

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

FENÓTIPOS CLÍNICOS E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO NA
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19
EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM TERESINA, PIAUÍ.

TRÍCIA CARVALHO CARNEIRO

Teresina-PI
Novembro/ 2022



INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

TRÍCIA CARVALHO CARNEIRO

Fenótipos clínicos e fatores associados ao óbito na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo por COVID-19 em hospital de referência em Teresina, Piauí.

Tese apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor(a) em Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

TERESINA-PI
Novembro/ 2022

CARNEIRO, TRÍCIA CARVALHO.

Fenótipos clínicos e fatores associados ao óbito na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo por COVID-19 em hospital de referência em Teresina, Piauí / TRÍCIA CARVALHO CARNEIRO. - Teresina, 2022.

XXVI, 188 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2022.

Orientador: FILIPE ANÍBAL CARVALHO COSTA.

Bibliografia: f. 157-177

1. COVID-19. 2. Brasil. 3. Piauí. 4. Fenótipos clínicos. 5. Taxa de letalidade. I. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Manguinhos/Icict/Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Igor Falce Dias de Lima - CRB-7/6930.



INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR(A): Trícia Carvalho Carneiro

**Fenótipos clínicos e fatores associados ao óbito na Síndrome do
Desconforto Respiratório Agudo por COVID-19 em hospital de referência
em Teresina, Piauí.**

Orientador: Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

Aprovada em: 08/ 11/ 2022

EXAMINADORES

Prof(a) Dr(a). Renata Carvalho de Oliveira Pires dos Santos, Instituição:
Instituto Oswaldo Cruz (IOC)/ RJ (Presidente)

Prof. Dr. Kelsen Dantas Eulálio, Instituição: Universidade Federal do Piauí
(UFPI)/ PI (Membro)

Prof(a) Dr(a) Daisy Satomi Ykeda, Instituição: Universidade Estadual do Piauí
(UESPI)/ PI (Membro)

Prof(a) Dr(a) Maria do Amparo Salmito Cavalcanti, Instituição: Universidade
Estadual do Piauí (UESPI)/ PI (Suplente)

Prof(a) Dr(a) Laiana Sepúlveda de Andrade Mesquita, Instituição: Universidade
Estadual do Piauí (UESPI)/ PI (Suplente)

Teresina, 08 de novembro de 2022

DEDICATÓRIA

À Laura e ao Leonardo, por serem a melhor parte do meu dia e tonarem tudo possível.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Basílio e Maria Arlinda, pelo exemplo de vida, incentivo e dedicação contínua.

Aos meus irmãos Aníbal, Galba e Daniel pelo apoio, ajuda e carinho.

Ao Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa pela generosidade, apoio, disponibilidade e paciência na orientação para a realização desse trabalho.

Aos professores membros da banca examinadora deste trabalho pela disponibilidade e pelas sugestões sempre bemvindas.

Aos professores e amigos da Pós-Graduação em Medicina Tropical da Fundação Oswaldo Cruz pela valiosa contribuição na minha formação científica.

A todos os amigos, funcionários e pacientes do Hospital de Urgência de Teresina, em especial aos Drs. Rodrigo de Sousa Martins, Péricles Cerqueira de Sousa, Fábio Marcos de Sousa, Hormone de Oliveira e a todos os plantonistas das UTIs cuja ajuda foi imprescindível para a realização desse trabalho.

A todos os amigos do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella que me ensinaram a amar a medicina tropical, em especial aos Drs. Maria do Amparo Salmito Cavalcanti e Kelsen Dantas Eulálio pelo exemplo na vida e na medicina.

E especialmente a Deus que sempre guia meus passos



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do SARS-CoV-2, responsável pela COVID-19	30
Figura 2 - Densidade da carga viral da COVID-19	32
Figura 3 - Função básica da imunidade inata mostrando a interação de antígenos com receptores <i>tolllike</i> em macrófagos e a interface entre o sistema imune inato e adaptativo.	34
Figura 4 - Ativação de células Th1	36
Figura 5 - O ciclo de vida do coronavírus humano retratando sua entrada celular e subsequente replicação.	38
Figura 6 - Tomografia de tórax demonstrando diferenças entre os fenótipos L e H da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo	52
Figura 7 - Efeitos Cardíacos da COVID-19	56
Figura 8 - Lesões cutâneas nos dedos e calcanhares	71
Figura 9 - Mulher de meia idade apresentou-se com tosse e diagnóstico pelo RT-PCR de COVID-19. A imagem superior mostra o raio X de tórax inicial com leves opacidades intersticiais bilaterais, piores no lobo superior esquerdo A imagem inferior mostra a TC do mesmo dia e achados típicos de pneumonia por COVID-19 com opacidades em vidro fosco bilaterais e periféricas e uma área de consolidação densa no lobo inferior esquerdo	75
Figura 10 - TC de tórax realizada no pico da doença pulmonar, exibindo um padrão desorganizado de doença pulmonar com espessamento dos septos interlobulares e linhas intralobulares superpostas em um fundo de opacidades em vidro fosco, achado esse comumente relatado como imagem característica da pneumonia por COVID-19.	76

Figura 11 - Fluxograma detalhando o processo de recrutamento de pacientes no HUT, com critérios de inclusão e exclusão.	99
Figura 12 - Distribuição dos casos de COVID-19 e SDRA em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT, por semana epidemiológica em 2020, demonstrando a proporção de óbitos e a taxa de casos fatais durante a primeira onda epidêmica.	99
Figura 13 - Distribuição por faixa etária (anos) dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	103
Figura 14 - Distribuição conforme o tempo de internação (dias) dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	103
Figura 15 - Distribuição dos valores do escore APACHE II, dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	105
Figura 16 - Distribuição dos valores do escore SAPS 3, dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	105
Figura 17 - Distribuição dos valores médios do balanço hídrico acumulado (ml), dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	106
Figura 18 - Distribuição dos valores absolutos de Proteína C Reativa (PCR) (mg/dl), dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	107
Figura 19 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de <i>Mann-Whitney</i>) dos valores da idade (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT.	113

Figura 20 - Boxplot mostrando a comparação (Teste t de *Student*) dos valores do escore APACHE II (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT. 115

Figura 21 - Boxplot mostrando a comparação (Teste t de *Student*) dos valores do escore SAPS 3 (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT. 116

Figura 22 - Boxplot mostrando a comparação (Teste t de *Student*) dos valores dos escores APACHE II e SAPS 3 (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT. 117

Figura 23 - Boxplot mostrando a comparação (Teste t de *Student*) dos valores da média diária do balanço hídrico acumulado (ml/dia) e o desfecho (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT. 119

Figura 24 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) dos valores absolutos de Proteína C Reativa (mg/dl) (PCR) e os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. 132

Figura 25 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) da relação PaO₂/ FIO₂ e os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. 133

Figura 26 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) entre o tempo de internação (dias) e os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. 134

Figura 27 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) entre a idade (anos) os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. 135

Figura 28 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) entre o tempo de uso de sonda vesical de demora e ventilação mecânica (Teste de *Mann Whitney* $p > 0,05$) entre o tempo de uso de cateter venoso central e sonda nasogástrica/ entérica, e os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. 136

Figura 29 - Boxplot mostrando a comparação (teste-t independente – *Student* - $p < 0,05$) entre os valores dos escores APACHE II e SAPS 3 e a resposta inflamatória (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em “SIRS” e “MODS”, na UTI do HUT. 144

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas, demográficas, terapêuticas e laboratoriais dos pacientes com COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT	100
Tabela 2 – Características clínicas, demográficas, terapêuticas e laboratoriais dos pacientes com COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT	101
Tabela 3 – Tempo de uso de dispositivos invasivos nos pacientes com COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	102
Tabela 4 – Total de casos e as comorbidades identificadas nos pacientes com COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	108
Tabela 5 – Frequência das comorbidades nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	108
Tabela 6 – Total de casos e complicações clínicas/ cirúrgicas nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	109
Tabela 7 – Frequência das complicações clínicas/ cirúrgicas nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	109
Tabela 8 – Complicações trombóticas nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	110
Tabela 9 – Sítio das infecções hospitalares nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	111

Tabela 10 – Número de infecções hospitalares nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	111
Tabela 11 – Antimicrobianos prescritos nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	112
Tabela 12 - Fatores associados com óbito nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	121
Tabela 13 – Regressão logística binária dos fatores associados com óbito nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	123
Tabela 14 - Fatores associados com os fenótipos nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	138
Tabela 15: Regressão logística binária dos fatores associados com os fenótipos nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	140
Tabela 16: Fatores associados com a resposta inflamatória, nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	146
Tabela 17: Regressão logística binária dos fatores associados com a resposta inflamatória, nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT.	148

SUMÁRIO

1.0. INTRODUÇÃO

1.1. O surto do Coronavírus e o status pandêmico -----	27
1.2. Epidemiologia -----	27
1.3. Estrutura do SARS CoV-2 -----	29
1.4. Transmissão viral -----	31
1.5. Período de incubação -----	32
1.6. Taxa reprodutiva e dispersão -----	33
1.7. Resposta do sistema imune à COVID-19 -----	33
1.7.1. Imunidade Inata -----	33
1.7.2. Imunidade Adaptativa -----	34
1.7.2.1. <i>Imunidade Humoral</i> -----	34
1.7.2.2. <i>Imunidade celular</i> -----	35
1.8. Interação entre SARS-CoV-2 e ACE2 -----	37
1.9. Patogênese -----	38
1.10. Fisiopatologia da COVID-19 relacionado ao envolvimento de órgãos e sistemas -----	39
1.11. Fatores de risco -----	41
1.12. Sinais e sintomas -----	42
1.13. Diagnóstico -----	43
1.13.1. Tipos de testes para COVID-19 -----	43
1.13.2. Sensibilidade, especificidade e acurácia dos testes	45
1.13.3. Interpretação dos Testes: compreendendo valores preditivos -----	46
1.14. Imunidade -----	46
1.15. Prevenção -----	47
1.15.1. Individual -----	47
1.15.2. Comunitária -----	47
1.16. Critérios de alta do isolamento -----	48

1.17. Manifestações da COVID-19 por sistemas -----	48
1.17.1. Manifestações pulmonar da COVID-19 -----	48
1.17.1.1. <i>Fisiopatologia</i> -----	49
1.17.1.2. <i>Hipóxia Feliz</i> -----	49
1.17.1.3. <i>Insuficiência Respiratória</i> -----	50
1.17.1.4. <i>Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)</i> -----	50
1.17.1.5. <i>Tipos de SDRA</i> -----	51
1.17.1.6. <i>Embolia Pulmonar e COVID-19</i> -----	52
1.17.1.7. <i>Prognóstico em pacientes ventilados</i> -----	53
1.17.1.8. <i>Tratamento</i> -----	54
1.17.2. Manifestações cardiovasculares da COVID-19 -----	55
1.17.2.1. <i>Epidemiologia</i> -----	55
1.17.2.2. <i>Fisiopatologia</i> -----	56
1.17.2.3. <i>Miocardite/ Pericardite</i> -----	57
1.17.2.4. <i>Insuficiência Cardíaca</i> -----	57
1.17.2.5. <i>Cardiomiopatia de estresse</i> -----	58
1.17.2.6. <i>Manifestações vasculares da COVID-19</i> ---	58
1.17.3. Manifestações do sistema nervoso da COVID-19 ---	59
1.17.3.1. <i>Infecção sistema nervoso pelo SARS-CoV-2</i>	59
1.17.3.1.1. <u>Sistema nervoso central</u> -----	60
1.17.3.1.1.1. <i>Doença Cerebrovascular</i> -	60
1.17.3.1.1.2. <i>Encefalite aguda e Meningite</i>	61
1.17.3.1.1.3. <i>Cefaléia</i> -----	61
1.17.3.1.2. <u>Sistema Nervoso Periférico</u> -----	61
1.17.4. Manifestações músculo esqueléticas da COVID-19	62
1.17.5. Manifestações gastrintestinais da COVID-19 -----	62
1.17.5.1. <i>Doenças hepáticas</i> -----	63
1.17.6. Manifestações renais da COVID-19 -----	64
1.17.6.1. <i>Epidemiologia</i> -----	64
1.17.6.2. <i>Fisiopatologia</i> -----	65
1.17.6.3. <i>Monitorização dos pacientes para insuficiência renal aguda</i> -----	67

1.17.7. Manifestações endócrinas da COVID-19 -----	67
1.17.7.1. <i>Mecanismos de aumento da gravidade da COVID-19 em pacientes diabéticos</i> -----	67
1.17.7.2. <i>Manuseio do diabetes em pacientes com COVID-19</i> -----	69
1.17.8. Manifestações dermatológicas da COVID-19 -----	69
1.17.9. Manifestações oftalmológicas da COVID-19 -----	71
1.17.9.1. <i>Conjuntivite</i> -----	71
1.18. Imagem radiológica do tórax na COVID-19 -----	71
1.18.1. Raio X de tórax -----	72
1.18.2. Tomografia Computadorizada de tórax -----	73
1.18.3. Screening Raio X/ tomografia computadorizada tórax	76
1.19. Severa COVID-19 e Unidade de Terapia Intensiva -----	77
1.19.1. Epidemiologia -----	77
1.19.2. Testagem inicial e imagem -----	78
1.19.3. Marcadores laboratoriais de gravidade -----	78
1.19.4. Etiologia da Insuficiência Respiratória Hipoxêmica na COVID-19 -----	79
1.19.5. Manuseio de pacientes não intubados -----	79
1.19.6. Manuseio de pacientes intubados -----	79
1.19.6.1. <i>Ventilação pulmonar protetora</i> -----	80
1.19.6.2. <i>Titulação de PEEP</i> -----	80
1.19.6.3. <i>Manuseio Conservador de Fluidos</i> -----	80
1.19.6.4. <i>Posição Prona</i> -----	80
1.19.6.5. <i>Membrana oxigenação extracorpórea (ECMO)</i>	81
1.19.6.6. <i>Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular</i>	82
1.19.6.7. <i>Desmame e extubação</i> -----	83
1.19.6.8. <i>Tempestade de citocinas</i> -----	83
1.19.6.9. <i>Manuseio do choque</i> -----	84
1.19.7. Anticoagulação -----	84
1.19.8. Corticosteroide/ Anti-inflamatórios/ Antivirais COVID-19	85
1.19.9. Complicações à longo prazo e pós recuperação -----	86

1.20. Vacinas para COVID-19 -----	87
2.0. JUSTIFICATIVA -----	88
3.0. OBJETIVOS -----	89
3.1. Objetivo geral -----	89
3.2. Objetivos específicos -----	89
4.0. PACIENTES E MÉTODOS -----	90
4.1. Local do estudo -----	90
4.2. Período do estudo -----	90
4.3. Critérios de inclusão e exclusão -----	90
4.4. Coleta e fonte de dados -----	91
4.5. Recrutamento e amostragem -----	91
4.6. Desenho do estudo -----	91
4.7. Avaliação dos parâmetros e classificação em diferentes fenótipos -----	92
4.8. Riscos e benefícios -----	93
4.9. Ética -----	94
4.10. Análise dos dados -----	95
5.0. RESULTADOS E DISCUSSÃO -----	98
5.1. Perfil clínico, demográfico, terapêutico e laboratorial dos pacientes com COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) -----	100
5.2. Identificação dos fatores preditores de mortalidade nos pacientes com COVID-19 e síndrome desconforto respiratório agudo (SDRA) -----	113
5.3. Classificação dos casos de COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) nos principais fenótipos clínicos (fenótipos L e H) -----	131
5.4. Comparação dos fenótipos identificados com as variáveis clínicas nos pacientes com SDRA associada à COVID-19 ---	132
5.5. Comparação da resposta inflamatória com as variáveis clínicas nos pacientes com SDRA associada à COVID-19 ---	144
5.6. Identificação das comorbidades e complicações dos pacientes com COVID-19 e SDRA e sua associação com os diferentes fenótipos e desfechos -----	151

5.7.	Considerações finais -----	154
6.0.	CONCLUSÃO -----	155
7.0.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	157
8.0.	APÊNDICES -----	178
9.0.	ANEXOS -----	186

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

FENÓTIPOS CLÍNICOS E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19 EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM TERESINA, PIAUÍ.

RESUMO

TESE DE DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL

Trícia Carvalho Carneiro

Introdução: A COVID-19 é a doença causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). As infecções sintomáticas variam de leve a crítica e o risco de óbito dos pacientes com doença crítica é elevado. Avaliar o comportamento da doença grave na população brasileira é importante para identificar precocemente pacientes com potencial de desfecho desfavorável durante internação em UTI. **Objetivos:** O presente estudo teve como objetivo descrever o perfil clínico, demográfico, terapêutico e laboratorial de pacientes com COVID-19 grave, classificá-los em diferentes fenótipos clínicos e avaliar fatores preditores de mortalidade. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma série de casos (n=130 pacientes com necessidade de ventilação mecânica invasiva) e um estudo comparativo de casos (43 sobreviventes e 87 óbitos). Os pacientes foram classificados em fenótipos clínicos L (*low*) e H (*high*) de acordo com a mecânica respiratória. O fenótipo L caracterizado por complacência “quase” normal e baixa recrutabilidade e o fenótipo H com baixa complacência e alta recrutabilidade. **Resultados:** Setenta e oito (60%) pacientes tinham o fenótipo L e 52 (40%) tinham o fenótipo H. Os pacientes L eram mais velhos (mediana=74,5 anos vs. 64,5 anos; p=0,002) e apresentavam menores concentrações plasmáticas de proteína C reativa (mediana=156 mg/L vs. 288 mg/L, p<0,001). O fenótipo H foi mais frequente entre aqueles que necessitaram de diálise (57,1% vs. 23,9%; p<0,001) e entre os pacientes que morreram (80,7% vs. 57,6%; p=0,006). A taxa geral de letalidade foi de 66,9% (87/130), atingindo 46,1% nos <50 anos e 86,2% nos ≥80 anos. O modelo bivariado demonstrou que pertencer à faixa etária ≥80 anos (OR ajustada=40,32; IC 95%=3,00–541,34; p<0,001), necessitando de hemodiálise (OR ajustada=13,69; IC 95%=3,10–60,44; p<0,001) e apresentando o fenótipo H (OR ajustada=3,08; IC 95%=1,35–

7,01; $p=0,006$) foram fatores independentes associados à morte. **Conclusão:** Os pacientes podem ser agrupados em dois perfis: i) pacientes mais jovens com alto grau de inflamação sistêmica, necessitando de ventilação com parâmetros mais elevados, apresentando predominantemente o fenótipo H, e ii) pacientes mais velhos, menos inflamados, necessitando de ventilação com parâmetros mais baixos e apresentando predominantemente o fenótipo L. O reconhecimento dos fenótipos clínicos pode sugerir, no início da internação na UTI, a escolha de diferentes estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: COVID-19. Brasil. Piauí. fenótipos clínicos. taxa de letalidade



INSTITUTO OSWALDO CRUZ

CLINICAL PHENOTYPES AND FACTORS ASSOCIATED WITH DEATH IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME DUE TO COVID-19 IN A REFERRAL HOSPITAL IN TERESINA, PIAUÍ

ABSTRACT

PHD THESIS IN MEDICINA TROPICAL

Trícia Carvalho Carneiro

Introduction: COVID-19 is the disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV-2). Symptomatic infections range from mild to critical and the risk of death for patients with critical illness is high. Assessing the behavior of serious illness in the Brazilian population is important to early identify patients with potential for an unfavorable outcome during ICU stay. **Aim:** The present study aimed to describe the clinical, demographic, therapeutic and laboratory profiles of patients with severe COVID-19, to classify them into different clinical phenotypes, and to assess predictive factors of mortality. **Method:** A case series (n=130 patients requiring invasive mechanical ventilation) and a case-comparison study (43 survivors and 87 deaths) were carried out. Patients were classified into L (low) and H (high) clinical phenotypes according to respiratory mechanics. The L phenotype characterized by “almost” normal compliance and low recruitability and the H phenotype with low compliance and high recruitability. **Results:** Seventy-eight (60%) patients had the L phenotype, and 52 (40%) had the H phenotype. L patients were older (median=74.5 years vs. 64.5 years; p=0.002) and presented lower C-reactive protein plasma concentrations (median=156 mg/L vs. 288 mg/L, p<0.001). Phenotype H was more frequent among those requiring dialysis (57.1% vs. 23.9%; p<0.001) and among patients who died (80,7% vs. 57,6%; p=0,006). The overall case fatality rate was 66.9% (87/130), reaching 45.8% in those <50 years old and 78.4% in those ≥80 years old. The bivariate model demonstrated that belonging to age group ≥80 years old (adjusted OR=40,32; 95% CI=3.00–541,34; p<0.001), those

needing haemodialysis (adjusted OR=13,69; 95% CI=3.10–60,44; $p<0.001$) and presenting with the H phenotype (adjusted OR=3,08; 95% CI=1.35–7,01; $p=0.006$) were factors independently associated with death. **Conclusion:** Patients could be grouped into two profiles: i) younger patients with a high degree of systemic inflammation, predominantly presenting with the H phenotype, and ii) older patients, less inflamed, requiring ventilation with lower parameters and predominantly presenting with the L phenotype. Recognition of the clinical phenotypes may suggest, early in the course of ICU admission, a choice of different therapeutic strategies.

Keywords: COVID-19. Brazil. Piauí. clinical phenotypes. case fatality rate.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACE 2 Receptor da enzima conversora de angiotensina
- AKI-EPI Injúria renal aguda – investigação prospectiva epidemiológica
- ALT Alanina aminotransferase
- APACHE II Escore de avaliação de saúde crônica e fisiologia aguda
- AST Aspartato aminotransferase
- AT I Angiotensina I
- AT II Angiotensina II
- CAD Cetoacidose diabética
- CDC Centro para controle e prevenção de doenças
- CD4 Grupo de diferenciação 4
- CD8 Grupo de diferenciação 8
- CD19 Fenotipagem para linfócitos B
- CD25 Receptor solúvel da IL-2
- CNAF Cateter nasal de alto fluxo
- COVID-19 Doença do coronavírus-19
- CK Creatina fosfoquinase
- C3b Fator da clivagem do componente C3 do complemento
- CXCL9 Ligante da quimiocina 9 ou monocina induzida pelo interferon gama
- DNA Ácido desoxirribonucleico
- DPOC Doença bronco pulmonar obstrutiva crônica
- ECG Eletrocardiograma
- ECG Escala de coma de Glasgow

ECMO Membrana de oxigenação extracorpórea

EP Embolia pulmonar

EPI Equipamentos de proteção individual

HBPM Heparina de baixo peso molecular

HLH Linfocitose hemofagocítica

HUT Hospital de Urgência de Teresina

FIO2 Fração inspiratória de oxigênio

ICC Insuficiência cardíaca congestiva

ICFEP Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFER Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IFN gama Interferon gama

IgM Imunoglobulina M

IgG Imunoglobulina G

IL-2 Interleucina-2

IL-2R Receptor da interleucina-2

IL-6 Interleucina-6

IL-8 Interleucina-8

IL-10 Interleucina-10

IL-12 Interleucina-12

IL-18 Interleucina-18

IP-10 Interferon gama induzido pela proteína 10

IRA Insuficiência renal aguda

IRC Insuficiência renal crônica

ISTH Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia

KDIGO *Kidney Disease Improving Global*

LBA Lavado broncoalveolar

LCR Líquido cefalorraquidiano

LDH Lactato desidrogenase

LPM Litros por minuto

LTVV Ventilação com baixo volume corrente

MCP-1 Proteína 1 quimioatrativa de monócitos

MERS Síndrome respiratória do Oriente Médio

MODS Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos

NET Armadilha extracelular de neutrófilos

NK Natural *killer*

OMS Organização Mundial de Saúde

OR_{ad} Odds ratio ajustada

OR_{cr} Odds ratio bruta

PAM Pressão arterial média

PaO₂ Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PEEP Pressão expiratória final positiva

PCR Proteína C reativa

PCR Reação em cadeia da polimerase

PCT Procalcitonina

pH Potencial de hidrogênio

PNA Peptídeo natriurético atrial

PNC Peptídeo natriurético cerebral

PPI Pressão de platô

PVC Pressão venosa central

RNA Ácido ribonucleico

ROS Espécies reativas de oxigênio

RT-PCR Reação em cadeia da polimerase seguida por transcrição reversa

SaO2 Saturação arterial de oxigênio

SAPS 3 Escore Simplificado de Fisiologia Aguda

SARS Síndrome respiratória aguda grave

SDRA Síndrome do desconforto respiratório agudo

SIRS Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SLC Síndrome de liberação de citocinas

SNC Sistema nervoso central

SNP Sistema nervoso periférico

SOFA Avaliação Sequencial de Falência Orgânica

SpO2 Saturação periférica de oxigênio

SUS Sistema Único de Saúde

TAP Tempo de atividade da protrombina

TC Tomografia computadorizada

TEV Tromboembolismo venoso

TGF Taxa de filtração glomerular

Th1 Células T *helper* 1

Th17 Células T *helper* 17

TNF Fator de necrose tumoral

TRE Teste de respiração espontânea

TRS Terapia renal substitutiva

TVP Trombose venosa profunda

UTI Unidade de terapia intensiva

VC Volume corrente

VILI Injúria pulmonar induzida pela ventilação

VNI Ventilação não invasiva

1.0. INTRODUÇÃO

1.1. O surto do Coronavírus e o status pandêmico

A descrição de uma infecção zoonótica em pacientes que trabalhavam no mercado da cidade, caracterizada por febre, tosse, mialgia, fadiga, dispneia e pneumonia de etiologia desconhecida, ocorreu em Wuhan, província de Hubei, China Central (1). Em janeiro de 2020 foi confirmado um novo coronavírus com sequência de nucleotídeos 80% similar ao SARS e 96% similar ao coronavírus de morcego (2). Cinco dias após sua confirmação, o seu genoma foi sequenciado e o novo coronavírus 2019 foi denominado SARS-CoV-2 e a doença resultante de Doença do Coronavírus 2019 ou COVID-19 (3). Nas seis semanas seguintes, o mundo testemunhou um aumento exponencial de casos, gradualmente se espalhando para 114 países (4). Em 11 de março de 2020, o Diretor-Geral da Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou oficialmente uma pandemia (5).

1.2. Epidemiologia

A emergência da COVID-19 desenvolveu uma pandemia com um importante impacto econômico e social. Até setembro/ 2022, quase 610 milhões de casos confirmados e 6,5 milhões de mortes oficialmente. O Brasil é um dos países mais afetados pela pandemia, com quase 35 milhões de casos e 685 mil mortes registradas, o que corresponde a quase 11% do total de mortes confirmadas (6).

Um estudo populacional brasileiro mostrou as diferenças regionais importantes na estimativa da COVID-19 para crianças no Brasil e uma relação entre as taxas de mortalidade e as desigualdades socioeconômicas, portanto, o conhecimento das diferenças sócio geográficas na estimativa da COVID-19 é fundamental para o planejamento de estratégias sociais e decisões locais e assim atenuar os efeitos da doença na população pediátrica (7).

Outro estudo para avaliação da prevalência e fatores associados da COVID-19, em pessoas com resfriado no Ceará, Brasil, a prevalência de COVID-19 na população foi de 10,37% e as seguintes variáveis foram associadas com

COVID-19: a idade, o sexo masculino, doenças cardiovasculares e diabetes, variáveis essas que aumentam a prevalência da COVID-19 em mais de 2,57 vezes (8).

No Brasil a análise de uma série acumulada de casos confirmados, morte e taxa de letalidade pela COVID-19, mostrou que a pandemia no Brasil cresceu rapidamente desde 25 de fevereiro de 2020 (o primeiro caso reportado) e que a taxa de letalidade da COVID-19 no Brasil é maior que em outros países da América Latina (Chile, Argentina, Uruguai e Paraguai). Contudo o número de casos novos confirmados no Brasil teve pouca relevância estatística porque apenas uma pequena parte da população foi testada (9).

A ampla variação na mortalidade intra-hospitalar no SUS (Sistema Único de Saúde), foi associada com fatores clínicos e demográficos, desigualdade social, diferenças na estrutura dos serviços e qualidade dos cuidados de saúde, concluiu um estudo transversal realizado no Brasil (10).

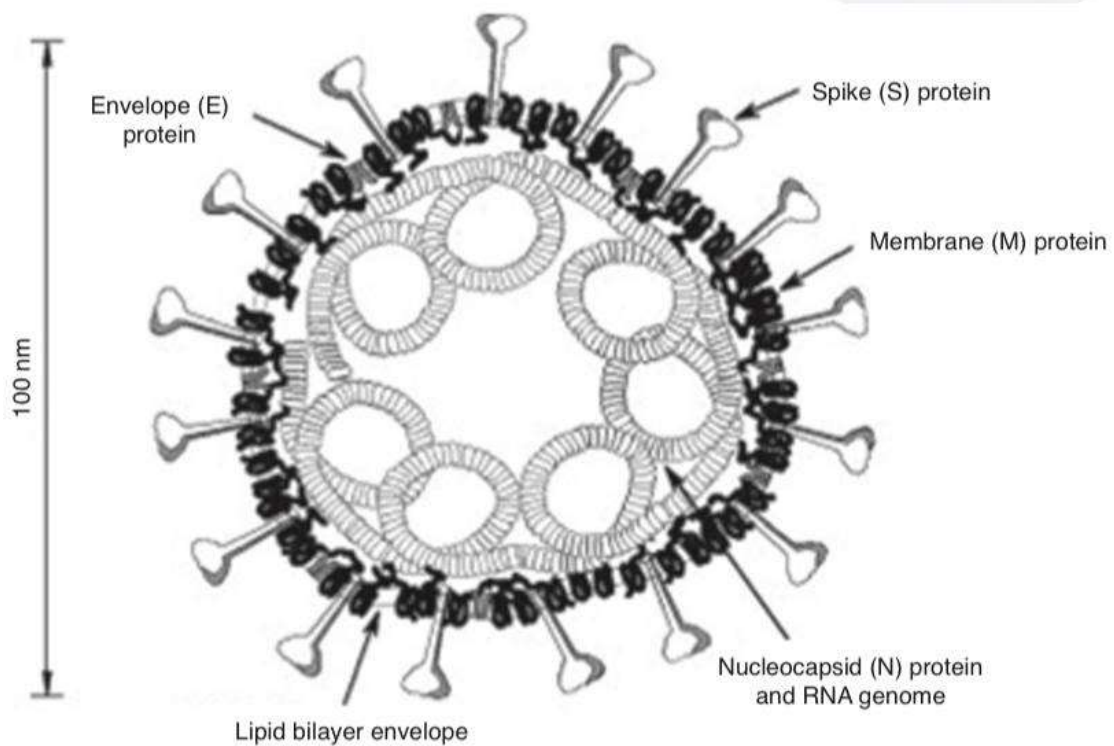
O estado do Ceará, no Nordeste do Brasil, realizou a investigação de mortes por COVID-19 pelo sistema de verificação de óbitos, o que aumentou de forma significativa a detecção das mortes por COVID-19, e contribuiu para a compreensão de características clínicas e epidemiológicas dessa porção vulnerável da sociedade que não tem acesso aos serviços de saúde e podem representar uma considerável porção da carga pandêmica, especialmente no contexto de sobrecarga dos sistemas de saúde (11).

A variação genética na proteína S tem definido diferentes variantes do SARS CoV-2. No Brasil, durante a primeira onda da epidemia de março a setembro/ 2020, houve uma predominância das cepas B.1.1.33 e B.1.1.28, e uma menor proporção da cepa B.1.1. No início da segunda onda, iniciada em outubro 2020, houve um aumento na linhagem P2, e em dezembro de 2020, a linhagem P1 emergiu. A linhagem P2 predominou até janeiro de 2021, e de fevereiro de 2021 até julho de 2021, P1 (variante gamma) tornou-se a mais prevalente variante do SARS CoV-2 no Brasil. No período de agosto de 2021 a dezembro de 2021, B.1.617.2 (a variante delta) tornou-se a linhagem mais frequentemente detectada na maioria das regiões do Brasil. Quando em Janeiro de 2022, a variante BA.* (Omicron) tem predominou no cenário epidemiológico (12).

1.3. Estrutura do SARS CoV-2

Os coronavírus tem o maior genoma de todos os vírus "RNA" (ácido ribonucleico) e são classificados dentro da ordem Nidovirales (13). O Coronavírus, foi assim denominado devido às projeções pontiagudas em sua superfície (proteínas), semelhante a pontas de uma coroa, ou "*corona*" em latim. São vírus "RNA" de fita simples, envelopados e não segmentados. As proteínas estruturais importantes incluem *spike* (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) (14) (Figura 1). A proteína de superfície (S) desempenha um papel importante no ciclo de vida do vírus e na resposta de defesa do hospedeiro. A glicoproteína dessas espículas tem uma forma única de ligação com uma proteína da membrana celular, o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), na superfície das células hospedeiras. O receptor do hospedeiro (ACE2) é necessário para a entrada do SARS-CoV-2 na célula (15).

A entrada do SARS-CoV-2 requer mudanças conformacionais na proteína S. A serina protease, denominada furina, cliva a proteína S e é essencial para a fusão das membranas virais e celulares do hospedeiro e, conseqüente entrada viral na célula por endocitose ou entrada não endocítica na superfície celular (15, 16). A proteína S contém um componente S1, uma subunidade de superfície que se liga à membrana celular do hospedeiro, e um componente S2, uma subunidade transmembrana que permite a fusão. A clivagem em diferentes locais na proteína S não apenas aumenta a fusão, mas também acelera a propagação de célula para célula (17). Na via endocítica, o vírion se funde com a vesícula e libera seu genoma RNA de fita simples no citosol para replicação imediata (17).



Adaptado de Kris C, Ahmad S. Virology and the Immune System Response to COVID-19 2020, 14 (18).

Figura 1 - Estrutura do SARS-CoV-2 responsável pela COVID-19.

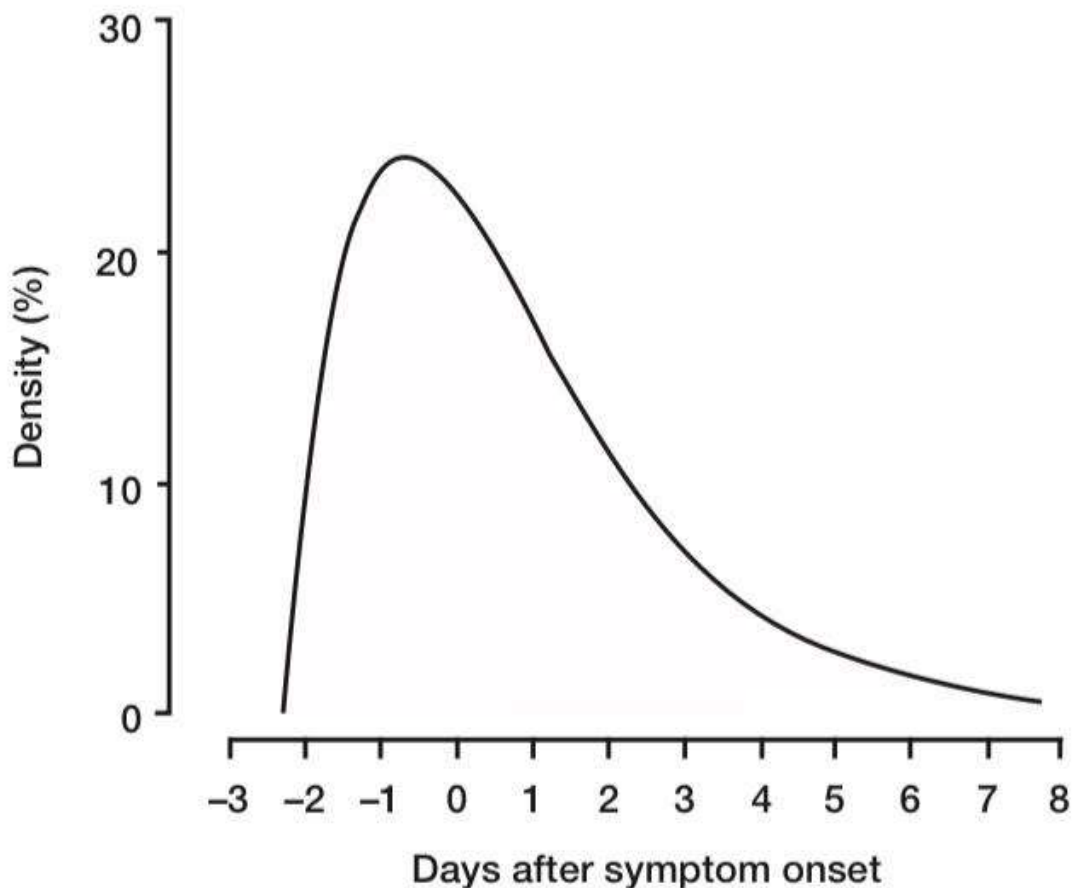
1.4. Transmissão viral

Os indivíduos infectados podem transmitir SARS-CoV-2 por meio de aerossol ($\leq 5 \mu\text{m}$) exalado durante a respiração, fala, tosse, espirro ou grito (19). A transmissão viral também pode ocorrer através do contato direto com uma pessoa infectada ou contato indireto através da transferência mediada pelas mãos de superfícies e objetos contaminados para a boca, nariz ou olhos (20). A transmissão pessoa a pessoa também depende da carga viral. A carga viral é definida como a concentração de partículas virais no meio biológico de transmissão. Quanto maior a carga viral, é mais provável que uma pessoa infectada transmita o vírus a outras pessoas. No caso do COVID-19, a carga viral está relacionada ao curso da doença (21). Em termos de transmissão, as preocupações são os casos pré-sintomáticos ou assintomáticos, transmitindo a doença poucos dias antes do início dos sintomas, quando a carga viral é mais alta (22). O risco de transmissão de casos pré-sintomáticos é alto e, de acordo com alguns relatórios, contribuiu com 48% e 62% das transmissões em Cingapura e na China (23).

Crianças menores de 10 anos são menos propensas a disseminar a doença, e aquelas entre 10 e 19 anos tem menos risco de doenças graves, mas tem a mesma probabilidade de propagação da doença que os adultos (24).

