

Guilherme Martins de Souza

**PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÃO MICROCIRCULATÓRIA E
OXIGENAÇÃO TECIDUAL EM PACIENTES COM SARS-CoV-2:
estudo transversal**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

São Paulo

2024

Guilherme Martins de Souza

**PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÃO MICROCIRCULATÓRIA E
OXIGENAÇÃO TECIDUAL EM PACIENTES COM SARS-CoV-2:
estudo transversal**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Domingos Côrrea

São Paulo

2024

Souza, Guilherme Martins de

Prevalência de disfunção microcirculatória e oxigenação tecidual em pacientes com SARS-CoV-2 : estudo transversal / Guilherme Martins de Souza. -- São Paulo, 2024.

vii, 17 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Prevalence of microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in patients with SARS-CoV-2: cross-sectional study.*

1. Infecções por Coronavirus. 2. COVID-19. 3. SARS-Cov-2. 4. Unidades de terapia intensiva. 5. Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho. 6. Microcirculação.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Guilherme Martins de Souza

**PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÃO MICROCIRCULATÓRIA E
OXIGENAÇÃO TECIDUAL EM PACIENTES COM SARS-CoV-2:
estudo transversal**

Presidente da banca: Prof. Dr. Thiago Domingos Côrrea

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Dr. Ricardo Luiz Cordioli

Dr. Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen

Dr. Roseny dos Reis Rodrigues

Membros suplentes:

Prof. Dr. Ricardo Kenji Nawa

Prof. Dr. João Manoel da Silva Junior

Aprovada em: 08/01/2024.

Sumário

Lista de abreviaturas	vi
Resumo	vii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	2
2 MÉTODOS	3
2.1 Desenho e delineamento do estudo	3
2.2 Participantes.....	3
2.3 Variáveis coletadas	3
2.3.1 Dados demográficos, sinais vitais e parâmetros laboratoriais	4
2.3.2 Parâmetros de perfusão periférica	4
2.3.3 Avaliação da saturação tecidual de oxigênio.....	4
2.4 Análise estatística.....	6
3 RESULTADOS	7
3.1 Características dos pacientes.....	7
3.2 Parâmetros hemodinâmicos sistêmicos, laboratoriais e gasométricos.....	8
3.3 Parâmetros de perfusão periférica	8
3.4 Parâmetros derivados da espectroscopia próxima ao infravermelho	9
4 DISCUSSÃO	11
5 CONCLUSÕES	14
6 REFERÊNCIAS	15
Abstract	

Lista de abreviaturas

AUC	Área sob a curva (<i>Area under the curve</i>)
COVID-19	Coronavírus 2019
FC	Frequência cardíaca
FCD	Densidade capilar funcional (<i>Functional capillary density</i>)
IDF	Campo escuro incidente (<i>Incident dark-field</i>)
IPP	Índice de perfusão periférica
MFI	Índice de fluxo microcirculatório
MV	Ventilação mecânica (<i>Mechanical ventilation</i>)
NIRS	Espectroscopia próxima ao infravermelho (<i>Near-infrared spectroscopy</i>)
OPS	Polarização espectral ortogonal (<i>Orthogonal polarization spectral</i>)
PaCO ₂	Pressão parcial do dióxido de carbono arterial
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial do oxigênio arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PPV	Proporção de vasos perfundidos
PVD	Densidade de vasos perfundidos
SAPS 3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SARS-CoV-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
SDF	Campo escuro lateral (<i>Sidestream dark-field</i>)
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
StO ₂	Saturação tecidual de oxigênio
TEC	Tempo de enchimento capilar
THI	Índice de hemoglobina tissular (<i>Tissular hemoglobin index</i>)
TOV	Teste de oclusão vascular
TSR	Terapia de substituição renal
TVD	Densidade total de vasos
UTI	Unidade de terapia intensiva

Resumo

Introdução: Embora a correlação entre alterações microhemodinâmicas e piores desfechos em diferentes condições clínicas esteja bem estabelecida, a literatura relacionada ao uso da espectroscopia próxima ao infravermelho em pacientes com a COVID-19 é escassa. **Objetivos:** Avaliar a perfusão tecidual clínica e laboratorialmente, além dos parâmetros estáticos e dinâmicos derivados da espectroscopia próxima ao infravermelho em pacientes críticos com COVID-19. **Métodos:** Estudo transversal, centro único, exploratório, realizado entre 15 de julho de 2020 e 4 de fevereiro de 2021. Vinte pacientes adultos com COVID-19 confirmada admitidos na unidade de terapia intensiva em até 24 horas foram incluídos prospectivamente neste estudo. Um Grupo Controle sem COVID-19 foi composto por 40 pacientes incluídos em estudo publicado recentemente. Os parâmetros derivados da espectroscopia próxima ao infravermelho incluíram saturação tecidual de oxigênio basal, inclinação descendente (%/minuto), inclinação ascendente (%/segundo), valores e mínimo e máximo de saturação tecidual de oxigênio, tempo de recuperação (s) e a área sob a curva de hiperemia reativa. **Resultados:** A mediana de idade dos pacientes incluídos no estudo foi de 58 (46-69) anos. Pacientes com COVID-19 apresentaram maior valor no *Simplified Acute Physiology Score 3* [50 (46-53) *versus* 45 (30-53), $p=0,04$] em comparação com pacientes controles. Pacientes com COVID-19 apresentaram maior índice de perfusão periférica [4,5 (1,2-6,0) *versus* 2,0 (0,9-2,7), $p=0,02$], saturação tecidual de oxigênio mínima [60 (49-79) *versus* 54 (48-58) %; $p=0,04$] e menor inclinação descendente [5,7 (3,4-8,8) *versus* 8,1 (6,4-9,7) %/min; $p<0,01$] em comparação com pacientes de UTI sem COVID-19. A saturação tecidual de oxigênio basal [80 (74-90) *versus* 82 (76-86) %; $p=0,89$], saturação tecidual de oxigênio máxima [(91 (83-95) *versus* 90 (84-94) %; $p=0,86$], inclinação ascendente [2,0 (1,1-2,9) *versus* 2,2 (1,5-3,3) %/segundo; $p=0,43$], tempo de recuperação [14,5 (12,0-22,0) *versus* 21,5 (14,3-28,3) s; $p=0,13$] e área de hiperemia [10,3 (5,8-13,0) *versus* 8,6 (4,0-14,3); $p=0,55$] não diferiu entre, respectivamente, os grupos COVID-19 e Controle. **Conclusões:** Pacientes graves com COVID-19 apresentam menor taxa de extração de oxigênio tecidual periférica em comparação a pacientes críticos sem COVID-19, o que pode representar um mecanismo adaptativo à hipoxemia.

