAPS III), índice preditivo de mortalidade hospitalar na admissão na UTI, a partir parâmetros clínicos e laboratoriais.

- **Cálculo estatístico**: Os dados foram analisados no software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.0. A análise de cluster utilizou os valores médios de exames laboratoriais registrados nos três primeiros dias do paciente submetido à VM. Variáveis de exames laboratoriais com valores ausentes (entre 7,4% e 20,2%) foram excluídas da análise.

Inicialmente, 23 variáveis de exames laboratoriais geraram agrupamentos em três *clusters* baseado em K-médias em cada conjunto de dados usando 90% das amostras e 7 interações. Variáveis sem poder discriminatório estatístico ($p \geq 0.05$) foram removidas, resultando em oito variáveis (hematócrito, PAM, plaquetas, hemoglobina, hemácias, creatinina, SOFA e bicarbonato), a partir das quais, por meio de similaridade

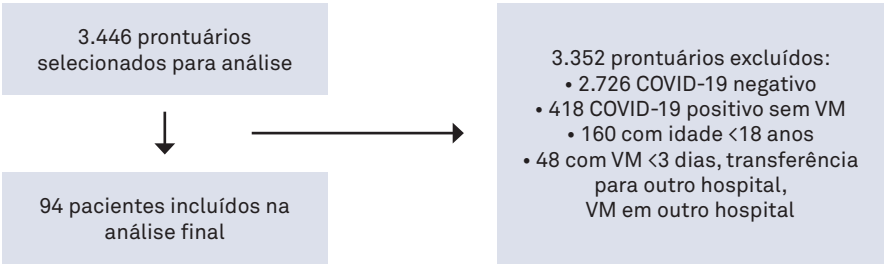

Figura 1. Fluxograma dos pacientes incluídos na análise.

de valores médios os pacientes foram atribuídos à seus respectivos fenótipos, utilizando 93% das amostras e 6 interações em cada um dos clusters.

As variáveis quantitativas foram expressas por média e desvio padrão e comparadas entre os fenótipos pelo teste de *Kruskal-Wallis*, e teste de comparações múltiplas de *Dunn*, quando apresentaram distribuição não normal. Quando as variáveis quantitativas apresentaram distribuição normal, a comparação entre os fenótipos foi pelo teste *one-way* ANOVA, e teste de *Turkey*.

A distribuição dos dados quanto à normalidade foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. As variáveis qualitativas foram apresentadas usando frequência e porcentagem e comparadas entre fenótipos utilizando o teste qui-quadrado de *Pearson* ou o teste razão de verossimilhança seguido de análise de resíduo quando observada significância estatística. Os testes estatísticos foram realizados com nível de significância α=0,05 e confiança de 95%.

RESULTADOS

Em relação a população analisada, evidenciou-se que a idade média geral foi 60,29±12,89 anos, sendo destes 67% do sexo feminino, com 76,6% não tabagistas e 60,6% com IMC <30kg/m^2.

No geral, pacientes do fenótipo I possuíam idade mais avançada (63,51±11,48 anos) em relação aos fenótipos II e III (57,09±13,01 e 58,45±14,14 anos, respectivamente). Para todos os fenótipos houve prevalência do sexo feminino, sendo para o fenótipo I de 54,1%, fenótipo II de 80% e fenótipo III de 54,4% (p=0,028). Para comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica foi mais comum nos fenótipos I e III (51,4% e 81,8%), arritmias cardíacas em 90,9% do fenótipo III, e apenas no fenótipo II (8,9%) apresentaram cirurgia de revascularização miocárdica prévia (p=0,050). A complicação lesão renal aguda, foi mais comum no fenótipo III, quando comparado com o fenótipo I e II (63,6% vs 29,7% vs 33,3%, respectivamente), assim como o desfecho de necessidade de terapia de substituição renal, sendo mais comum no fenótipo III (36,4%), após o fenótipo II (22,2%) e por último no fenótipo I (16,2%).

Ademais, foi observado que pacientes do fenótipo III evoluíram com mais complicações respiratórias quando comparado aos demais fenótipos, como síndrome da angústia respiratória aguda (18,2%, comparado ao fenótipo I com 13,5% e com o fenótipo II com 6,7%), e insuficiência respiratória (54,5%, comparado ao fenótipo I com 48,6% e fenótipo II com 40%). Para sepse, foi notório que foi mais prevalente no fenótipo III (54,5%) em relação ao fenótipo I e II (51,4% e 42,2%, respectivamente), porém não sendo observada a mesma prevalência para o choque séptico, ocorrendo com maior frequência no fenótipo II e III (24,4% vs 24,3%, respectivamente), sendo de apenas 18,2% para o fenótipo I.