1.5. Período de incubação

O período de incubação, que é o tempo entre a exposição ao vírus e o início dos sintomas, para COVID-19 é de 4 a 5 dias e, em alguns casos, pode ser de até 14 dias. Durante este tempo, a carga viral aumenta gradualmente, atingindo um pico em cerca de 1-2 dias antes do início dos sintomas. Em casos leves, a carga viral diminui drasticamente ao longo de 7 dias, de modo que do quarto ao sétimo dia de infecção sintomática, o paciente torna-se muito menos propenso a infectar outras pessoas (25). A densidade da carga viral é ilustrada na Figura 2. Em casos mais graves, a carga viral começa a diminuir na segunda semana (26).



Adaptado de He X, Lau EHY, Wu, et al. Nat Med 2020, 26: 672-675 (21).

Figura 2 - Densidade da carga viral da COVID-19.

1.6. Taxa reprodutiva e dispersão

O R_0 é um conceito epidemiológico importante para entender a transmissão de doenças, definido como o número médio de novos casos gerados por cada caso infectado (27). Não é um valor fixo e depende de uma variedade de fatores, como: a população do hospedeiro, a susceptibilidade à infecção, a demografia, a situação socioeconômica e a sazonalidade. O R_0 é uma medida de saúde pública útil em termos de propagação de doenças e seu controle. Normalmente, o valor de R_0 varia entre menor que 1 se a doença for controlada e maior que 1 se estiver em disseminação. Ao longo do curso de um surto de doença, as intervenções destinadas a controlar a propagação podem ser descritas como tentativas de diminuir o valor de R_0 . O R_0 médio de COVID-19 foi estimado na faixa entre 2,2 e 2,7 com um tempo de duplicação dos casos em 6-7 dias (28).

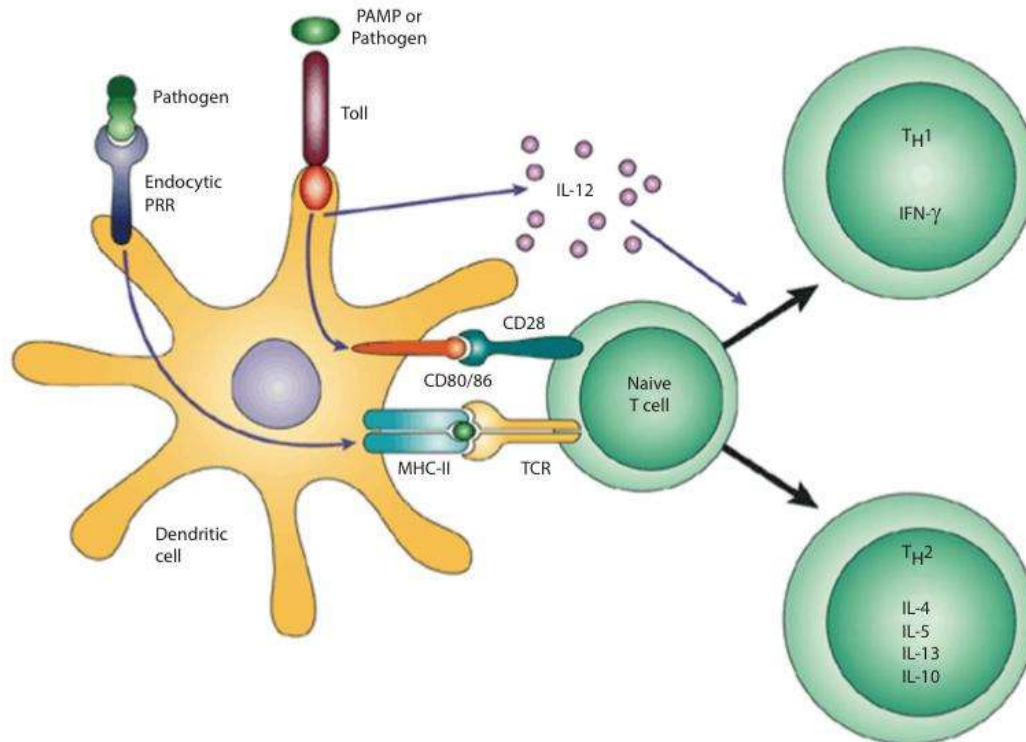
1.7. Resposta do sistema imune à COVID-19

1.7.1. Imunidade inata

A primeira linha do mecanismo de defesa contra microrganismos em seres humanos é mediada pelo sistema imunológico inato. Os principais atores do sistema imunológico inato são os neutrófilos, macrófagos e células NK (natural *killer*). Os neutrófilos são direcionados para os locais de inflamação ou infecção por citocinas, como as proteínas IL-8 e C3b. Os macrófagos têm uma função semelhante, mas respondem um pouco mais lentamente que os neutrófilos. As células NK contêm receptores de proteínas, que são usados para diferenciar entre células hospedeiras e células infectadas, e uma vez reconhecidas, as células NK induzem apoptose. As células NK são especialmente importantes na proteção contra vírus e células tumorais. Outros componentes importantes do sistema imunológico inato são eosinófilos, basófilos e mastócitos (29).

Um ponto importante sobre o sistema de imunidade inata é que ele é geral e inespecífico para a inflamação e não contém células de memória a um antígeno

específico. A imunidade inata é projetada para responder imediatamente, entretanto, é o processo preliminar necessário para gerar o sistema imunológico adaptativo (29). A imunidade inata é demonstrada na figura 3.



Adaptado de Kris C, Ahmad S. Virology and the Immune System Response to COVID-19 2020: 13-24 (29)

Figura 3 - Função básica da imunidade inata mostrando a interação de antígenos com receptores *toll*like em macrófagos e a interface entre o sistema imune inato e adaptativo.

1.7.2. Imunidade Adaptativa

1.7.2.1. Imunidade Humoral

A imunidade humoral é impulsionada pelas células B que secretam anticorpos para proteger o corpo de microrganismos estranhos imediatos e à longo prazo. O evento cardinal envolve receptores nas células B que se ligam a um antígeno (15). Essa ligação promove a ativação e a diferenciação em células mais especializadas (30).

As células B agora podem ligar antígenos dependentes e independentes do timo. Os exemplos clássicos de antígenos independentes do timo são os

polissacarídeos em organismos encapsulados, que levam a uma resposta de anticorpos. O antígeno dependente do timo leva a uma especialização das células B para assumir papéis mais específicos e inicia as células T auxiliares (29).

Essas células T auxiliares ativam as células B para secretar tipos específicos de anticorpos, processo esse chamado de troca de classe e facilitado por mutações nas regiões da cadeia pesada das imunoglobulinas (29). As células B altamente especializadas e diferenciadas também podem circular no plasma como células B de memória, onde “lembram” os antígenos com os quais interagiram e podem mudar de classe para a secreção de anticorpos (29).

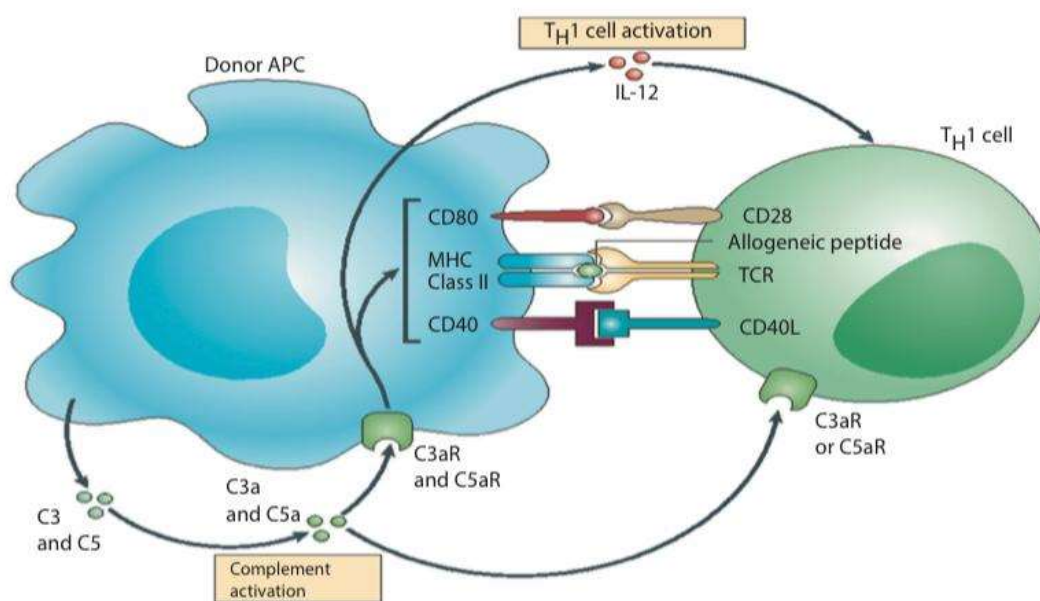
1.7.2.2. *Imunidade celular*

A imunidade mediada por células é um sistema vigoroso de mecanismos de defesa do hospedeiro, projetado para combater microrganismos intracelulares, como vírus e micobactérias, juntamente com células tumorais. As células T são o principal condutor da imunidade mediada por células. Embora existam vários tipos de células T, as células CD4 e CD8, essa última expressa pelos linfócitos T citotóxicos, e ambas são importantes na mediação da imunidade (31).

As células CD8 são células citotóxicas que possuem mecanismos contra células infectadas pelos quais, após a ligação, provoca a fusão e liberação de grânulos que levam ao dano celular. As células CD8 eliminam as células infectadas por vírus e as células tumorais por meio de apoptose ou envolvimento de células NK. No entanto, antes que as células CD8 possam adquirir essa capacidade, elas devem ser ativadas no tecido linfóide com a ajuda de células CD4 e células T apresentadoras de antígenos (29).

As células CD4, denominadas células T auxiliares, são ativadas nos linfonodos quando as células dendríticas capturam antígenos estranhos e os apresentam às células T (29). A interação das células CD4 com o antígeno determina o destino dessas células T e as citocinas ou mensageiros celulares conduzem essa diferenciação. Por meio de eventos na imunidade inata, são produzidos IL-12 e interferon gama, que induzem a conversão de células T CD4 em células Th1 (31). Essas células então secretam mais IL-12 e IFN gama, o

que promove a troca de classe de células B com a secreção de IgG e ativa macrófagos. Os macrófagos são ativados pela liberação de IL-12 e IFN gama das células Th-1. Em outras palavras, forma-se um ciclo de autorregulação, o que prepara uma resposta imune robusta, resultando em uma condição pró-inflamatória que desempenha um papel essencial na erradicação do vírus (29). A imunidade mediada por células também exibe o fenômeno das células de memória. As interações com os antígenos induzem mudanças nas moléculas de superfície e nos mecanismos intracelulares que permitem que as células T montem uma resposta mais rápida e especializada se expostas ao mesmo antígeno novamente. Isso forma a base da imunidade ao longo da vida e é a razão por trás do funcionamento das vacinas (29). O papel da imunidade adaptativa é demonstrado na figura 4.



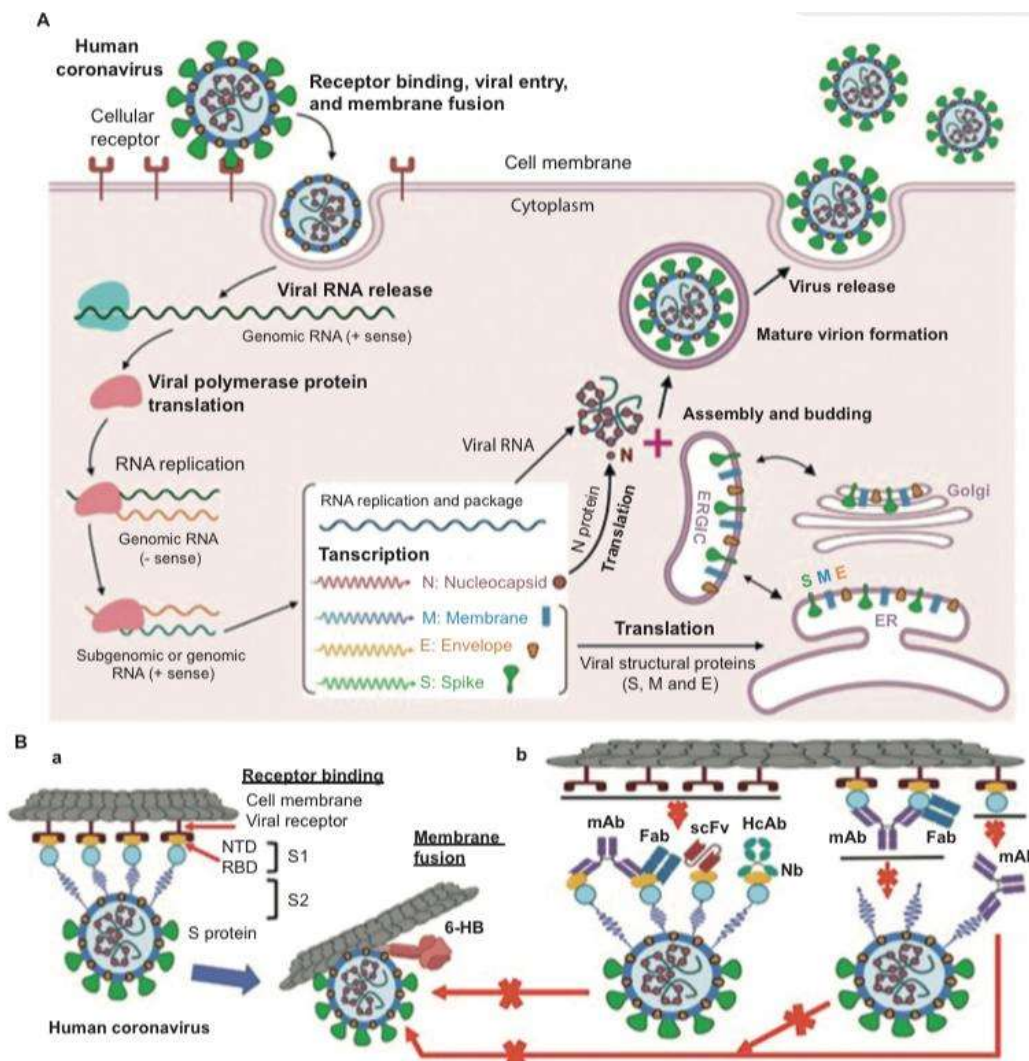
Adaptado de Kris C, Ahmad S. Virology and the Immune System Response to COVID-19 2020: 18 (29)

Figura 4 - Ativação de células Th1.

1.8. Interação entre SARS-CoV-2 e ACE2

A interação entre a glicoproteína de superfície ou proteína *spike* nos vírions e os receptores ACE2 humanos inicia o processo inflamatório. É digno de nota que a quantidade de receptores pode estar relacionada à extensão do órgão em inflamação (32). A ACE2 é encontrada nos capilares pulmonares e o desenvolvimento de pneumonia induzida por COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma causa comum de mortalidade (33). Os enterócitos e epitélio do trato gastrointestinal também contêm ACE2 e podem ser atribuídos aos sintomas gastrointestinais (GI) da SARS-CoV-2 (34). O vírion pode atravessar a barreira hematoencefálica e os sintomas neurológicos como anosmia, náusea e cefaleia estão ligados à presença de ACE2 no cérebro. Outro sistema de órgão crucial que hospeda as enzimas ACE2 é o miocárdio (32).

1.9. Patogênese



Adaptado de Kris C, Ahmad S. Virology and the Immune System Response to COVID-19 2020: 22 (29)

Figura 5 - O ciclo de vida do coronavírus humano retratando sua entrada celular e subsequente replicação.

É bem conhecido que o SARS-CoV-2 infecta as células através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2), portanto os órgãos com expressão abundante de ACE2 parecem ter um risco aumentado de infecção pelo SARS CoV-2 (35) (Figura 5). O papel do ACE2 no corpo saudável é converter a angiotensina II em angiotensina I, que tem um efeito vasodilatador que é protetor em vários modelos de lesão pulmonar, pois previne o estresse oxidativo e desempenha um papel no controle da inflamação e da fibrose nos tecidos (36, 37). A angiotensina modula as respostas vasculares aos

vasoconstritores e previne o estresse oxidativo induzido pelo óxido nítrico (38). Normalmente, ACE2 degrada a angiotensina II para gerar angiotensina I, que tem efeitos vasodilatadores e antiproliferativos. O SARS-CoV-2 diminui a expressão de ACE2, com consequente aumento da angiotensina II (39). Parte de como o COVID-19 causa a doença é pelo bloqueio do receptor da enzima conversora de angiotensina II (ACE 2), resultando em aumento dos níveis de angiotensina II (AT II) e diminuição dos níveis de angiotensina I (AT I) (39). Ambas as mudanças levam à formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) como superóxidos, que causam disfunção das células endoteliais (40).

1.10. Fisiopatologia da COVID-19 relacionado ao envolvimento de órgãos e sistemas

Compreender o papel da ACE-2 e a patogênese da SARS abre caminho para explicar por que a SARS-CoV-2 é tão destrutiva para os pulmões. A introdução de partículas virais e seu ciclo de vida na grande área de superfície dos pulmões pode ser a razão dos casos de pneumonia, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e dano alveolar difuso. O envolvimento do parênquima causa lesão pulmonar aguda e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-8, TNF e IL-6, ativando o sistema imunológico inato e levando ao recrutamento de neutrófilos e macrófagos para o local de infecção no epitélio capilar pulmonar (33). A lesão mediada por neutrófilos do epitélio capilar leva ao extravasamento de fluidos e proteínas para os alvéolos, causando um estado de edema pulmonar. O desenvolvimento subsequente de SDRA torna-se iminente, causando um comprometimento das trocas gasosas e da complacência pulmonar (29).

A hiperinflamação sistêmica é outro culpado que desempenha um papel no agravamento progressivo da SDRA e pode desempenhar um papel na insuficiência respiratória induzida pela SARS-CoV-2. Há evidências de que o aumento precoce das citocinas pró-inflamatórias piora o prognóstico da SDRA e da pneumonia (41).

A linfocitose hemofagocítica (HLH) é uma síndrome agressiva e ameaçadora da vida caracterizada por excessiva ativação imune. As infecções são um gatilho comum e uma síndrome HLH-like tem sido descrita em

associação com o SARS CoV-2. A HLH é caracterizada por uma excessiva inflamação e destruição tissular devido à ativação imune anormal. Acredita-se que a causa do estado imune hiperinflamatório/desregulado seja a ausência da *downregulation* através dos macrófagos e linfócitos ativados. A hemofagocitose é observada quando, em adição à apresentação de antígeno e produção de citocinas, os macrófagos podem fagocitar células hospedeiras. A tempestade de citocinas caracterizada pela persistente ativação de macrófagos, células NK e linfócitos citotóxicos leva à excessiva produção de citocinas por todos esses tipos celulares o que é responsável pela falência multiorgânica e alta mortalidade dessa síndrome. As citocinas encontradas em níveis extremamente elevados no plasma de pacientes com síndrome hemofagocítica incluem: o interferon gamma, a quimiocina CXCL9, o fator de necrose tumoral alpha, as interleucinas tais como IL-6, IL-10, IL-12 e IL-18 e o receptor solúvel de IL-2 (CD25) (42).

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é uma forma de inflamação desregulada e podem ocorrer em várias condições associadas ou não à infecção. A síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS) refere-se à progressiva disfunção orgânica num paciente criticamente doente de forma que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção. Não existem critérios universalmente aceitos para a disfunção orgânica individual na MODS. Contudo, as anormalidades progressivas dos seguintes parâmetros órgão-específico comumente usados para diagnosticar MODS são também utilizadas no sistema de escore SOFA (Anexo C) como: 1. hematológico (contagem plaquetária), 2. Hepático (bilirrubina sérica), 3. renal (creatinina ou débito urinário), 4. neurológico (Escala de Coma de Glasgow - ECG) e 5. cardiovascular (hipotensão e necessidade de vasopressores) (43).

Incluiremos uma perspectiva hematológica para entender como a coagulação desempenha um papel na reação sistêmica relacionada à SARS-CoV-2. As anormalidades predominantes na coagulação em pacientes com COVID-19, sugerem um estado de hipercoagulabilidade e são consistentes com um risco aumentado de tromboembolismo venoso. Esse estado tem sido denominado tromboinflamação ou coagulopatia associada à COVID-19. A patogênese da hipercoagulabilidade é desconhecida, mas pode ser explicada pela tríade de Virchow (44). Os três maiores contribuintes para a formação do

coágulo na COVID-19 severa, são os seguintes: 1. Injúria endotelial: há evidência de invasão direta das células endoteliais pelo SARS CoV-2, potencialmente levando a injúria celular e alguns tem postulado que a injúria endotelial, inflamação microvascular, exocitose endotelial e/ou endotelite tem um papel central na patogênese da SDRA e falência orgânica na severa COVID-19 (45). A contribuição da injúria mediada pelo complemento tem sido sugerida e estudos mostram que a proteína *spike* pode ativar vias alternativas do complemento. Estudos revelam níveis mais elevados de complemento nas pessoas com doença severa e que necessitaram de ventilação mecânica (46). Outros fatores de injúria endotelial incluem cateteres intravasculares e mediadores de resposta inflamatória aguda sistêmica como citocinas e interleucinas e outros reagentes de fase aguda (44); 2. Estase: a imobilização pode causar estase do fluxo sanguíneo em todos os pacientes hospitalizados e criticamente doentes (44) e 3. Um estado de hipercoagulabilidade: um número de alterações em fatores pró trombóticos circulantes tem sido observado em pacientes com COVID-19: elevação do fator VIII e fibrinogênio, micropartículas circulantes pró trombóticas, NET (“armadilha” extracelular de neutrófilos) e hiperviscosidade (47). A NET é uma forma de cromatina condensada extrusa por neutrófilos mortos ou morrendo que pode ter um papel no estado de hipercoagulabilidade na COVID-19 (48). Portanto, é essencial perceber que a inflamação sistêmica e o sistema de coagulação em combinação podem desempenhar um papel crucial na mortalidade geral associada à SARS-COV-2 (29).

1.11. Fatores de risco

A COVID-19 pode afetar pessoas de todas as idades, mas algumas pessoas têm maior probabilidade de sofrer complicações se forem expostas ao vírus. Desde o início da epidemia, os dados chineses mostraram doenças mais graves e taxas mais altas de infecção em grupos mais idosos e naqueles com comorbidades preexistentes (49). A idade é um fator de risco independente para pessoas mais idosas sem doenças subjacentes e um risco aumentado de

doença grave. O maior risco de doença grave é entre pessoas com 80 anos ou mais (24).

Estudos indicam que um a cada cinco indivíduos em todo o mundo correm maior risco de doença grave, caso se infectem, devido a uma comorbidade subjacente e esse risco varia consideravelmente com a idade (50). A taxa de letalidade entre aqueles com comorbidades preexistentes foi de 10,5% para doenças cardiovasculares, 7,3% para diabetes, 6,3% para doenças respiratórias crônicas, 6,0% para hipertensão e 5,6% para câncer. Os homens também correm o dobro do risco em comparação com as mulheres (50).

Pessoas obesas com COVID-19 são mais propensas a ter pneumonia grave e precisar de ventilação mecânica (51). É necessário enfatizar que a obesidade é uma comorbidade frequentemente subestimada, mas é relatado que 42% dos adultos são obesos e 9% são obesos graves (52). A obesidade está associada à diminuição do volume de reserva expiratório, capacidade funcional e complacência do sistema respiratório, assim como ao aumento de citocinas inflamatórias, o que pode contribuir para o aumento da morbidade associada à obesidade em infecções por COVID-19 (53).

Um estudo relatou alta taxa de casos de fatalidades, estimada em 21,4%, em pessoas imunocomprometidas por causa de transplantes de órgãos ou quimioterapia para câncer (54). O tabagismo está associado a um alto risco de sintomas graves para COVID-19 (55).

1.12. Sinais e sintomas

É fundamental entender como os pacientes se apresentarão clinicamente para uma triagem segura e avaliação de risco, especialmente considerando que os sinais e sintomas de COVID-19 são inespecíficos. Além disso, as apresentações podem variar desde o estado do paciente assintomático até a morte (56).

Para a maioria dos pacientes, a doença é autolimitada e não requer cuidados médicos. Para controlar os sintomas, a recomendação é repouso, hidratação e o uso de medicamentos sintomáticos (53). A maioria das pessoas apresenta sintomas de doença respiratória leve a moderada. A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que “80% das infecções são leves ou

assintomáticas, 15% das infecções são graves que requerem oxigênio e 5% das infecções são críticas, exigindo ventilação mecânica”. Para pacientes com um curso clínico leve, os sintomas mais comuns são: febre, tosse seca, falta de ar/dificuldade para respirar, fadiga, dor de garganta e dores musculares (56). Os menores de 18 anos têm menos probabilidade de apresentar os sintomas característicos de febre e tosse em comparação com adultos de 18 a 64 anos (53). O CDC relata que 83–99% dos pacientes com COVID apresentam febre, 59–82% tosse, 44–70% fadiga, 40–84% anorexia, 31–40% falta de ar, 28–33% produção de expectoração e 11–35% mialgia (57). Um relatório conjunto abrangente produzido pela OMS e pela China sobre COVID-19 demonstrou que pacientes com COVID-19 comumente apresentam febre (87,9%), tosse seca (67,7%), produção de escarro (33,4%) e dispneia (18,6 %). Outros sintomas comuns são mialgia / artralgia, calafrios, dor de cabeça, dor de garganta, congestão nasal, anosmia e ageusia (58). Anosmia e ageusia são mais comumente encontrados em pacientes mais jovens com COVID-19 e não em pacientes hospitalizados. A maioria dos pacientes com perda de paladar ou olfato observou uma melhora em duas semanas (59).

1.13. Diagnóstico

Em um estudo de prevalência comentando sobre o suporte da telemedicina aos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) adotadas da 9^a a 27^a semana epidemiológica de 2020 com um aumento de 76,8% na demanda de teleconsulta por telefone durante o período avaliado comparado com o mesmo período em 2019, com 28,8% da demanda surgindo de dúvidas relacionadas à COVID-19, concluindo que a pandemia da COVID-19 demandou uma rápida resposta, com a organização de materiais sobre a doença, um novo time de cuidados de telemonitorização e atividades de teleconsulta em adição a criação de um manual para teleconsultas na Rede primária de saúde (60).

1.13.1. Tipos de testes para COVID-19

Dois tipos de testes de diagnóstico são usados para detectar COVID-19. Primeiro, a reação em cadeia da polimerase seguida por transcrição reversa (RT-

PCR), e, segundo testes sorológicos que dependem da imunoglobulina G (IgG) ou M (IgM). O RT-PCR, considerado o padrão ouro, geralmente é realizado pela coleta de um *swab* do nariz ou boca e a partir dessa amostra, uma secção específica do genoma viral faz a transcrição reversa do ácido ribonucleico viral (RNA) em ácido desoxirribonucleico (DNA) e o amplifica por meio de PCR para quantidades detectáveis do vírus. O teste requer um laboratório e pode ser realizado em plataformas automatizadas. Os resultados podem levar várias horas para serem concluídos, e o teste de RT-PCR requer kits de teste, materiais de cotonetes de nariz, reagentes químicos e profissionais de saúde treinados para realizá-los (61).

O teste RT-PCR é quase 100% preciso, mas sua precisão depende da quantidade de RNA viral presente na amostra. A carga viral com base na localização das amostras dos pacientes pode variar. Em pacientes positivos para COVID-19, os resultados do teste, determinados por RT-PCR, relatam os seguintes níveis de amostras: 93% de lavado broncoalveolar (LBA), 72% do escarro, 63% do esfregaço nasal, 32% do esfregaço faríngeo, 29% das fezes, 1% no sangue e 0% na urina (62).

O outro teste para COVID-19 também em uso são os testes sorológicos que detectam anticorpos específicos para vírus, IgM ou IgG. A presença de anticorpos, ou seja, a soro conversão, leva tempo, dependendo da gravidade da doença e do sistema imunológico do indivíduo (63). Os anticorpos são normalmente distribuídos de maneira uniforme no sangue e, portanto, há menos variação. O anticorpo específico do vírus, IgM, aumenta três dias após o início dos sintomas e começa a desaparecer à medida que o paciente se recupera. A IgG, que normalmente aumenta de 10 a 11 dias após o início dos sintomas, permanece em circulação por muito tempo após a infecção. Os testes sorológicos são úteis para determinar se um indivíduo já teve COVID-19 e não devem ser usados para diagnosticar a infecção atual devido ao ritmo lento da resposta do anticorpo ou reatividade cruzada com outras infecções, incluindo aquelas causadas por outros coronavírus humanos (64).

No nível populacional, os testes de anticorpos oferecem algumas vantagens sobre o teste RT-PCR. Os testes sorológicos são mais fáceis de administrar, exigindo uma pequena quantidade de sangue e tendem a ser menos sensíveis à deterioração durante a coleta, transporte, armazenamento e análise.

O teste de anticorpos também é importante para compreender a prevalência geral de COVID-19 em uma comunidade ou para fins de estudos em nível populacional (64). Juntos esses dois tipos de testes podem ser úteis para determinar o significado clínico de um paciente exposto à infecção por COVID-19 (65).

Os testes de antígeno para COVID-19 podem revelar se uma pessoa está atualmente infectada com SARS-CoV-2. Quase tão preciso quanto o RT-PCR (mas com muito menos sensibilidade), os testes de antígeno detectam proteínas ou glicanos, como as proteínas “S” na superfície. Os testes de antígeno são rápidos e relativamente baratos, e mais adequados à tecnologia de pronto atendimento (64).

1.13.2. Sensibilidade, especificidade e acurácia dos testes

A validade de um teste é medida em termos de sua sensibilidade e especificidade. A sensibilidade é a capacidade do teste de identificar verdadeiros positivos - teste positivo em um paciente com doença. Os níveis de sensibilidade dos testes são muito importantes porque os pacientes que estão infectados, mas diagnosticados como não tendo COVID-19, podem continuar a infectar outras pessoas e espalhar a doença. Especificidade é a capacidade do teste de identificar aqueles sem infecção, verdadeiros negativos, ou seja, teste negativo em um indivíduo saudável. No caso de indivíduos que não estão infectados, mas determinados como positivos para a doença, não há tantas preocupações em termos de transmissão, mas as pessoas podem assumir erroneamente a imunidade quando esse não for o caso. A acurácia é a proporção de previsões corretas (verdadeiros positivos e verdadeiros negativos) entre o número total de casos examinados (64).

O RT-PCR é um bom teste confirmatório, mas de acordo com os pesquisadores, resultados falso-negativos (pessoas que são positivas para COVID-19, mas com teste negativo) são comuns. Uma revisão sistemática relatou taxas de falso-negativo entre 2% e 29% (igualando a sensibilidade a 71-98%) (66).

Os testes de anticorpos estão cada vez mais disponíveis, mas tendem a ser menos precisos. Uma organização observou que o intervalo ficou entre 25% e 75% para a sensibilidade (64).

1.13.3. Interpretação dos Testes: compreendendo valores preditivos

Os valores preditivos negativos e positivos devem ser considerados nas interpretações de um teste COVID-19. Um valor preditivo negativo é a proporção de resultados negativos verdadeiros com o total de resultados negativos. Um valor preditivo positivo é a proporção de resultados positivos verdadeiros com o número total de resultados positivos. É importante entender que o valor preditivo dos testes muda juntamente com a prevalência da doença enquanto a acurácia permanece fixa (67). A sensibilidade, a especificidade e a acurácia variam entre os testes de anticorpos e sua interpretação com base em valores preditivos também deve levar em consideração a prevalência de COVID-19 em uma comunidade ou país (64).

1.14. Imunidade

A resposta imune seguindo a infecção é caracterizada por anticorpos específicos e protetores para o SARS CoV-2 e respostas mediadas por células. Evidências sugerem que algumas dessas respostas podem ser detectadas por pelo menos um ano após a infecção. Com relação à imunidade humoral, depois da infecção pelo SARS CoV-2, a maioria dos pacientes desenvolvem anticorpos séricos detectáveis ao domínio ligante-receptor da proteína viral *spike* e associado com atividade neutralizante (25). Contudo a magnitude da resposta de anticorpos pode estar associada com a severidade da doença, e pacientes com infecção leve, podem não ter uma quantidade de anticorpos neutralizantes detectáveis (68). Quando os anticorpos neutralizantes são induzidos, eles geralmente declinam em vários meses depois da infecção, embora estudos reportem atividade neutralizante detectável acima de 12 meses (69). Os anticorpos neutralizantes têm sido associados com proteção de infecção subsequente (70). No que diz respeito à imunidade mediada por células, os

estudos têm identificados respostas específicas de células T CD4 e CD8 para o SARS CoV-2, naqueles que tem se recuperado da COVID-19 e em indivíduos que receberam vacinas, o que sugere um potencial para uma resposta de células imunes T duradoura (69).

1.15. Prevenção

1.15.1. Individual

Como um vírus transportado pelo ar, o SARS-CoV-2 se espalha muito facilmente e para evitar essa disseminação é fundamental as medidas de higiene, como lavar as mãos regularmente, tossir nos cotovelos, usar máscaras faciais e manter distância física de outras pessoas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu contato próximo como estando a um metro de uma pessoa infectada com COVID-19 por mais de 15 minutos sem usar máscara (71). O CDC liberou a quarentena naqueles expostos à COVID, mas orienta usar máscara por pelo menos 10 dias e testar no quinto dia do contato (72), além medir regularmente a temperatura, monitorar os sintomas e manter uma distância segura para outros membros da família. Lavar as mãos com sabonete ou desinfetantes à base de álcool é a maneira mais eficaz de eliminar o vírus (73).

1.15.2. Comunitária

A OMS recomendou a introdução de intervenções não farmacêuticas de saúde pública para conter a infecção, retardar a disseminação e reduzir o impacto das doenças pandêmicas. Essas intervenções têm enfoque em medidas que (1) limitem a disseminação internacional do vírus (por exemplo, rastreamento de viagens e restrições); (2) reduzir a propagação dentro das populações nacionais e locais (por exemplo: teste, isolamento e tratamento de casos positivos, monitoramento e quarentena de pessoas expostas e introdução de medidas de distanciamento social); (3) reduzir o risco de infecção de uma pessoa; e (4) comunicar o risco ao público (74). As intervenções não farmacêuticas incluem e não estão limitadas ao seguinte: uso universal de máscaras em áreas públicas; manter distâncias seguras entre as pessoas em

espaços públicos; proibição de eventos públicos e grandes reuniões que geram multidões; fechamento de escolas e universidades; fechamento de negócios não essenciais; orientação para ficar em casa (74).

Um estudo brasileiro enfatizou a medida primária para conter o SARS-CoV-2 que foi o isolamento social, ao mesmo tempo em que a grande efetividade dessa medida dependia da responsabilidade social individual e em que não possuíamos testes diagnósticos o suficiente para identificar indivíduos infectados, assim os dados foram fortemente associados à subnotificação. A medida teve um severo impacto social e econômico, como em outros países e nessa revisão foi apresentada uma visão global e perspectivas científicas da evolução dos dados da COVID-19 no Brasil nos quais o clima e situações econômicas diferiam da China, países da Europa e Estados Unidos (75).

1.16. Critérios de alta do isolamento

O CDC atualizou os critérios de alta do isolamento como parte do tratamento clínico de um paciente com COVID-19. Esses critérios se aplicam a todos os casos de COVID-19, independentemente do local de isolamento ou gravidade da doença. Os critérios de alta sem a necessidade de um novo teste: 1. Casos sintomáticos leves: 1. Se os sintomas estão melhorando: cinco dias do teste (se está há 24 horas afebril) e 2. Se os sintomas não estão melhorando, continue isolado até ficar 24 horas afebril e sintomas em melhora; 2. Para casos assintomáticos: cinco dias após o teste positivo para SARS-CoV-2; 3. Casos moderados (aqueles com dispneia): isolamento de 10 dias do teste; 4. Doença severa (hospitalizados ou imunocomprometidos) isolamento de 10 dias e deve consultar um médico antes de sair do isolamento (72).

1.17. Manifestações da COVID-19 por sistemas

1.17.1. Manifestações pulmonar da COVID-19

A maioria dos pacientes com COVID-19 apresenta sintomas leves no início da doença; entretanto, a condição de alguns pacientes declina na última metade da doença ou durante a fase de recuperação. A mortalidade de muitos

pacientes é atribuída ao rápido desenvolvimento de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos como resultado de uma tempestade de citocinas (76).

1.17.1.1. Fisiopatologia

A complexidade da patogênese de uma tempestade de citocinas envolve a perda de controle regulatório da produção de citocinas pró-inflamatórias, tanto local quanto sistemicamente, causando assim respostas imunológicas excessivas com potencial dano imunológico ao corpo humano (77). Níveis séricos aumentados de IL-2R e IL-6 em pacientes com COVID-19 estão associados a um aumento da gravidade da doença. Além disso, outros estudos encontraram pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI) exibindo níveis séricos aumentados de fator estimulador de colônias de granulócitos, interferon gama induzida pela proteína 10 (IP-10), proteína-1 quimioatrativa de monócitos (MCP-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), em comparação com pacientes com COVID-19 de enfermarias gerais (78). Portanto, isso sugere que a tempestade de citocinas está positivamente correlacionada com a gravidade da doença. Uma vez que as tempestades de citocinas envolvem hiperinflamação, a imunossupressão provavelmente será benéfica (77).

1.17.1.2. Hipóxia Feliz

Entre as muitas surpresas do novo coronavírus, alguns pacientes parecem desafiar a fisiologia básica da hipóxia, e se descrevem como confortáveis, sem sinais de dispneia. Para esses pacientes, SpO₂ e SaO₂ foram relatados em níveis tão baixos quanto 62% e 69%, respectivamente. Os médicos os chamam de hipóxicos felizes (79). O mecanismo envolvido é provavelmente é que o edema e a inflamação nos pulmões dificultam a perfusão do oxigênio. Há evidências de que COVID-19 pode causar coagulação do sangue com o desenvolvimento de microtrombos, afetando todo o corpo. Com foco nos pulmões, os microtrombos podem ocluir os vasos muito distais que participam da troca gasosa. Portanto, a gravidade da COVID-19 pode ser indicada pelos

níveis de dímero-d, pois ele reflete a ativação da cascata de coagulação, falência de órgãos e tempestade de citocinas (76).