Descritores: Infecções por Coronavírus; COVID-19; SARS-Cov-2; Unidades de terapia intensiva; Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho; Microcirculação

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus 2019 (COVID-19) foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, capital da província chinesa de Hubei.⁽¹⁾ Desde então, a COVID-19 espalhou-se globalmente, levando a pandemia que resultou em mais de 750 milhões de casos e mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo.^(2,3) Estudos iniciais da pandemia demonstraram que até 20% dos pacientes desenvolveram formas graves da doença com necessidade de internação hospitalar, e aproximadamente 5 a 8% necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI).^(1,3,4) Pacientes gravemente acometidos pela COVID-19 apresentaram taxas de mortalidade em curto prazo que variaram de 35 a 50% antes da instituição da imunização.^(1,3)

A lesão endotelial é um dos mecanismos mais proeminentes na patogênese da COVID-19 grave, resultante de dano citopático direto do vírus nas células endoteliais que expressam a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2).^(5,6) Pacientes com COVID-19 apresentam um estado de hipercoagulabilidade, resultante principalmente do aumento de fatores pró coagulantes e/ou redução de fatores anticoagulantes.⁽⁷⁾ A intensidade do distúrbio de coagulação em pacientes com COVID-19 parece estar diretamente correlacionada com a gravidade da disfunção orgânica.⁽⁷⁾

A manutenção da microcirculação é condição essencial para perfusão tecidual adequada e oxigenação celular.^(8,9) A mensuração da saturação tecidual de oxigênio (StO₂) utilizando espectroscopia próxima ao infravermelho (NIRS – *near-infrared spectroscopy*) foi proposta como uma ferramenta de monitorização hemodinâmica não invasiva para avaliação indireta da microcirculação.^(10,11) O NIRS é uma tecnologia utilizada para avaliar a saturação de oxigênio nos tecidos periféricos de maneira não invasiva e contínua.⁽¹²⁾ O NIRS é baseado na mensuração da atenuação da luz no espectro do infravermelho próximo (comprimentos de onda de 700–1000nm) para medir cromóforos, principalmente a hemoglobina e a desoxihemoglobina presente na microcirculação (arteríolas, capilares e vênulas), resultando na StO₂.⁽¹³⁾ Algoritmos baseados na separação entre os comprimentos de onda no espectro do infravermelho são utilizados para a exclusão dos cromóforos não participantes da StO₂, como o cobre oxidado e o citocromo aa3, uma vez que estes podiam interferir na mensuração da saturação de oxigênio tecidual.⁽¹⁴⁾

Além de parâmetros estáticos relacionados a StO_2 , podem ser empregadas manobras, como o teste de oclusão vascular (TOV), com o intuito de avaliar os componentes dinâmicos da microcirculação.⁽¹⁵⁾ O TOV consiste na interrupção do fluxo sanguíneo utilizando-se um esfigmomanômetro convencional, insuflado a um valor superior a pressão arterial sistólica (PAS).⁽¹⁵⁾ Esta manobra tem como intuito avaliar a extração de oxigênio pelos tecidos (referente a queda da StO_2 durante o período de oclusão vascular), a reperfusão e a reatividade microvascular (resultante das características e da velocidade de recuperação da oxigenação pelos tecidos após a interrupção da oclusão vascular).^(12,15) Os valores aferidos durante o TOV são impactados pelo local de aferição, pelo limite de deflação e pelo tamanho do probe do equipamento.^(15,16)

Embora a correlação entre alterações microhemodinâmicas e piores desfechos em diferentes condições clínicas esteja bem estabelecida,^(17–19) a literatura relacionada ao uso do NIRS em pacientes com COVID-19 é escassa.⁽²⁰⁾

1.1 Objetivos

1. Avaliar parâmetros clínicos, laboratoriais e de perfusão tecidual, além de variáveis estáticas e dinâmicas oriundas da espectroscopia próxima ao infravermelho em pacientes com infecção grave pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho e delineamento do estudo

Este estudo exploratório transversal, centro único, foi realizado em uma UTI médico-cirúrgica aberta de um hospital quaternário em São Paulo entre 15 de julho de 2020 e 4 de fevereiro de 2021. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (CAAE: 33467020.0.0000.0071, parecer CEP 4.093.929). Consentimento informado foi obtido por escrito de cada participante do estudo ou de seus respectivos responsáveis legais.

2.2 Participantes

Vinte pacientes adultos (≥ 18 anos) com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) confirmada laboratorialmente com base no estudo de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR),⁽²¹⁾ com até 24 horas de internação na UTI, foram elegíveis para este estudo. Foram excluídos pacientes em cuidados paliativos e gestantes.