Nos parâmetros laboratoriais, conforme demonstrado na tabela 1, foi observado que pacientes do fenótipo III possuíam valores de hemoglobina (10,00±1,65g/dL), hematócrito (31,57±5,15%), bicarbonato (23,73±3,61mEq/L) e relação Pa02/FiO2 (190,63±51,70mmHg/%) mais baixos que o fenótipo I (11,43±2,06g/dL, 24,83±4,52mEq/L e 200,34±159,45mmHg/%, respectivamente) e II (11,69±1,54g/dL, 36,61±5,08%, 26,86±4,95mEq/L e 197,03±64,39mmHg/%, respectivamente). Esses mesmos indivíduos apresentaram valores mais altos de creatinina (2,94±1,86mg/dL) e proteína C reativa

Tabela 1. Parâmetros laboratoriais

	Média±DP			Valor *p*
	Cluster 1 n=37	Cluster 2 n=45	Cluster 3 n=11	
Pressão arterial média (mmHg)	77,12±11,01[a]	87,14±16,91[b, c]	89,15±16,44[c]	0,005[††]
Hemácias (milhões/mm^3)	3,89±0,80[a, b]	4,00±0,48[b]	3,45±0,55[c, a]	0,017[‡‡]
Hemoglobina (g/dL)	11,43±2,06[a]	11,69±1,54[a]	10,00±1,65[b]	0,021[††]
Hematócrito (%)	35,24±6,71[a]	36,61±5,08[a]	31,57±5,15[b]	0,039[††]
Plaquetas (mm^3)	159.436,93±39.193,55[a]	270.103,70±33.312,93[b]	409.590,90±48.794,54[c]	< 0,001[††]
Bicarbonato (mEq/L)	24,83±4,52	26,86±4,95	23,73±3,61	0,054[††]
Creatinina (mg/dL)	1,65±1,32[a]	1,64±1,56[b]	2,94±1,86[a, c]	0,044[‡‡]
pH	7,26±0,09	7,28±0,07	7,23±0,07	0,194[††]

[‡‡] Valores obtidos após o teste de H de Kruskal-Wallis.
[††] Valor obtido após aplicação do teste one-way ANOVA.
[a, b, c] Letras sobrescritas diferentes representam diferenças estatisticamente significativa após análise de Pós-Hoc (p<0,05).
Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

(182,24±64,79mg/L), quando comparados aos fenótipos I e II. Já no fenótipo I houve níveis mais altos de linfócitos (1138,93±2268,12%/mm^3) e mais baixos de pressão arterial média (77,12±11,01mmHg) e plaquetas (159.436,93±39.193,55 unidades/mm^3), em relação aos demais.

Além disso, para os possíveis desfechos, evidenciou-se que o fenótipo II possuiu maior tempo de permanência em VM, com 19,16±14,33 dias. Na evolução para óbito, 81,8% dos indivíduos do fenótipo III tiveram esse desfecho, comparados à 75,7% no fenótipo I e 64,4% do fenótipo II, condizendo com os achados de pior gravidade das variáveis com diferença significativa, como valores mais baixos de hemácias, hemoglobina e hematócrito e mais altos de creatinina, SOFA e SAPS III. Quanto às escalas SOFA e SAPS III, ambas demonstraram significância estatística (p<0,001 e p=0,040, respectivamente), sendo que o fenótipo III relacionou-se com valores mais altos de ambas as escalas (8,81±2,75 e 61,09±21,31 pontos) e o fenótipo II à menores valores (5,77±1,91 e 48,24±19,08 pontos).

DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo identificar os diferentes fenótipos de COVID-19 em pacientes submetidos à VM em uma UTI. A análise incluiu 94 pacientes, sendo estes divididos em 3 *clusters*, cuja média de idade foi de 63,51±11,48 anos, para *cluster* 1, 57,09±13,1 anos, para *cluster* 2 e 58,45±14,14 anos, para o *cluster* 3. Em relação ao sexo, foi observado prevalência do sexo feminino de 63%. Nas escalas avaliadas, o SAPS III evidenciou diferença significativa (p=0,040), bem como o escore SOFA (p<0,001). Sendo assim, o fenótipo III exibiu piores parâmetros laboratoriais e maior mortalidade, corroborando estudos prévios[9].

Gutiérrez-Gutiérrez e colaboradores (2021) realizaram uma pesquisa para determinar se os fenótipos clínicos de pacientes com COVID-19 podem ser derivados de dados clínicos, avaliando a reprodutibilidade desses fenótipos e a correlação com o prognóstico[9]. Foram analisados 4.035 pacientes, sendo visto que o hematócrito e a hemoglobina apresentaram diferença significativa (p<0,0001, para ambos), corroborando os achados deste estudo. Nesta mesma pesquisa, notou-se que as plaquetas não demonstraram diferença significativa (p=0,031), divergindo dos resultados do presente estudo, em que foi observada diferença estatística relevante (p<0,001)[9].

Uma revisão sistemática desenvolvida por Tian e colaboradores (2020) teve como objetivo avaliar os fatores de risco associados à mortalidade em COVID-19, sendo utilizados 14 estudos e totalizando 4.659 pacientes, sendo notada diferença significativa ao avaliar a creatinina (p=0,001) e as plaquetas (p<0,001), corroborando confirmando os resultados deste estudo[10].