1.17.1.3. *Insuficiência Respiratória*

O SARS-CoV causa pneumonia aguda e está associado a uma alta mortalidade, pois pacientes relativamente estáveis clinicamente podem piorar repentinamente para insuficiência respiratória grave. O sintoma mais característico de pacientes com COVID-19 é dificuldade respiratória, e a maioria dos pacientes internados na UTI não consegue respirar espontaneamente. Isso é corroborado por um estudo em que mais da metade dos pacientes internados com dispneia necessitavam de cuidados intensivos, dos quais 46-65% dos pacientes pioraram em um curto período e morreram devido à insuficiência respiratória (80).

A súbita deterioração clínica 7–8 dias após o início dos sintomas sugere que a insuficiência respiratória grave na COVID-19 é conduzida por um padrão único de disfunção imunológica. Todos os pacientes com insuficiência respiratória apresentaram tempestade de citocinas ou depleção de linfócitos CD4, CD19 e células natural *killers*. Observou-se que a produção de TNF- α e IL-6 pelos monócitos circulantes é sustentada, ao contrário da sepse bacteriana ou da influenza (81). Outro estudo observou que pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória aguda apresentam hipercoagulabilidade grave (82).

1.17.1.4. *Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)*

A SDRA é a complicação mais comum da COVID-19 grave. É uma síndrome clínica caracterizada por dificuldade respiratória, hipoxemia e edema pulmonar não cardiogênico.

Todos os quatro dos seguintes critérios devem estar presentes:

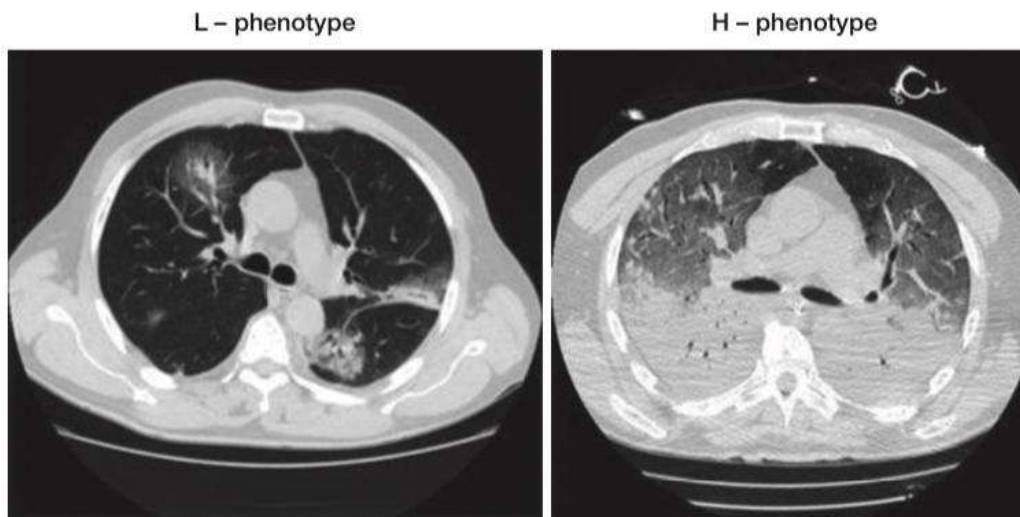
1. Início agudo da doença;
2. Radiografia de tórax mostrando infiltrado bilateral;
3. Pressão encunhada capilar pulmonar <18 mm Hg ou ausência de insuficiência cardíaca;
4. Hipoxemia refratária com $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ e $\text{PEEP} \geq 5$ (83).

1.17.1.5. Tipos de SDRA

O fenótipo "L" de SDRA normalmente tem complacência "quase" normal, distúrbio ventilação/perfusão, baixo peso pulmonar e baixa recrutabilidade, enquanto o fenótipo "H" da SDRA geralmente tem baixa complacência, alto shunt direita para a esquerda, alto peso pulmonar e alta recrutabilidade (84).

Um paciente também pode sofrer uma transição do fenótipo L para H conforme a doença avança para a forma mais grave. Essa transição pode ser determinada pelas oscilações da pressão pleural inspiratória e da pressão esofágica. Considerando que oscilações de pressão esofágica entre 5 e 10 cmH₂O são geralmente bem toleradas, uma oscilação acima de 15 cmH₂O é indicativa de risco de lesão pulmonar e justifica intubação o mais rápido possível (85).

Radiologicamente, as radiografias de tórax mostram infiltrados pulmonares difusos bilaterais e as tomografias computadorizadas mostram aspecto de vidro fosco bilateral com consolidação compatível com pneumonia viral. Embora o COVID-19 grave siga todos os critérios da SDRA, a mortalidade estava aumentando quando a pressão expiratória final positiva elevada (PEEP) foi administrada a todos os pacientes com SARS-CoV-2. Em um estudo independente, foi observada apresentação atípica de SDRA em pacientes com COVID-19, enfatizando a importância de modificar o manejo da SDRA para diminuir a mortalidade (86). As diferenças radiológicas entre os fenótipos L e H é ilustrada na Figura 6.



Adaptado de Mehdi S, Mehdi N, Chowdhury S. Pulmonary Manifestations of COVID-19 2020: 56 (76)

Figura 6 - Tomografia de tórax demonstrando diferenças entre os fenótipos L e H da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

1.17.1.6. Embolia Pulmonar e COVID-19

Sabe-se que infecções agudas causam um aumento transitório da chance de embolia pulmonar (EP) concomitante na ausência de outros fatores de risco para tromboembolismo venoso (TEV) (87). No entanto, muitos pacientes terão um longo curso de doença hospitalizada com COVID-19, introduzindo a imobilização como um fator de risco para tromboembolismo (88).

Os níveis de dímero-d são normalmente usados como um indicador bruto da chance de um paciente ter a formação de trombo. No entanto, níveis elevados de dímero-d podem ser mal interpretados devido às suas propriedades de reagente de fase aguda à luz da infecção por COVID-19, sem reconhecer uma trombose coexistente (76).

Um estudo de autópsia de alguns pacientes COVID-19-positivos revelou que em pacientes, que não foram suspeitos de ter TEV, a causa direta de morte foi de uma EP e outros experimentaram trombose venosa profunda (TVP) e isso enfatiza a necessidade de identificar e gerenciar o risco de desenvolver TEV e, assim, reduzir a mortalidade (89).

A relação entre embolia pulmonar e COVID-19 não foi extensivamente estudada; o risco e o benefício da anticoagulação profilática ou terapêutica devem ser determinados. Atualmente, a Sociedade Internacional de Trombose

e Hemostasia (ISTH) incentiva a investigação de pacientes que necessitem de internação hospitalar com nível de d-dímero, tempo de protrombina, contagem de plaquetas e nível de fibrinogênio como marcadores de prognóstico na COVID-19 (90). A ISTH aconselha o uso de heparina de baixo peso molecular profilática (HBPM) em todos os pacientes que requerem internação para COVID-19, na ausência de contraindicações. O uso de HBPM reduziria o risco de desenvolver EP, bem como a diminuição da inflamação causada por COVID-19 e outras comorbidades (90).

1.17.1.7. Prognóstico em pacientes ventilados

Os pacientes gravemente comprometidos precisarão de suporte ventilatório mecânico. Embora a distribuição de oxigênio possa ser aumentada com uma máscara não reinalante ou posição prona do paciente, medidas adicionais, embora limitadas, como ventilação não invasiva ou invasiva precisarão ser utilizadas (91).

A hipoxemia é relativamente bem tolerada em pacientes sem desenvolver exaustão ou desconforto respiratório agudo portanto, o momento ideal para ventilar os pacientes é difícil de determinar (79). No entanto, pacientes com “hipóxia feliz” representam apenas uma pequena proporção dos casos COVID-19 (76).

O cateter nasal de alto fluxo (HFNC) tem a capacidade de dispersar aerossol, mas com a adição de usar uma máscara cirúrgica sobre a cânula nasal, a distância de dispersão é significativamente reduzida (80). Esse pode ser um método possível para tratar pacientes com COVID-19 hipoxêmicos, evitando a intubação (76).

O uso de ventilação não invasiva (VNI) é discutível por ser geradora de aerossóis, aumentando assim o risco de disseminação adicional de COVID-19 entre os profissionais de saúde. Isso foi combatido, primeiro, garantindo que haja uma boa interface e que o uso de EPI (equipamentos de proteção individual) pela equipe minimizará o risco de transmissão segundo a geração de aerossol e, portanto, o risco para a equipe, foi considerado maior com a intubação (92, 93). Portanto, o uso de VNI permite que medidas invasivas sejam reservadas para pacientes mais desfavorecidos (76).

A ventilação invasiva demonstrou resultados significativamente ruins. No Reino Unido, 67% dos pacientes com COVID-19 recebendo ventilação mecânica morreram, em oposição a 22% com pneumonias virais nos três anos anteriores (94). Os primeiros estudos de Wuhan destacaram que as taxas de mortalidade aumentaram de 52-62% em pacientes de UTI para 86–97% quando os pacientes receberam ventilação mecânica invasiva (95). No entanto, os pacientes com SDRA e PaO₂/ FiO₂ <150 tiveram uma melhor taxa de sobrevida com intubação precoce, em oposição ao uso de VNI (76).

1.17.1.8. *Tratamento*

A alta carga viral e as subseqüentes elevadas respostas de citocinas e quimiocinas inflamatórias estão relacionados à alta morbidade e mortalidade. Geralmente, a dose profilática de HBPM é recomendada para pacientes hospitalizados com COVID-19 para prevenir TEV (96).

O momento da administração e a dosagem de glicocorticoides são muito importantes para o desfecho dos pacientes gravemente enfermos. A administração de glicocorticoides muito cedo inibe o início do mecanismo de defesa imunológica do corpo, aumentando assim a carga viral e, em última análise, levando ao agravamento da doença (97). A administração oportuna de glicocorticoides no estágio inicial da tempestade de citocinas inflamatórias previne efetivamente a ocorrência de SDRA e protege as funções dos órgãos dos pacientes. Mais especificamente em relação à dosagem, grandes doses de glicocorticóide podem atrasar a eliminação do coronavírus devido à imunossupressão (76).

O tocilizumabe é um antagonista da IL-6 que suprime a função do sistema imunológico (97). O tocilizumabe tem um efeito terapêutico na tempestade de citocinas induzida pela infecção e é eficaz no tratamento de pacientes graves com lesões pulmonares bilaterais extensas, que apresentam níveis elevados de IL-6. O tocilizumabe reduz a morbidade do paciente e a necessidade de ventilação mecânica, mas pode falhar na doença muito avançada (78).

O Remdesivir é um pró-fármaco análogo de nucleotídeo que inibe a atividade da RNA polimerase viral contra a SARS-CoV-2. Também inibe a infecção por vírus de forma eficiente em uma linha celular humana e

recentemente reconhecida como uma droga antiviral promissora (98). O uso do remdesivir no caso de pacientes com COVID-19 grave demonstrou uma melhora clínica em 68% dos pacientes (76).

1.17.2. Manifestações cardiovasculares da COVID-19

Existe um risco aumentado de envolvimento cardiovascular durante as infecções virais respiratórias (99). No contexto do COVID-19, tornou-se aparente que as complicações cardiovasculares são uma das principais causas de morte, particularmente em indivíduos com mais de 65 anos e com probabilidade de apresentar várias comorbidades, como diabetes, hipertensão e obesidade. Esses pacientes constituem a maioria daqueles com envolvimento cardíaco durante a infecção por coronavírus e síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (100).

1.17.2.1. *Epidemiologia*

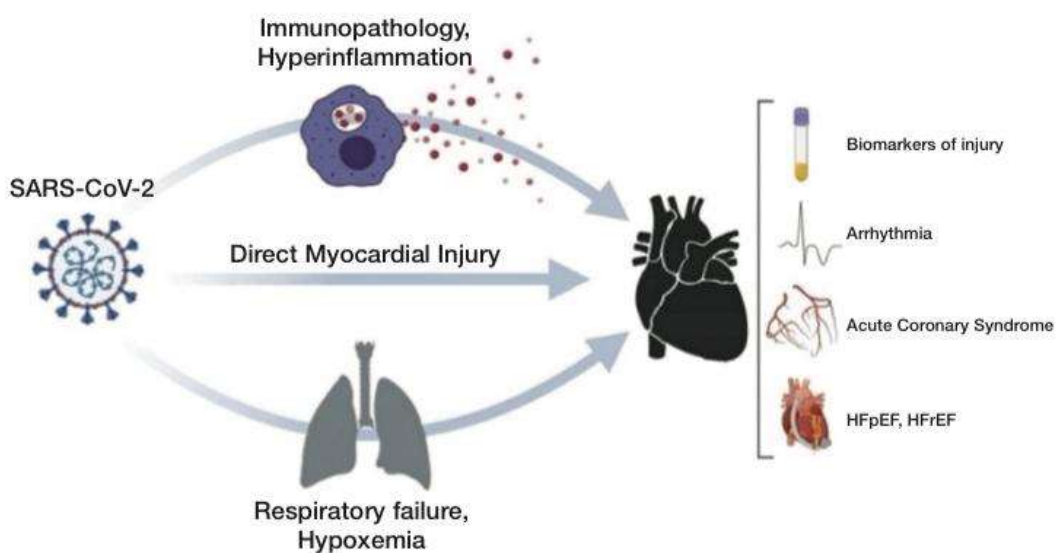
Em um estudo com pacientes criticamente enfermos com COVID-19, foi constatado que 40% dos pacientes tinham comorbidades como doença cardiovascular, doença cardíaca crônica e doença cerebrovascular. Especificamente, aqueles não sobreviventes tiveram doença cardiovascular preexistente (53% vs. 20% em sobreviventes) e doença cerebrovascular preexistente (22% vs. 0% em sobreviventes). Além disso, entre os pacientes, lesão cardíaca, indicada por níveis elevados de troponina I, foi relatada em 23% dos casos. Os não sobreviventes também apresentaram maiores taxas de insuficiência cardíaca e lesão cardíaca aguda, quando comparados aos sobreviventes de COVID-19 (101). Depois de levar todas essas estatísticas em consideração, é aparente que o sistema cardiovascular é significativamente afetado durante a infecção por SARS-CoV-2, e é claro que ter condições cardiovasculares preexistentes coloca os indivíduos em um risco significativo de maus resultados no contexto da COVID-19 (102).

Outro estudo encontrou resultados semelhantes, em que a doença cardiovascular foi mais prevalente em pacientes que morreram devido a COVID-19 do que os pacientes que sobreviveram. Além disso, os pacientes que

morreram tinham níveis mais elevados de troponina, mioglobina, proteína C reativa, ferritina sérica e interleucina-6. Esses achados são sugestivos de uma alta carga inflamatória em pacientes com COVID-19 e um possível aumento de eventos cardíacos relacionados à miocardite (103).

1.17.2.2. Fisiopatologia

Embora o mecanismo de lesão cardíaca não esteja bem estabelecido, existem alguns fatores que podem estar contribuindo para tal lesão. Primeiro, é provável um aumento na demanda cardíaca devido à insuficiência respiratória e hipoxemia; segundo, é possível uma lesão cardíaca direta pelo SARS-CoV-2; terceiro, poderia haver um dano cardíaco indireto da resposta inflamatória sistêmica provocada durante a infecção por SARS-CoV-2; e por último, o estresse da COVID-19 pode desestabilizar quaisquer patologias cardiovasculares preexistentes (104). Todas as quatro modalidades possíveis de lesão cardíaca podem resultar em arritmias, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio (102) (Figura 7).



Adaptado de Quadri A, Gabbani S, Raza S, Baratean U. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 2020: 64 (102)

Figura 7 - Efeitos Cardíacos da COVID-19.

1.17.2.3. *Miocardite/ Pericardite devido ao SARS CoV-2*

As infecções virais são comumente causadoras de miocardite e pericardite. Em alguns casos, isso pode ser devido a vírus que exibem mimetismo molecular, um fenômeno em que os antígenos virais compartilham características com antígenos de miócitos e/ou células pericárdicas (105). É possível que o SARS-CoV-2 exiba mimetismo molecular, pois foram encontrados infiltrados inflamatórios compostos por macrófagos e células T/CD4 associados a regiões de necrose de cardiomiócitos (106) e não há dados que sugiram a presença de SARS-CoV-2 no próprio tecido miocárdico (102).

A apresentação clínica da miopericardite na COVID-19 pode ser semelhante à do infarto do miocárdio, principalmente desconforto torácico e fadiga. Em termos de testes diagnósticos, a elevação de ST no eletrocardiograma (ECG) é um achado importante, bem como níveis aumentados de troponina T indicativos de dano miocárdico. Ambos os achados também são observados no infarto do miocárdio. Portanto, é evidente que a inflamação do coração pode ocorrer mesmo em casos aparentemente menos graves de COVID-19 (107).

1.17.2.4. *Insuficiência Cardíaca devido ao SARS-CoV-2*

Especificamente, a insuficiência cardíaca pode ocorrer no contexto de miocardite induzida por SARS-CoV-2. No entanto, não está claro se a miocardite induzida por SARS-CoV-2 resulta mais comumente em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Porém, como a maioria dos pacientes com miocardite linfocítica não complicada apresenta função cardíaca normal e isso pode indicar que a ICFEP é mais comum (108).

A insuficiência cardíaca também pode ocorrer no cenário de arritmia, o que tem sido relatado com frequência em casos de COVID-19 (109). Vale ressaltar que, embora a arritmia possa causar insuficiência cardíaca, também pode ser resultado de insuficiência cardíaca. Essa distinção é importante ao considerar as opções de tratamento para o paciente (102).

1.17.2.5. Cardiomiopatia de estresse devido ao SARS-CoV-2

A cardiomiopatia de estresse afeta principalmente mulheres e foi constatado que a infecção viral desencadeia cardiomiopatia de estresse em alguns casos (110). Em COVID-19 a alta carga inflamatória é um gatilho plausível para essa condição cardíaca. Pacientes com cardiomiopatia de estresse apresentam anormalidades na movimentação da parede cardíaca que são aparentes durante a ecocardiografia e é importante diferenciar a cardiomiopatia de estresse do infarto do miocárdio, especialmente porque os resultados do eletrocardiograma (ECG) para ambas as condições podem ser muito semelhantes. O tratamento para cardiomiopatia de estresse é conservador, e muitos pacientes, incluindo um dos pacientes COVID-19 com esta condição, recuperam a função do ventrículo esquerdo sem procedimentos coronários invasivos. Um monitoramento cuidadoso é essencial, uma vez que pode ocorrer um declínio da função do ventrículo esquerdo com insuficiência cardíaca (111).

1.17.2.6. *Manifestações vasculares da COVID-19*

Os mecanismos de dano ao sistema cardiovascular são semelhantes aos que provavelmente afetam o sistema cardíaco. Uma possibilidade é que o dano causado pelo vírus nos pulmões pode resultar em hipóxia dos vasos sanguíneos e lesão vascular resultante, outra possibilidade é que uma vez que a COVID-19 afeta muitos órgãos e sistemas diferentes, ele promove um estado inflamatório e a vasculatura pode ser danificada como consequência direta desse estado (112). Outra possibilidade é que muitos ACE2 nos sistemas vasculares estão sujeitos a um risco aumentado de infecção pelo SARS-CoV-2 (113). Os danos à vasculatura causados por qualquer um desses três mecanismos podem levar à ativação anormal da cascata de coagulação. Muitos pacientes COVID-19 tem um nível de d-dímero elevado, indicativo de formação de coágulo aumentada (109). Esses pacientes têm uma probabilidade aumentada de morte durante a infecção. Além disso, é notável que os indivíduos com doenças preexistentes que afetam significativamente vasos sanguíneos, como hipertensão e diabetes,

tendem a ter um risco maior de infecção por SARS-CoV-2 e apresentam pior resultados durante a infecção (112).

Um estudo de coorte da Universidade de Amsterdã foi conduzido com pacientes COVID hospitalizados e a incidência cumulativa de TEV em 21 dias foi de 42% e maior na UTI (59%) em comparação com as enfermarias (9,2%) (114).

É importante ter em mente as complicações cardiovasculares são possíveis mesmo após a recuperação da doença aguda. Uma vez que a fase aguda da doença tenha sido resolvida, as complicações de longo prazo podem surgir nas fases de convalescença e crônica da doença, muito depois que a fase viral e de depuração foi alcançada. Embora a COVID-19 seja uma pandemia, as sequelas de longo prazo são desconhecidas, mas podemos aprender com a experiência do SARS-CoV, sobre o qual em um estudo com indivíduos que se recuperaram da infecção por SARS-CoV, 68% tinham hiperlipidemia e 44% tinham anormalidades cardiovasculares (115). Como o SARS-CoV-2 é semelhante ao SARS-CoV, é possível que cause efeitos cardiovasculares semelhantes a longo prazo (102).

1.17.3. Manifestações do Sistema Nervoso da COVID-19

Vários casos relatados demonstraram que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ter manifestações neurológicas que variam de sintomas leves a graves e podem envolver o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico sistema (SNP). Entre as manifestações neurológicas mais comuns da SARS-CoV-2 está a perda do paladar e/ou olfato tipicamente no terceiro dia (116). É importante saber que os pacientes podem apresentar sintomas neurológicos como o primeiro ou único sinal da infecção por SARS-CoV-2 (117).

1.17.3.1. Infecção do sistema nervoso pelo SARS-CoV-2

O receptor ACE2 foi identificado como o receptor primário envolvido com o vírus SARS-CoV-2. Como esse receptor é expresso em todo o sistema nervoso, eles podem ser considerados capazes de serem infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (118).

As autópsias de pacientes COVID-19-positivos demonstraram que o tecido cerebral estava hiperemiado e edematoso, e com neurônios degenerados (118). Também é provável que o SARS-CoV-2 infecte o SNC por disseminação do vírus através do bulbo olfatório e placa cribriforme ou devido à disseminação hematogênica do vírus da circulação sistêmica para a cerebral (119). Autópsias de pacientes infectados com SARS-CoV detectaram a presença do RNA do SARS-CoV no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido cerebral (118). Estudos anteriores mostraram que os pacientes infectados com SARS-CoV desenvolveram rabdomiólise, miopatia e convulsões (120).

O primeiro estudo neurológico relatado em Wuhan, China, teve sua doença categorizada de acordo com essas diretrizes, 41,1% dos pacientes tiveram “infecção grave” e 58,9% dos pacientes tiveram “infecção não grave”. Os sintomas neurológicos foram classificados em três categorias: 1. SNC: dor de cabeça, tontura, alteração do nível de consciência; 2. SNP: dor nos nervos e perda dos sentidos do olfato, paladar e/ ou visão e 3. Doença cerebrovascular: convulsão, acidente vascular cerebral e ataxia. Do total de pacientes, 36,4% apresentaram manifestações neurológicas. Os pacientes com infecção grave possuíam maior probabilidade de serem mais velhos, hipertensos, apresentar menos sintomas típicos de COVID-19 (tosse, febre) e desenvolver manifestações neurológicas em comparação àqueles com infecção não grave e esses sintomas neurológicos se manifestaram principalmente no período inicial da doença (118).

1.17.3.1.1. Sistema Nervoso Central

1.17.3.1.1.1. Doença Cerebrovascular

Houve relatos de acidentes vasculares cerebrais em pacientes com teste positivo para COVID-19 e, particularmente, em pacientes mais jovens, pacientes com menos de 50 anos de idade, quando os pacientes que mais comumente sofrem acidentes vasculares cerebrais tem mais de 74 anos (121).

Alguns pacientes apresentam acidente vascular cerebral como o primeiro sintoma de COVID-19 e esses acidentes vasculares cerebrais também estão aparecendo em pacientes positivos para COVID-19 sem problemas cardíacos

conhecidos ou sem outras doenças subjacentes, como hipertensão ou diabetes (122).

Em um estudo com pacientes COVID-19 que sofreram um acidente vascular cerebral isquêmico, 80% tinham condições preexistentes, como diabetes ou hipertensão, mas nenhum tinha doença cerebrovascular, doença coronariana ou fibrilação atrial prévia. Os pacientes apresentaram valores laboratoriais aumentados de d-dímero. Os pacientes que tiveram êmbolos em algum ramo, pequenos vasos ou oclusão de grandes vasos foram associados a cardioembolismo ou estado de hipercoagulabilidade (123).

1.17.3.1.1.2. Encefalite aguda e Meningite

Como não houve muitos casos de SARS-CoV-2 relacionados à meningite e/ou encefalite ou encefalopatia necrosante aguda, mais estudos precisam ser feitos a fim de comprovar essa relação (117).

1.17.3.1.1.3. Cefaleia

Pacientes que são positivos para COVID-19 apresentam cefaleia como um sintoma do vírus. Portanto, as dores de cabeça podem ser resultado da doença sistêmica, e não de uma invasão direta do SNC pelo vírus, e isso é especialmente provável em pacientes que não apresentam outros sintomas neurológicos (119).

1.17.3.1.2. Sistema Nervoso Periférico

Algumas manifestações do sistema nervoso periférico incluem sensação de paladar, olfato e visão prejudicadas e polineuropatia. Há relatos de que outros coronavírus, como SARS-CoV e MERS, tiveram manifestações periféricas, como fraqueza e diminuição dos reflexos tendinosos profundos (119). De acordo com o estudo de Wuhan, não houve diferenças significativas entre aqueles pacientes com sintomas periféricos e infecção grave e aqueles sem manifestações de infecção grave (118). Foram relatados casos de síndrome de Guillain-Barré em pacientes com COVID-19. As manifestações neurológicas ocorreram 5-10 dias

após o início dos sintomas de COVID ou antes do diagnóstico de COVID-19. Vários desses pacientes também desenvolveram manifestações sistêmicas, como febre, tosse, opacidades pulmonares em vidro fosco em um ou ambos os pulmões, antes ou depois de desenvolver manifestações neurológicas (124).

1.17.4. Manifestações musculoesqueléticas da COVID-19

Os sintomas do músculo esquelético incluem rabdomiólise e miopatia. De acordo com os valores laboratoriais do estudo os pacientes que tiveram lesão do músculo esquelético apresentaram níveis significativamente mais elevados de creatinoquinase (CK) em comparação com aqueles que não tiveram lesão do músculo esquelético, independentemente da gravidade da doença. Os valores laboratoriais dos pacientes com lesão do músculo esquelético mostraram uma evidência de aumento da resposta inflamatória caracterizadas por contagens aumentadas de neutrófilos, contagens reduzidas de linfócitos e maiores níveis de proteína C reativa, além de possível disfunção da coagulação por meio dos níveis aumentados de d-dímero, e evidenciaram parâmetros de dano a múltiplos órgãos como: fígado (aumento da lactato desidrogenase - DHL, aspartato aminotransferase – AST e alanina aminotransferase – ALT) e rim (níveis elevados de ureia e creatinina) (118).

1.17.5. Manifestações gastrintestinais da COVID-19

Pacientes infectados com SARS-CoV-2 frequentemente desenvolvem ou apresentam sintomas gastrointestinais, como anorexia, diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal (125, 126, 127). Há um número pequeno, mas mensurável de casos que se apresentam como pancreatite aguda (128). Embora os sintomas respiratórios sejam o principal sintoma de apresentação de COVID-19, muitos pacientes apresentam sintomas gastrointestinais concomitantes e alguns pacientes desenvolvem sintomas gastrointestinais na ausência de sintomas respiratórios. Em um estudo com pacientes com COVID leve, 23% tinham apenas sintomas digestivos e 33% tinham uma mistura de sintomas digestivos e respiratórios (129). Pacientes com COVID-19 frequentemente

apresentam enzimas hepáticas anormais que podem ou não estar presentes na apresentação inicial (130).

1.17.5.1. Doenças hepáticas

Muitos pacientes com COVID-19 apresentam anormalidades das enzimas hepáticas ou as desenvolvem durante o curso da doença. Uma meta-análise mostrou níveis séricos de transaminases (aspartato aminotransferase - AST ou alanina aminotransferase - ALT) - acima do limite superior do normal em cerca de 15% dos pacientes e bilirrubina elevada em 17% (131). Um estudo chinês mostrou que havia mais de 30% de pacientes com AST > 40 U/L com doença grave em comparação com aqueles com doença não grave (132). Outro estudo americano mostrou uma associação entre a infecção por COVID-19 e uma elevação nas enzimas hepáticas basais, pico de enzimas hepáticas e gravidade da doença (133). É importante notar que existem vários fatores de confusão, como medicamentos usados para tratar a infecção, que também foram associados a níveis elevados de enzimas hepáticas (130).

O mecanismo de ação da lesão hepática não é claro, mas provavelmente é secundário à infecção viral, reação inflamatória ou tóxica mediada por medicamentos. Geralmente é transitório, mas há relatos de casos de COVID apresentando-se como lesão hepática aguda (134). Na autópsia, a patologia hepática revelou esteatose microvesicular moderada e atividade lobular e portal leve (135).

Uma coorte internacional de pacientes com COVID-19 e com doença hepática crônica, incluiu 88% dos pacientes hospitalizados, mas relata 18–29% de probabilidade de doença grave que requer internação em terapia intensiva. Pacientes com cirrose tiveram os piores desfechos com 32% de chance de morte (136).

1.17.6. Manifestações renais da COVID-19

1.17.6.1. Epidemiologia

Há evidências crescentes de que a COVID-19 pode se manifestar como injúria renal aguda - IRA (137). Está claro que há uma tendência de lesão renal além do nível basal esperado em populações semelhantes. Um estudo em pacientes com COVID-19 em Wuhan, China, relatou que muitos pacientes apresentavam sinais de disfunção renal na admissão mais da metade tinha proteinúria, metade tinha hematúria e alguns tinham níveis aumentados de ureia e creatinina (138). O estudo multinacional *Acute Kidney Injury-Epidemiologic Prospective Investigation* (AKI-EPI) estimou o nível basal de incidência de IRA em todas as admissões em UTI são 57,3%, enquanto 13,5% de todas as admissões em UTI desenvolvem injúria renal aguda (IRA) grave, necessitando de terapia renal substitutiva (TRS) (36). Este último número é conhecido por ser maior nos casos de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A *American Society of Nephrology* estima a partir de muitos estudos preliminares que a incidência de IRA em internações por COVID-19 é provavelmente semelhante à linha de base, mas a porcentagem de casos de UTI de COVID-19 com IRA grave exigindo TRS está aumentando a uma taxa de 30% (37)

A pesquisa atual sugere que os pacientes com COVID-19 frequentemente evoluem com lesão renal muito mais grave. Isso é importante porque a insuficiência renal aguda (IRA) pode aumentar o risco de mortalidade já elevado nesses pacientes. Uma análise de regressão de Cox univariada mostrou que proteinúria, hematúria e níveis aumentados de ureia, creatinina sérica e ácido úrico foram todos significativamente associados à morte em pacientes com COVID-19, assim como pacientes com COVID-19 que desenvolveram IRA tiveram um risco de mortalidade aumentado em comparação com aqueles sem IRA (138).

Dada a propensão do COVID-19 de causar danos aos rins, o SARS CoV-2 representa um perigo ainda maior para os pacientes que já carregam um diagnóstico de insuficiência renal crônica (IRC). Uma pré-impressão de meta-análise recente relatou que os pacientes com IRC têm um risco seis vezes maior

de desenvolver infecção grave por COVID-19 em relação à população em geral. (139).

1.17.6.2. *Fisiopatologia*

Houve várias etiologias sugeridas de IRA devido à COVID-19. Essas etiologias provavelmente funcionam em conjunto para atacar o rim de vários ângulos (37):

1. Equilíbrio hídrico: diurese agressiva geralmente é necessária no tratamento de pacientes com COVID-19. Isso pode levar à hipovolemia, e redução da taxa de filtração glomerular (TFG). Devem ser feitos esforços para manter o paciente em euvolemia com eletrólitos normais para melhor proteção renal (37);

2. Efeitos colaterais da SDRA: O pulmão é um dos principais locais de interesse do vírus devido à abundância de receptores ACE2 nos pneumócitos. O processo inflamatório no pulmão resulta em um aumento da atividade das citocinas em todo o corpo. Além disso, isso pode levar a aumentos na ativação da via neuro-hormonal no sistema nervoso simpático e no sistema renina-angiotensina-aldosterona, enquanto causa diminuições nos níveis de peptídeo natriurético atrial (PNA) e peptídeo natriurético cerebral (PNC). Juntos, esses efeitos são prejudiciais sobre a TFG e causam danos inflamatórios aos vasos renais e ao parênquima. É importante monitorar marcadores inflamatórios para garantir a detecção precoce de anormalidades e resposta rápida (37);

3. Hemodinâmica: O uso de pressão expiratória final positiva elevada (PEEP) em pacientes em ventiladores pode aumentar a pressão intratorácica e isso pode reduzir o retorno venoso. Com menos volume disponível o sangue venoso se acumula e causa congestionamento em vários órgãos, incluindo o rim. Além disso, o menor retorno venoso ao coração levará à diminuição da pré carga e do débito cardíaco, reduzindo assim a pressão nas artérias renais. Essas duas funções hemodinâmicas juntas causam uma diminuição na pressão de filtração glomerular renal e podem reduzir a TFG. Portanto, é importante estimar ou calcular a pressão venosa central (PVC), a pressão arterial média (PAM), o débito cardíaco e a pressão de perfusão renal. Sem a pressão adequada nos vasos renais, os rins não serão capazes de manter a TFG necessária. Além

disso, os pacientes em ventiladores devem ser monitorados quanto à PEEP, volume corrente e pico de pressão inspiratória adequados, para garantir o equilíbrio mais seguro de ventilação e hemodinâmica (37);

4. Hipoxemia e hipercapnia: A incapacidade de oxigenar adequadamente o sangue e eliminar o dióxido de carbono nos pulmões pode levar a anormalidades químicas e ácido-básicas, que são prejudiciais aos sistemas reguladores renais. A hipoxemia por si só pode reduzir o fluxo sanguíneo renal. A retenção de dióxido de carbono acidifica o sangue, forçando o rim a trabalhar mais para reabsorver o bicarbonato e manter o pH fisiológico. Isso, por sua vez, aumenta a demanda de oxigênio nos rins. Assim, o rim torna-se particularmente suscetível a danos por hipóxia. Além disso, sabe-se que a hipercapnia causa uma diminuição no sistema autorregulatório renal que mantém a TFG e protege o rim de danos por pressão hidrostática. É importante monitorar a saturação de oxigênio, por isso é fundamental a avaliação de parâmetros como os gases do sangue arterial e o pH arterial para avaliar o estado acidobásico e função de troca do paciente (37);

5. Rabdomiólise: Embora incomum, houve relatos de casos e alguns estudos que relataram aumentos nos níveis de mioglobina e creatinoquinase no sangue de pacientes com COVID-19 e na suspeita esses níveis devem ser monitorados (37);

6. Infecção viral direta: foi sugerido que o vírus pode infectar diretamente o parênquima renal. Isso pode ser devido à expressão renal da ACE2, que atua como um co-receptor para a entrada do SARS-CoV-2 na célula (37).

Como foi explicado, existem múltiplas etiologias possíveis para dano renal e IRA devido à infecção por COVID-19. Há evidências que apoiam cada uma dessas etiologias, então é provável que funcionem em conjunto para desencadear um ataque multifacetado ao rim. Felizmente, alguns desses parâmetros podem ser medidos de forma não invasiva, enquanto muitos dos testes invasivos podem fornecer um valor expandido devido à sua importância para outros sistemas orgânicos além do rim (37).

1.17.6.3. *Monitorização dos pacientes para insuficiência renal aguda*

Reconhecer injúria renal aguda na COVID-19 não é diferente de reconhecê-la em outras situações; a *American Society of Nephrology* recomenda o uso das bem conhecidas Diretrizes *Kidney Disease Improving Global* (KDIGO). Isso envolve o monitoramento consistente de parâmetros como ureia, creatinina e diurese. Além desses parâmetros diretos, também é importante monitorar vários valores que podem indicar uma IRA iminente (140).

1.17.7. Manifestações endócrinas da COVID-19

O diabetes é uma doença multiorgânica e leva a resultados piores em muitas outras doenças quando é uma condição comórbida. Surtos virais anteriores mostraram que o diabetes é um fator de risco muito importante a ser considerado. O diabetes foi associado a resultados ruins durante o surto de síndrome respiratória aguda grave de coronavírus (SARS-CoV) no início de 2003 e o surto de H1N1 em 2009, e foi associado a infecções mais graves e uma taxa de mortalidade mais alta durante o surto da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012 (141).

Atualmente, o diabetes é a terceira comorbidade mais comum em pacientes com COVID-19 (142), está associada a doenças mais graves (132) e aumenta o risco dos pacientes de admissão na UTI (143). Mais notáveis, entretanto, são o diabetes e a obesidade, ambos independentemente associados a um maior risco de morte em pacientes com COVID-19 (144).

1.17.7.1. *Mecanismos de aumento da gravidade da COVID-19 em pacientes diabéticos.*

Em geral, os pacientes diabéticos são mais suscetíveis à infecção devido a respostas imunes disfuncionais, como diminuição da quimiotaxia de neutrófilos e da fagocitose pelas células imunes inatas. A função das células imunológicas, como apoptose, também é inibida por hiperglicemia observada em pacientes diabéticos. Pacientes diabéticos tem proporções diminuídas de células T

reguladoras CD4, CD8 e anti-inflamatórias, e tem uma proporção maior de células imunes pró-inflamatórias (por exemplo, células Th17) (145). Essa alteração da paisagem imunológica pode permitir que cascatas inflamatórias não sejam controladas em pacientes diabéticos (ANGELIDI ET AL, 2020). Com relação ao SARS-CoV-2 especificamente, teoriza-se que o diabetes aumenta o risco de infecção devido à regulação positiva do ACE2, que o vírus usa para infectar as células (146).