Um Grupo Controle foi composto por quarenta pacientes incluídos previamente em outro estudo publicado recentemente, conduzido na mesma UTI, com o objetivo de avaliar a perfusão periférica em pacientes críticos sem infecção pelo SARS-CoV-2.⁽²²⁾

2.3 Variáveis coletadas

As variáveis coletadas incluíram dados demográficos, comorbidades, escore *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3)⁽²³⁾ e escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)⁽²⁴⁾ na admissão na UTI, uso de fluídos, vasopressores (norepinefrina, epinefrina ou vasopressina), uso de inotrópicos, ventilação mecânica invasiva (MV – *mechanical ventilation*), terapia de substituição renal (TSR) no momento da inclusão do estudo e mortalidade hospitalar.

2.3.1 Dados demográficos, sinais vitais e parâmetros laboratoriais

No momento da inclusão dos pacientes no estudo, foram coletados a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial média (PAM), administração de vasopressores e inotrópicos, simultaneamente com a avaliação dos parâmetros de perfusão periférica. O balanço hídrico (BH) foi registrado desde a internação na UTI até a inclusão do estudo. O pH arterial, a pressão parcial do oxigênio arterial (PaO₂), pressão parcial do dióxido de carbono arterial (PaCO₂), excesso de base (BE), hemoglobina e lactato foram registrados a partir de exames coletados para assistência dos pacientes. Os exames mais próximos da inclusão dos pacientes no estudo foram utilizados. Nenhum exame adicional à rotina assistencial foi coletado para o presente estudo.

2.3.2 Parâmetros de perfusão periférica

A perfusão periférica foi avaliada com tempo de enchimento capilar (TEC)⁽²⁵⁾ e pelo índice de perfusão periférica (IPP).⁽²⁶⁾ O TEC foi determinado aplicando-se pressão sobre a falange distal do dedo indicador por 15 segundos.⁽²⁵⁾ Um cronômetro foi utilizado para mensurar o tempo necessário para retorno à coloração inicial, conforme técnica descrita previamente.⁽²⁵⁾ O IPP foi obtido a partir de oxímetro de pulso (Masimo® SET Radical-7, Masimo Corporation, Irvine, CA, EUA).⁽²⁶⁾ O IPP reflete mudanças na circulação periférica e valores abaixo de 1,4 foram utilizados para definir a presença de vasoconstrição periférica (perfusão periférica ruim).⁽²⁶⁾

2.3.3 Avaliação da saturação tecidual de oxigênio

A StO₂ foi aferida utilizando-se o Monitor InSpectra StO₂ Tissue Oxygenation Monitor (modelo 650; Hutchinson Technology, Hutchinson, MN, USA) (Figura 1) com um transdutor de 15mm sobre a eminência tenar.⁽²²⁾ O valor basal de StO₂ (StO₂ basal, %) e o índice de hemoglobina tissular (THI – *tissular hemoglobin index*, %) foram registrados após 3 minutos de estabilização do sinal (variação mínima de StO₂).⁽²²⁾

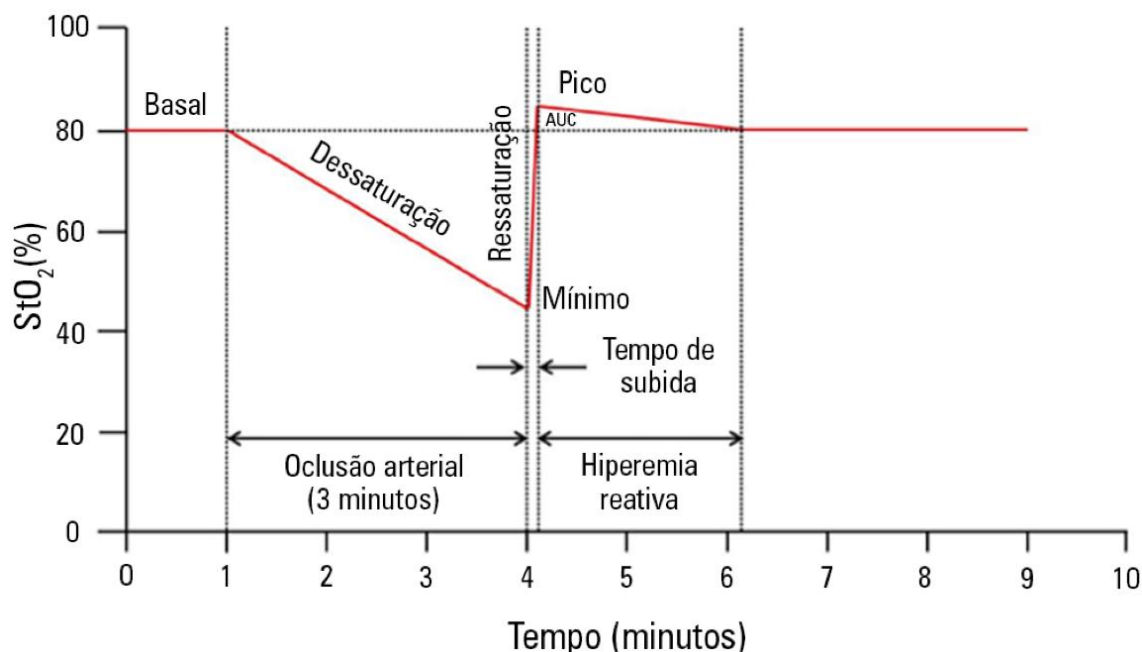


Fonte: Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(3):341-51. Figure 2 – An example of a near-infrared spectrophotometer (InSpectra, Hutchinson Technology Incorporated); p. 344.⁽¹²⁾

Figura 1. Monitor InSpectra StO₂ Tissue Oxygenation Monitor (modelo 650; Hutchinson Technology, Hutchinson, MN, USA)

O TOV foi realizado através da insuflação do esfigmomanômetro convencional 30mmHg acima da PAS por 3 minutos (Figura 2). Após 3 minutos insuflado, o manguito ocluído era rapidamente esvaziado para avaliação da fase de reperfusão, com duração de 5 minutos (Figura 2).⁽²²⁾

A inclinação descendente (%/minuto) foi calculada a partir da linha de base até o valor mínimo de StO₂ (StO₂min) e a inclinação ascendente (%/segundo) foi calculada a partir do StO₂min até o valor máximo de StO₂ (StO₂max).⁽²²⁾ A área sob a curva (AUC – *area under the curve*) de hiperemia reativa foi calculada a partir do StO₂max até o retorno para a StO₂ basal.⁽²²⁾ Todos os parâmetros derivados do NIRS foram analisados por um *software* (Hutchinson Technology Inc., Hutchinson, MN, USA).⁽²²⁾



AUC: área sob a curva (*area under the curve*); StO₂: saturação tecidual de oxigênio.