Além disso, Siepel e colaboradores (2023) desenvolveram uma análise para identificar os fenótipos em pacientes gravemente enfermos com COVID-19, sendo incluídos dados de 3.202 pacientes. Neste estudo, foi evidente que o escore SOFA e a PAM apresentaram diferença significativa (p<0,001 para ambos), sendo consistentes com os achados da atual análise[11].

No presente estudo, foram identificados três fenótipos com base no perfil epidemiológico, dados laboratoriais e evolução de pacientes com COVID-19 submetidos à VM. Assim, convém ressaltar que apesar de isoladamente não poderem predizer a mortalidade, possuem importância prognóstica ao serem analisados em associação com os escores preditores de mortalidade, como o SAPS III e SOFA.

Entre as limitações dessa pesquisa, convém ressaltar o tamanho amostral restrito, especialmente no fenótipo III, e a natureza retrospectiva da coleta de dados, sujeita a perda da continuidade da avaliação do paciente, principalmente por ser hospital de média referência regional, houve a transferência de pacientes de instituições de menor complexidade, sendo impossibilitados de assinarem o termo de lei geral de proteção de dados pessoais (LGPD) ou no momento da transferência já terem sido submetidos à VM. Entre os pontos fortes destacam-se um amplo conjunto de parâmetros clínicos e laboratoriais, analisados em três dias consecutivos, possibilitando um maior acompanhamento da evolução clínica, bem como a validação da associação do prognóstico do paciente com seu fenótipo.

CONCLUSÃO

Os pacientes com COVID-19 submetidos à VM podem ser agrupados em três fenótipos com perfis clínicos, laboratoriais e evolutivos distintos, podendo ser feita associação com seus respectivos prognósticos. Entretanto, ressalta-se a necessidade de mais pesquisas para refinar a aplicabilidade de tais fenótipos na clínica e como estratégias terapêuticas individualizadas podem beneficiar cada subgrupo em termos de evolução clínica, complicações e mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Singh D, Yi SV. On the origin and Evolution of SARS-CoV-2. Experimental & Molecular Medicine. 2021 Apr 16;53.
2. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. Science. 2022 Mar 11;375(6585):1122-7.

3. Ferrer R. COVID-19 Pandemic: the greatest challenge in the history of critical care. Med Intensiva (Engl Ed). 2020 Aug-Sep;44(6):323-324. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.04.002. Epub 2020 Apr 11.
4. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010 Sep;182(5):598-604
5. Sommer P, Lukovic E, Fagley E, Long DR, Sobol JB, Heller K, et al. Initial Clinical Impressions of the Critical Care of COVID-19 Patients in Seattle, New York City, and Chicago. Anesthesia & Analgesia. 2020 Mar 25;131(1):55-60.
6. King CS, Sahjwani D, Brown AW, Feroz S, Cameron P, Osborn E, et al. Outcomes of mechanically ventilated patients with COVID-19 associated respiratory failure. PLoS One. 2020;e0242651-1.
7. Prazeres LEN dos, Ferreira M de NGP, Ribeiro MA, Barros BTD, Barros RLM, Ramos CS, et al. Nurse's performance in care in Neonatal Intensive Care Units: Integrative literature review. RSD. 2021May19 [cited 2023Apr.10];10(6):e1910614588.
8. Silva TG da, Souza GD, Souza SS de, Bitencourt JVV, Madureira valeria F, Luzardo AR. Incidence of ventilator-associated pneumonia in na intnsive care unit. Incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica em uma Unidade de Terapia Intensiva. Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental. 2017 Oct 31; 9(4):1121-5.
9. Gutiérrez-Gutiérrez B, Del Toro MD, Borobia AM, Carcas A, Jarrín I, Yllescas M, Ryan P, Pachón J, Carratalà J, Berenguer J, Arribas JR, Rodríguez-Baño J; REIPI-SEIMC COVID-19 group and COVID@HULP groups. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. Lancet Infect Dis. 2021 Jun;21(6):783-792. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00019-0. Epub 2021 Feb 23. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2023 Jun;23(6):e198. PMID: 33636145; PMCID: PMC7906623.
10. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020 Oct;92(10):1875-1883. doi: 10.1002/jmv.26050. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32441789; PMCID: PMC7280666.
11. Siepel S, Dam TA, Fleuren LM, Girbes ARJ, Hoogendoorn M, Thoral PJ, Elbers PWG, Bennis FC; Dutch ICU Data Sharing Collaborators. Evolution of Clinical Phenotypes of COVID-19 Patients During Intensive Care Treatment: An Unsupervised Machine Learning Analysis. J Intensive Care Med. 2023 Jul;38(7):612-629. doi: 10.1177/08850666231153393. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36744415; PMCID: PMC