Os efeitos do diabetes no ACE2 são duplos. Embora tenha demonstrado que a hiperglicemia aguda regula positivamente a ACE2, há evidências de que a hiperglicemia crônica regula negativamente a expressão da ACE2. Este efeito da regulação negativa de ACE2 pode, no entanto, aumentar o dano inflamatório causado por COVID-19, uma vez que ACE2 é protetor contra a inflamação (147). Pacientes diabéticos também têm níveis aumentados de plasmina e plasminogênio e esses clivam os locais de furina nas proteínas “S” do SARS-CoV-2, o que aumenta a infectividade ao permitir uma entrada, fusão, duplicação e liberação mais fáceis de partículas virais nas células respiratórias. Níveis elevados de plasmina/plasminogênio e furina são comuns no paciente diabético e com COVID-19 e podem ser um fator independente para a estratificação de risco. Outra maneira pela qual o diabetes exacerba os sintomas da COVID-19 são seus efeitos no sistema respiratório. O diabetes pode causar alteração da permeabilidade capilar pulmonar e pequeno colapso das vias aéreas. Além disso, o SARS-CoV-2 pode diminuir a capacidade de transporte de oxigênio da hemoglobina, que é exacerbada na hemoglobina glicada em pacientes diabéticos (145).

O diabetes não apenas exacerba os sintomas do COVID-19, mas a COVID-19 também exacerba os sintomas do diabetes. Um estudo com pacientes em Wuhan, China, mostrou que 6,4% apresentaram cetose, e esses pacientes tiveram resultados piores e permanências hospitalares mais longas. Em uma proporção menor de pacientes, essa cetose precipitou-se em cetoacidose diabética (CAD), que é uma complicação grave do diabetes (148). O estudo de caso em Cingapura também mostrou CAD precipitada por COVID-19. O mecanismo da CAD induzida por COVID-19 não é claro; no entanto, é postulado que o dano direto às células beta pancreáticas devido à infecção causa uma deficiência aguda de insulina que pode precipitar CAD (149).

1.17.7.2. *Manuseio do diabetes em pacientes com COVID-19*

O controle da glicemia é de extrema importância em pacientes com COVID-19. Dados de um estudo italiano mostram que pacientes diabéticos com hiperglicemia tem maior risco de desenvolver COVID-19 grave e tem níveis persistentemente mais elevados de inflamação (medidos por IL-6 e d-dímero) do que pacientes diabéticos normoglicêmicos. Dados de um estudo retrospectivo na província de Hubei, China, mostram que a manutenção da glicemia normal em pacientes com diabetes tipo 2 preexistente está associada à redução significativa na morbidade e mortalidade (150).

Deve-se observar que, atualmente, não houve mudanças nas diretrizes para o manejo do diabetes em pacientes com COVID-19. Além disso, não há evidência de resultados ruins no tratamento de pacientes diabéticos com qualquer um dos medicamentos mencionados (151). No ambiente hospitalar, a infusão de insulina pode ser o melhor método para atingir as metas glicêmicas e melhorar os resultados devido à sua segurança e confiabilidade (152).

1.17.8. *Manifestações dermatológicas da COVID-19*

Existem algumas manifestações dermatológicas significativas de COVID-19. Algumas das manifestações que foram relatadas são lesões por “frieiras”, erupções eritematosas, lesões cutâneas devido ao estado hipercoagulável de COVID-19, erupções semelhantes ao livedo reticular, erupções exantemáticas por drogas ou erupções maculopapulares, erupções papuloescamosas digitalizadas e petéquias (153).

Houve uma série de casos em que pacientes com suspeita de COVID-19 apresentaram lesões avermelhadas e papulosas semelhante a “frieiras”. Essas lesões foram observadas em todas as faixas etárias, mas principalmente em crianças e adultos jovens, e após uma semana essas lesões tornaram-se mais purpúricas e atenuadas. Elas eventualmente desapareceram sem intervenção. Essas lesões foram descobertas principalmente nos dedos dos pés, plantas dos pés, dedos, extremidades e/ou calcanhar, e são comumente referidas como “dedos dos pés COVID”. Essas lesões podem ser uma manifestação tardia da

COVID-19 e elas também podem ajudar a diagnosticar pacientes com COVID-19 que são assintomáticos (154) (Figura 8).

Em um estudo italiano com COVID-19, 20,4% dos pacientes tiveram envolvimento da pele (exantema) durante a infecção viral. As erupções foram localizadas principalmente nos troncos dos pacientes, e havia pouco ou nenhum prurido associado às lesões e estiveram presentes apenas por alguns dias antes de resolverem espontaneamente (155).

Foram relatados alguns casos de erupção cutânea semelhante a livedo reticular, cujas lesões são descritas como rendadas e roxas, sem prurido, que se resolveram em 24 horas na maioria dos pacientes (156). O livedo reticular normalmente ocorre devido à interrupção do fluxo sanguíneo que leva ao acúmulo de sangue desoxigenado no plexo venoso cutâneo (157). Se tal erupção cutânea semelhante a livedo reticular estiver ocorrendo em pacientes com COVID-19, é importante que tenham cuidado com outros possíveis sintomas de hipercoagulabilidade (153).

Outra possível manifestação viral de COVID-19 é erupção exantemática por droga ou erupção morbiliforme por droga. Essa reação imune é caracterizada por máculas e/ou pápulas eritematosas que geralmente são vistas em pacientes com infecções bacterianas e virais, cerca de 5 dias a 3 semanas após a administração de certos medicamentos, como antivirais, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios e antibióticos (158).

Especula-se que poderia haver uma associação direta entre erupções morbiliformes e infecção por COVID-19. Em dados italianos, coletados após avaliação das lesões de pele em pacientes com COVID-19, cerca de um quinto dos pacientes desenvolveram erupções maculopapulares e não houve correlação entre a gravidade da infecção por COVID-19 e os achados cutâneos (158).



Adaptado de Jaffer S, Slack A. Dermatological manifestations of COVID-19 2020: 137 (153)

Figura 8 - Lesões cutâneas nos dedos e calcanhares.

1.17.9. Manifestações oftalmológicas da COVID-19

1.17.9.1. Conjuntivite

A única manifestação oftálmica do vírus SARS-CoV-2 é a conjuntivite, que pode se apresentar como o primeiro ou único sinal de infecção por SARS-CoV-2. Todos os relatos de conjuntivite associada a SARS-CoV-2 foram "conjuntivite folicular bilateral, leve, sem envolvimento da córnea", com algumas exceções (159). A proporção estimada daqueles com sintomas oculares, alguns consistentes com conjuntivite, varia amplamente, de <1% para mais de 30%, sugerindo que a conjuntivite pode ser uma característica da doença e potencialmente um sinal diagnóstico útil (160).

1.18. Imagem radiológica do tórax na COVID-19

As primeiras duas décadas do século XXI foram marcadas pelo surgimento de três novas doenças virais por coronavírus com um conjunto único de manifestações clínicas e radiológicas sistêmicas: síndrome respiratória aguda grave (SARS), síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e Doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Estudos comparando SARS, MERS e COVID-19 encontraram semelhanças significativas com algumas diferenças. Na

apresentação inicial aos hospitais, todas as três doenças apresentam resultados anormais na radiografia de tórax do pulmão em pelo menos 69%-85% dos pacientes. Os achados radiográficos e tomográficos comuns incluem opacificação em vidro fosco mal definida ou consolidação com uma tendência da doença a ser periférica e basilar. As semelhanças também incluem uma progressão da doença em direção à consolidação do espaço aéreo e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Diferenças notáveis entre SARS, MERS e COVID-19 incluem a maior probabilidade de envolvimento pulmonar bilateral e multifocal mais cedo com MERS e COVID-19 em comparação com SARS (161).

1.18.1. Raio-X de tórax

As radiografias de tórax podem não mostrar nenhuma anormalidade com infecção leve ou precoce pelo SARS-CoV-2. Com a progressão da infecção pulmonar, desenvolvem-se opacidades intersticiais vagas, frequentemente com aparência de vidro fosco. Estes tendem a ser de predominância bilateral, periférica e basilar. A consolidação do espaço aéreo também pode se desenvolver e se apresentar como áreas mais densas de opacidade. A presença de derrame pleural significativo é incomum (162).

Um estudo chinês avaliou as radiografias de pacientes COVID-19 internados e mostrou que a radiografia de tórax basal foi positiva em 69% dos pacientes, além disso, o estudo demonstrou que a pior opacidade intersticial na radiografia torácica ocorreu 10-12 dias após o início dos sintomas respiratórios (163).

Em um estudo americano correlacionou os achados radiográficos iniciais com hospitalização e intubação. Eles dividiram os pulmões em seis zonas: uma zona inferior, uma zona média e uma zona superior de cada lado. Cada zona pulmonar recebeu uma pontuação conforme opacidade do espaço aéreo presente (igual a 1) ou ausente (igual a 0), com pontuação máxima possível de seis. Eles descobriram que uma pontuação de gravidade da radiografia de tórax maior ou igual a 2 era associado à admissão hospitalar e que, entre esses pacientes, um escore de gravidade da radiografia de tórax maior ou igual a 3 foi um preditor independente de intubação (164).

1.18.2. Tomografia Computadorizada de tórax

Na tomografia computadorizada (TC), a pneumonia pela COVID-19 precoce se apresenta caracteristicamente como opacidade em vidro fosco intersticial, mais frequentemente arredondada com predominância bilateral, periférica e basilar (Figura 9). Um padrão de pavimentação em mosaico também foi descrito, que aparece como septos interlobulares espessados e linhas intralobulares sobrepostas em um fundo de opacidade de vidro fosco (165) (Figura 10). Com a progressão da doença pulmonar, consolidações do espaço aéreo podem se desenvolver. Os achados de imagem não típicos de pneumonia por COVID-19 incluem consolidação lobar ou segmentar isolada, numerosos nódulos pequenos, cavitação do parênquima pulmonar, derrame pleural significativo e linfadenopatia mediastinal proeminente (162).

No início do curso da doença, a TC de tórax pode ser normal. Um estudo retrospectivo avaliou pacientes sintomáticos infectados com SARS-CoV-2 e os achados comuns de TC em relação ao tempo entre o início dos sintomas e hora da TC inicial. A fase inicial foi definida como uma TC realizada nos primeiros 2 dias do início dos sintomas, a fase intermediária foi definida como uma TC realizada entre 3 e 5 dias do início dos sintomas e a fase tardia foi definida como uma TC realizada entre 6 e 12 dias após o início dos sintomas. A doença pulmonar bilateral foi demonstrada em 28% dos pacientes com imagens durante a fase inicial da doença, 76% dos pacientes com imagens durante a fase intermediária da doença e 88% dos pacientes com imagens durante a fase tardia da doença (166).

Por outro lado, sabe-se também que os achados tomográficos podem estar presentes antes do início dos sintomas. Um estudo avaliou os achados de TC de tórax de pessoas com teste positivo para COVID-19 e 73% (76/104) das pessoas infectadas eram assintomáticas, e 54% (41/76) dessas pessoas apresentavam opacidades nos pulmões na TC. Houve mais opacidade em vidro fosco do que consolidação nessas pessoas e extensão mais leve de opacidades pulmonares em comparação com aqueles que tiveram infecção sintomática (167).

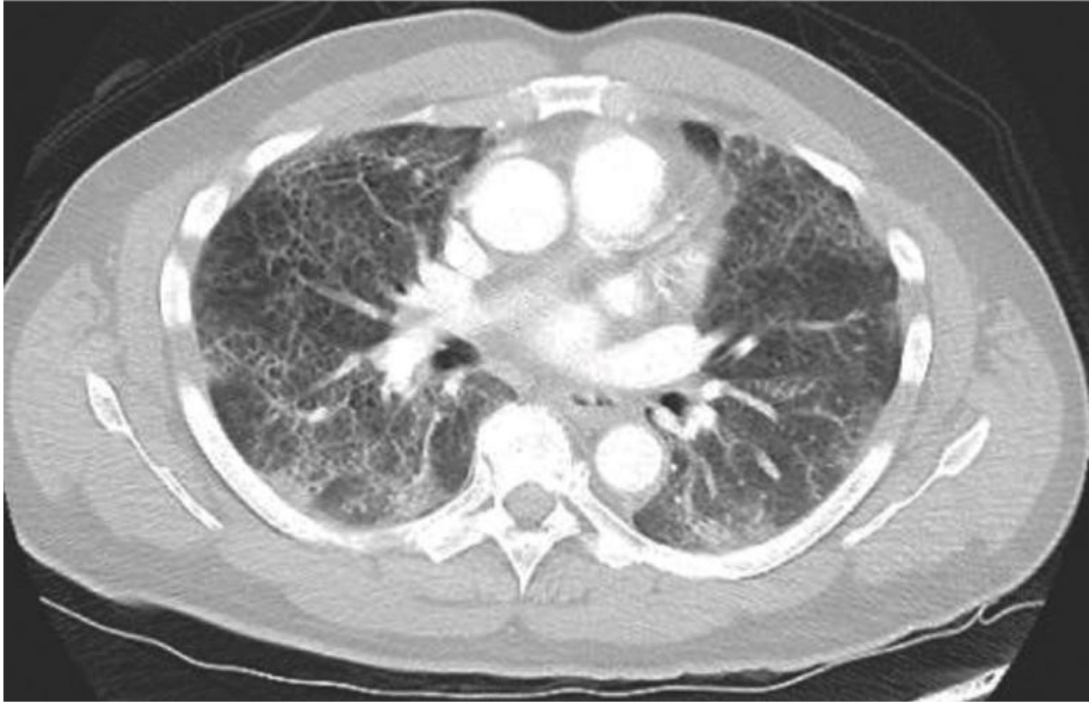
Outro estudo avaliou as mudanças temporais da pneumonia observadas na TC em pacientes com pneumonia COVID-19 internados no hospital e 94%

dos pacientes que receberam alta tinham doença residual na TC, com opacidade em vidro fosco (60%) sendo o achado mais comum e opacidade em vidro fosco puro sem consolidação (74%) sendo o subtipo mais comum (168).



Adaptado de Jain VR, Imam N, Imam K, et al. Radiology of Chest Imaging in COVID-19 2020: 161 (162).

Figura 9 - Mulher de meia idade apresentou-se com tosse e diagnóstico pelo RT-PCR de COVID-19. A imagem acima mostra o raio X de tórax inicial com leves opacidades intersticiais bilaterais, piores no lobo superior esquerdo. A imagem abaixo mostra a TC do mesmo dia e achados típicos de pneumonia por COVID-19 com opacidades em vidro fosco bilaterais e periféricas e uma área de consolidação densa no lobo inferior esquerdo.



Adaptado de Jain VR, Imam N, Imam K, et al. Radiology of Chest Imaging in COVID-19 2020: 165 (162).

Figura 10 - TC de tórax realizada no pico da doença pulmonar, exibindo um padrão desorganizado de doença pulmonar com espessamento dos septos interlobulares e linhas intralobulares superpostas em um fundo de opacidades em vidro fosco, achado esse comumente relatado como imagem característica da pneumonia por COVID-19.

1.18.3. Screening Raio X ou tomografia computadorizada de tórax

A imagem com radiografia de tórax ou TC não é indicada em pacientes com suspeita de COVID-19 com sintomas leves. É indicada em pacientes com pneumonia COVID-19 e piora do estado respiratório. Em um ambiente de recursos limitados, a imagem é indicada para triagem de pacientes com características clínicas moderadas a graves que tem uma alta probabilidade pré-teste de pneumonia COVID-19 (169).

1.19. COVID-19 Severa e Unidade de Terapia Intensiva

1.19.1. Epidemiologia

Em 20% dos casos, COVID-19 pode tornar-se grave muito rapidamente e alguns pacientes deterioram-se rapidamente uma semana após o início dos sintomas. O COVID-19 grave é caracterizado pelo agravamento da dispneia, hipóxia ou envolvimento pulmonar superior a 50% nas imagens em 24–48 h após os sintomas iniciais (170).

Wu et al. relataram que 14% dos pacientes com COVID-19 têm doença grave (hipoxemia ou mais de 50% de envolvimento pulmonar na imagem) e aproximadamente 5% têm doença crítica (insuficiência respiratória, falência de múltiplos órgãos e/ou choque) (49). Entre aqueles com doença crítica, a taxa de mortalidade relatada foi de 49%. Entre os pacientes que desenvolvem doença grave, o tempo médio de desenvolvimento de dispneia foi de 5–8 dias; a síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA) foi de 8-12 dias; e a admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) foi de 10-12 dias (171).

A insuficiência respiratória hipoxêmica é a razão mais comum para a admissão de pacientes com COVID-19 na UTI (172). A mortalidade entre os pacientes internados na UTI foi relatada entre 39 e 72%. Dos pacientes gravemente enfermos, 71% precisam de ventilação mecânica, muitas vezes exigindo ventilação mecânica estendida com um tempo médio de extubação de 11-17 dias (173). Cerca de 70% eventualmente requerem vasopressores e 33% desenvolverão cardiomiopatia (174).

Os critérios para admissão à UTI incluem: sinais de dificuldade respiratória [aumento rápido na necessidade de oxigênio, trabalho respiratório alto, necessidade de oxigênio superior a 6 litros por minuto (LPM)], instabilidade hemodinâmica, acidose (pH <7,3) e níveis elevados de lactato (> 2) (170).

1.19.2. Testagem inicial e imagem

Testes laboratoriais que precisam ser feitos em pacientes com COVID-19 grave incluem painel bioquímico e testes de função hepática, incluindo albumina, hemograma completo, procalcitonina (PCT), ferritina, triglicerídeos, fibrinogênio, proteína C reativa (PCR), troponina, lactato desidrogenase (LDH), creatina fosfoquinase (CK), dímero D e tempo de protrombina (TAP) (175). A troponina, bem como um eletrocardiograma (ECG), são usados para avaliar cardiomiopatia e distúrbios de condução (170).

Quanto aos exames de imagem, radiografias de tórax são suficientes na maioria dos casos para avaliar o parênquima pulmonar. A TC de tórax tem baixa especificidade como ferramenta de triagem e geralmente não é recomendado (176). Portanto, a tomografia computadorizada é limitada a pacientes que apresentam clinicamente sintomas de uma complicação, como empiema ou abscesso ou preocupação com embolia pulmonar (170).

1.19.3. Marcadores laboratoriais de gravidade

Um alto nível de d-dímero durante a admissão está associado a alta mortalidade e morbidade (76). Atualmente, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) incentiva a investigação de pacientes que necessitem de internação hospitalar com nível de d-dímero, tempo de protrombina, contagem de plaquetas e nível de fibrinogênio como marcadores de prognóstico em COVID-19 (90).

Apesar de fatores laboratoriais associarem-se ao risco de doença severa em pacientes com COVID-19, não está estabelecido os seus valores como prognóstico. Essas anormalidades são elevações no d-dímero, PCR (Proteína C Reativa), LDH (lactato desidrogenase), troponina, ferritina, CK (creatina fosfoquinase) e redução na contagem absoluta de linfócitos (177).

1.19.4. Etiologia da Insuficiência Respiratória Hipoxêmica na COVID-19

Visto que a SDRA não é uma doença específica, mas sim uma síndrome clínica com gravidade variável da doença, a COVID-19 se enquadra no espectro da SDRA conforme definido pelos critérios de Berlim (175).

Na SDRA da COVID-19 ou outras causas, a inflamação e a resposta imune inata levam a danos do epitélio alveolar e do endotélio com aumento da permeabilidade capilar, levando ao acúmulo de líquido tanto nos espaços alveolares quanto no interstício. As citocinas pró-inflamatórias, secretadas pelos macrófagos alveolares, mantêm-se na circulação e na lesão pulmonar, levando à distúrbios ventilação-perfusão e hipoxemia (170).

1.19.5. Manuseio da hipoxemia em pacientes não intubados

Para o tratamento da hipoxemia em indivíduos não intubados, a cânula nasal até 6 litros por minuto deve ser a primeira linha de tratamento para atender às metas de oxigenação (por exemplo, saturação de oxigênio 90-92%). Se não for suficiente, uma máscara com reservatório não reinalante de até 15 litros por minuto deve ser usado para titular a saturação de SpO₂ para mais de 90% (170). A auto-pronação pode melhorar o recrutamento de alvéolos em áreas dependentes do pulmão e a perfusão em áreas ventiladas, melhorando assim o distúrbio ventilação/perfusão em pacientes não intubados (178).

1.19.6. Manuseio de pacientes intubados

A intubação eletiva controlada é recomendada se houver: (1) uma rápida progressão ao longo de horas; (2) hipoxemia persistente ou piora, apesar da máscara com reservatório não reinalante; (3) hipercapnia, uso de musculatura acessória e estado mental alterado; e / ou (4) instabilidade hemodinâmica ou falência de múltiplos órgãos. Uma vez que a insuficiência respiratória associada à COVID-19 se enquadra no espectro da SDRA, o manejo da SDRA baseado em evidências deve ser aplicado à insuficiência respiratória associada a COVID-19 (170).

1.19.6.1. *Ventilação pulmonar protetora*

As configurações iniciais do ventilador devem usar a ventilação controlada com baixos volumes correntes para atingir um volume corrente de 4-8 ml/ kg de peso corporal predito, visando uma pressão de platô (Ppl) \leq 30 cm H₂O. O volume corrente baixo, ajustado pelo peso e, portanto, tamanho do pulmão, pode minimizar o volutrauma (sobredistensão de alvéolos já abertos)]. Esta abordagem é baseada em vários ensaios clínicos randomizados que mostram uma redução da mortalidade em pacientes com SDRA (179).

1.19.6.2. *Titulação de PEEP*

A titulação da PEEP pode prevenir o desrecrutamento, aumentando assim o tamanho funcional do pulmão e diminuindo o risco de volutrauma. A PEEP e a FiO₂ são tituladas para atingir a oxigenação (meta: SpO₂ 92-96%) de acordo com a tabela de PEEP ARDS Net (175).

1.19.6.3. *Manuseio Conservador de Fluidos*

Uma abordagem conservadora de fluidos é um dos pilares do tratamento da SDRA (180). A SDRA é uma forma de edema pulmonar não cardiogênico devido ao aumento da permeabilidade capilar que pode ser agravada por um aumento nas forças hidrostáticas (181). O estudo *Fluid and Catheter Treatment* mostrou que o manejo conservador de fluidos pode melhorar a oxigenação, os dias sem ventilação e a lesão pulmonar (182). A redução do volume intravascular para reduzir o edema pulmonar precisa ser equilibrada com a necessidade de perfusão adequada para órgãos não pulmonares (170).

1.19.6.4. *Posição Prona*

O fornecimento de ventilação mecânica com o paciente na posição prona é um componente-chave do manejo de pacientes com SDRA grave que são intubados. Estudos demonstraram melhora da oxigenação, e um estudo mostrou

benefício na mortalidade com ventilação em posição prona naqueles com SDRA grave (183). O posicionamento em pronação é recomendado para pacientes com SDRA grave cuja relação PaO_2/FiO_2 permanece inferior a 150 mmHg por 12 horas apesar da otimização do ventilador com ventilação com baixos volumes correntes na posição supina. O posicionamento prona é geralmente implementado no início do curso da SDRA (dentro de 36 h), e os pacientes geralmente são mantidos em posição prona por 16–18 horas consecutivas a cada 24 h. Para pacientes que tem uma melhora sustentada na troca gasosa, o posicionamento prona é geralmente interrompido quando a melhora na oxigenação ($PaO_2/FiO_2 \geq 150$ mmHg, $FiO_2 \leq 0,6$, $PEEP \leq 10$ cmH₂O, $Ppl < 30$, $pH > 7,25$) é mantida por pelo menos 4 horas após o fim da última sessão prona. Se a ventilação em prona falhar, o paciente deve retornar à posição supina (170).

As contraindicações absolutas para o posicionamento prono incluem instabilidade espinhal, fraturas instáveis, choque, queimaduras anteriores e feridas abertas, cirurgia traqueal recente, gravidez e aumento da pressão intracraniana. Outras contraindicações incluem cirurgia abdominal, instabilidade hemodinâmica e *hardware* cardíaco de suporte de vida. As complicações comuns incluem queda de saturação transitórias, edema facial e ocular, úlceras de decúbito e deslocamento de cateteres e tubos endotraqueais (170).

1.19.6.5. Membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO)

ECMO é um tipo de dispositivo pulmonar que permite que a oxigenação ocorra por meio de uma membrana externa. Estudos sugerem que na SDRA grave, a ECMO pode ser usada após o fracasso do tratamento otimizado da SDRA. Especificamente, a ECMO pode ser considerada quando não há causas reversíveis e PaO_2/FiO_2 é persistentemente < 75 mmHG apesar da PEEP otimizada, bloqueio neuromuscular e pronação; $Ppt > 30$ cm H₂O apesar da ventilação protetora pulmonar; e $pH < 7,2$. Alguns estudos sugerem que o encaminhamento para centros de ECMO deve ser feito precocemente (dentro de 7 dias de SDRA grave). As contraindicações absolutas e relativas à ECMO incluem idade avançada, malignidade ativa, choque grave, falência de múltiplos órgãos, lesão neurológica grave, mau estado funcional, incapacidade para anticoagulação, alto índice de massa corporal (> 40), trombocitopenia (plaquetas

menores que 50) e neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 500). Tromboembolismo e sangramento são as principais complicações da ECMO (184).

1.19.6.6. Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular

Para obter sedação e analgesia adequadas, a menor dose de qualquer medicamento deve ser usada para atingir o efeito desejado. A sincronia da ventilação é muito importante para ajudar a reduzir a lesão pulmonar induzida pelo ventilador, e isso é conseguido equilibrando adequadamente os agentes sedativos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares (175).

A terapia de escolha para sedação em muitos centros é o propofol, a fim de evitar o uso de benzodiazepínicos, principalmente para pacientes com SDRA que apresentam disfunção renal e/ou hepática (170). O midazolam costuma ser a terapia de segunda linha para sedação. A dexmedetomidina é frequentemente usada como adjuvante de outros sedativos ou como uma ponte de 24 a 48 horas para desmamar os benzodiazepínicos e para facilitar a extubação (170).

Para analgesia em pacientes intubados, a terapia de primeira linha é o fentanil, porque esse agente é de ação rápida e titulável (175).

Um subconjunto de pacientes com SDRA grave ($PaO_2/FiO_2 < 150$ após pelo menos 12 h de ventilação mecânica usando $FiO_2 > 0,6$ e $PEEP > 5$ cm H₂O) e dissincronia do ventilador causando altas pressões de platô (> 30 cm H₂O) ou prejudiciais volumes correntes ($VC > 8$ ml/ kg) ou hipoxemia podem se beneficiar do bloqueio neuromuscular. Como as terapias de bloqueio neuromuscular não tem propriedades analgésicas ou sedativas, é necessária sedação profunda antes de iniciar o bloqueio neuromuscular. O cisatracúrio é frequentemente usado como tratamento de primeira linha e preferido em pacientes com disfunção renal e hepática, bem como em pacientes hemodinamicamente instáveis. Agentes alternativos incluem vecurônio, rocurônio e atracúrio (175).

1.19.6.7. Desmame e extubação

Diretrizes para consideração de um ensaio de desmame incluem: (1) capacidade de iniciar as próprias respirações, (2) resolução do processo de doença subjacente, (3) troca gasosa melhorada (por exemplo, $SpO_2 > 90\%$ com fração inspiratória de oxigênio de 40% ou menos, ou $PaO_2 / FiO_2 > 150$), (4) necessidades de ventilação por minuto não excessivas (por exemplo, menos de 12 litros por minuto e frequência respiratória < 30), (5) estado mental preservado, (6) ausência de secreções pulmonares excessivas e (7) estabilidade hemodinâmica (185).

Uma vez que esses critérios tenham sido atendidos, os testes diários de respiração espontânea (TRE) continuam sendo o método mais eficaz para desmamar da ventilação mecânica (186). Um TRE consiste em um teste de PEEP mínima (5 cm H₂O) e pressão de suporte (geralmente 5-7 cm H₂O) por um determinado período (30–120 min). O paciente deve ser avaliado quanto aos seguintes parâmetros respiratórios: $SpO_2 > 90\%$ e / ou $PaO_2 > 60$ mmHg, volume corrente espontâneo 4–6 ml / kg, frequência respiratória inferior a 35 por minuto, $pH > 7,3$ e sem sinais de dificuldade respiratória. Uma vez que o paciente pode tolerar o TRE por 30-120 minutos enquanto permanece hemodinamicamente estável, não apresenta secreção abundante e estado mental satisfatório, a extubação pode ser considerada (187). Pacientes que foram aprovados em um TRE e são considerados de alto risco para insuficiência respiratória pós-extubação (idade > 65 anos, insuficiência cardíaca congestiva - ICC, doença bronco pulmonar obstrutiva crônica - DPOC, hipercapnia durante o TRE) tiveram melhor resultado com ventilação não invasiva (VNI) ou cateter nasal de alto fluxo (CNAF) no período pós-extubação imediato (188).

1.19.6.8. *Tempestade de citocinas*

Foi postulado que um subgrupo de pacientes com COVID-19 grave exibe uma resposta imune desregulada, ou "tempestade de citocinas" que leva à doença progressiva (77). A "tempestade de citocinas" parece ser semelhante à hiperinflamação observada na linfocitose hemofagocítica (HLH) secundária desencadeado por vírus. Na HLH, a ativação imune agressiva de macrófagos

leva à uma resposta excessiva de citocinas com evidências laboratoriais e clínicas de inflamação grave (189). Não está claro se a imunossupressão neste subgrupo de pacientes com inflamação grave pode melhorar a mortalidade (170).

1.19.6.9. *Manuseio do choque*

Os vasopressores são eventualmente usados em cerca de 70% dos pacientes criticamente enfermos. O motivo do choque em pacientes com COVID-19 é mais frequentemente secundário à infecção bacteriana, disfunção cardíaca ou tempestade de citocinas (175). A investigação para choque deve incluir a avaliação de danos aos órgãos-alvo (estado mental alterado; débito urinário diminuído; eletrólitos anormais; altos níveis de lactato, testes da função hepática e ureia/ creatinina) e obtenção de uma avaliação infecciosa e cardíaca (170).

O manejo do choque séptico deve incluir antibióticos precoces e manter a PAM acima de 65 mmHg. Uma vez que a maioria dos pacientes de UTI com COVID-19 tem SDRA, uma estratégia de fluidos mais conservadora é preferida em relação à estratégia convencional de 30 ml/kg para evitar a exacerbação da SDRA. Se forem necessários vasopressores, a noradrenalina é a droga inicial de escolha (175).

1.19.7. Anticoagulação em pacientes com COVID-19

O d-dímero, um marcador associado à trombose, é frequentemente aumentado em pacientes com COVID-19 grave, e vários estudos mostraram altas taxas de eventos trombóticos nesse perfil de pacientes (190). Além disso, sabe-se que a SDRA por si só é associada com coagulopatia e trombose macrovascular e microvascular. No entanto, nenhum ensaio clínico demonstrou benefício da anticoagulação terapêutica em pacientes com SDRA (191).

Uma vez que pacientes criticamente enfermos com COVID-19 tem uma alta taxa de trombose (23–43% em pacientes de UTI), a anticoagulação profilática é imperativa para pacientes criticamente enfermos, a menos que contraindicada. A anticoagulação em dose terapêutica é usada para tratar

trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, a menos que contraindicado (170).

1.19.8. Corticosteróide/ Antiinflamatórios/ Antivirais na COVID-19

O tratamento ótimo da COVID-19 está em evolução. Dados de ensaios sugerem um benefício da mortalidade com dexametasona bem como com os adjuvantes tocilizumab ou baricitinib e um possível benefício clínico do remdesivir. Baseado na patogênese da COVID-19, abordagens com alvo nos próprios vírus (ex. antivirais, imunidade passiva) são mais prováveis de serem benéficas no curso precoce da infecção, enquanto abordagens que modulam a resposta imune podem ter impacto nas fases mais tardias da doença (177).

Deve-se priorizar a terapia específica da COVID-19 em pacientes hospitalizados com doença severa e necessitando de suplementação de oxigênio. A abordagem depende do oxigênio ou necessidade de ventilação: 1. Para pacientes com suplementação de oxigênio de baixo fluxo, sugere-se dose baixa de dexametasona e remdesivir; 2. Para pacientes com suplementação de oxigênio por baixo fluxo, mas com elevação significativa dos marcadores inflamatórios (ex. PCR \geq 75mg/L), necessidade de oxigênio em elevação (rápida elevação de 6L/min ou mais dentro de 24 horas, requerimento maior ou igual a 10L/min ou escalonamento além da cânula nasal), a despeito do início de dexametasona, e dentro de 96 horas de hospitalização, sugere-se adicionar baricitinib ou tocilizumab; 3. Para pacientes com oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva, recomenda-se baixa dose de dexametasona. Para aqueles dentro de 24 a 48hrs de admissão na UTI ou recebendo cuidados de nível de UTI e dentro de 96hrs de internação, sugere-se associar baricitinib ou tocilizumab. Também se sugere remdesivir baseado no benefício teórico de adicionar terapia antiviral ao tratamento antiinflamatório; 4. Para pacientes que requerem ventilação mecânica ou membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO) recomenda-se baixa dose de dexametasona, para aqueles dentro de 24 a 48hrs de admissão na UTI ou recebendo cuidados de nível de UTI e dentro de 96hrs de internação, sugerimos tocilizumab. O remdesivir não deve ser usado

rotineiramente nessa população. Quando baricitinib ou tocilizumab é indicado, usa-se esses agentes apenas em pacientes recebendo glicocorticóide e não se deve usar baricitinib em pacientes que receberam tocilizumab e vice-versa. Um subgrupo de pacientes hospitalizados pode se beneficiar de anticorpos monoclonais e a mortalidade em 28 dias foi reduzida com casirivimab-imdevimab em pacientes que eram soronegativos (177).

1.19.9. Complicações a longo prazo e pós recuperação

Embora possa ser muito precoce para saber das complicações de longo prazo de COVID-19, já se conhece sobre a fisiopatologia e complicações de longo prazo vistas nos casos dos outros dois coronavírus, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e síndrome respiratória aguda grave (SARS), e deve-se comparar potenciais semelhanças com COVID-19 (192).

Como parte da família dos coronavírus, o SARS-CoV-2 afeta a função pulmonar na pós-recuperação, especialmente em casos graves em que os pacientes desenvolvem a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Em um estudo em pacientes desenvolveram SDRA, as complicações a longo prazo ainda não foram estabelecidas, mas postularam o potencial para o vírus desenvolver fibrose pulmonar (193).

Embora não haja nenhuma evidência clara sobre os resultados clínicos pulmonares pós-recuperação, observaram que alguns pacientes experimentam uma diminuição de 20-30% na função pulmonar pós-recuperação (194). Dado este comentário, é essencial que outros estudos sejam feitos tanto por meio de radiologia quanto por via clínica, a fim de determinar o efeito de COVID-19 no prognóstico respiratório (192).

A próxima complicação encontrada em pacientes com COVID-19 é o desenvolvimento de complicações cardíacas. Em pacientes que desenvolveram arritmia (7%) ou alguma outra forma de lesão cardíaca aguda (7,2%) as evidências mostraram uma maior incidência de casos cardíacos, como insuficiência cardíaca de início agudo, infarto do miocárdio e miocardite em pacientes com COVID-19 (195).

A doença do SNC por COVID-19 foi associada à encefalopatia, encefalite, encefalomielite disseminada aguda, meningite, acidente vascular cerebral

isquêmico/hemorragico e trombose do seio venoso. No SNP a COVID-19 foi associada à disfunção do olfato e paladar e à síndrome de Guillain-Barré (196). Esses achados e associações sugerem que é importante considerar essas complicações durante a fase de pós-recuperação e acompanhamento de longo prazo dos sobreviventes da COVID- 19 (192).

As complicações finais que ainda precisam ser estudadas, mas precisam ser abordadas na fase de pós-recuperação do COVID-19, são seu efeito na saúde mental e na qualidade de vida e no desenvolvimento da síndrome da fadiga crônica (192).

A fragilidade e a incapacidade foram mais frequentes 90 dias após a alta hospitalar em comparação com a linha de base em pacientes com COVID-19 admitidos na UTI. A maioria dos sobreviventes dos cuidados de UTI de COVID-19 fez a transição para um pior estado de saúde, destacando a importância do acompanhamento médico a longo prazo para essa população (197).

O prognóstico hospitalar de pacientes criticamente doentes, não COVID-19, piorou durante a pandemia em 2020, resultando em um aumento no número de mortes em pacientes criticamente doentes, não COVID-19, segundo um estudo de coorte retrospectivo realizado nas UTIs brasileiras (198).

1.20. Vacinas para COVID-19

As vacinas virais são substâncias preparadas que buscam prevenir a manifestação de uma doença e assim evitar a propagação de um patógeno viral. Existem vários tipos diferentes de vacinas com base em sua composição, e alguns desses tipos são vetor de adenovírus, mRNA, DNA, vírus vivo atenuado, inativado ou subunidade viral. As vacinas são consideradas o método primário para prevenir infecções virais (199).

2.0. JUSTIFICATIVA

Apesar do contexto global da pandemia e de múltiplos esforços em diferentes centros de todo o mundo para estudar a história natural, desfecho e evolução da infecção viral, muitos fatores associados à COVID-19 grave ainda não são claros e conhecer o perfil clínico, demográfico, terapêutico e laboratorial de doentes graves é fundamental para melhorar a assistência aos mesmos. Ainda há poucos estudos sobre parâmetros de ventilação, escores clínicos, comorbidades mais associadas com descompensação respiratória e hemodinâmica, assim como fatores preditores de óbito.

A classificação por fenótipos, com base na complacência e recrutabilidade do sistema respiratório, abre a perspectiva sobre apresentações clínicas diferentes com a probabilidade de estratégias ventilatórias específicas para cada fenótipo, com impacto na redução da mortalidade.

Conforme os fatores acima delineados, hipotetizamos que estabelecendo as características de uma população e classificando-as conforme a apresentação da doença pulmonar em fenótipos, poderemos observar grupos de pacientes em diferentes espectros, avaliar fatores preditores de óbito, assim como os benefícios de estratégias ventilatórias diferentes para cada fenótipo, proporcionando redução de mortalidade.