Fonte: Tafner PF, Chen FK, Rabello Filho R, Corrêa TD, Chaves RC, Serpa Neto A. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(2):238-47. Figura 5 - Imagem de um teste de oclusão vascular monitorizado pela espectroscopia no infravermelho próximo; p. 243.⁽²⁷⁾

Figura 2. Medida quantitativa do espectroscopia próxima ao infravermelho durante a oclusão arterial

2.4 Análise estatística

Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram apresentadas como medianas e intervalo interquartil (IIQ). A normalidade da distribuição foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Foram realizadas comparações entre os dois grupos [COVID-19 e não-COVID-19 (Grupo Controle)]. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando apropriado. As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se teste t independente ou teste U Mann-Whitney em caso de distribuição não normal.

Um valor-p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. O *software* R versão 2022.2.2 (R Foundation) foi usado para realizar as análises e a versão 10.0.2 do GraphPad Prism (GraphPad Software, Califórnia, EUA) foi usada para plotagem dos gráficos.

3 RESULTADOS

3.1 Características dos pacientes

A mediana de idade dos pacientes incluídos foi de 58 (46-69) anos. Pacientes com COVID-19 foram majoritariamente homens [85,0% (17/20 pacientes) *versus* 57,5% (23/40 pacientes), $p=0,04$] e apresentaram maior pontuação pelo escore SAPS 3 [50 (46-53) *versus* 45 (30-53) pontos, $p=0,04$] do que pacientes do Grupo Controle (Tabela 1).

Os pacientes COVID-19 receberam menos drogas vasoativas [20,0% (4/20 pacientes) *versus* 52,5% (21/40 pacientes), $p=0,03$], menos inotrópicos [0% (0/20 pacientes) *versus* 25% (10/40 pacientes), $p=0,02$] e apresentaram menor BH [101 (-281-293) *versus* 907 (77-1890) mL, $p<0,01$] em comparação com pacientes do Grupo Controle (Tabela 1). A mortalidade hospitalar não diferiu entre os grupos [20% (4/20 pacientes) *versus* 12,5% (5/40 pacientes), $p=0,46$], respectivamente COVID-19 e não-COVID-19, $p=0,46$] (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes

Características	COVID-19 (n=20)	Não COVID-19 (n=40)	Valor-p
Idade, anos	58 (48-69)	58 (46-68)	0,79 ^a
Homens, n (%)	17 (85,0)	23 (57,5)	0,04 ^b
SAPS 3, pontos	50 (46-53)	45 (30-53)	0,04 ^a
SOFA, pontos	5 (1-6)	5 (3-8)	0,17 ^c
Tempo entre a admissão na UTI e a inclusão, horas	14 (10-18)	12 (7-16)	0,37 ^a
Comorbidades, n (%)			
Hipertensão arterial	9 (45,0)	15 (37,5)	0,59 ^b
Diabetes mellitus	2 (10,0)	8 (20,0)	0,47 ^b
Insuficiência coronariana	0 (0,0)	7 (17,5)	0,08 ^b
Insuficiência cardíaca congestiva	0 (0,0)	4 (10,0)	0,29 ^b
Transplante de órgãos	2 (10)	2 (5)	0,60 ^b
Drogas vasoativas, n (%)	4 (20,0)	21 (52,5)	0,03 ^b
Noradrenalina	4 (20,0)	21 (53,8)	0,02 ^b
Dobutamina	0 (0,0)	10 (25,0)	0,02 ^b
Adrenalina	0 (0,0)	2 (5,0)	0,55 ^b
Balanço hídrico, mL	101 (-281-293)	907 (77-1890)	<0,01 ^a
Ventilação mecânica, n (%)	6 (30,0)	11 (27,5)	1,00 ^b
Terapia renal substitutiva, n (%)	2 (10,0)	1 (2,5)	0,26 ^b
Mortalidade hospitalar, n (%)	4 (25,0)	5 (12,5)	0,46 ^b

Valores representam mediana (IIQ) ou n (%). Valores foram calculados com (a) teste *t* independente, (b) teste exato de fisher, (c) teste de Mann-Whitney. SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*, os valores variam entre 0 a 217, valores maiores representam pacientes mais graves e com maior risco de óbito; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, valores variam entre 0 a 24, valores maiores representam maior disfunção orgânica.

3.2 Parâmetros hemodinâmicos sistêmicos, laboratoriais e gasométricos

Parâmetros hemodinâmicos sistêmicos basais, parâmetros gasométricos e lactato arteriais, e hemoglobina são apresentados na tabela 2. Os pacientes com COVID-19 apresentaram menor FC [69 (61-80) *versus* 85 (75-98) bpm, $p<0,01$] e maior PAM [88 (82-103) *versus* 73 (67-82) mmHg, $p<0,01$] em comparação com o Grupo Controle (Tabela 2). Lactato arterial [15 (13-21) *versus* 25 (16-35) mg/dL, $p<0,01$] e PaO_2 [87 (76-96) *versus* 119 (89-140) mmHg, $p<0,01$] foram inferiores e hemoglobina [13,2 (11,4-14,5) *versus* 10,2 (8,9-11,5) g/dL, $p<0,01$] e BE [-1,7 (-2,4-1,1,18) *versus* -4,7 (-7,6- -3,1), $p<0,01$] foram superiores em pacientes com COVID-19 em comparação com Grupo Controle (Tabela 2).

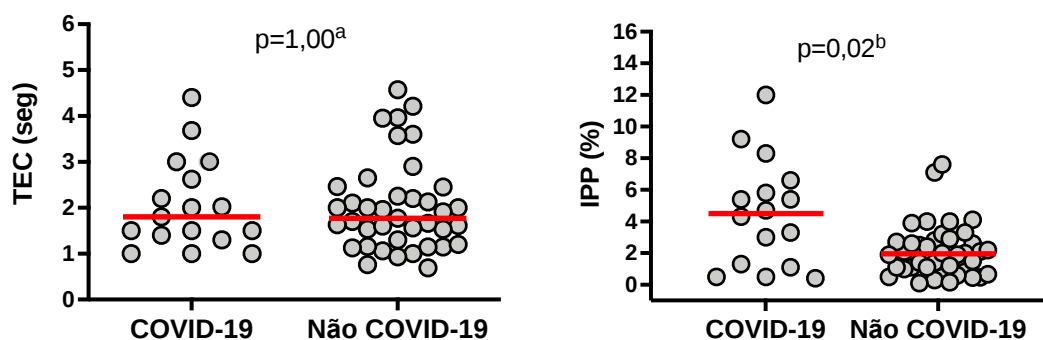
Tabela 2. Variáveis hemodinâmicas sistêmicas, parâmetros gasométricos e hemoglobina

Características	COVID-19 (n=20)	Não COVID-19 (n=40)	Valor-p
Frequência cardíaca, bpm*	69 (61-80)	85 (75-98)	<0,01 ^a
PAM, mmHg*	88 (82-103)	73 (67-82)	<0,01 ^b
Hemoglobina, g/dL	13,2 (11,4-14,5)	10,2 (8,9-11,5)	<0,01 ^a
Lactato arterial, mg/dL [#]	15 (13-21)	25 (16-35)	<0,01 ^b
pH arterial [#]	7,38 (7,30-7,46)	7,37 (7,33-7,39)	0,59 ^a
PaO_2 , mmHg [#]	87 (76-96)	119 (89-140)	<0,01 ^a
PaCO_2 , mmHg [#]	37 (30-48)	36 (29-38)	0,27 ^a
Base excess, mEq/L [#]	-1,7 (-2,4-1,8)	-4,7 (-7,6- -3,1)	<0,01 ^a

Valores representam mediana (IIQ). PAM: pressão arterial média, PaO_2 : pressão parcial do oxigênio arterial, PaCO_2 : pressão parcial do dióxido de carbono arterial. Valores-p foram calculados com (a) teste *t* independente e (b) teste de Mann–Whitney. *Variáveis hemodinâmicas sistêmicas foram aferidas no momento da inclusão no estudo simultaneamente aos valores de perfusão. [#]As análises gasométricas e de lactato foram registradas no momento mais próximo da inclusão.

3.3 Parâmetros de perfusão periférica

O IPP foi maior em pacientes COVID-19 em comparação com o Grupo Controle [4,5 (1,2-6,0) *versus* 2,0 (0,9-2,7), $p=0,02$] enquanto o TEC [1,8 (1,4-2,6) *versus* 1,8 (1,2-2,3) segundos, $p=1,00$] não diferiu entre os grupos (Figura 3).



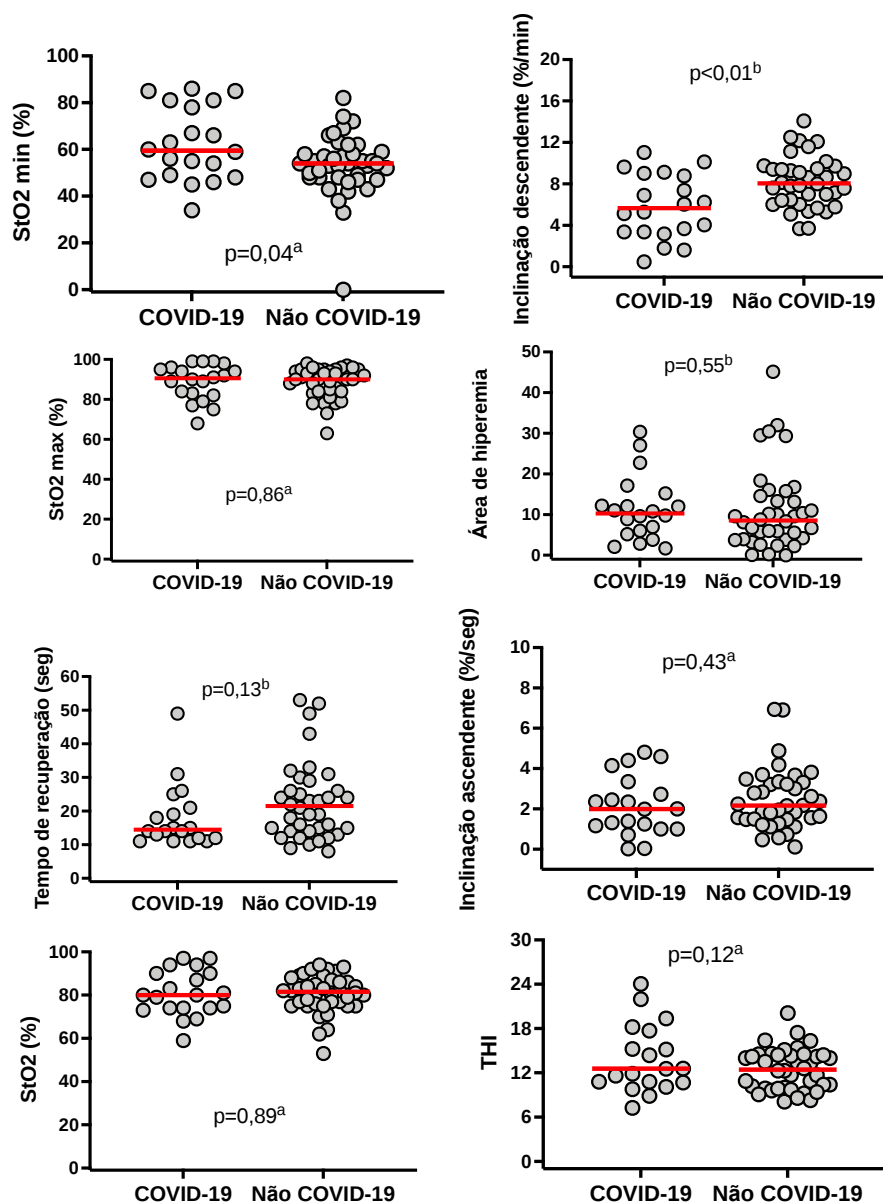
Barras vermelhas representam a mediana. TEC: tempo de enchimento capilar; IPP: índice de perfusão periférica. Valores-p foram calculados com (a) teste de Mann–Whitney e (b) teste *t* independente.