3.0. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Descrever o perfil clínico, demográfico, terapêutico e laboratorial de pacientes com COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo internados em um hospital de referência no Piauí

3.2. Objetivos específicos

- Identificar os fatores preditores de mortalidade em pacientes com COVID-19 e SDRA;
- Classificar os casos graves de COVID-19 nos principais fenótipos clínicos propostos (fenótipos H e L);
- Comparar os fenótipos identificados com as variáveis clínicas nos pacientes com SDRA associada à COVID-19;
- Comparar a resposta inflamatória com as variáveis clínicas nos pacientes com SDRA associada à COVID-19;
- Identificar as comorbidades e complicações apresentadas pelos pacientes e sua relação com os diferentes fenótipos e desfechos.

4.0. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital de Urgência de Teresina (HUT), o principal serviço de emergência do Sistema Único de Saúde na cidade de Teresina (população: 872.000 habitantes), estado do Piauí, no Nordeste do Brasil. Foram criadas unidades de terapia intensiva nesse hospital, especialmente para a admissão de pacientes com COVID-19 durante a primeira onda epidêmica no Brasil, a partir de abril de 2020. Essas UTIs funcionam como serviços de referência do Sistema Único de Saúde em nível estadual. O estado do Piauí tem um dos mais baixos índices de desenvolvimento humano no Brasil, bem como renda per capita e expectativa de vida mais baixas que a média brasileira.

4.2. Período do estudo

O período de inclusão de pacientes correspondeu à primeira onda epidêmica de COVID-19 no estado do Piauí, no primeiro semestre de 2020, no intervalo de maio a agosto de 2020, correspondendo ao período entre as semanas epidemiológicas 16 e 34 de 2020.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão consistiram em: 1. idade maior ou igual a 18 anos, 2) infecção pelo SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente por detecção do ácido nucleico (RT-PCR) e 3) evolução para insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica invasiva. Foram excluídos pacientes com infecção simultânea pelo SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios, com doença

cardíaca prévia e fração de ejeção inferior a 55%, com insuficiência renal crônica dialítica. Foram também excluídos pacientes cujos responsáveis/acompanhantes se recusaram a participar da pesquisa e/ou não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

4.4. Coleta e fonte de dados

Os dados clínicos foram coletados diretamente de prontuário médico pelos autores do estudo (Apêndice B), que eram médicos envolvidos no atendimento diário aos pacientes.

4.5. Recrutamento e amostragem

Foram recrutados os pacientes com COVID-19 e SDRA internados no HUT. Acompanhamos aqueles que necessitaram de UTI e subsequentemente os que precisaram de ventilação mecânica invasiva. Posteriormente seguimos os pacientes com os critérios supracitados e que estavam internados na UTI do HUT em que o médico envolvido no atendimento realizasse o acompanhamento diário do paciente durante o período de internação. Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão e finalizamos com 130 pacientes na amostra.

Para o cálculo do tamanho amostral utilizamos uma margem de erro de aproximadamente $\pm 5\%$, com um nível de confiança de 95% e um desvio padrão em 0,5 e conseguimos um “n” estimado de 106 pacientes.

4.6. Desenho do estudo

O desenho consiste em um estudo transversal, com uma pesquisa de campo de caráter descritivo e analítico. Considerando o desfecho clínico (alta ou óbito) como variável dependente, as seguintes variáveis independentes foram

incluídas: idade, tempo de internação na UTI, tempo de início dos sintomas, gênero, presença de comorbidades, desenvolvimento de complicações, tempo de uso de dispositivos invasivos, necessidade de terapia de substituição renal, relação PaO₂/ FIO₂, necessidade de manobra de pronação, balanço hídrico acumulado, fenótipos clínicos, número das infecções hospitalares, uso e tipo de antimicrobianos, escores prognósticos como APACHE II e SAPS 3, uso de anticoagulação, valores de proteína C reativa e resposta inflamatória. Em outro eixo de análise, foi considerada variável dependente o fenótipo clínico, avaliando-se as correlações entre este e as demais variáveis.

4.7. Avaliação dos parâmetros e classificação em diferentes fenótipos

As comorbidades descritas durante a internação consistiam nas patologias apresentadas previamente pelo paciente, como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença cardíaca, doença renal crônica, doenças neurológicas, doenças pulmonares, obesidade, etc. As complicações que ocorreram durante internação foram as doenças que desenvolveram no decorrer da internação na UTI, como: trombose venosa profunda, pneumotórax, sangramento gastrointestinal, convulsões, parada cardiorrespiratória, arritmias, etc. Os tempos de uso de dispositivos invasivos tais como cateter venoso central percutâneo, sonda vesical de demora, sonda nasogástrica/ nasoentérica e ventilação mecânica foram aferidos em dias. A necessidade de terapia de substituição renal em sim ou não. A relação PaO₂/ FIO₂ foi categorizada em 3 categorias (<101, 101 a 200 e 201 a 300). A média diária do balanço hídrico acumulado durante a internação foi expressa em ml/24h. As infecções hospitalares foram definidas pela presença de culturas positivas obtidas do sangue, secreções respiratórias, de cateteres, urina, líquido peritoneal e líquido cefalorraquidiano. Os escores prognósticos APACHE II (Anexo A) e SAPS 3 (Anexo B) foram definidos de acordo com Knaus et al. (1985) e Le Gall et al. (1995). A anticoagulação foi definida como o uso de enoxaparina sódica ou heparina não fracionada, profilática ou terapêutica. A concentração de proteína

C reativa foi determinada por um método quantitativo usando VITROS 4600 (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY, USA) e expressa em mg/dl. A resposta inflamatória foi caracterizada em SIRS, quando do envolvimento apenas do sistema respiratório, ou MODS se outra disfunção orgânica estivesse presente (hematológica, hepática, renal, neurológica ou cardiovascular).

Os pacientes foram classificados nos fenótipos H e L baseados nos seguintes critérios: L, com complacência normal ou “quase” normal e baixa recrutabilidade pulmonar e H, baixa complacência e alta recrutabilidade pulmonar. A tomografia de tórax pode auxiliar na identificação dos fenótipos, mas se não disponível, os sinais que são implícitos na definição de tipo L e H e podem ser usados como substitutos são: a complacência do sistema respiratório e a recrutabilidade, segundo Gattinoni (84). A complacência pulmonar foi obtida através da fórmula volume corrente/ (pressão platô – pressão expiratória final positiva (PEEP) e os valores normais de complacência foram considerados superiores ou iguais à 33ml/cmH₂O. O nível de recrutamento foi avaliado através da resposta positiva ao aumento da PEEP ou à posição prona. Para pacientes onde a hipoxemia progrediu ou era inicialmente importante a PEEP foi aumentada cada 2 a 3cmH₂O cada 15-30 minutos com a meta de melhora na saturação de oxigênio para 88-90%, sempre objetivando uma pressão de platô < 30 cmH₂O e pressão distensão <15 cmH₂O. A resposta à posição prona foi caracterizada como positiva, pelo aumento na PaO₂ ≥ 20mmHg.

4.8. Riscos e benefícios

Esclareço que esta pesquisa acarreta os seguintes riscos: do ponto de vista clínico, os pacientes do estudo são de alto risco e serão submetidos a procedimentos invasivos e realização de exames complementares que fazem parte da rotina do doente crítico. Mas a pesquisa em si apresenta risco mínimo, pois não será realizado nenhum procedimento ou intervenção com finalidade exclusiva de pesquisa. Todos os pacientes serão submetidos a escores clínicos, revisão de prontuários, coleta de exames laboratoriais e realização de exames

de imagem e/ou procedimentos que já fazem parte da rotina padrão da UTI do HUT conforme seu diagnóstico. Haverá apenas registro destes dados, sem nenhum tipo de intervenção extra além daquelas que o paciente já recebe por indicação clínica referente à sua doença de base. Como haverá manipulação de prontuários existe o risco de quebra de sigilo, que será minimizado porque a coleta de dados será realizada por apenas um pesquisador, que garante o anonimato dos participantes, além disso os prontuários serão codificados e em hipótese alguma serão coletados dados pessoais para fins de pesquisa como nome e endereço. Também não serão utilizadas de forma alguma qualquer imagem (foto ou vídeo) dos participantes envolvidos na pesquisa. A pesquisa não necessariamente traz benefício direto ao participante, mas ajudará a entender melhor o comportamento desta nova doença (COVID-19) na nossa comunidade com observação de fatores associados à evolução clínica desfavorável, contribuindo para identificação precoce de pacientes de alto risco que necessitam de atenção imediata.

4.9. Ética

A pesquisa foi realizada de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, através da Plataforma Brasil, sob CAAE 31202720.0.0000.5214 e aprovada com parecer nº 4.021.136 (Apêndice C). Todos os envolvidos foram minuciosamente esclarecidos sobre a pesquisa e somente participaram aqueles que concordaram (ou familiares por eles responsáveis) e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, informando os objetivos e questões inerentes ao estudo, de forma que o participante tem todos os seus direitos resguardados.

4.10. Análise dos dados

Foram calculadas estatísticas descritivas, como média, mediana, desvio padrão, valor mínimo e máximo para as variáveis contínuas, e frequências para as variáveis categóricas.

As variáveis contínuas foram submetidas ao teste de *Shapiro- Wilk* para testar a hipótese de normalidade.

Para o teste de hipóteses das variáveis contínuas com hipótese de normalidade aceita ($p > 0,05$) e homogeneidade de variâncias (teste *Levene* $p > 0,05$) foi utilizado o teste t de *Student*. Para o teste de hipóteses entre uma variável contínua e ausência de homogeneidade de variâncias (teste *Levene* $p < 0,05$) foi utilizado o teste não paramétrico de *Mann Whitney*. Em ambas as situações foi considerado nível de significância estatística $p < 0,05$. Para a análise de variáveis categóricas foi realizado o teste qui-quadrado de *Pearson* para duas amostras independentes e considerado nível de significância estatística $p < 0,05$. Foi realizada a regressão logística binomial para estimativa das prevalências e razão de chances (OR).

Para avaliar as diferenças entre pacientes que morreram e sobreviveram, comparamos as distribuições: 1. Teste de *Mann-Whitney* das seguintes variáveis: tempo de internação, idade, relação PaO₂/FIO₂, concentração plasmática de Proteína C Reativa e 2. Teste t de *Student* das seguintes variáveis: escore APACHE II, média diária do balanço hídrico e escore SAPS 3. Para avaliar fatores associados com mortalidade, foi realizado uma comparação das proporções (teste qui-quadrado de *Pearson*) das seguintes variáveis: gênero, tempo de internação, posição prona, relação PaO₂/ FIO₂, necessidade de hemodiálise, fenótipos clínicos (H ou L), resposta inflamatória, anticoagulação, valores de PCR, média do balanço hídrico, faixa etária, escores APACHE II e SAPS 3, número de infecções e arritmias. Considerando o desfecho óbito/ sobrevida como uma variável dependente, as seguintes variáveis independentes, citadas na comparação de proporções, que apresentaram $p < 0,200$, foram incluídas em um modelo bivariado pela regressão logística, avaliando a *odds ratio* bruta e intervalo de confiança 95%. Subsequentemente,

as variáveis independentes com $p < 0.200$ no modelo de comparação das proporções foram incluídas na análise multifatorial pela regressão logística, para avaliação da *odds ratio* ajustada.

Para avaliar fatores associados com os fenótipos, foi realizado uma comparação de distribuições: 1. Teste de *Mann-Whitney* das seguintes variáveis: tempo de internação, idade, relação PaO₂/FIO₂, tempo de uso de dispositivos invasivos e concentrações plasmáticas de Proteína C Reativa e 2. Teste t *de Student* das seguintes variáveis: escore APACHE II, média diária do balanço hídrico e escore SAPS 3. Para avaliar fatores associados com os fenótipos (H e L), foi realizado uma comparação das proporções (teste qui-quadrado de *Pearson*) das seguintes variáveis: gênero, tempo de internação, posição prona, relação PaO₂/FIO₂, necessidade de hemodiálise, resposta inflamatória, anticoagulação, valores de PCR, média do balanço hídrico, faixa etária, escores APACHE II e SAPS 3, número de infecções e a presença de principais comorbidades. Considerando os fenótipos L/ H como uma variável dependente, as seguintes variáveis independentes, citadas na comparação de proporções, que apresentaram $p < 0,200$, foram incluídas em um modelo bivariado pela regressão logística, avaliando a *odds ratio* bruta e intervalos de confiança 95%. Subsequentemente, as variáveis independentes com $p < 0.200$ no modelo de comparação das proporções foram incluídas na análise multifatorial pela regressão logística, para avaliação da *odds ratio* ajustada.

Para avaliar a relação entre a resposta inflamatório (SRIS/ MODS), foi realizado uma comparação de distribuições: 1. Teste de *Mann-Whitney* das seguintes variáveis: tempo de internação, idade, relação PaO₂/FIO₂, tempo de uso de dispositivos invasivos e concentrações plasmáticas de Proteína C Reativa e 2. Teste t *de Student* das seguintes variáveis: escore APACHE II, média diária do balanço hídrico e escore SAPS 3. Para avaliação da relação entre outros fatores clínicos, ex. resposta inflamatória (SIRS/ MODS), foi realizado uma comparação das proporções (teste qui-quadrado de *Pearson*) das seguintes variáveis: gênero, tempo de internação, posição prona, relação PaO₂/FIO₂, necessidade de hemodiálise, anticoagulação, valores de PCR, média do balanço hídrico, faixa etária, escores APACHE II e SAPS 3 e número de infecções. Considerando a resposta inflamatória (SIRS/ MODS) como uma

variável dependente, as seguintes variáveis independentes, citadas na comparação de proporções, que apresentaram $p < 0,200$, foram incluídas em um modelo bivariado pela regressão logística, avaliando a odds ratios (razão de chances) bruta e intervalos de confiança 95%. Subsequentemente, as variáveis independentes com $p < 0.200$ no modelo de comparação das proporções foram incluídas na análise multifatorial pela regressão logística, para avaliação da odds ratios (razão de chances) ajustada.

Os dados foram processados nos programas IBM®SPSS® (*Statistical Product and Service Solutions*, versão 26.0) e EpiInfo 2000 (CDC, Atlanta, EUA).

5.0. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Urgência de Teresina, no período de maio a agosto de 2020, compreendendo as semanas epidemiológicas de 16 a 34 de 2020 e incluiu 130 pacientes. Foram avaliadas as características clínicas, demográficas, terapêuticas e laboratoriais dos pacientes, fatores associados ao óbito, realizada a classificação em fenótipos e subsequente correlação com outras variáveis clínicas, a associação entre outras variáveis e a identificação de comorbidades e complicações relacionadas com os fenótipos e a mortalidade.

Aproximadamente 776 pacientes com COVID-19 foram admitidos no HUT, dos quais 371 (47,8%) necessitaram de admissão nas UTIs. Dentre os pacientes admitidos nestas unidades, 326 (87,8%) foram intubados, necessitando de ventilação mecânica. Entre esses, 146 pacientes preencheram os critérios de inclusão no estudo. Ao final foi possível incluir 89% (130/146) dos pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, internados no período do estudo (Figura 11). Conforme demonstrado na Figura 12 os casos de COVID-19 incluídos no estudo por semana epidemiológica em 2020, demonstrando a proporção de óbitos e a taxa de casos fatais durante a primeira onda epidêmica.

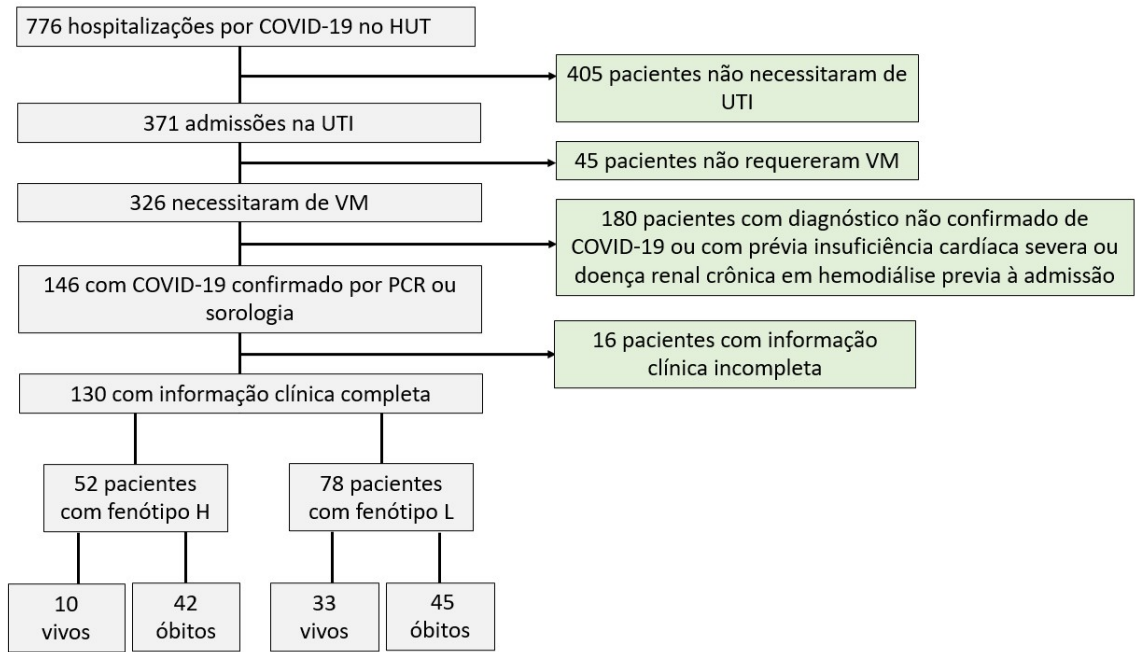


Figura 11 – Fluxograma detalhando o processo de recrutamento de pacientes no HUT, com critérios de inclusão e exclusão. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

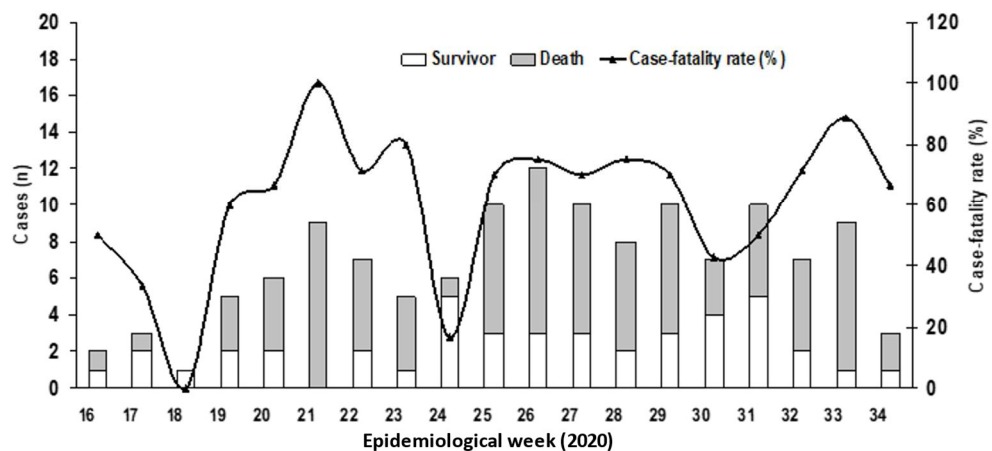


Fig 2

Figura 12 – Distribuição dos casos de COVID-19 e SDRA em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT, por semana epidemiológica em 2020, demonstrando a proporção de óbitos e a taxa de casos fatais durante a primeira onda epidêmica. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

5.1. Perfil clínico, demográfico, terapêutico e laboratorial dos pacientes com COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

Tabela 1 – Características clínicas, demográficas, terapêuticas e laboratoriais dos pacientes com COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT, Teresina-PI, maio - agosto/2020.

Características da amostra		N	%
Gênero	feminino	46	35,4
	masculino	84	64,6
Posição Prona	não	95	73,1
	sim	35	26,9
Hemodiálise	não	67	51,5
	sim	63	48,5
Relação PaO ₂ / FIO ₂	Leve (201-300)	54	41,5
	Moderada (101-200)	57	43,8
	Grave (< 101)	19	14,6
Uso de anticoagulação	não	22	16,9
	profilática	87	66,9
Fenótipos	terapêutica	21	16,2
	L	78	60
	H	52	40
Resposta inflamatória	SIRS	36	27,7
	MODS	94	72,3
Desfecho	alta	43	33,1
	óbito	87	66,9

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

A tabela 1 demonstra que os pacientes apresentaram um predomínio do gênero masculino (64,6%), fenótipo “L” (60%), uso de anticoagulação profilática (66,9%), déficits de oxigenação leve/moderado (85,3%), elevada necessidade de terapia de substituição renal (48,5%) e disfunção de múltiplos órgãos à admissão na UTI (72,3%). A posição prona esteve indicada em aproximadamente 26,9% dos pacientes.

Tabela 2 – Características clínicas, demográficas, terapêuticas e laboratoriais dos pacientes com COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT, Teresina-PI, maio - agosto/2020.

Amostra	média	mediana	desvio padrão	mínimo	máximo
Idade (anos)	67,42	70,00	16,95	25	99
Tempo de internação (dias)	11,32	9,00	8,83	2	41
Tempo de início dos sintomas (dias)	9,32	8,00	4,53	2	30
Relação PaO ₂ / FIO ₂	184,09	174,50	68,54	28	296
APACHE II	32,22	33	8,60	12	50
SAPS 3	72,99	74,00	13,63	39	103
Média Balanço hídrico (ml/24hrs)	730,68	695,00	688,93	- 1411	+ 2927
Proteína C Reativa	216,68	194,00	139,68	12	736

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

Os pacientes predominantemente eram idosos (67 anos), com permanência em UTI prolongada (11 dias), déficits de oxigenação moderados (184), escores clínicos prognósticos elevados (APACHE II: 32 e SAPS 3: 73), além de acúmulo de fluidos (730ml/dia) e elevação das provas de atividade inflamatória (PCR: 216mg/dl). O tempo médio de início dos sintomas até o desenvolvimento da insuficiência respiratória foi de 9 dias. Esses achados estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 3 – Tempo de uso de dispositivos invasivos nos pacientes com COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

Tempo uso dispositivos invasivos (dias)	média	mediana	desvio padrão	mínimo	máximo
Cateter venoso central	10,61	8,00	8,99	0	40
Sonda vesical de demora	10,69	8,00	8,86	0	41
Sonda nasogástrica	10,82	8,00	8,93	0	41
Ventilação mecânica	10,08	8,00	8,48	1	40

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

Analisando a Tabela 3 e considerando o tempo médio de permanência em torno de 11 dias na UTI, no período internado, na condição de paciente grave na UTI, o paciente faz uso contínuo ou quase contínuo de dispositivos invasivos, fatores considerados risco para infecções hospitalares.

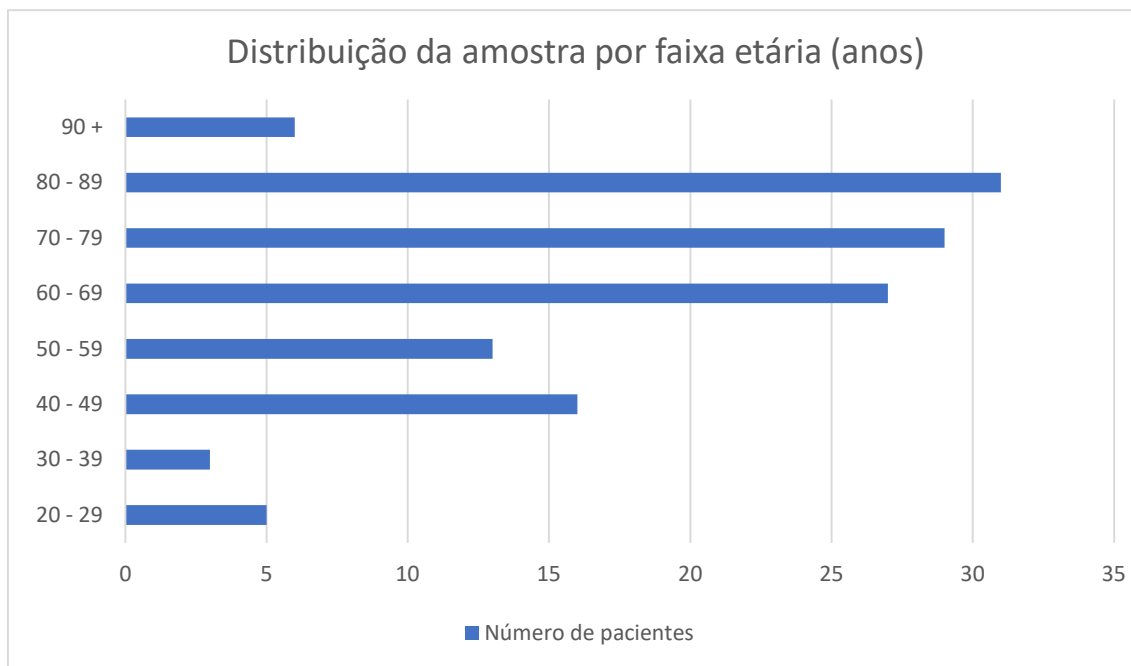


Figura 13 – Distribuição por faixa etária (anos) dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

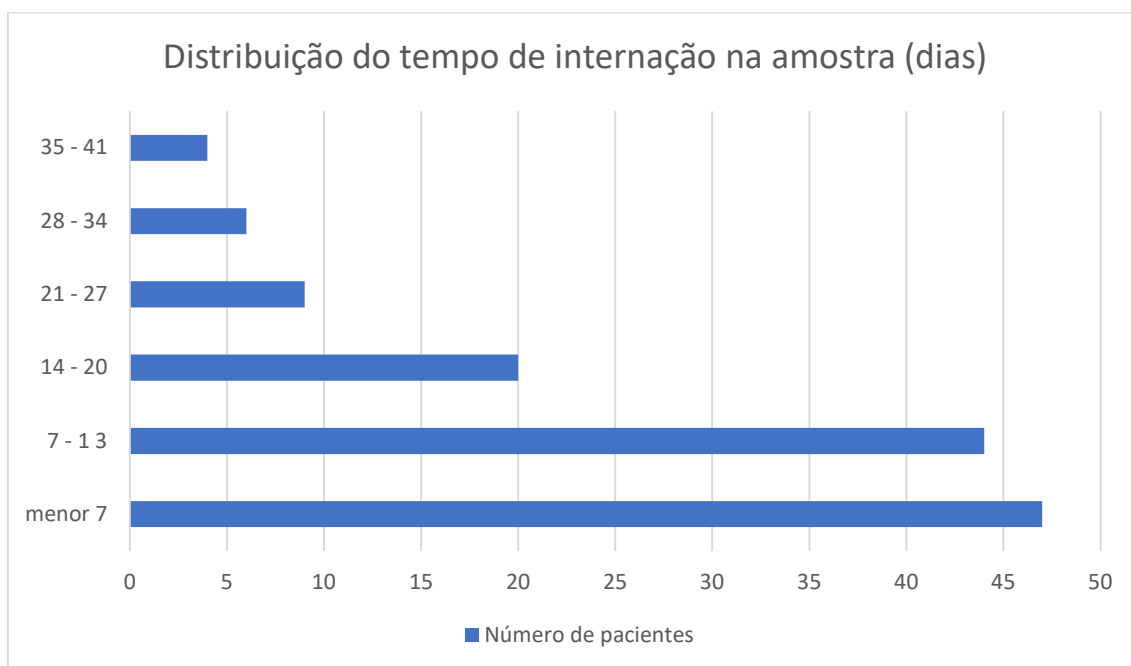


Figura 14 – Distribuição conforme o tempo de internação (dias) dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Na análise das figuras 13 e 14, observamos um predomínio da população idosa, preferencialmente na faixa etária de 60 a 89 anos, com tempo de internação predominante entre 2 e 13 dias na UTI.

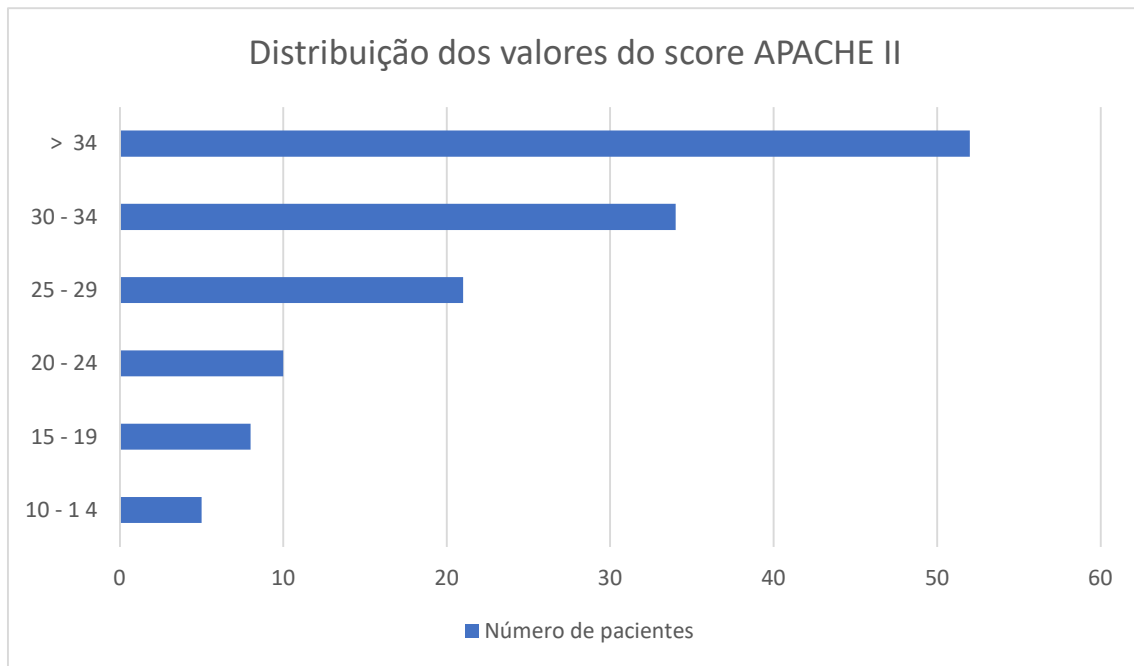


Figura 15 – Distribuição dos valores do escore APACHE II, dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

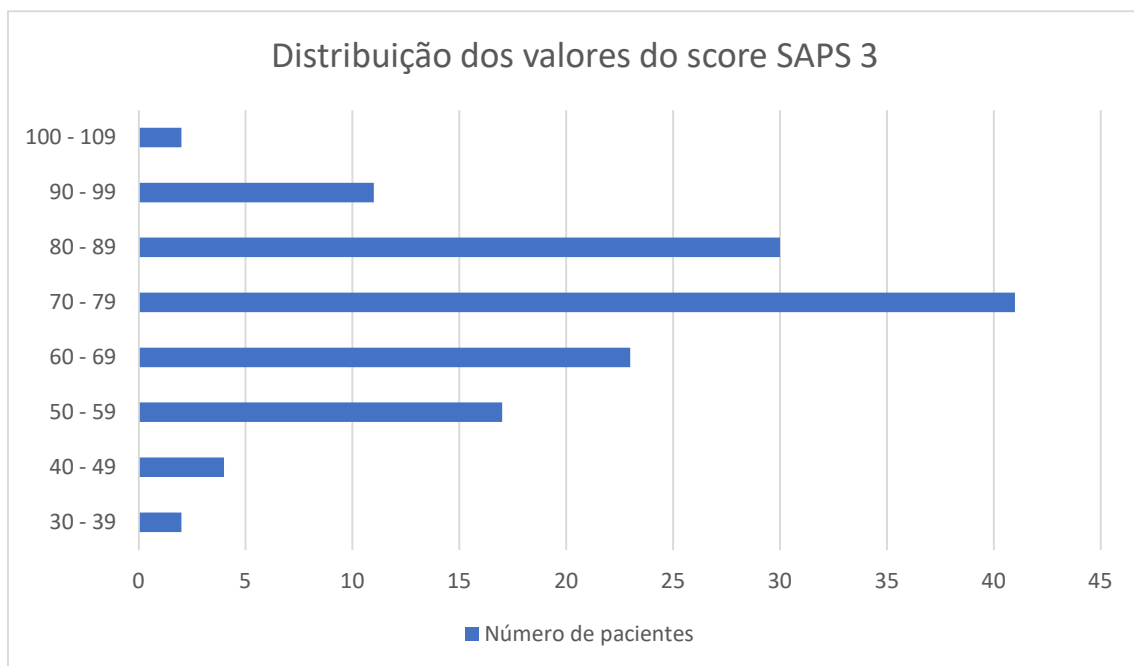


Figura 16 – Distribuição dos valores do escore SAPS 3, dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Conforme demonstra as Figuras 15 e 16, a análise dos escores prognósticos de mortalidade APACHE II e SAPS 3 mostraram-se elevados, acima de 25 e 60, respectivamente, o que geralmente corresponde a uma mortalidade estimada e ajustada superior à 75%.

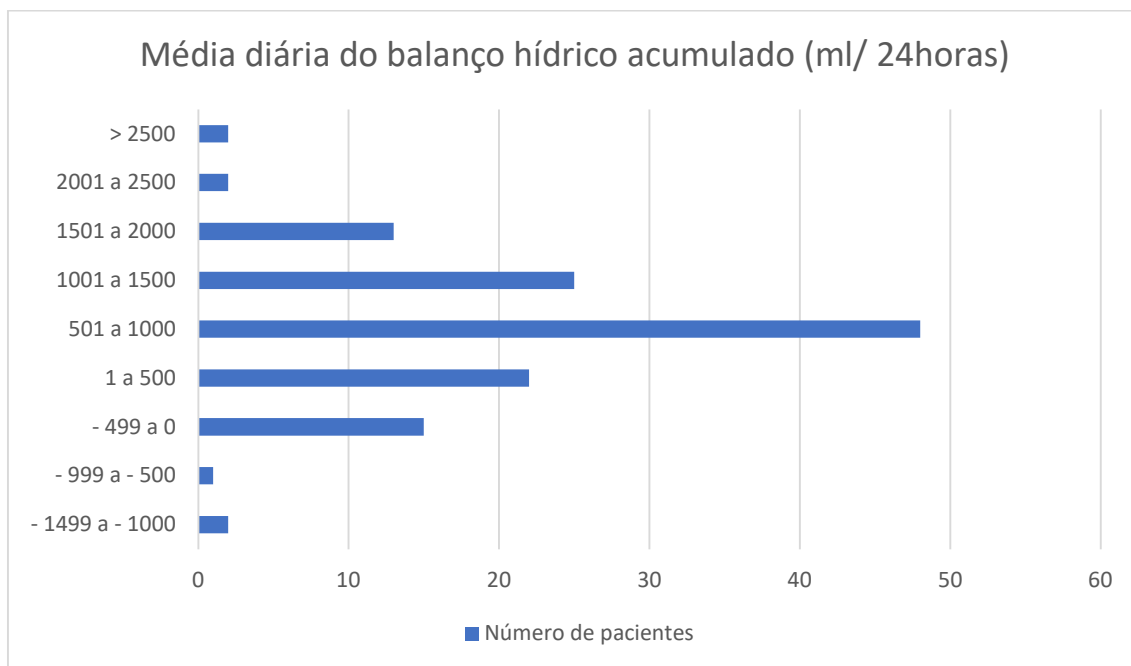


Figura 17 – Distribuição dos valores médios do balanço hídrico acumulado (ml), dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

A Figura 17 observa que a maioria dos pacientes do estudo apresentaram retenção líquida cumulativa durante o período de internação, principalmente entre a 1 a 1500ml/ dia.

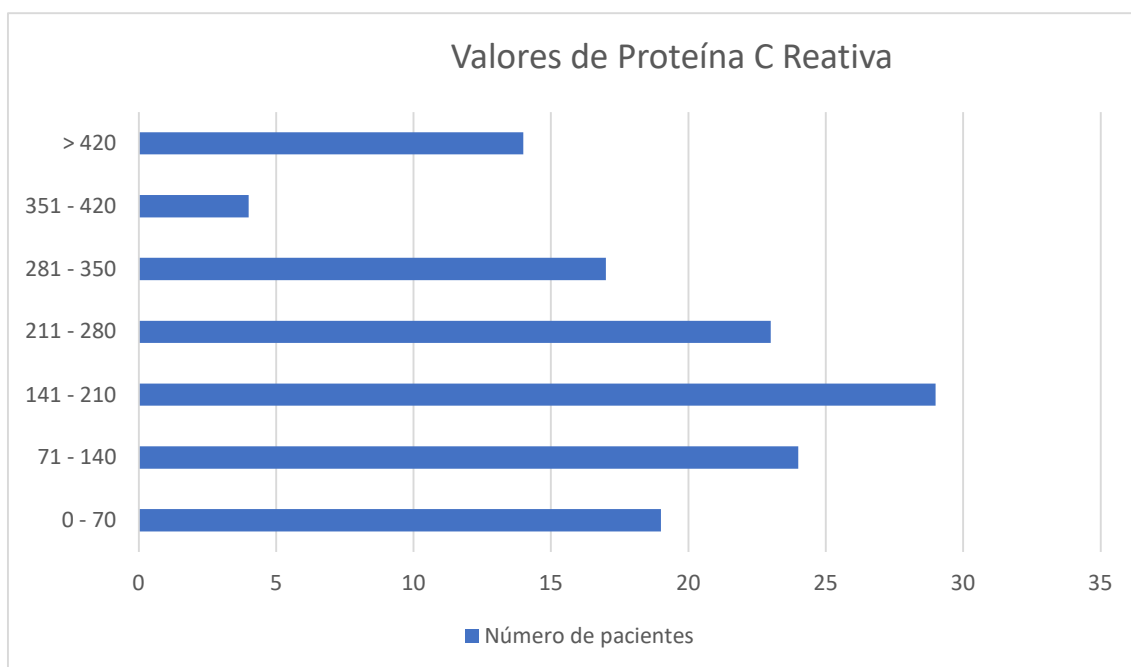


Figura 18 – Distribuição dos valores absolutos de Proteína C Reativa (PCR) (mg/dl), dos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Os níveis de proteína C Reativa são marcadores de resposta inflamatória e demonstraram valores elevados na maioria dos pacientes do estudo, principalmente na faixa entre 71 a 280mg/dl, conforme revela a Figura 18.