Figura 3. Parâmetros de perfusão periférica

3.4 Parâmetros derivados da espectroscopia próxima ao infravermelho

Os pacientes COVID-19 apresentaram maior StO_2min [60 (49-79) *versus* 54 (48-58) %, $p=0,04$] e menor inclinação descendente [5,7 (3,4-8,8) *versus* 8,1 (6,4-9,7) %/minuto, $p<0,01$] em comparação com pacientes sem infecção pela COVID-19 (Figura 4).

A StO_2 basal 80 (74-90) *versus* 82 (76-86) %, $p=0,89$], o THI [12,6 (10,8-17,8) *versus* 12,5 (10,0-14,4) %, $p=0,12$], a inclinação ascendente [2,0 (1,1-2,9) *versus* 2,2 (1,5-3,3) %/minuto, $p=0,43$], a StO_2max [(91 (83-95) *versus* 90 (84-94) %, $p=0,86$], o tempo de recuperação [14,5 (12,0-22,0) *versus* 21,5 (14,3-28,3) s, $p=0,13$] e a área de hiperemia [10,3 (5,8-13,0) *versus* 8,6 (4,0-14,3); $p=0,55$] não diferiram entre os grupos COVID-19 e Grupo Controle, respectivamente (Figura 4).



Barras vermelhas representam a mediana. StO₂ min: valor mínimo StO₂ após o TOV; StO₂ max: valor máximo de StO₂ após o TOV; StO₂: saturação tissular de oxigênio; THI: índice de hemoglobina tissular. Valores-p foram calculados com (a) teste *t* independente e (b) teste de Mann–Whitney.

Figura 4. Parâmetros derivados da espectroscopia próxima ao infravermelho

4 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo são que, em comparação com pacientes sem COVID-19, os pacientes com COVID-19 exibiram valores mais altos de StO_2min e mais baixos de inclinação descendente. Além disso, os pacientes com COVID-19 apresentaram maiores valores de IPP quando comparados ao Grupo Controle. Esses achados podem estar relacionados a menores alterações funcionais microcirculatórias em pacientes com COVID-19 e podem demonstrar que alterações na reatividade microvascular não são predominantes como mecanismo fisiopatológico da COVID-19.

A inclinação descendente representa a queda no StO_2 durante o TOV, uma vez que alterações em seus valores refletem alterações na taxa de extração de oxigênio local na área avaliada pelo NIRS.⁽²⁸⁾ Portanto, a análise da inclinação descendente fornece uma estimativa indireta do equilíbrio local entre a oferta e consumo de oxigênio.^(12,28) Em nosso estudo, o StO_2 min mais alto e a inclinação descendente mais baixa em pacientes com COVID-19 em comparação com o Grupo Controle podem ser explicados por uma taxa metabólica local mais baixa e uma maior concentração de hemoglobina.⁽¹²⁾ Todavia, esta hipótese necessita ser avaliada em outro estudo.

Mesquida et al. demonstraram recentemente que, em comparação com um Grupo Controle composto de voluntários saudáveis, pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) secundária a COVID-19 apresentaram uma inclinação descendente mais alta e uma inclinação ascendente mais baixa, esta última relacionada a menor reatividade microvascular.⁽²⁰⁾ Além disso, os autores demonstraram que o grau de anormalidades microcirculatórias estava correlacionado com a gravidade da SDRA.⁽²⁰⁾

O IPP tem sido utilizado para avaliar a perfusão periférica de forma não invasiva em pacientes críticos, estando relacionado ao tônus vascular periférico, sendo definido como a razão entre a porção pulsátil e não pulsátil da onda de pulso, medida com o uso da pletismografia.⁽²⁶⁾ Neste estudo, valores de IPP iguais ou menores que 1,4 relacionaram-se a baixa perfusão periférica, pois o componente pulsátil da onda de pulso diminuiu com a vasoconstrição, não existindo alteração no componente não pulsátil, logo levando a uma diminuição na relação.^(26,29)

Korkut et al. demonstraram uma correlação positiva entre a gravidade da infecção por SARS-Cov-2 e a intensidade da vasoconstrição periférica avaliada com

o uso do IPP.⁽³⁰⁾ Além disso, foi demonstrado que o IPP pode ser utilizado para avaliar a gravidade de pacientes com COVID-19 admitidos no departamento de emergência.⁽³⁰⁾ Akdur et al. demonstraram que um IPP menor que 1,5 foi independentemente associado com maior mortalidade em 14 e 90 dias.⁽³¹⁾