Tabela 4 – Total de casos e as comorbidades identificadas nos pacientes com COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Comorbidades	Nº	%
Nenhuma	7	5,38
Hipertensão arterial sistêmica	82	63,07
Diabetes Mellitus	52	40,00
Politrauma	4	3,07
Traumatismo crânioencefálico	3	2,30
Tabagismo	12	9,23
Etilismo	4	3,07
Cardiopatias	11	8,46
Insuficiência Renal Crônica (não dialítica)	11	8,46
Paralisia cerebral	1	0,76
Acidente vascular cerebral prévio	10	7,69
Tuberculose prévia	3	2,30
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	3	2,30
Doença Arterial Oclusiva Periférica	2	1,53
Epilepsia	6	4,61
Neoplasia	3	2,30
Esquizofrenia	2	1,53
Obesidade	10	7,69
Desnutrição	1	0,76
Asma brônquica	2	1,53
Doença tireoidiana	2	1,53
Demência	5	3,84
Hepatopatia	1	0,76
Anemia crônica	1	0,76
Arritmia	5	3,84
Hidrocefalia	1	0,76
Hanseníase	1	0,76
Uso de drogas ilícitas	3	2,30
Total	130	

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

Tabela 5 – Frequência das comorbidades nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Comorbidades	Nº	%
Hipertensão Arterial Sistêmica	82	34,17
Diabetes Mellitus	52	21,67
Cardiopatias	16	6,67
IRC não dialítica	11	4,58
Neurológicas	31	12,92
Pneumopatias	20	8,33
Obesidade	10	4,16
Outros	18	7,50
Total	240	100

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

Nas Tabelas 4 e 5, observamos que a quase totalidade dos pacientes apresentavam comorbidades e a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus estavam presentes em mais da metade dos pacientes.

Tabela 6 – Total de casos e complicações clínicas/ cirúrgicas nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Complicações	Nº	%
Nenhuma	44	33,84
Pneumotórax	9	6,92
Empiema pleural	1	0,76
Trombose venosa profunda	19	14,61
Trombose arterial aguda	1	0,76
Hemorragia digestiva	11	8,46
Acidente vascular cerebral isquêmico	7	5,38
Acidente vascular cerebral hemorrágico	3	2,30
Encefalite	3	2,30
Parada cardiorrespiratória	15	11,53
Arritmia	25	19,23
Trombo atrial/ ventricular	2	1,53
Derrame pleural	1	0,76
Trombose venosa cerebral	1	0,76
Síndrome coronariana aguda	3	2,30
Artrite séptica	1	0,76
Pancreatite	1	0,76
Tromboembolismo pulmonar	2	1,53
Total	86	

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

Tabela 7 – Frequência das complicações clínicas/ cirúrgicas nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Complicações	Nº	%
Trombose Venosa Profunda	19	18,10
Pneumotórax	9	8,57
Hemorragia Digestiva Alta	11	10,48
Neurológicas	13	12,38
Parada cardiorrespiratória	14	13,33
Arritmias	25	23,81
Outras	14	13,33
Total	105	100

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

As Tabelas 6 e 7, descrevem as complicações clínicas/cirúrgicas durante a internação que estiveram presentes em mais de 60% dos pacientes e as mais prevalentes foram as arritmias e a trombose venosa profunda.

Tabela 8 – Complicações trombóticas nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Complicações trombóticas		Nº	%
Trombose venosa profunda	Não	111	85,4
	Sim	19	14,62
Trombo atrial/ ventricular	Não	128	98,5
	Sim	2	1,5
Síndrome coronariana aguda	Não	127	97,7
	Sim	3	2,3
Acidente vascular cerebral isquêmico	Não	123	94,6
	Sim	7	5,4
Trombose arterial aguda	Não	129	99,2
	Sim	1	0,8
Trombose venosa cerebral	Não	129	99,2
	Sim	1	0,8
Tromboembolismo pulmonar	Não	127	97,7
	Sim	3	2,3
Total		130	100

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

As complicações trombóticas foram evidenciadas em aproximadamente 40% dos pacientes do estudo e a mais prevalente foi a trombose venosa profunda, conforme observamos na Tabela 8.

Tabela 9 – Sítio das infecções hospitalares nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Sítio de infecção	Nº	%
Respiratória	125	64,43
Corrente sanguínea	32	16,49
Urinária	26	13,40
Pele	4	2,06
Abdominal	1	0,52
Seios paranasais	2	1,03
Sistema nervoso central	3	1,55
Outros	1	0,52
Total	194	100

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

A Tabela 9 descreve a frequência das infecções hospitalares, principalmente àquelas associadas à assistência que foram bastante elevadas com quase 2/3 do total de infecções respiratórias e aproximadamente 1/3 das infecções correspondendo a infecções de corrente sanguínea e urinária.

Tabela 10 – Número de infecções hospitalares nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Número de infecções	Nº	%
0	17	13,08
1	59	45,39
2	35	26,92
3	10	7,69
4	9	6,92
Total	130	100

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

Aproximadamente 45% dos pacientes apresentaram uma infecção hospitalar durante a internação e em quase 42% dos casos foram confirmadas duas ou mais infecções hospitalares, segundo a Tabela 10.

Tabela 11 – Antimicrobianos prescritos nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Antimicrobianos	Nº	%
Cefepime	6	2,16
Piperacilina tazobactam	108	38,85
Meropenem	63	22,66
Vancomicina	46	16,55
Polimixina B	23	8,27
Amicacina	19	6,83
Linezolida	1	0,36
Sulfametoxazol trimetoprim	2	0,72
Levofloxacino	3	1,08
Fluconazol	3	1,08
Anidulafungina	1	0,36
Anfotericina B	1	0,36
Aciclovir	2	0,72
Total	278	100

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

Após análise da Tabela 11, observou-se um número elevado de antimicrobianos de amplo espectro, principalmente penicilinas-antipseudomonas, carbapenêmicos, glicopeptídeos, polimixinas e aminoglicosídeos.

5.2. Identificação de fatores preditores de mortalidade nos pacientes com COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

Após aplicação do teste de *Shapiro-Wilk* foram consideradas como variáveis normais ($p > 0,05$): APACHE II, SAPS 3 e os valores médios de balanço hídrico acumulado. As variáveis com curva de normalidade rejeitada ($p < 0,05$) descritas são as seguintes: idade, tempo de internação na UTI, tempo de uso de dispositivos invasivos (CVC, SNG/ SNE, SVD e VM), relação PaO₂/ FIO₂, necessidade de hemodiálise, número de infecções hospitalares, tempo de início dos sintomas, os valores absolutos de balanço hídrico e valores absolutos de Proteína C Reativa.

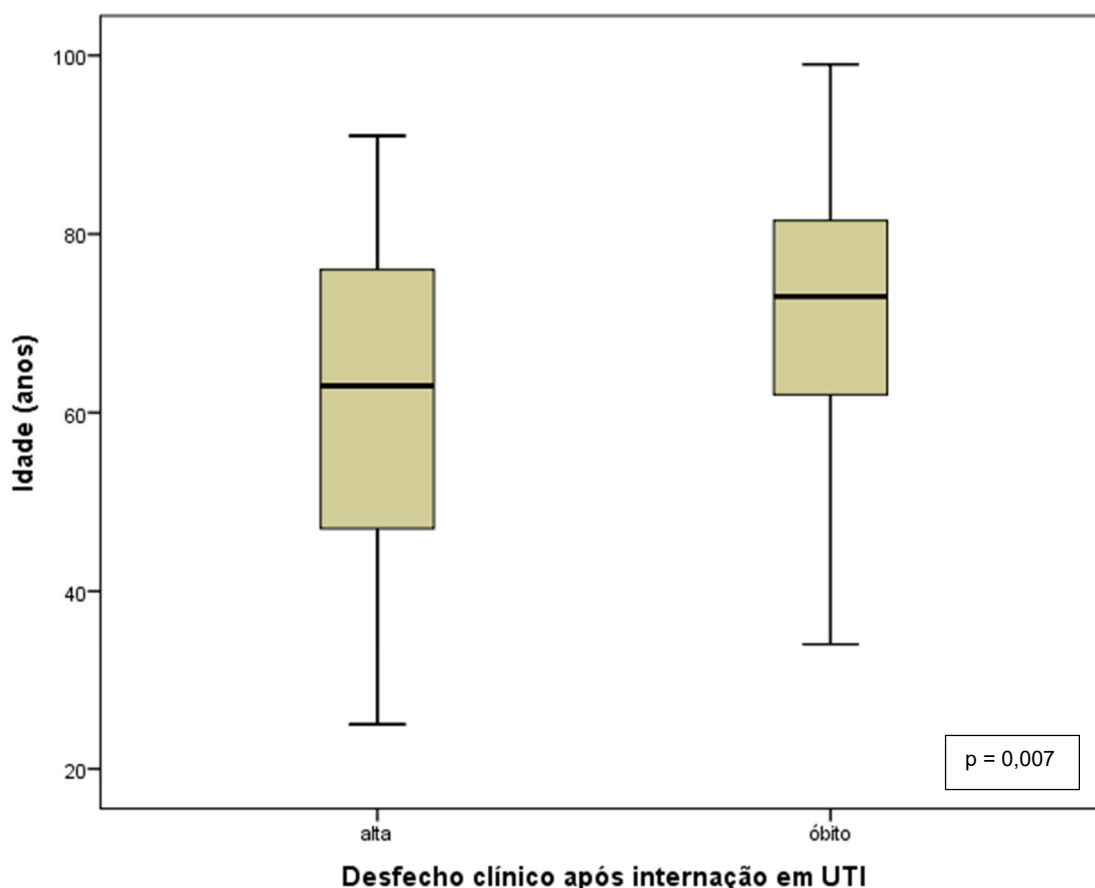


Figura 19 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann-Whitney*) dos valores da idade (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Na figura acima, na comparação entre a idade e o desfecho, observou-se idade mais elevada no grupo que evoluiu para o óbito com significância estatística (teste *Mann-Whitney* $p = 0,007$), portanto a idade tem efeito sobre o desfecho.

Um estudo britânico revelou que a idade avançada está associada com aumento na mortalidade, observando que o risco de morte entre indivíduos com oitenta anos ou mais foi 20 vezes superior àqueles indivíduos entre 50 e 59 anos (200). Gupta, et al, 2021 descreve como fatores de risco para morte: a idade avançada, oligúria e admissão em um hospital com recursos de UTI limitados (201).

Nos Estados Unidos, um estudo realizado entre fevereiro e março/2020 em pacientes com COVID-19, revelou que 67% dos casos foram diagnosticados naqueles com idade maior ou igual a 45 anos e a mortalidade foi mais alta nos indivíduos mais velhos com 80% das mortes ocorrendo naqueles com 65 anos ou mais, em contraste com aqueles entre 18 e 34 anos que foram responsáveis por apenas 5% dos adultos hospitalizados e 2,7% de taxa de mortalidade (202).

Pacientes hospitalizados por COVID-19 com idade superior a 65 anos, apresentavam taxa mais elevada de complicações e morte intra-hospitalar, especialmente entre pacientes acima de 75 anos de idade. A idade ≥ 75 anos, demência, saturação periférica de oxigênio $< 92\%$, severa linfopenia e qSOFA > 1 , foram preditores de mortalidade independente nessa população, segundo um estudo multicêntrico, publicado em 2021 (203).

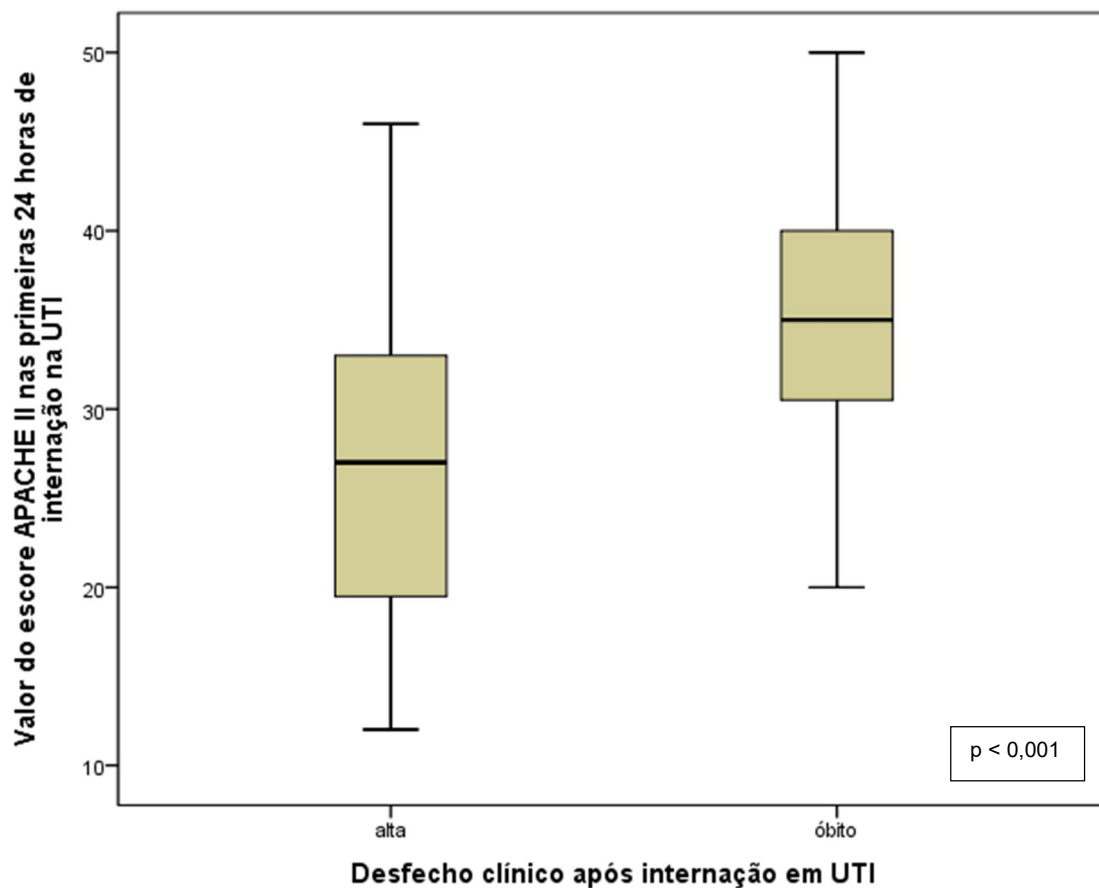


Figura 20 - Boxplot mostrando a comparação (Teste t de *Student*) dos valores do escore APACHE II (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

Na figura acima, com a comparação entre o escore APACHE II e o desfecho, observou-se valores mais elevados do APACHE II naqueles que evoluíram para o óbito com significância estatística (teste t de *Student* $p < 0,001$), portanto, em média, o escore APACHE II tem efeito sobre o desfecho.

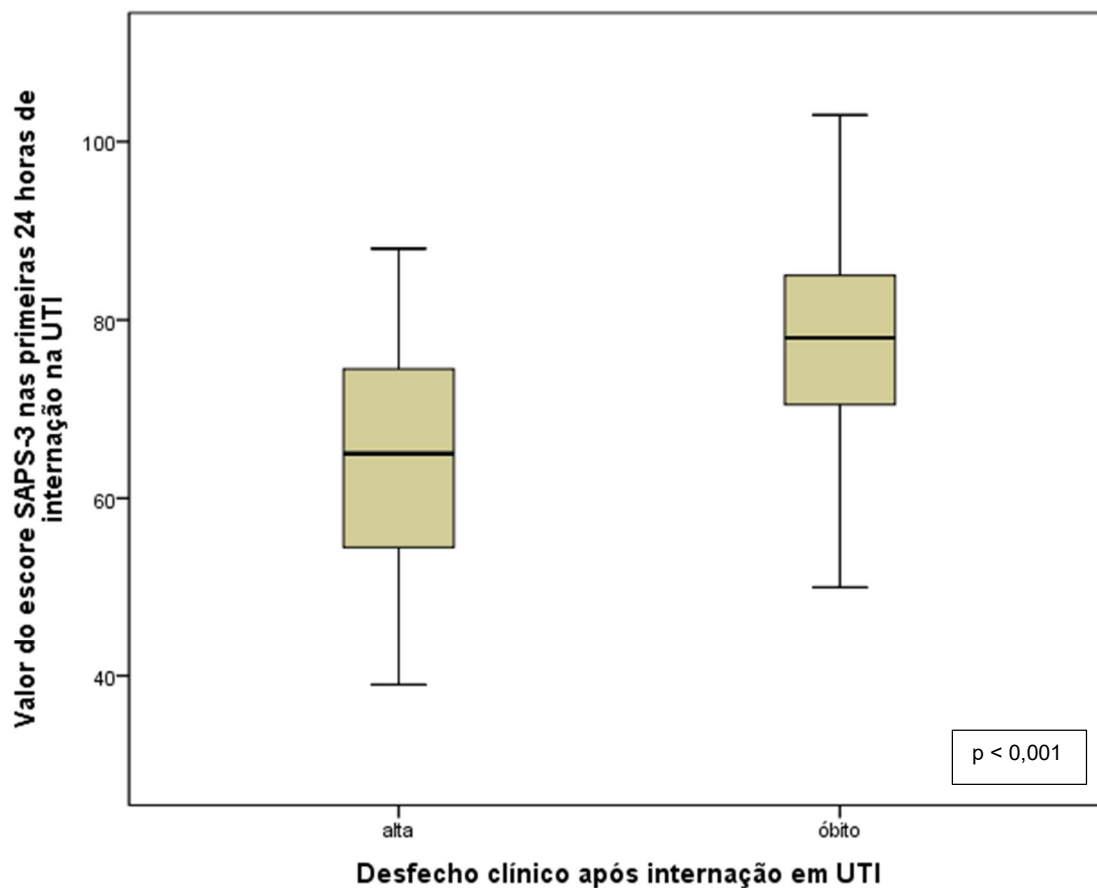


Figura 21 - Boxplot mostrando a comparação (Teste t de *Student*) dos valores do escore SAPS 3 (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

Na figura acima, com a comparação entre o escore SAPS 3 e o desfecho, houve valores mais elevados do SAPS 3 naqueles que evoluíram para o óbito com significância estatística (teste t de *Student* $p < 0,001$), portanto, em média, o escore SAPS 3 tem efeito sobre o desfecho.

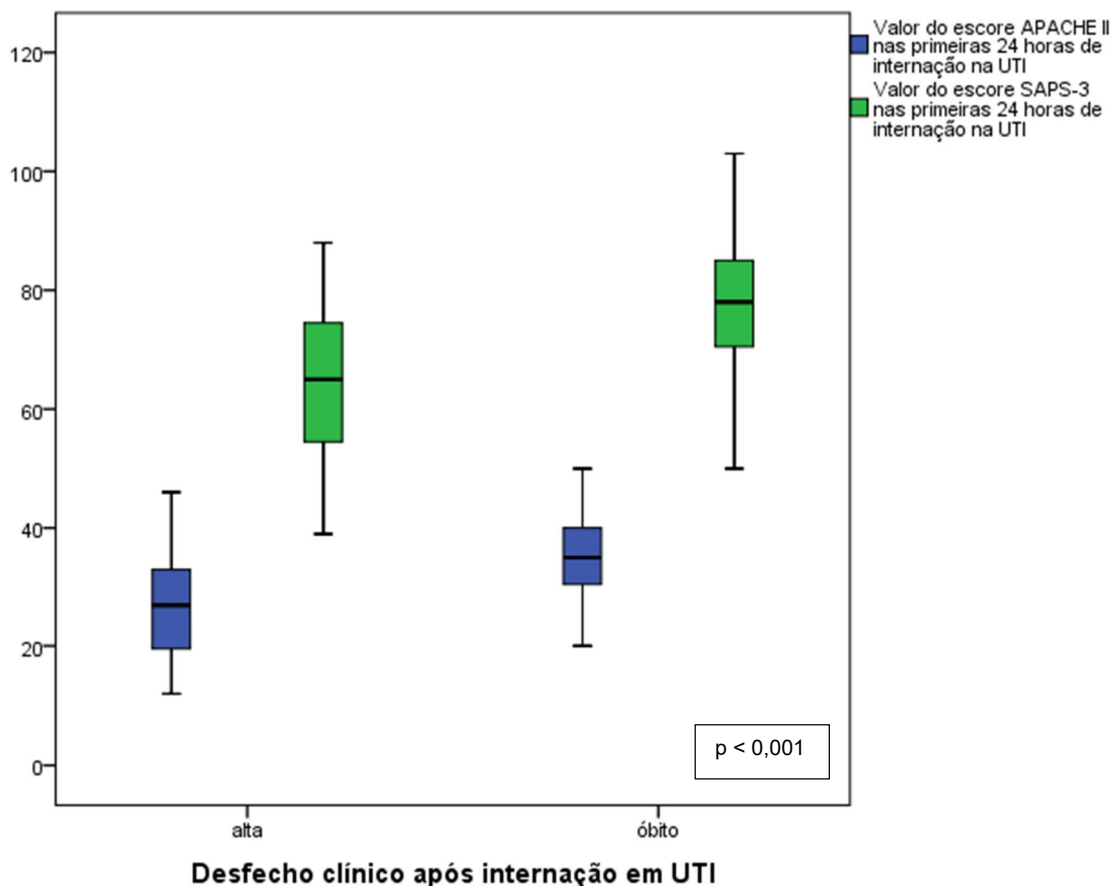


Figura 22 - Boxplot mostrando a comparação (Teste t de *Student*) dos valores dos escores APACHE II e SAPS 3 (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

Na figura acima, a comparação entre os escores APACHE II e SAPS 3 com o desfecho, observamos valores mais elevados do escore APACHE II e SAPS 3, naqueles que evoluíram para o óbito com significância estatística (teste t de *Student* $p < 0,001$), portanto confirmamos que, em média, o escore APACHE II e SAPS 3 tem efeito sobre o desfecho.

Os sistemas de escores prognósticos são tipicamente usados como medidas de gravidade da doença para prever resultados, geralmente mortalidade, de pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI). Eles não são úteis para prever prognóstico em um único indivíduo. Enquanto nenhum é superior ao outro, cada qual tem certas vantagens e desvantagens. O escore

APACHE e SAPS 3 são dois dos três maiores escores preditores de mortalidade. A maior vantagem do APACHE é a sua acurácia em discriminar entre sobreviventes e não sobreviventes e como desvantagem tem menos calibração para determinar deterioração da performance durante o tempo. O SAPS 3 tem uma extração de dados mais fácil que o APACHE e embora não consiga prever a profundidade da permanência é uma ferramenta útil em estudos comparando uso de recursos entre UTIs (204).

O componente individual e o ponto do tempo para a coleta dos dados variam entre os sistemas de escores preditivos, o que pode proporcionar diferenças na eficácia. O escore APACHE II requer a coleta de um grande número de dados fisiológicos e de saúde geral, enquanto o SAPS 3 usa medidas concisas e fáceis de categorias fisiológicas para facilitar a coleta dos dados. Quanto ao tempo para a coleta dos dados, o APACHE II considera os piores valores fisiológicos medidos nas primeiras 24 horas da admissão na UTI, enquanto o SAPS 3 usa os dados coletados na primeira hora de admissão na UTI (204).

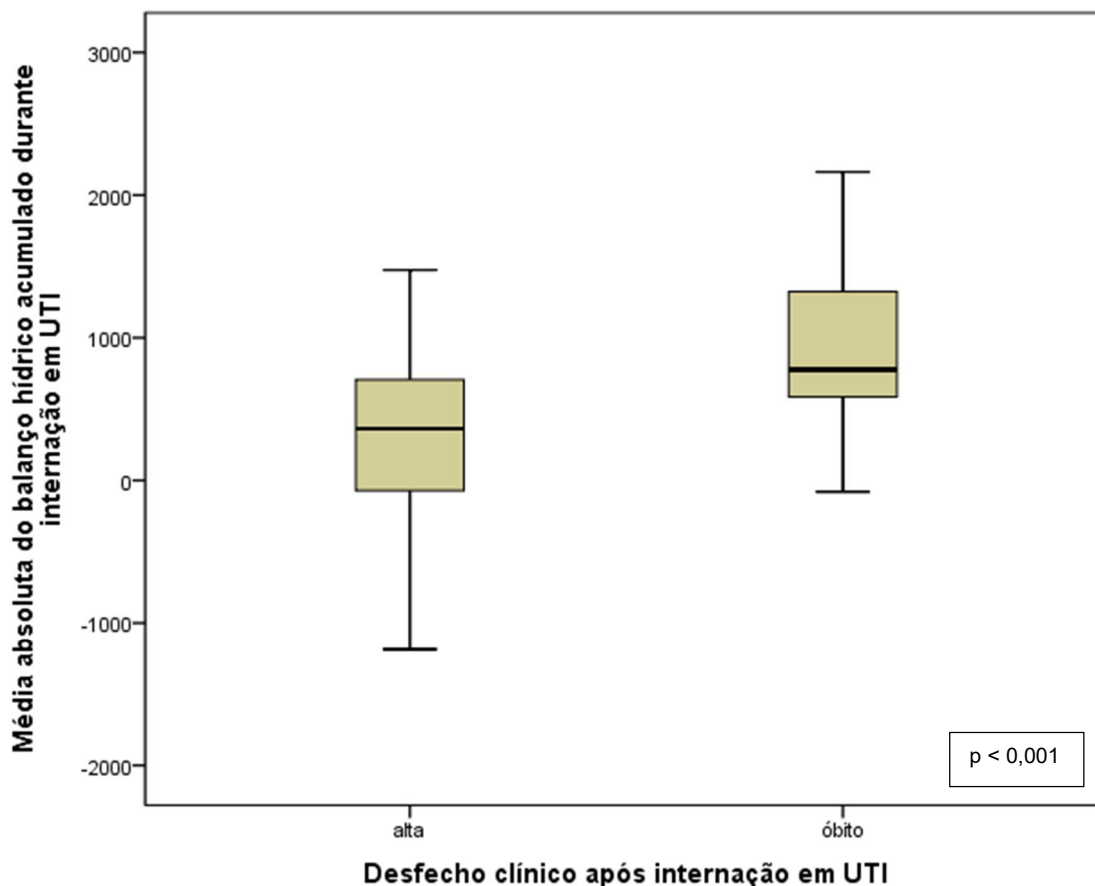


Figura 23 - Boxplot mostrando a comparação (Teste t de *Student*) dos valores da média diária do balanço hídrico acumulado (ml/dia) e o desfecho (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram e morreram, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

Na figura acima, com a comparação entre os valores da média diária do balanço hídrico acumulado (ml/dia) e o desfecho, ocorreram valores mais elevados de balanço hídrico naqueles que evoluíram para o óbito com significância estatística (teste t de *Student* $p < 0,001$), portanto o valor da média absoluta do balanço hídrico tem efeito sobre o desfecho.

As recomendações sobre o manuseio hídrico de pacientes com COVID-19 descrevem que a menos que os pacientes apresentem sepse ou hipovolemia, prefere-se o manejo conservador de fluidos com cristalóides típicos daqueles recomendados para pacientes com SDRA (205). Semler et al, concluiu que o manuseio de fluido conservador reduziu mortalidade para a síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes com PVC inicial baixa (206).

Embora o aumento da permeabilidade vascular seja a causa primária do edema pulmonar na SDRA inicial, a quantidade de edema formado depende diretamente da pressão hidrostática, uma vez que as forças oncóticas são menos capazes de reter líquido dentro dos capilares. Como resultado, é mais provável que o edema pulmonar se desenvolva na SDRA do que nos normais para qualquer pressão hidrostática capilar pulmonar determinada (207).

Em um grande estudo retrospectivo de pacientes críticos, um balanço hídrico positivo no terceiro dia, foi associado ao aumento da mortalidade em 30 dias (odds ratio = 1,26), enquanto o balanço hídrico negativo foi associado a uma menor mortalidade (208).

Em virtude dos potenciais benefícios do manejo conservador de fluidos em dias livres de ventilação mecânica e de UTI, preferimos uma estratégia conservadora de fluidos em pacientes com SDRA, desde que a hipotensão e a hipoperfusão de órgãos possam ser evitadas. É razoável atingir uma pressão venosa central < 4 mmHg ou uma pressão de oclusão da artéria pulmonar < 8 mmHg; no entanto, deve-se reconhecer que tais objetivos possam ser difíceis de alcançar (209).

Após realização do teste de *Shapiro-Wilk* com distribuição não normal da variável ($p < 0,05$), realizamos o teste de *Mann-Whitney* que demonstrou que o tempo de internação na UTI, o tempo de uso de dispositivos invasivos (CVC, SVD, SNG/SNE e VM), o tempo de início dos sintomas, os valores de Proteína C ativada e o número de infecções hospitalares não tem efeito sobre o desfecho ($p > 0,05$).

Tabela 12- Fatores associados com óbito nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

	Desfecho	Alta	Óbito	Valor de p		
		%	%			
Gênero	Feminino	18	39,1	28	60,9	0,278
	Masculino	25	29,8	59	70,2	
Tempo de internação	0 – 6	14	29,8	33	70,2	0,414
	7 – 13	12	27,3	32	72,7	
	14 – 20	9	42,9	12	57,1	
	> 20	8	44,0	10	55,6	
Posição prona	Não	36	37,9	59	62,1	0,054
	Sim	7	20,0	28	80,0	
Relação PaO2/FIO2	201 - 300	23	42,6	31	57,4	0,129
	101 - 200	16	28,1	41	71,9	
	0 - 100	4	21,1	15	78,9	
Necessidade hemodiálise	Não	35	52,2	32	47,8	< 0,001
	Sim	8	12,7	55	87,3	
Fenótipo	L	33	42,3	45	57,7	0,006
	H	10	19,2	42	80,8	
Resposta Inflamatória	SIRS	22	61,1	14	38,9	< 0,001
	MODS	21	22,3	73	77,7	
Anticoagulação	Não	9	40,9	13	59,1	0,659
	Profilática	28	32,2	59	67,8	
	Terapêutica	6	28,6	15	71,4	
Valores de PCR	0 – 80	9	40,9	13	59,1	0,214
	81 – 160	9	34,6	17	65,4	
	161 – 240	11	33,3	22	66,7	
	241 – 320	11	42,3	15	57,7	
	> 320	3	13,0	20	87,0	
Média balanço hídrico	≤ 0	13	72,2	5	27,8	< 0,001
	1 – 500	14	63,6	8	36,4	
	501 – 1000	12	25,0	36	75,0	
	1001 – 1500	4	16,0	21	84,0	
	> 1500	0	0,00	17	100	
Faixa etária	< 50	14	53,8	12	46,2	0,027
	51 – 60	4	30,8	9	69,2	
	61 – 70	8	27,6	21	72,4	
	71 – 80	13	39,4	20	60,6	
	> 80	4	13,8	25	86,2	
APACHE II	≤ 24	15	65,2	8	34,8	< 0,001
	25 – 29	11	52,4	10	47,6	
	30 – 34	11	32,4	23	67,6	
	> 34	6	11,5	46	88,5	
SAPS 3	≤ 64	21	58,3	15	41,7	< 0,001
	65 – 75	12	35,3	22	64,7	
	76 – 86	8	20,5	31	79,5	
	> 86	2	9,5	19	90,5	
Número de infecções	0	5	29,4	12	70,6	0,785
	1	18	30,0	42	70,0	
	2	12	35,3	22	64,7	
	3	5	50,0	5	50,0	
	4	3	33,3	6	66,7	
Arritmias	Não	41	39,0	64	61,0	0,003
	sim	2	8,0	23	92,0	

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

A tabela 12 demonstra a comparação entre a necessidade de hemodiálise, o fenótipo, a resposta inflamatória, a média do balanço hídrico, a faixa etária e os escores APACHE II e SAPS 3 com o desfecho (óbito) [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p < 0,05$)]. A necessidade de posição prona mostrou uma tendência ($p = 0,054$) à significância estatística. Observamos que não há associação entre o desfecho (óbito) e o gênero, o tempo de internação na UTI, a relação PaO_2/FIO_2 , uso de anticoagulação, valores de proteína C reativa e o número de infecções hospitalares [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p > 0,05$)].

Em um estudo brasileiro, quando o Brasil reportava aproximadamente 5.100.000 casos e quase 151.000 mortes pela COVID-19, foi realizado a comparação com as mortes por causas naturais esperadas e o excesso na taxa de mortalidade, observando um aumento de 22% nas mortes, principalmente de pacientes do sexo masculino e indivíduos acima de 60 anos de idade (210).

Foi realizado o teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) para comparação do uso de antimicrobianos com o desfecho (óbito). O uso dos seguintes antimicrobianos: cefepime, piperacilina-tazobactam, meropenem, vancomicina, polimixina B, amicacina, linezolida, sulfametoxazol/ trimetoprim, linezolida, fluconazol, anidulafungina, anfotericina B e aciclovir, não demonstraram associação com o desfecho (óbito) [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p > 0,05$)].

Tabela 13 – Regressão logística binária dos fatores associados com óbito nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Variáveis	N (%)	Prev. (%)	X ² (p-valor)	ORcr	ORAad	RP
Posição Prona			0,054			
Não	95 (73,1)	62,10 (59/95)		1	1	1
Sim	35 (26,9)	80,00 (28/35)		2,44 (0,96-6,16)		1,28
Hemodiálise			< 0,001			
Não	67 (51,5)	47,76 (32/67)		1	1	1
Sim	63 (48,5)	87,30 (55/63)		7,52(3,10-18,18)	13,69(3,10-60,44)	1,82
Relação PaO₂/FIO₂			0,129			
201-300	54 (41,6)	57,40 (31/54)		1	1	1
101-200	57 (43,8)	71,92 (41/57)	0,11	1,90 (0,86-4,19)		1,25
0-100	19 (14,6)	78,94 (15/19)	0,10	2,78 (0,81-9,49)		1,37
Fenótipos			0,006			
L	78 (60,0)	57,69 (45/78)		1	1	1
H	52 (40,0)	80,76 (42/52)		3,08(1,35-7,01)		1,39
Resposta Inflamatória			< 0,001			
SIRS	36 (27,7)	38,88 (14/36)		1	1	1
MODS	94 (72,3)	77,65 (73/94)		5,46(2,38-12,49)		1,99
Valores Proteína C						
Reativa			0,214			
0-80	22 (16,9)	59,09 (13/22)		1	1	1
81-160	26 (20,0)	65,38 (17/26)	0,65	1,30(0,40-4,22)		1,10
161-240	33 (25,4)	66,66 (22/33)	0,56	1,38(0,45-4,22)		1,12
241-320	26 (20,0)	57,69 (15/26)	0,92	0,94(0,29-2,98)		0,97
>320	23 (17,7)	86,95 (20/23)	0,04	4,61(1,04-20,30)		1,47
Média balanço hídrico diária			< 0,001			
< 0	18 (13,8)	27,77 (5/18)		1	1	1
1-500	22 (16,9)	36,36 (8/22)	0,56	1,48(0,38-5,72)		1,30
501-1.000	48 (36,9)	75,00 (36/48)	0,001	7,8(2,30-26,44)		2,70
1.001-1.500	25 (19,2)	84,00 (21/25)	0,001	13,65(3,09-60,30)		3,02
>1.500	17 (13,1)	100,00 (17/17)	-	-		-
Faixa etária			0,027			
<50	26 (20)	46,15 (12/26)		1	1	1
51-60	13 (10)	69,23 (9/13)	0,17	2,62(0,64-10,72)		1,50
61-70	29 (22,3)	72,40 (21/29)	0,05	3,06(0,99-9,40)		1,56
71-80	33 (25,4)	60,60 (20/33)	0,27	1,79(0,63-5,07)		1,31
>80	29 (22,3)	86,20 (25/29)	0,003	7,29(1,97-26,94)	40,32(3,00-541,34)	1,86
APACHE II			< 0,001			
<24	23 (17,7)	34,78 (8/23)		1	1	1
25-29	21 (16,2)	47,61 (10/21)	0,389	1,70(0,50-5,72)		1,36
30-34	34 (26,2)	67,64 (23/34)	0,017	3,92(1,28-12,00)		1,94
>34	52 (40,0)	88,46 (46/52)	< 0,001	14,37(4,29-48,12)		2,54
SAPS 3			< 0,001			
<64	36 (27,7)	41,66 (15/36)		1	1	1
65-75	34 (26,2)	64,70 (22/34)	0,056	2,56(0,97-6,74)		1,55
76-86	39 (30,0)	79,48 (31/39)	0,001	5,42(1,95-15,06)		1,90
>86	21 (16,2)	90,47 (19/21)	0,002	13,30(2,68-65,91)		2,17
Arritmia			0,003			
não	105 (80,8)	60,95 (64/105)		1	1	1
sim	25 (19,2)	92,00 (23/25)		7,36(1,64-32,92)		1,50

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

Em uma série americana de 1,3 milhões de casos, descrita pelo Centro para Controle Doenças e Prevenção (CDC) no final de maio/2020, 14% dos pacientes com COVID-19 foram hospitalizados, 2% foram admitidos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 5% evoluíram para o óbito (211).

A discussão abaixo foi realizada conforme a regressão logística binária realizada para avaliação dos fatores associados com óbito nos casos de COVID-19 e SDRA, segundo ilustra a tabela 13.

A necessidade de posição prona não foi um preditor significativo do desfecho ($p = 0,048$, $OR_{Cr} = 2,441$; IC 95% = 0,967 – 6,162), portanto os pacientes que necessitam de posição prona não têm um risco maior de óbito que aqueles que não necessitaram de posição prona.

No estudo parece existir uma tendência à maior mortalidade nos pacientes submetidos ao posicionamento prona. Na casuística do presente estudo alguns pacientes tiveram indicação de posição prona, porém, o procedimento não foi realizado por contraindicações particulares, geralmente os pacientes com posição prona indicada são aqueles com os mais baixos índices de oxigenação e como a manobra exige habilidade e experiência da equipe, muitas vezes ela foi postergada, não realizada ou realizada tardiamente.

Com relação aos efeitos fisiológicos na oxigenação pela posição prona estão a redução da diferença de pressão transpulmonar ventral-dorsal, a redução da compressão pulmonar e a melhora na perfusão pulmonar. Enquanto um benefício na mortalidade com a posição prona em pacientes com severa SDRA tem sido reportado em alguns estudos, importantes limitações nos estudos impedem uma conclusão definitiva (212).

Para pacientes com COVID-19 que falharam em alcançar a oxigenação adequada com a ventilação com baixo volume corrente, houve concordância com outros estudos que prover a ventilação com baixo volume corrente na posição prona seria o próximo passo para melhorar a oxigenação (213).

Observações de intensivistas e dados limitados em pacientes criticamente doentes com COVID-19 também sugerem que de forma diferente a pacientes com severa síndrome respiratória aguda, aqueles com Síndrome Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) relacionada à COVID 19 respondem bem à manobra da posição prona (214).

Um estudo retrospectivo de mais de 2000 pacientes com COVID 19 demonstrou uma possível redução na mortalidade quando pacientes foram pronados precocemente (ou seja, nos dois primeiros dias) quando comparado a pacientes que não foram pronados (215).

Outro estudo retrospectivo de 125 pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 que foram submetidos à posição prona, reportaram uma melhora na

relação PaO₂/FIO₂ em 19% durante a prona, com respostas mais elevadas naqueles com PaO₂/FIO₂ < 100 com melhora de 27% (216).

Além da melhora na oxigenação, um estudo mostrou benefício na mortalidade com ventilação em posição prona naqueles com SDRA grave (183).

A necessidade de hemodiálise foi um preditor do desfecho ($p < 0,001$; (OR_{Cr} = 7,520; IC 95% = 3,109 – 18,185; OR_{ad}: 13,69; IC 95% = 3,10 – 60,44), portanto os pacientes que necessitam de hemodiálise têm um risco 13,69 vezes maior de óbito do que aqueles que não necessitaram de hemodiálise.

A doença renal nos pacientes com COVID-19 pode manifestar-se como injúria renal aguda, hematúria ou proteinúria e apresenta um risco mais alto de morte (*odds ratio*: 6.71; intervalo de confiança 95%: 5.62 - 8.04) (217).

A IRA tem uma incidência variável dependendo da severidade da doença, e foi associada com insuficiência respiratória e requerimento de ventilação mecânica, e a necessidade de hemodiálise ocorreu em 12 a 15% dos pacientes internados, com associação a um pior prognóstico (218).

No presente estudo, aproximadamente metade dos pacientes necessitaram de hemodiálise. A necessidade de hemodiálise foi mais prevalente no fenótipo H e foi um fator preditor independente de mortalidade. Vários estudos suportam a elevada incidência de insuficiência renal aguda no curso da COVID-19 grave e sua associação com piora substancial no prognóstico. A disfunção renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 tem sido associada com uma taxa de mortalidade mais elevada, que alcança aproximadamente 50% desses casos, substancialmente mais alta que a taxa de 8% observada em pacientes sem essa complicação (219). Em outro estudo de pacientes criticamente doentes com COVID-19, 21% desenvolveram insuficiência renal aguda requerendo hemodiálise em duas semanas da admissão na UTI, com uma taxa de mortalidade em 28 dias de aproximadamente 50% (201).

Uma análise de regressão de Cox univariada mostrou que proteinúria, hematúria e níveis aumentados de ureia, creatinina sérica e ácido úrico foram todos significativamente associados à morte em pacientes com COVID-19, assim como pacientes com COVID-19 que desenvolveram LRA tiveram um risco de mortalidade aumentado em comparação com aqueles sem LRA (138).

O fenótipo H foi um previsor do desfecho ($p = 0,006$; $OR_{Cr} = 3,080$; IC 95% = 1,352 – 7,014), portanto os pacientes com o fenótipo H têm um risco 3,080 vezes maior do que aqueles que apresentam o fenótipo L de evoluir para óbito.

A maior severidade do fenótipo H está associada ao fato de que ele foi observado em quase metade dos pacientes que morreram e em menos que $\frac{1}{4}$ dos pacientes que sobreviveram. Mas destaca-se que dentre os pacientes que morreram na amostra, aproximadamente 50% tinham o fenótipo L, que também pode estar associado a casos graves, e nessa amostra específica os pacientes que morreram com o fenótipo L eram mais velhos, porém apresentavam menor grau de inflamação, menos frequentemente foram caracterizadas com múltiplas disfunções orgânicas e houve menos necessidade de hemodiálise. A associação encontrada entre o fenótipo L e mortalidade é explicada pelo fato que muitos pacientes que morreram tinham idade avançada.

O tipo de resposta inflamatória foi um previsor do desfecho ($p < 0,001$; $OR_{Cr} = 5,463$; IC 95% = 2,388 – 12,495), portanto os pacientes que apresentavam resposta inflamatória MODS tem um risco 5,463 vezes maior de óbito do que os pacientes que apresentavam resposta inflamatória SIRS.

A COVID-19 é acompanhado por falência de múltiplos órgãos em pacientes críticos. O envolvimento de diferentes órgãos em pacientes graves resulta em prolongamento da internação e aumento da taxa de mortalidade. A disfunção multiorgânica é caracterizada por insuficiência respiratória aguda, insuficiência hepática aguda, injúria renal aguda, doença cardiovascular e um amplo espectro de anormalidades hematológicas e desordens neurológicas (220).

A incidência de injúrias orgânicas agudas, incluindo injúria cardíaca aguda (*odds ratio*: 11.87; intervalo de confiança 95%: 7.64 - 18.46), injúria renal aguda (*odds ratio*: 10.25; intervalo de confiança 95%: 7.60 - 13.84), síndrome desconforto respiratório agudo (*odds ratio*: 27.66; intervalo de confiança 95%: 18.58 - 41.18), e doença cerebrovascular aguda (*odds ratio*: 9.22; intervalo de confiança 95%: 1.61 - 52.72) foi mais comum em pacientes com COVID severa

do que naqueles com COVID não severa e portanto pacientes com disfunção orgânica são mais suscetíveis a condições graves (221).

A disfunção de múltiplos órgãos é comum em pacientes que evoluem para óbito por COVID-19 e esses pacientes apresentam deterioração progressiva e o escore SOFA foi um fator de risco independente para morte pela COVID-19 (222).

Os valores de PCR revelaram uma significância estatística entre 0,05 e 0,20 ($p = 0,167$), porém observamos que os níveis de PCR acima de 320mg/dl foram previsores do desfecho ($p = 0,04$; $OR_{cr} = 4,615$; $IC\ 95\% = 1,049 - 20,306$), portanto os pacientes que apresentavam os níveis de PCR acima de 320mg/dl tem um risco 4,615 vezes maior de óbito que aqueles com níveis de PCR inferiores a 80mg/dl.

Em um estudo chinês foi observado que os preditores de prognóstico fatal na COVID-19 incluem: idade avançada, a presença de doenças subjacentes, a presença de infecção secundária e elevados indicadores inflamatórios no sangue (Proteína C Reativa e interleucina 6) (174).

Preditores prognósticos reconhecidos previamente na COVID-19, apesar de alguns fatores laboratoriais estarem associados com um risco mais elevado de doença severa, não tem claramente demonstrada a sua utilidade clínica. Especificamente, os marcadores prognósticos propostos que tem sido descrito são as concentrações elevadas de d-dímero, proteína C reativa, lactato desidrogenase, troponina, ferritina, creatina fosfoquinase e uma redução na contagem absoluta de linfócitos (34).

Em alguns pacientes com COVID-19 severa a concentração plasmática mais elevada de citocinas pró-inflamatórias é observada; essas anormalidades laboratoriais têm sido associadas com doença crítica, múltiplas disfunções e mortalidade (223). Uma síndrome semelhante a linfocitose hemofagocítica tem sido associada com a COVID-19. Os principais achados são a ativação persistente de macrófagos, células NK e linfócitos citotóxicos levando à uma tempestade de citocinas, que está associada à MODS e maior mortalidade (224).

Os valores da média do balanço hídrico são previsores do desfecho ($p < 0,001$; $OR_{cr} = 7,800$; $IC\ 95\% = 2,301 - 26,4$ e $OR_{cr} = 13,650$; $IC\ 95\% = 3,090 - 60,302$), portanto os pacientes que apresentavam os níveis de média de balanço hídrico acumulado entre 500 e 1000ml/ dia tem um risco 7,8 vezes maior que aqueles com média diária de BH inferior a zero de evoluírem para o óbito, e aqueles com média do balanço hídrico acumulado entre 1000 a 1500ml/ dia tem um risco 13,65 vezes maior do que aqueles com média diária de BH inferior a zero de evoluírem para o óbito.

O manuseio de uma estratégia conservadora de fluidos melhorou a função pulmonar e encurtou a duração da ventilação mecânica e cuidados intensivos sem aumento na disfunção de órgãos não pulmonares e esses resultados suportam o uso de uma estratégia conservadora de fluidos em pacientes com injúria pulmonar aguda (182).

O estudo *Fluid and Catheter Treatment* mostrou que o manejo conservador de fluidos pode melhorar a oxigenação, os dias sem ventilação e a lesão pulmonar (182).

A faixa etária foi previsora do desfecho ($p = 0,022$; $OR_{cr} = 7,292$; $IC\ 95\% = 1,973 - 26,946$; $OR_{ad} = 40,32$; $IC\ 95\% = 3,00-541,34$), portanto os pacientes que apresentavam idade acima de 80 anos têm um risco 40,32 vezes maior de óbito do que aqueles com idade inferior a 50 anos.

Um estudo chinês concluiu que a taxa de hospitalização por COVID-19 aumenta com a idade, com 1% para aqueles entre 20 a 29 anos, 4% entre 50 e 59 anos e 18% acima de 80 anos (225).

Em uma análise sistemática que calculou o número total de infecções comunitárias através da soroprevalência de 53 países, prévio à disponibilidade de vacina, a taxa de infecção fatal foi de 0,005% com 1 ano, 0,002% aos 7 anos, e aumentando exponencialmente após essa idade: 0,006% aos 15 anos, 0,06% aos 30 anos, 0,4% aos 50 anos, 2,9% aos 70 anos e 20% aos 90 anos (226).

Desde o início da pandemia, os dados chineses mostraram doenças mais graves e taxas mais altas de infecção em grupos mais idosos e naqueles com comorbidades preexistentes (49). A idade é um fator de risco independente para

doença grave em pessoas mais idosas mesmo sem doenças subjacentes. O maior risco de doença grave é entre pessoas com 80 anos ou mais (24).

Em uma coorte retrospectiva de pacientes idosos hospitalizados por COVID-19 no Brasil concluiu-se que a relevância da desigualdade no acesso aos serviços de saúde foi um determinante para morte em pessoas idosas com COVID-19 (227).

O valor do escore SAPS 3 foi preditor do desfecho ($p < 0,001$; $OR_{cr} = 5,425$; IC 95% = 1,954 – 15,065 e $OR_{cr} = 13,300$; IC 95% = 2,684 – 65,915, respectivamente), portanto os pacientes que apresentavam valores de SAPS 3 entre 76 e 86, tem um risco 4,425 vezes maior de óbito do que aqueles com valores inferiores a 64; e aqueles com valores de SAPS 3 acima de 86 tem um risco 13,300 vezes maior de óbito do que os com valores inferiores a 64.

Os sistemas de escores são desenvolvidos utilizando dados coletados prospectivamente de um grande número de pacientes de várias Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Os dados incluem informação de saúde clínica prévia e atual (ex. comorbidades, diagnóstico à admissão, etc) tão bem quanto dados fisiológicos e laboratoriais (ex. pressão arterial média, pressão parcial de oxigênio, etc) e esses dados são usados para determinar um escore numérico de severidade de doença. Em contrapartida, esse escore determina o prognóstico à alta hospitalar, incluindo mortalidade, e às vezes tempo de permanência (204).

No presente estudo, embora a média dos escores SAPS 3 e APACHE II não tenham mostrado diferenças significativas entre os fenótipos H e L, a inflamação aumentada deduzida por concentrações elevadas de proteína C reativa, foi associada com piores prognósticos. Portanto, o fenótipo H é associado com mais inflamação e múltiplas disfunções orgânicas, o que resulta em uma prolongada estadia hospitalar e aumento da mortalidade.

A disfunção multiorgânica é caracterizada por insuficiência respiratória aguda, disfunção renal e hepática, choque e um amplo espectro de anormalidades hematológicas e neurológicas (220).

A complicação com arritmia cardíaca é previsora do desfecho ($p = 0,001$; $OR_{cr} = 7,367$; $IC\ 95\% = 1,649 - 32,924$), portanto os pacientes que apresentaram arritmia cardíaca durante a internação têm um risco 7,367 vezes maior de óbito que aqueles que não a apresentaram.

Em uma coorte chinesa de pacientes com pneumonia grave pela COVID-19 que apresentaram parada cardíaca intra-hospitalar com tentativa de ressuscitação, a maioria das PCR foram respiratórias em sua origem e o ritmo inicial foi não chocável na vasta maioria dos pacientes (assistolia em 90%, atividade elétrica sem pulso em 4%). O retorno da circulação espontânea ocorreu em 13%, a sobrevivida em 30 dias foi de 3% e a sobrevivida com função neurológica intacta de 1% foi extremamente baixa nesses pacientes criticamente doentes (228).

O gênero e os valores da relação PaO_2/FIO_2 não são previsores do desfecho (teste qui-quadrado de independência - Pearson - $p > 0,05$), portanto sem associação e/ou previsão entre o gênero e a relação PaO_2/FIO_2 e o desfecho.

O nosso estudo não mostrou associação entre o gênero e a mortalidade, embora alguns estudos revelem o gênero masculino apresentando o dobro do risco em comparação com o gênero feminino para doença grave e mortalidade (51).

Observamos que os pacientes que evoluíram para óbito, quando comparados aos sobreviventes, apresentam maior necessidade de hemodiálise ($OR_{ad}: 13,69$; $IC\ 95\% = 3,10-60,44$); maior prevalência do fenótipo H ($OR_{cr}: 3,08$, $IC\ 95\%: 1,35-7,01$); possuem duas ou mais disfunções orgânicas ($OR_{cr}: 5,46$, $IC\ 95\%: 2,38-12,49$); maior elevação nas provas de atividade inflamatória com valores de PCR ≥ 320 mg/dl ($OR_{cr}: 4,61$, $IC\ 95\%: 1,04-20,30$); médias de balanço hídrico diário entre 500 e 1000ml/ dia ($OR_{cr}: 7,8$, $IC\ 95\%: 2,30-26,44$) e principalmente entre 1001 e 1500ml/ dia ($OR_{cr}: 13,65$, $IC\ 95\%: 3,09-60,30$); faixa etária acima de 80 anos ($OR_{ad}: 40,32$; $IC\ 95\% = 3,00-541,34$); escores APACHE II entre 30 e 34 ($OR_{cr}: 3,92$, $IC\ 95\%: 1,28-12,00$) e principalmente acima de 34 ($OR_{cr}: 14,37$, $IC\ 95\%: 4,29-48,12$); escores SAPS 3 entre 76 e 86 ($OR_{cr}: 5,42$, $IC\ 95\%: 1,95-15,06$) e principalmente acima de 86 ($OR_{cr}: 13,30$, $IC\ 95\%: 2,68-65,91$) e complicação com arritmia ($OR_{cr}: 7,36$, $IC\ 95\%: 1,64-32,92$).

5.3. Classificação dos casos de COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) nos principais fenótipos clínicos (fenótipos L e H)

Gattinoni, Chiumello, et al, 2020, classificou os fenótipos em tipo L e H, baseados nos achados tomográficos e acreditaram que fossem afetados por mecanismos fisiopatológicos diferentes. Se não disponíveis, os achados tomográficos podem ser substituídos pela: elastância do sistema respiratório e recrutabilidade. A compreensão da fisiopatologia correta é crucial para o estabelecimento da base para o tratamento apropriado (85).

Chiara R., Denise B., Lorenzo B., et al, 2020, descreveram que as anormalidades observadas na tomografia computadorizada de tórax e a apresentação clínica nem sempre são aquelas da síndrome do desconforto respiratória típica e podem variar durante a evolução. Identificaram que o padrão tomográfico na COVID-19 pode ser dividido em três principais fenótipos: 1) múltiplas, focais e possivelmente opacidades em vidro fosco hiperperfundidas; 2) atelectasias com distribuição não homogênea e 3) um padrão em “*patchy*” como SDRA clássica. O fenótipo 1 corresponde ao fenótipo L descrito por Gattinoni, assim como o fenótipo 3 corresponde ao fenótipo H e o fenótipo 2 seria um fenótipo intermediário entre o L e o H. Foi sugerido o uso de estratégias de ventilação mecânica personalizada baseadas na mecânica respiratória e padrão tomográfico (229).

Esse estudo demonstra que, em um grupo de pacientes com COVID-19 grave necessitando de admissão na UTI e ventilação mecânica, é possível diferenciar dois fenótipos clínicos distintos baseados em critérios estabelecidos pela função respiratória e parâmetros de ventilação mecânica. O fenótipo H é caracterizado como SDRA clássica, necessitando de ventilação mecânica com parâmetros elevados, enquanto o fenótipo L clinicamente exibe complacência pulmonar normal ou “quase” normal e alterações radiológicas mais localizadas, permitindo parâmetros ventilatórios inferiores. Na presente série de casos, o fenótipo H foi observado em menos da metade dos casos.

5.4. Comparação dos fenótipos identificados com as variáveis clínicas nos pacientes com SDRA associada à COVID-19

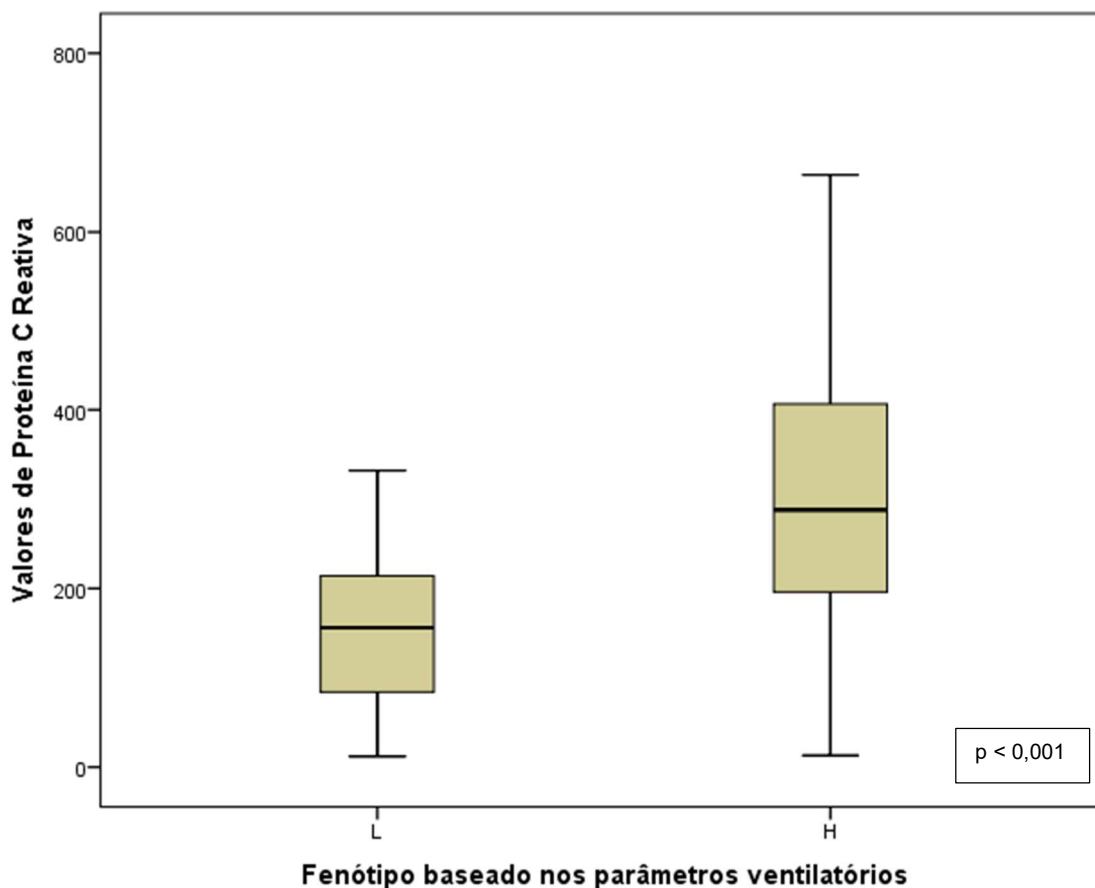


Figura 24 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) dos valores absolutos de Proteína C Reativa (mg/dl) (PCR) e os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

A Figura 24 mostra a comparação entre os valores de PCR e os fenótipos, com a observação que os valores de PCR são mais elevados naqueles que apresentaram o fenótipo H com significância estatística (teste de *Mann Whitney* $p < 0,001$), portanto os valores de PCR têm efeito sobre os fenótipos.

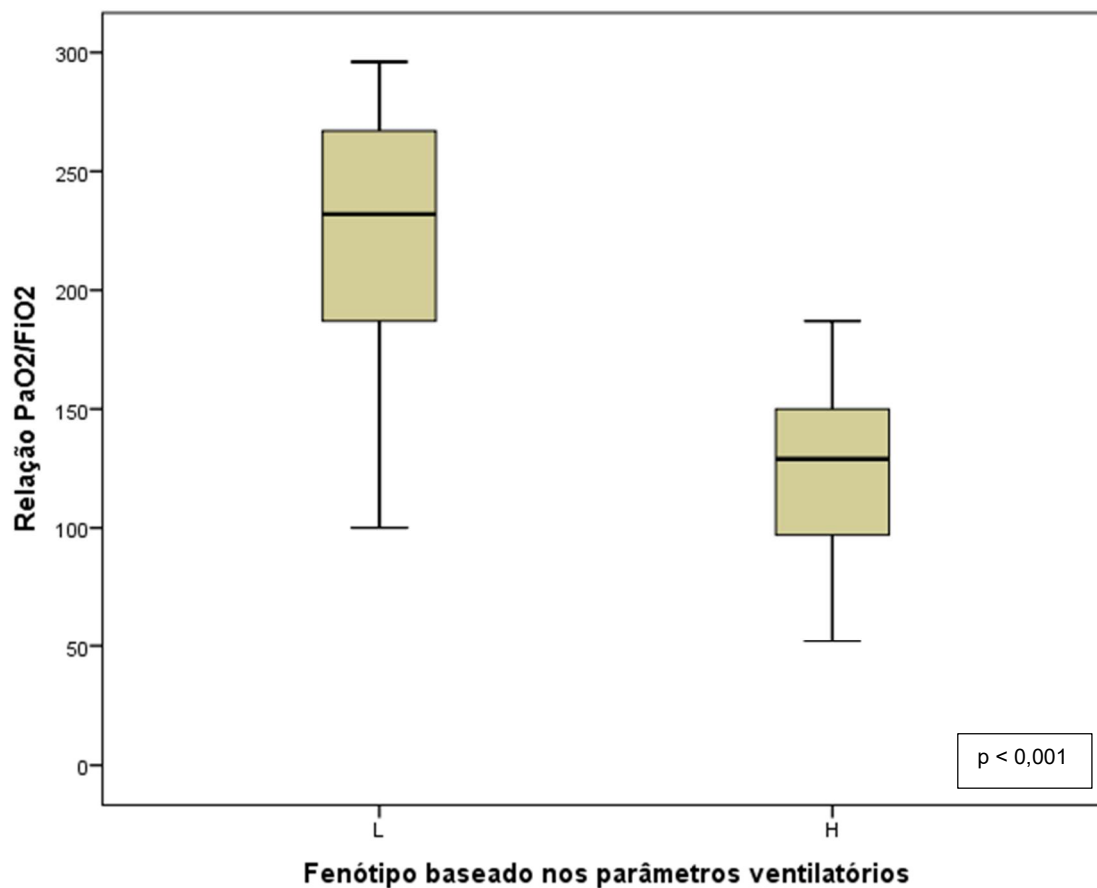


Figura 25 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) da relação PaO₂/FIO₂ e os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

A Figura 25 ilustra a comparação entre a relação PaO₂/ FIO₂ e os fenótipos com os valores da relação PaO₂/ FIO₂ mais baixos naqueles que apresentam o fenótipo H, com significância estatística (teste de *Mann Whitney* $p < 0,001$), portanto a relação PaO₂/ FIO₂ tem efeito sobre os fenótipos.

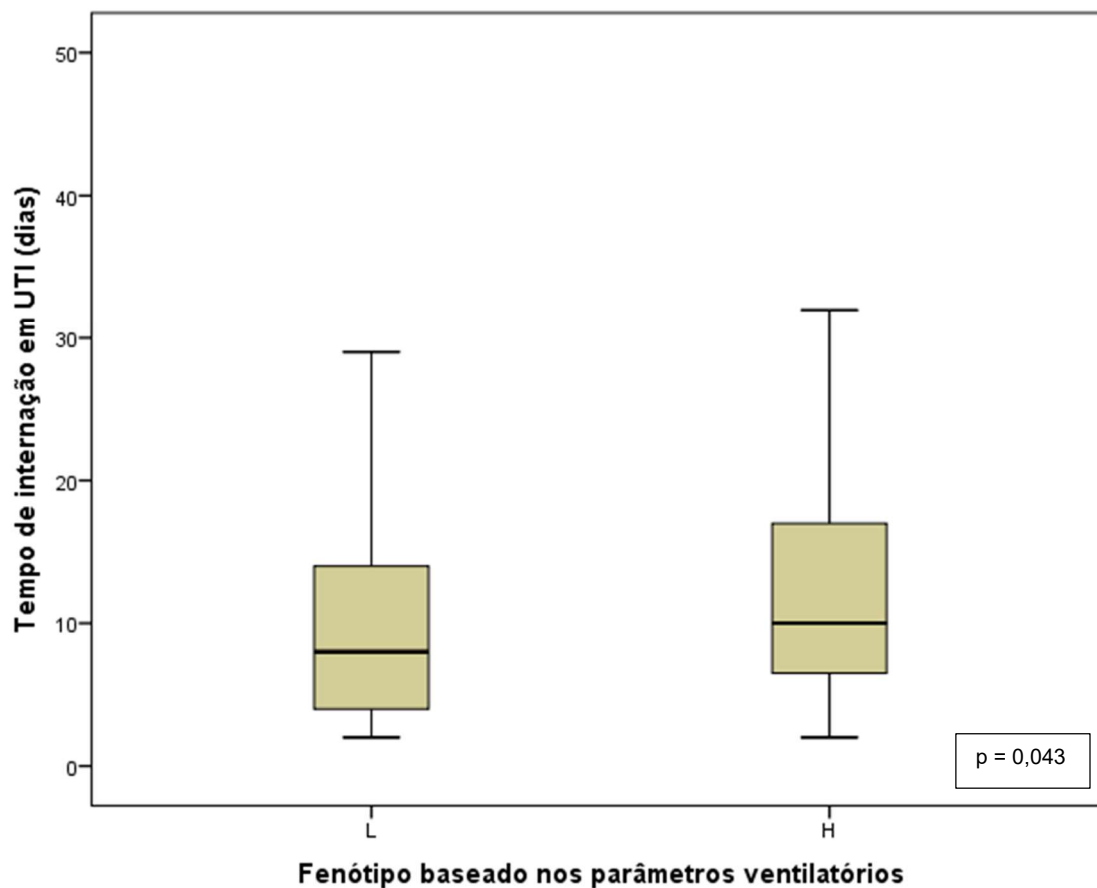


Figura 26 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) entre o tempo de internação (dias) e os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

A comparação entre o tempo de internação e os fenótipos é ilustrada na Figura 26, onde a mediana do tempo de internação do fenótipo H é maior que a do fenótipo L com significância estatística (teste de *Mann Whitney* $p = 0,043$), portanto o tempo de internação tem efeito sobre os fenótipos.

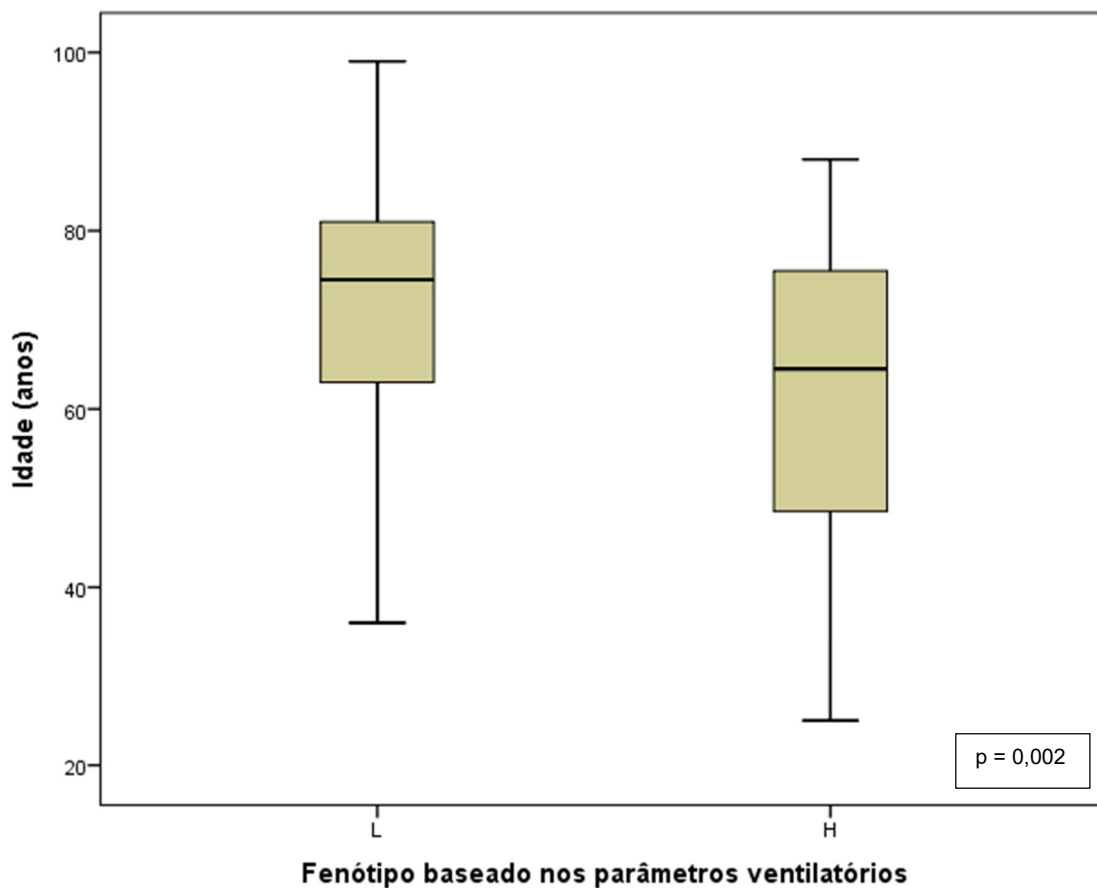


Figura 27 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) entre a idade (anos) os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

Na comparação entre a idade e os fenótipos (Figura 27), a mediana da idade do fenótipo H é menor que a do fenótipo L com significância estatística (teste de *Mann Whitney* $p = 0,002$), portanto a idade tem efeito sobre os fenótipos.

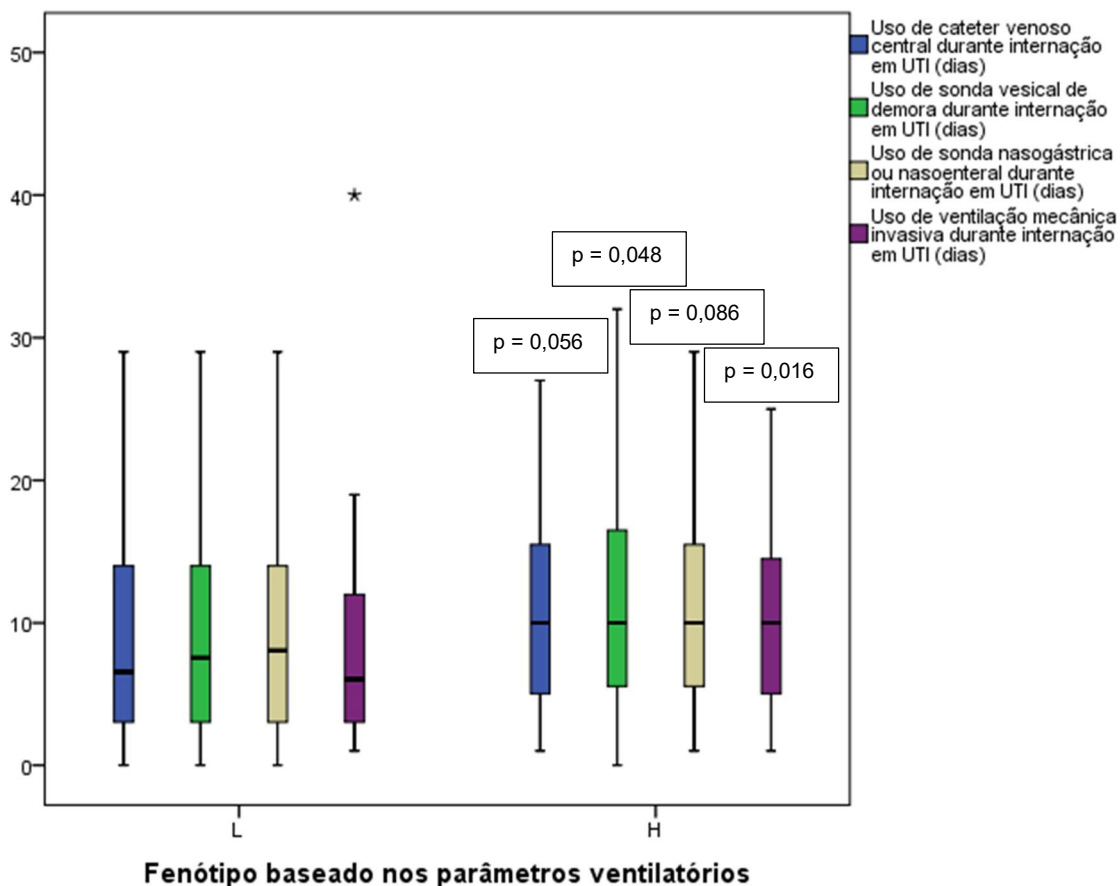


Figura 28 - Boxplot mostrando a comparação (Teste de *Mann Whitney* $p < 0,05$) entre o tempo de uso de sonda vesical de demora e ventilação mecânica (Teste de *Mann Whitney* $p > 0,05$) entre o tempo de uso de cateter venoso central e sonda nasogástrica/entérica, e os fenótipos (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em fenótipos “L” e “H”, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

Na Figura 28, observa-se a comparação entre o tempo de uso dos dispositivos invasivos e os fenótipos, onde as medianas do número de dias em uso de sonda vesical de demora e ventilação mecânica são maiores nos pacientes com o fenótipo “H” do que no fenótipo “L”, com significância estatística (Teste de *Mann Whitney* $p = 0,048$ e $p = 0,016$, respectivamente), portanto o tempo de uso de sonda vesical de demora e a ventilação mecânica tem efeito sobre os fenótipos.

O tempo de uso de cateter venoso central e sonda nasogástrica/entérica não mostrou diferença com significância estatística entre os fenótipos (teste de *Mann Whitney* $p = 0,056$ e $0,086$, respectivamente), portanto o número de dias

em uso de cateter venoso central e sonda nasogástrica/ entérica não tem efeito sobre os fenótipos.

O teste de *Mann Whitney* demonstrou que o número de infecções hospitalares não tem efeito sobre os fenótipos ($p > 0,05$). O teste t independente (*Student*) que revelou que a média do balanço hídrico acumulado e os escores APACHE II e SAPS 3 não tem efeito sobre os fenótipos ($p > 0,05$).

Tabela 14 - Fatores associados com os fenótipos nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

		Fenótipo		Valor de p		
		L	H			
Gênero	Feminino	31	67,4	15	32,6	0,203
	Masculino	47	56,0	37	44,0	
Tempo de internação	0 – 6	34	72,3	13	27,7	0,192
	7 – 13	23	52,3	21	47,7	
	14 – 20	11	52,4	10	47,6	
	> 20	10	55,6	8	44,4	
Posição prona	Não	78	82,1	17	17,9	< 0,001
	Sim	0	0,0	35	100	
Relação PaO2/FIO2	201 - 300	54	100	0	0,0	< 0,001
	101 - 200	23	40,4	34	59,6	
	0 - 100	1	5,3	18	94,7	
Necessidade hemodiálise	Não	51	76,1	16	23,9	< 0,001
	Sim	27	42,9	36	57,1	
Resposta Inflamatória	SIRS	25	69,4	11	30,6	0,174
	MODS	53	56,4	41	43,6	
Uso de anticoagulação	Não	16	72,7	6	27,3	0,257
	Profilática	48	55,2	39	44,8	
	Terapêutica	14	66,7	7	33,3	
Valores de PCR	0 – 80	18	81,8	4	18,2	< 0,001
	81 – 160	23	88,5	3	11,5	
	161 – 240	22	66,7	11	33,3	
	241 – 320	11	42,3	15	57,7	
	> 320	4	17,4	19	82,6	
Média balanço hídrico	≤ 0	12	66,7	6	33,3	0,343
	1 – 500	16	72,7	6	27,3	
	501 – 1000	29	60,4	19	39,6	
	1001 – 1500	14	56,0	11	44,0	
	> 1500	7	41,2	10	58,8	
Faixa etária	< 50	11	42,3	15	57,7	0,022
	51 – 60	5	38,5	8	61,5	
	61 – 70	16	55,2	13	44,8	
	71 – 80	25	75,8	8	24,2	
	> 80	21	72,4	8	27,6	
APACHE II	≤ 24	16	69,6	7	30,4	0,555
	25 – 29	12	57,1	9	42,9	
	30 – 34	22	64,7	12	35,3	
	> 34	28	53,8	24	46,2	
SAPS 3	≤ 64	26	72,2	10	27,8	0,198
	65 – 75	17	50,0	17	50,0	
	76 – 86	21	53,8	18	46,2	
	> 86	14	66,7	7	33,3	
Número de infecções	0	13	76,5	4	23,5	0,618
	1	36	60,0	24	40,0	
	2	19	55,9	15	44,1	
	3	5	50,0	5	50,0	
	4	5	55,6	4	44,4	

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

A Tabela 14 demonstra a comparação entre a posição prona, a relação PaO₂/ FIO₂, a necessidade de hemodiálise e a idade com os fenótipos [teste de qui-quadrado de independência (Pearson) ($p < 0,05$)]. Observou-se que não há associação entre os fenótipos e o gênero, o tempo de internação, a resposta inflamatória, o uso de anticoagulação, a média do balanço hídrico, os escores APACHE II e SAPS 3 e o número de infecções hospitalares na amostra [teste de qui-quadrado de independência (Pearson) ($p > 0,05$)].