A avaliação da visualização direta da microcirculação sublingual começou a desenvolver-se na década de 90, com o surgimento de tecnologias adaptadas para este fim.⁽³²⁾ Estas tecnologias diferenciam-se principalmente em relação a qualidade da imagem obtida (considerado tamanho da imagem, tamanho do campo avaliado, resolução, *framing rate* e tempo de iluminação) e a facilidade na visualização e análise dos dados.^(32,33)

A primeira tecnologia estudada foi a polarização espectral ortogonal (OPS – *orthogonal polarization spectral*), em que o tecido analisado é iluminado com uma luz linearmente polarizada em um único plano, sendo a mesma remitada e capturada por meio de um segundo polarizador posicionado em um plano ortogonal ao da iluminação, permitindo a formação da imagem.⁽³⁴⁾ Esta tecnologia apresenta limitações, pois existe uma tendência a reflexão da luz internamente, gerando borramento da imagem e limitando a visualização dos capilares.⁽³⁵⁾ Também existem limitações dada a necessidade de luzes intensas e volumosas o que torna seu uso difícil na prática clínica.⁽³⁵⁾

A tecnologia de campo escuro lateral (SDF – *sidestream dark-field*) utiliza um probe com diodos emissores posicionados de maneira concêntrica, que emitem luzes que penetram o tecido com o comprimento de onda de 530nm que são absorvidos pela hemoglobina das hemácias, permitindo a visualização dos tecidos com melhor acuidade devido a menor reflexão com esta tecnologia.⁽³⁵⁾ O campo escuro incidente (IDF – *incident dark-field*) é a terceira geração de equipamentos para avaliação da microcirculação sublingual, utilizando uma fonte de iluminação de ondas curtas a partir de um probe similar a uma caneta, permitindo a partir de um *software* específico a aquisição de imagens em tempo real.⁽³⁶⁾

Estudos avaliaram diretamente a microcirculação sublingual de pacientes com COVID-19 com base em imagens utilizando a tecnologia IDF.^(37,38) Em comparação com voluntários sadios, pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente exibiram um aumento da densidade total de vasos (TVD), aumento da proporção de vasos perfundidos (PPV), aumento da densidade de vasos perfundidos (PVD) (densidade capilar funcional [FCD – *functional capillary density*]) e aumento do

hematócrito capilar,⁽³⁷⁾ o que pode representar um mecanismo adaptativo da microcirculação em resposta à hipóxia.⁽³⁷⁾ Em outro estudo, comparado com pacientes com choque séptico, pacientes com COVID-19 internados na UTI apresentaram um índice de fluxo microcirculatório (MFI) mais alto e PPV mais alta do que pacientes com choque séptico sem COVID-19, achado que pode representar um menor recrutamento microvascular em pacientes com COVID-19 comparados com pacientes com quadro séptico de outras causas.⁽³⁸⁾ Os achados reportados nestes dois estudos sugerem que pacientes com COVID-19 apresentam alterações microcirculatórias (difusão e convecção) quando comparados a pacientes com choque séptico de outras etiologias.⁽³²⁾

Este estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, este foi um estudo observacional em centro único. Portanto, nossos resultados podem ter sido afetados por viés de seleção. Em segundo lugar, utilizamos como Grupo Controle uma coorte de pacientes graves incluídos em outro estudo com metodologia similar realizado previamente em nossa UTI. Desde a primeira onda de COVID-19 no Brasil, todos os leitos de UTI disponíveis em nosso hospital foram designados para tratamento de pacientes com COVID-19.⁽³⁹⁾ Portanto, não conseguimos constituir um Grupo Controle temporal. Finalmente, os parâmetros de perfusão tecidual periférica são afetados pela gravidade da doença e intervalo de tempo entre o início da doença e a inclusão no estudo.⁽⁴⁰⁾ Logo, as diferenças encontradas entre pacientes com e sem a COVID-19 podem estar relacionadas somente a diferença na gravidade da doença no momento da avaliação, apesar de escores de SAPS 3 e SOFA similares entre os grupos. Assim, nossos achados devem ser interpretados com cautela, pois foi realizada neste estudo uma avaliação pontual dos parâmetros de perfusão tecidual dos pacientes analisados.

5 CONCLUSÕES

1. Pacientes graves com COVID-19 apresentam menor taxa de extração de oxigênio pelos tecidos periféricos do que pacientes críticos não-COVID-19, o que pode representar um mecanismo adaptativo à hipoxemia.

6 REFERÊNCIAS

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
2. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
5. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92.
6. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
7. Corrêa TD, Cordioli RL, Guerra JC, Silva BC, Rodrigues RR, Souza GM, et al. Coagulation profile of COVID-19 patients admitted to the ICU: an exploratory study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243604.
8. Vincent JL, Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care*. 2005;9(Suppl 4):S9–12.
9. Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, et al. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med*. 2015;43(1):48-56.
10. Masip J, Mesquida J, Luengo C, Gili G, Gomà G, Ferrer R, et al. Near-infrared spectroscopy StO₂ monitoring to assess the therapeutic effect of drotrecogin alfa (activated) on microcirculation in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):30.
11. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1549-56.
12. Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):341-51.
13. Mesquida J, Gruartmoner G, Espinal C. Skeletal muscle oxygen saturation (StO₂) measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill patients. *BioMed Res Int*. 2013;2013:502194.
14. Simonson SG, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy. Clinical applications. *Crit Care Clin*. 1996;12(4):1019–29.
15. Bezemer R, Lima A, Myers D, Klijn E, Heger M, Goedhart PT, et al. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Crit Care*. 2009;13(Suppl 5):S4.

16. Gómez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C, et al. Characterization of tissue oxygen saturation and the vascular occlusion test: influence of measurement sites, probe sizes and deflation thresholds. *Crit Care*. 2009;13(Suppl 5):S3.
17. Sakr Y, Dubois MJ, Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1825–31.
18. Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2004;147(1):91–9.
19. Cortés DO, Rahmania L, Irazabal M, Santacruz C, Fontana V, Backer D, et al. Microvascular reactivity is altered early in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Res*. 2016;17(1):59.
20. Mesquida J, Caballer A, Cortese L, Vila C, Karadeniz U, Pagliuzzi M, et al.; HEMOCOV-19 Consortium. Peripheral microcirculatory alterations are associated with the severity of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients admitted to intermediate respiratory and intensive care units. *Crit Care*. 2021;25(1):381.
21. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045.
22. Rabello Filho R, Chaves RC, Assunção MS, Serpa Neto A, Freitas FM, Romagnoli ML, et al. Assessment of the peripheral microcirculation in patients with and without shock: a pilot study on different methods. *J Clin Monit Comput*. 2020;34(6):1167-76.
23. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al.; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55.
24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
25. Lima A, van Genderen ME, van Bommel J, Klijn E, Jansem T, Bakker J. Nitroglycerin reverts clinical manifestations of poor peripheral perfusion in patients with circulatory shock. *Crit Care*. 2014;18(3):R126.
26. Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1210-3.
27. Tafner PF, Chen FK, Rabello Filho R, Corrêa TD, Chaves RC, Serpa Neto A. Recentes avanços na avaliação da microcirculação à beira do leito em pacientes graves. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(2):238-47.
28. Gómez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, et al. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1600-7.
29. Hariri G, Joffe J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand JR, Urbina T, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):37.
30. Korkut M, Bedel C, Selvi F, Zortuk O. Can peripheral perfusion index (PPI) predict disease severity in COVID-19 patients in the emergency department? *Ibnosina J Med Biomed Sci*. 2022;14(1):35–40.
31. Akdur G, Daş M, Bardakci O, Akman C, Siddikoğlu D, Akdur O, et al. Prediction of mortality in COVID-19 through combining CT severity score with NEWS, qSOFA, or peripheral perfusion index. *Am J Emerg Med*. 2021;50:546-52.

32. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al.; Cardiovascular dynamics section of the ESICM. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2018;44(3):281–99.
33. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care.* 2016;20:35.
34. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999;5(10):1209-12.
35. Goedhart PT, Khalilzadeh M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream dark field imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. *Opt Express.* 2007;15(23):15101-14.
36. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3(1):40.
37. Favaron E, Ince C, Hilty MP, Ergin B, van der Zee P, Uz Z, et al. Capillary leukocytes, microaggregates, and the response to hypoxemia in the microcirculation of coronavirus disease 2019 patients. *Crit Care Med.* 2021;49(4):661-70.
38. Abou-Arab O, Beyls C, Khalilph A, Guilbart M, Huette P, Malaquin S, et al. Microvascular flow alterations in critically ill COVID-19 patients: a prospective study. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246636.
39. Corrêa TD, Midega TD, Timenetsky KT, Cordioli RL, Barbas CS, Silva Júnior M, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit during the first year of the pandemic in Brazil: a single center retrospective cohort study. *einstein (Sao Paulo).* 2021;19:eAO6739.
40. Corrêa TD, Vuda M, Blaser AR, Takala J, Djafarzadeh S, Dünser MW, et al. Effect of treatment delay on disease severity and need for resuscitation in porcine fecal peritonitis. *Crit Care Med.* 2012;40(10):2841-9.

Abstract

Introduction: Although the correlation between microhemodynamic alterations and worse outcomes in different clinical conditions is well-established, the literature on the use of near-infrared spectroscopy in patients with COVID-19 is scarce. **Purpose:** To investigate clinical and laboratory tissue perfusion, in addition to near-infrared spectroscopy static and dynamic-derived parameters in critically ill COVID-19 patients. **Methods:** Cross-sectional, single-center, exploratory study, conducted between July 15, 2020 and February 4, 2021. Twenty adult patients with confirmed COVID-19 admitted to the intensive care unit within 24 hours were prospectively included in this study. A Control Group without COVID-19 was composed by forty patients included in recently published study. Accessed NIRS-derived parameters included basal tissue oxygen saturation, descending slope (%/min), ascending slope (%/sec), maximum value of tissue oxygen saturation (StO₂max), recovery time (s) and the area under the curve of reactive hyperemia. **Results:** The median (IQR) age of included patients was 58 (46-69) years. Patients with COVID-19 presented higher Sequential Acute Physiology Score 3 [50 (46-53) *versus* 45 (30-53), $p=0.04$] compared to control patients. Patients with COVID-19 showed higher Perfusion Pressure Index [4.5 (1.2-6.0) *versus* 2.0 (0.9-2.7), $p=0.02$], StO₂ min [60 (49-79) *versus* 54 (48-58) %; $p=0.04$] and lower descending slope [5.7 (3.4-8.8) *versus* 8.1 (6.4-9.7) %/min; $p<0.01$] compared to ICU patients without COVID-19. Basal tissue oxygen saturation [80 (74-90) *versus* 82 (76-86) %; $p=0.89$], StO₂ max [(91 (83-95) *versus* 90 (84-94) %; $p=0.86$], ascending slope [2.0 (1.1-2.9) *versus* 2.2 (1.5-3.3) %/sec; $p=0.43$], recovery time [14.5 (12.0-22.0) *versus* 21.5 (14.3-28.3) s; $p=0.13$] and hyperemia area [10.3 (5.8-13.0) *versus* 8.6 (4.0-14.3); $p=0.55$] did not differ between, respectively, COVID-19 and Control Groups. **Conclusions:** Severe COVID-19 patients exhibited a lower rate of oxygen extraction by peripheral tissues than non-COVID-19 critically ill patients, which may represent an adaptive mechanism to hypoxemia.

Keywords: Coronavirus infections; COVID-19; SARS-CoV-2; Intensive care units; Spectroscopy, near-infrared; Microcirculation