Tabela 15: Regressão logística binária dos fatores associados com os fenótipos nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Variáveis	N (%)	Prev. (%)	X ² (p-valor)	ORcr	ORad	RP
Gênero			0,203			
Feminino	46 (35,4)	32,60 (15/46)		1	1	1
Masculino	84 (64,6)	44,04 (37/84)		1,62 (0,76-3,45)		1,35
Tempo de internação			0,192			
0-6	47 (36,2)	27,65 (13/47)		1	1	1
7-13	44 (33,8)	47,72 (21/44)	0,050	2,38 (1,00-5,70)		1,72
14-20	21 (16,2)	47,61 (10/21)	0,112	2,37 (0,81-6,92)		1,72
> 20	18 (13,8)	44,44 (8/18)	0,200	2,09 (0,67-6,46)		1,60
Posição Prona			< 0,001			
Não	95 (73,1)	17,89 (17/95)		-	1	1
Sim	35 (26,9)	100,00 (35/35)		-		5,58
Relação PaO₂/FIO₂			< 0,001			
201-300	54 (41,6)	0,00 (0/54)		-		1
101-200	57 (43,8)	59,64 (34/57)		-		-
0-100	19 (14,6)	94,73 (18/19)				-
Hemodiálise			< 0,001			
Não	67 (51,5)	23,88 (16/67)		1	1	1
Sim	63 (48,5)	57,14 (36/63)		4,25 (2,00-9,00)		2,39
Resposta Inflamatória			0,174			
SIRS	36 (27,7)	30,55 (11/36)		1	1	1
MODS	94 (72,3)	43,61 (41/94)		1,75 (0,77-3,98)		1,42
Valores Proteína C Reativa			< 0,001			
0-80	22 (16,9)	18,18 (4/22)		1	1	1
81-160	26 (20,0)	11,53 (3/26)	0,519	0,58 (0,11-2,96)		0,63
161-240	33 (25,4)	33,33 (11/33)	0,223	2,25 (0,61-8,28)		1,83
241-320	26 (20,0)	57,69 (15/26)	0,008	6,13 (1,61-23,29)		3,17
>320	23 (17,7)	82,60 (19/23)	< 0,001	21,37 (4,63-98,56)		4,54
Faixa etária			0,022			
<50	26 (20,0)	57,69 (15/26)	0,026	3,58 (1,16-11,04)		2,09
51-60	13 (10,0)	61,53 (8/13)	0,042	4,20 (1,05-16,73)		2,23
61-70	29 (22,3)	44,82 (13/29)	0,175	2,13 (0,71-6,37)		1,62
71-80	33 (25,4)	24,24 (8/33)	0,764	0,84 (0,26-2,62)		0,87
>80	29 (22,3)	27,58 (8/29)		1	1	1
SAPS 3			0,198			
<64	36 (27,7)	27,77 (10/36)		1	1	1
65-75	34 (26,2)	50,00 (17/34)	0,59	2,60 (0,96-7,01)		1,80
76-86	39 (30,0)	46,15 (18/39)	0,10	2,22 (0,85-5,84)		1,66
>86	21 (16,2)	33,33 (7/21)	0,65	1,30 (0,40-4,16)		1,20

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

A discussão abaixo foi realizada conforme a regressão logística binária realizada para avaliação dos fatores associados com os fenótipos nos casos de COVID-19 e SDRA, segundo ilustra a tabela 15.

O tempo de internação não foi um preditor de fenótipos ($p = 0,183$), mas a faixa do tempo de internação de 7 a 13 dias ($p = 0,05$; $OR_{cr} = 2,388$; $IC\ 95\% = 1,000 - 5,705$), parece ter uma tendência a pertencer ao fenótipo H.

A necessidade de hemodiálise é previsora de fenótipos ($p < 0,001$; $OR_{cr} = 4,250$; $IC\ 95\% = 2,005 - 9,009$), portanto os pacientes que necessitaram de hemodiálise têm risco 4,25 vezes mais elevado de apresentar o fenótipo H do que aqueles que não necessitaram de hemodiálise.

Os valores de PCR são previsores de fenótipos ($p < 0,001$; $OR_{Cr} = 6,136$; $IC\ 95\% = 1,617 - 23,291$ e $OR_{Cr} = 21,375$; $IC\ 95\% = 4,635 - 98,566$, respectivamente), portanto os pacientes que apresentam níveis de PCR entre 241 e 320mg/dl tem um risco 6,13 vezes maior de apresentar o fenótipo H e aqueles com níveis de PCR acima de 320mg/dl tem um risco 21,375 vezes maior de apresentar o fenótipo H do que aqueles com níveis de PCR inferiores a 80mg/dl.

Embora o presente estudo não tenha incluído a determinação da concentração sérica de citocinas inflamatórias, é esperado que pacientes com o fenótipo H tivessem aumentos substanciais dessas citocinas no curso de suas respostas imunes contra o SARS CoV-2, pois a inflamação aumentada, deduzida de concentrações elevadas de proteína C reativa nos pacientes com o fenótipo H, foi associada com pior prognóstico.

A faixa etária é previsora de fenótipos ($p = 0,020$; $OR_{Cr} = 3,580$; $IC\ 95\% = 1,161 - 11,040$; $OR_{Cr} = 4,200$, $IC\ 95\% = 1,054 - 16,738$, respectivamente), portanto, os pacientes com idade inferior a 50 anos têm um risco 3,580 vezes mais elevado de apresentar o fenótipo H do que aqueles acima de 80 anos, e os pacientes com idade entre 51 e 60 anos tem um risco 4,200 vezes mais elevado de apresentar o fenótipo H do que aqueles acima de 80 anos.

O gênero, a resposta inflamatória e os valores do SAPS 3 não são previsores do fenótipo (teste qui-quadrado de independência - *Pearson* - $p > 0,05$), portanto sem associação e/ou previsão entre o gênero, a resposta inflamatória, os valores do SAPS 3 e os fenótipos.

O estudo indica que o fenótipo H é mais frequente em pacientes mais jovens, sendo evidenciado que a maioria dos pacientes com esse fenótipo tem idade inferior a 60 anos e menos de $\frac{1}{4}$ dos mesmos tem idade superior a 80 anos. O fenótipo H tendeu a ser mais frequente em homens e foi associado com níveis mais elevados de proteína C reativa. Além disso, maior permanência hospitalar foi observada no fenótipo H. O fenótipo H teve uma maior prevalência de hemodiálise. As médias de SAPS-3 e APACHE II foram similares nos fenótipos H e L, ilustrando a alta severidade da doença observada em ambos os fenótipos.

A abordagem otimizada para o tratamento da COVID-19 grave, incluindo o uso de anti-inflamatórios, está em evolução. Ensaios sugerem o benefício com a dexametasona, bem como com drogas imunossupressoras como o tocilizumab ou baricitinib. Baseado na patogênese da COVID-19, abordagens com alvo no próprio vírus (ex. antivirais) são mais prováveis de serem benéficas no curso precoce da infecção, enquanto abordagens que modulam a resposta imune podem ter um maior impacto no curso tardio da doença (177).

Evidências cumulativas mostram que o tocilizumab reduz o risco de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, e que reduz o risco de pior prognóstico e o risco de infecções secundárias em pacientes com COVID-19 hospitalizados (230).

Esse modelo conceitual, definido através da classificação de pacientes em fenótipos L e H, provê evidência científica contribuindo para a definição de estratégias diferenciadas para o tratamento da insuficiência respiratória aguda em pacientes com COVID-19 (85). Dado que o primeiro passo para reverter a hipoxemia é através do aumento na FIO₂, uma melhor resposta é esperada em pacientes L (85). Uma vez intubados e profundamente sedados, os pacientes L, se hipercápnicos, podem ser ventilados com volumes maiores que 6ml/Kg (até 8-9ml/Kg); como a complacência normal ou quase normal, resulta em estiramentos toleráveis sem o risco de injúria pulmonar induzida pelo ventilador (VILI). A posição prona deve ser usada apenas como uma manobra de resgate. A pressão expiratória final positiva (PEEP) deve ser reduzida para 8-10cmH₂O, haja visto que a recrutabilidade é baixa e o risco de falência hemodinâmica aumenta em níveis mais elevados (85).

A maioria dos pacientes H devem ser manuseados em acordo com as estratégias para SDRA baseadas em evidências, tais como ventilação com baixo volume corrente (LTVV) com alvo $\leq 6\text{ml/Kg}$, uma pressão de platô $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$, e níveis de PEEP mais elevado para as mais baixas frações inspiratórias de oxigênio (FIO₂). A resposta à LTVV deve ser avaliada dentro das primeiras quatro horas de ventilação mecânica invasiva. Para aqueles que não respondem à essa abordagem e progridem para SDRA moderada a severa (ex. FIO₂ > 0,6, relação PaO₂/ FIO₂ < 150mmHg) a LTVV deverá ser continuada, mas em posição prona, se possível. As estratégias de recrutamento são indicadas quando a LTVV e a posição prona falham

e incluem os seguintes: 1. Em pacientes com hipoxemia grave e responsividade à PEEP, manobras de recrutamento e estratégias de PEEP elevadas; 2. Agentes bloqueadores neuromusculares são reservados para pacientes com hipoxemia refratária ou dissincronia com o ventilador; 3. Vasodilatadores pulmonares podem melhorar o desequilíbrio ventilação/perfusão em pacientes com hipoxemia grave (ex. relação $PaO_2/FIO_2 < 100$) e podem ser especialmente úteis naqueles com hipertensão pulmonar arterial aguda descompensada e disfunção cardíaca direita (213).

Foi observado que os pacientes que apresentam o fenótipo H, quando comparados ao fenótipo L, apresentam uma maior mortalidade (ORcr: 3,08, IC 95%: 1,35-7,01); maior indicação de posição prona (100% dos pacientes com o fenótipo H foram pronados), ou seja, tem maior recrutabilidade pulmonar; os déficits de oxigenação são moderados (PaO_2/FIO_2 : 101-200) em 60% dos pacientes (34/57) e principalmente severos (PaO_2/FIO_2 : 1-100) em 95% dos pacientes (18/19); evoluem mais frequentemente com a necessidade de terapia de substituição renal (hemodiálise) – (ORcr: 4,25, IC 95%: 2,00-9,00); possuem maior elevação nas provas de atividade inflamatória (geralmente PCR entre 241 e 320mg/dl - ORcr: 6,13, IC 95%: 1,61-23,29 - e principalmente PCR acima de 320mg/dl - ORcr: 21,37, IC 95%: 4,63-98,56) e prevalece na faixa etária mais jovem (inferior a 50 anos - ORcr: 3,58, IC 95%: 1,16-11,04 e entre 50 e 60 anos - ORcr: 4,20, IC 95%: 1,05-16,73).

5.5. Comparação da resposta inflamatória com as variáveis clínicas nos pacientes com SDRA associada à COVID-19

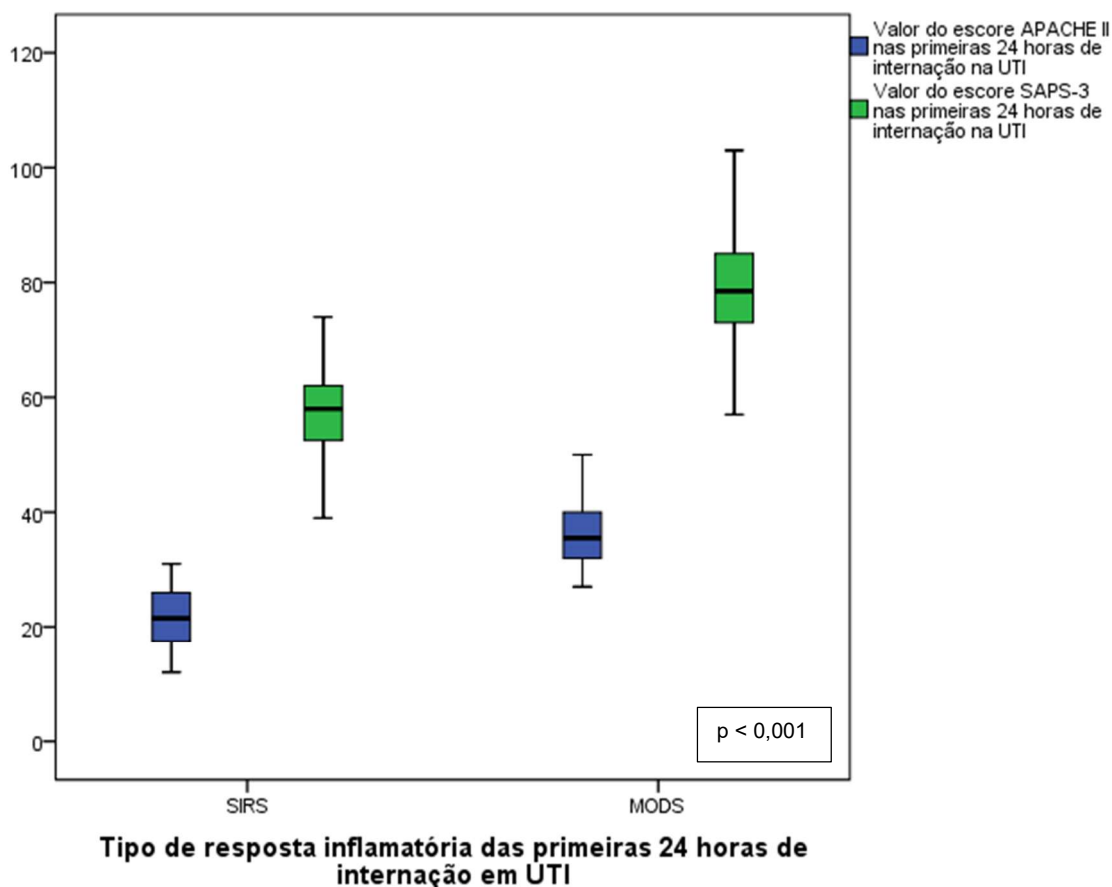


Figura 29 - Boxplot mostrando a comparação (teste-t independente – *Student* - $p < 0,05$) entre os valores dos escores APACHE II e SAPS 3 e a resposta inflamatória (mediana e variação interquartis), em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, classificados em “SIRS” e “MODS”, na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020.

A Figura 29 mostra a comparação entre os escores APACHE II e SAPS 3 e a resposta inflamatória onde a mediana dos valores de APACHE II e SAPS 3 são mais elevados naqueles que apresentam a resposta inflamatória “MODS” com significância estatística (teste t independente – *Student* - $p < 0,001$), portanto os valores de APACHE II e SAPS 3 tem efeito sobre a resposta inflamatória.

Realizamos o teste de *Mann Whitney* que demonstrou que os valores absolutos de PCR, a idade, a relação PaO₂/ FIO₂ e o número de infecções hospitalares não tem efeito sobre a resposta inflamatória ($p > 0,05$). E posteriormente realizamos o teste t independente que demonstrou que a média do balanço hídrico acumulado não tem efeito sobre a resposta inflamatória ($p > 0,05$).

Tabela 16 - Fatores associados com a resposta inflamatória, nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

	Resposta Inflamatória	SIRS		MODS		Valor de p
			%		%	
Gênero	Feminino	13	28,3	33	71,7	0,915
	Masculino	23	27,4	61	72,6	
Tempo de internação	0 – 6	17	36,2	30	63,8	0,067
	7 – 13	6	13,6	38	86,4	
	14 – 20	6	28,6	15	71,4	
	> 20	7	38,9	11	61,1	
Posição prona	Não	27	28,4	68	71,6	0,760
	Sim	9	25,7	26	74,3	
Relação PaO ₂ /FIO ₂	201 - 300	17	31,5	37	68,5	0,651
	101 - 200	15	26,3	42	73,7	
	0 - 100	4	21,1	15	78,9	
Hemodiálise	Não	25	37,3	42	62,7	0,011
	Sim	11	17,5	52	82,5	
Uso de anticoagulação	Não	7	31,8	15	68,2	0,841
	Profilática	24	27,6	63	72,4	
	Terapêutica	5	23,8	16	76,2	
Valores de PCR	0 – 80	9	40,9	13	59,1	0,174
	81 – 160	6	23,1	20	76,9	
	161 – 240	8	24,2	25	75,8	
	241 – 320	10	38,5	16	61,5	
	> 320	3	13,0	20	87,0	
Média balanço hídrico	≤ 0	9	50,0	9	50,0	0,086
	1 – 500	8	36,4	14	63,6	
	501 – 1000	11	22,9	37	77,1	
	1001 – 1500	6	24,0	19	76,0	
	> 1500	2	11,8	15	88,2	
Faixa etária	< 50	13	50,0	13	50,0	0,014
	51 – 60	1	7,7	12	92,3	
	61 – 70	4	13,8	25	86,2	
	71 – 80	11	33,3	22	66,7	
	> 80	7	24,1	22	75,9	
APACHE II	≤ 24	23	100	0	0,0	< 0,001
	25 – 29	12	57,1	9	42,9	
	30 – 34	1	2,9	33	97,1	
	> 34	0	0,0	52	100	
SAPS 3	≤ 64	31	86,1	5	13,9	< 0,001
	65 – 75	5	14,7	29	85,3	
	76 – 86	0	0,0	39	100	
	> 86	0	0	21	100	
Número de infecções	0	7	41,2	10	58,8	0,334
	1	16	26,7	44	73,3	
	2	6	17,6	28	82,4	
	3	3	30,0	7	70,0	
	4	4	44,4	5	55,6	

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

A Tabela 16 mostra a comparação entre a necessidade de hemodiálise, a faixa etária e os escores APACHE II e SAPS 3 com a resposta inflamatória [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p < 0,05$)]. Observamos que não há associação entre o gênero, o tempo de internação, a posição prona, a relação PaO₂/ FIO₂, o uso de anticoagulação, os valores de PCR, a média do balanço hídrico e número de infecções hospitalares com a resposta inflamatória [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p > 0,05$)].

Tabela 17 - Regressão logística binária dos fatores associados com a resposta inflamatória, nos casos de COVID-19 e SDRA, em pacientes intubados e submetidos à ventilação mecânica invasiva, admitidos na UTI do HUT. Teresina-PI, maio - agosto/2020. Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT).

Variáveis	N (%)	Prev. (%)	X ² (p-valor)	ORcr	ORad	RP
Tempo de internação			0,067			
0-6	47 (36,2)	63,82 (30/47)			1	1
7-13	44 (33,8)	86,36 (38/44)	0,17	3,58 (1,26-10,22)		1,35
14-20	21 (16,2)	71,42 (15/21)	0,54	1,41 (0,46-4,33)		1,11
> 20	18 (13,8)	61,11 (11/18)	0,83	0,89 (0,29-2,72)		0,95
Hemodiálise			0,011			
Não	67 (51,5)	62,68 (42/67)		1	1	1
Sim	63 (48,5)	82,53 (52/63)		2,81 (1,24-6,37)		1,31
Valores Proteína C Reativa			0,174			
0-80	22 (16,9)	59,09 (13/22)		1	1	1
81-160	26 (20,0)	76,92 (20/26)	0,189	2,30(0,66-8,02)		1,30
161-240	33 (25,4)	75,75 (25/33)	0,194	2,16(0,67-6,93)		1,28
241-320	26 (20,0)	69,56 (16/26)	0,836	1,10 (0,34-3,53)		1,17
>320	23 (17,7)	86,95 (20/23)	0,043	4,61 (1,04-20,30)		1,47
Média balanço hídrico diária			0,086			
< 0	18 (13,8)	50,00 (9/18)		1	1	1
1-500	22 (16,9)	63,63 (14/22)	0,387	1,75 (0,49-6,22)		1,27
501-1.000	48 (36,9)	77,08 (37/48)	0,038	3,36 (1,07-10,55)		1,54
1.001-1.500	25 (19,2)	76,00 (19/25)	0,083	3,16 (0,86-11,64)		1,52
>1.500	17 (13,1)	88,23 (15/17)	0,023	7,5 (1,31-42,76)		1,76
Faixa etária			0,014			
<50	26 (20)	50,00 (13/26)		1	1	1
51-60	13 (10)	92,30 (12/13)	0,025	12,00(1,35-106,16)	19,64(1,90-202,38)	1,84
61-70	29 (22,3)	86,20 (25/29)	0,006	6,25 (1,69-23,06)	-	1,72
71-80	33 (25,4)	66,66 (22/33)	0,198	2,00 (0,696-5,74)	-	1,33
>80	29 (22,3)	75,86 (22/29)	0,050	3,14 (0,99-9,89)	4,41(1,13-17,10)	1,51
APACHE II			< 0,001			
<24	23 (17,7)	0,00 (0/23)		1		1
25-29	21 (16,2)	42,85 (9/21)		-		-
30-34	34 (26,2)	97,05 (33/34)		-		-
>34	52 (40,0)	100,00 (52/52)		-		-
SAPS 3			< 0,001			
<64	36 (27,7)	13,88 (5/36)		1	1	1
65-75	34 (26,2)	85,29 (29/34)	< 0,001	35,96 (9,42-137,19)		6,14
76-86	39 (30,0)	100,00 (39/39)	-	-		7,20
>86	21 (16,2)	100,00 (21/21)	-	-		7,20

Fonte: Hospital de Urgência de Teresina (HUT)

A discussão abaixo foi realizada conforme a regressão logística binária realizada para avaliação dos fatores associados com o tipo de resposta inflamatória nos casos de COVID-19 e SDRA, segundo ilustra a tabela 17.

A necessidade de hemodiálise é preditora do tipo de resposta inflamatória ($p = 0,011$; $OR_{cr} = 2,814$; $IC\ 95\% = 1,242 - 6,373$), portanto os pacientes que necessitam de hemodiálise apresentam um risco mais elevado de apresentar resposta inflamatória MODS quando comparado àqueles que não necessitaram de hemodiálise.

Os níveis de PCR enquanto preditores do tipo de resposta inflamatória, não mostraram uma significância estatística ($p = 0,163$), porém quando foi realizada a regressão logística, observamos que os valores os valores de PCR acima de 320mg/dl foram um preditor significativo ($p = 0,043$; $OR_{cr} = 4,615$; $IC\ 95\% = 1,049 - 20,306$), portanto os pacientes com valores de PCR acima de 320

tem um risco 4,61 vezes mais elevado de apresentar a resposta inflamatória MODS quando comparados àqueles com valores de PCR inferiores a 80mg/dl.

Os valores médios de balanço hídrico enquanto preditores do tipo de resposta inflamatória não mostrou significância estatística ($p = 0,086$), porém quando foi realizada a regressão logística, observamos que os valores de balanço hídrico entre 500 e 1000ml e aqueles acima de 1500ml foram um preditor significativo ($p = 0,038$; $OR_{Cr} = 3,364$; $IC\ 95\% = 1,072 - 10,550$; $p = 0,023$; $OR_{Cr} = 7,500$; $IC\ 95\% = 1,315 - 42,765$, respectivamente), portanto os pacientes com valores de balanço hídrico entre 501 e 1000ml e aqueles com valores acima de 1500ml tem um risco mais elevado de apresentar resposta inflamatória MODS do que aqueles com média do balanço hídrico diário inferior a zero.

A faixa etária é previsora do tipo de resposta inflamatória ($p = 0,011$). A faixa etária entre 51 e 60 anos ($p = 0,025$; $OR_{Cr} = 12,000$; $IC\ 95\% = 1,356 - 106,160$; $OR_{Rad} = 19,64$; $IC\ 95\% = 1,90-202,38$), entre 61 e 70 anos ($p = 0,006$; $OR_{Cr} = 6,250$; $IC\ 95\% = 1,694 - 23,066$) e acima de 80 anos ($p = 0,05$; $OR_{Cr} = 3,14$; $IC\ 95\% = 0,99 - 9,89$; $OR_{Rad} = 4,41$; $IC\ 95\% = 1,13-17,10$), foram preditores da resposta inflamatória, portanto, os pacientes que com faixa etária entre 51 e 60 anos tem um risco 19 vezes mais elevado de apresentar resposta inflamatória MODS. Aqueles com idade entre 60 e 70 anos tem risco 6,25 vezes mais elevado de resposta inflamatória MODS e a faixa etária acima de 80 anos apresenta um risco 4,41 vezes mais elevado de resposta inflamatória MODS, quando comparados àqueles com idade inferior a 50 anos.

O escore SAPS 3 é preditor do tipo de resposta inflamatória ($p < 0,001$; $OR_{Cr} = 35,96$; $IC\ 95\% = 9,42 - 137,19$), portanto os pacientes com escore SAPS 3 entre 65 e 75 tem risco 35,96 vezes mais elevado de apresentar resposta inflamatória MODS quando comparados àqueles com SAPS 3 inferiores a 64.

O tempo de internação não foi preditor do tipo de resposta inflamatória (teste qui-quadrado de independência - *Pearson* - $p > 0,05$), portanto sem associação e/ou previsão entre o tempo de internação e a resposta inflamatória.

Observamos que os pacientes que apresentam a resposta inflamatória MODS, quando comparados àqueles com resposta inflamatória SIRS, apresentam uma maior mortalidade (ORcr: 5,46, IC 95%: 2,38-12,49); uma maior necessidade de terapia de substituição renal (hemodiálise) – (ORcr: 2,81, IC 95%: 1,24-6,37); maior elevação nas provas de atividade inflamatória (geralmente PCR acima de 320mg/dl – ORcr: 4,61, IC 95%: 1,04-20,30); um maior acúmulo de fluidos durante a internação (geralmente entre 500 e 1000ml – ORcr: 3,36, IC 95%: 1,07-10,55) e principalmente superior a 1500ml – ORcr: 7,5, IC 95%: 1,31-42,76); predomínio em uma faixa etária intermediária entre 51 a 60 anos (ORad: 19,64, IC 95%: 1,90-202,38), e 61 e 70 anos (ORcr: 6,25, IC 95%: 1,69-23,06), além dos mais idosos acima de 80 anos (ORad: 4,41; IC 95%: 1,13-17,10) e os índices prognósticos muito elevados [APACHE II entre 30 e 34 em 97% (33/34) e acima de 34 em 100% dos pacientes (52/52) e SAPS 3 entre 65 e 75 em 85% dos pacientes (ORcr: 35,96, IC 95%: 9,42-137,19) e superior a 76 em 100% dos pacientes (60/60).

5.6. Identificação das comorbidades e complicações dos pacientes com COVID-19 e SDRA e sua relação com os diferentes fenótipos e desfechos.

Foi realizado o teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) para avaliação da associação entre as comorbidades e o desfecho (óbito). O politraumatismo ($p = 0,004$) e a asma brônquica ($p = 0,043$) revelaram associação com o desfecho [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p < 0,05$)], porém pela presença de células com n menor que 5, a análise estatística fica comprometida e para melhor esclarecer essa associação, o ideal seria uma maior amostragem. As comorbidades como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, traumatismo cranioencefálico, tabagismo, etilismo, cardiopatias, insuficiência renal crônica não dialítica, paralisia cerebral, acidente vascular cerebral prévio, tuberculose prévia, doença broncopulmonar obstrutiva crônica, doença arterial oclusiva periférica, epilepsia, neoplasia, esquizofrenia, obesidade, desnutrição, doença tireoidiana, demência, hepatopatia crônica, anemia crônica, arritmia, hidrocefalia, hanseníase e uso de drogas ilícitas não demonstraram associação com o desfecho (óbito) [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p > 0,05$)].

Em um estudo sobre os fatores de risco para doença crítica e morte em adultos brasileiros com COVID-19, gênero masculino, obesidade e residência em áreas não urbanas foram fortes fatores de risco para admissão na UTI e mortalidade (231).

A associação combinada de obesidade, diabetes e/ou doença cardiovascular com o prognóstico desfavorável da COVID-19 pode ser mais forte em adultos que nos idosos. A obesidade isolada e combinada com diabetes mellitus e/ou doença cardiovascular teve maior impacto no risco de severidade da COVID-19 que o diabetes ou doença cardiovascular em ambos os grupos de idade. O estudo também suportou uma relação independente da obesidade com prognósticos ruins, incluindo uma associação dose/resposta entre os graus de obesidade e morte em adultos (232).

A taxa de letalidade entre aqueles com comorbidades preexistentes foi de 10,5% para doenças cardiovasculares, 7,3% para diabetes, 6,3% para doenças respiratórias crônicas, 6,0% para hipertensão e 5,6% para câncer. Pessoas

obesas com COVID-19 são mais propensas a ter pneumonia grave e precisar de ventilação mecânica (51).

É necessário enfatizar que a obesidade é uma comorbidade frequentemente subestimada, mas é relatado que 42% dos adultos são obesos e 9% são obesos graves (52). A obesidade está associada à diminuição do volume de reserva expiratório, capacidade funcional e complacência do sistema respiratório, assim como ao aumento de citocinas inflamatórias, o que pode contribuir para o aumento da morbidade associada à obesidade em infecções por COVID-19 (53).

Especificamente, aqueles não sobreviventes tiveram doença cardiovascular preexistente (53% vs. 20% em sobreviventes) e doença cerebrovascular preexistente (22% vs. 0% em sobreviventes) (102).

Além disso, é notável que os indivíduos com doenças preexistentes que afetam significativamente vasos sanguíneos, como hipertensão e diabetes, tendem a ter um risco maior de infecção por SARS-CoV-2 e apresentam resultados desfavoráveis durante a infecção (112). Merece importante destaque o fato de que tanto o diabetes quanto a obesidade estão independentemente associados a um maior risco de morte em pacientes com COVID-19 (144).

Pacientes com cirrose tiveram os piores desfechos com 32% de chance de morte (136).

Foi realizado o teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) para avaliação da associação entre as complicações e o desfecho (óbito). A hemorragia digestiva alta (HDA) ($p = 0,02$) [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p < 0,05$)] revelou associação com o desfecho, porém pela presença de algumas células com n menor que 5, o ideal para concluir uma associação seria uma maior amostragem. As arritmias ($p = 0,003$, ORcr: 7,367, IC 95%: 1,649 – 32,924) [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p < 0,05$)] revelaram associação com o desfecho. As complicações como: pneumotórax, empiema, trombose venosa profunda, trombose arterial aguda, acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico, encefalite, parada cardiorrespiratória, trombo atrial/ventricular, derrame pleural, trombose venosa cerebral, síndrome coronariana aguda, artrite séptica, pancreatite, tromboembolismo pulmonar e complicações trombóticas não

demonstraram associação com o desfecho (óbito) [teste de qui-quadrado de independência (*Pearson*) ($p > 0,05$)].

No contexto do COVID-19, observa-se que as complicações cardiovasculares são uma das principais causas de morte, particularmente em indivíduos com mais de 65 anos e com probabilidade de apresentar várias comorbidades, como diabetes, hipertensão e obesidade. Esses pacientes constituem a maioria com envolvimento cardíaco durante a infecção por coronavírus com síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (100).

Em um estudo de pacientes hospitalizados com COVID-19, as arritmias foram descritas em 17% da coorte geral e em 44% dos pacientes admitidos em UTI (109). O estudo de uma coorte americana, as arritmias atriais foram mais comuns entre pacientes requerendo ventilação mecânica (17,7% X 1,9%) (233).

5.7 Considerações finais

O presente estudo apresenta algumas limitações. Essa é uma amostra pequena e selecionada de pacientes na UTI infectados com o SARS CoV-2 causando a COVID-19. Para estudos futuros com o mesmo desenho é interessante um período maior de observação, para que seja alcançado um número maior de pacientes e assim avaliar com maior confiabilidade fatores de risco preditores de mortalidade, pois o número de células inferior a cinco pode prejudicar a análise de muitas comorbidades e complicações como preditores de mortalidade. O estudo foi realizado em um único centro, portanto o ideal seria a realização de um estudo multicêntrico para avaliação de preditores de desfecho e como forma de conseguir uma amostra maior. A pesquisa foi realizada em um hospital público com limitações de recursos, o que trouxe impossibilidade na coleta de outros exames para melhor estratificação do perfil inflamatório, como as dosagens de citocinas/interleucinas. Além disso, diante da escassez de insumos, a única terapêutica disponibilizada foi o corticosteróide. Dessa forma não foi realizado uso de outras medicações antiinflamatórias e/ou antivirais que de alguma forma pudessem ter interferido na evolução clínica.

Mas abre perspectivas importantes, principalmente quanto à classificação por fenótipos inicialmente sugerida por autores italianos, mas até o momento poucos estudos haviam abordado esse tema de forma mais específica. A estratificação dos pacientes com COVID-19 grave em fenótipos e a comparação destes com outras variáveis clínicas, laboratoriais, demográficas e terapêuticas, permitiu a demonstração que àqueles com o fenótipo H são mais jovens, mais inflamados, tem um maior comprometimento na oxigenação, maior disfunção renal, maior recrutabilidade, maior permanência hospitalar, maior mortalidade e se beneficiam de parâmetros ventilatórios mais elevados e descritos para a SDRA clássica, enquanto àqueles com o fenótipo L são mais idosos, menos inflamados, tem um menor comprometimento da oxigenação, menos disfunção renal, sem recrutabilidade e se beneficiam de estratégias ventilatórias mais baixas. Portanto o estudo conseguiu definir estratégias terapêuticas para cada tipo, na tentativa de melhorar o prognóstico dos pacientes.

6.0. CONCLUSÃO

Através da análise da amostra do presente estudo podemos inferir que:

1. Houve predomínio do gênero masculino, idosos, com média de permanência elevada na UTI, fenótipo “L”, uso de anticoagulação profilática, déficits de oxigenação leve/moderado, elevada necessidade de terapia de substituição renal, disfunção de múltiplos órgãos, escores prognósticos elevados, acúmulo de fluidos, elevação das provas de atividade inflamatória, elevado tempo de uso de dispositivos invasivos, alto número de infecções hospitalares e uso de antimicrobianos de amplo espectro. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão e diabetes e alta prevalência de complicações clínicas/cirúrgicas;
2. A posição prona, a necessidade de terapia de substituição renal, o fenótipo H, a resposta inflamatória MODS, os níveis de proteína C reativa superiores a 320mg/dl, a média do balanço hídrico diário acumulado acima de 500ml/dia, a idade superior a 80 anos, o escore APACHE II acima de 30, o escore SAPS 3 superior a 76 e a presença de arritmia foram fatores preditores do desfecho para o óbito com significância estatística;
3. Os casos de COVID-19 crítica foram classificados, conforme a mecânica respiratória e as medidas de complacência estática, elastância e recrutabilidade, em dois fenótipos clínicos: o fenótipo L e o fenótipo H, o primeiro responsável pela maioria dos casos;
4. Nos pacientes que apresentaram o fenótipo H houve uma maior mortalidade, maior indicação de posição prona, os déficits de oxigenação foram de moderados a mais comumente acentuados, maior necessidade de terapia de substituição renal (hemodiálise), maior elevação nas provas de atividade inflamatória (geralmente PCR entre 241 e 320mg/dl e principalmente PCR acima de 320mg/dl) e prevalência na faixa etária abaixo de 60 anos de idade, em relação ao fenótipo L, com significância estatística;

5. Nos pacientes que apresentaram a resposta inflamatória MODS foi observado maior mortalidade, maior necessidade de terapia de substituição renal (hemodiálise), maior elevação nas provas de atividade inflamatória, maior acúmulo de fluidos durante a internação predomínio em uma faixa etária intermediária (principalmente 51 a 70 anos) e os índices prognósticos muito elevados, com significância estatística;
6. As comorbidades mais frequentemente encontradas foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus e nenhuma apresentou associação significativa com a mortalidade ou fenótipos. Quanto às complicações, as mais prevalentes foram as arritmias e a trombose venosa profunda; não houve associação das complicações com os fenótipos; e a arritmia foi preditora do óbito, com significância estatística;
7. Os pacientes da amostra podem ser agrupados em dois perfis: (a) pacientes mais jovens com elevado grau de inflamação sistêmica, necessitando de parâmetros ventilatórios mais elevados e com recrutabilidade, apresentando predominantemente o fenótipo H e (b) pacientes mais idosos, com menos inflamação sistêmica, necessitando de parâmetros ventilatórios mais baixos e sem recrutabilidade, apresentando predominantemente o fenótipo L. O reconhecimento dos fenótipos clínicos pode sugerir, no início da internação na UTI, a escolha de diferentes estratégias terapêuticas.

7.0. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
3. Johns Hopkins. Coronavirus Resource Center. Mortality Analysis. <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>. Accessed on May 12, 2020.
4. Kris C, Imam N, Zaidi S. Overview of COVID-19. In: Kris C; Imam N; Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook*. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 1-10.
5. World Health Organization, WHO. [https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts). Accessed on Mar 11, 2020.
6. World Health Organization, WHO. Coronavírus (COVID-19) Dashboard From <https://covid19.who.int/>. Assessed on September 20, 2022.
7. Martins-Filho PR, Quintans-Júnior LJ, de Souza Araújo AA, et al. Socio-economic inequalities and COVID-19 incidence and mortality in Brazilian children: a nationwide register-based study. *Public Health*. 2021;190:4-6. doi:10.1016/j.puhe.2020.11.005
8. Garces TS, Sousa GJB, Florêncio RS, Cestari VRF, Pereira MLD, Moreira TMM. COVID-19 in a state of Brazilian Northeast: Prevalence and associated factors in people with flu-like syndrome. *J Clin Nurs*. 2020;29(21-22):4343-4348. doi:10.1111/jocn.15472
9. Marinho PRD, Cordeiro GM, Coelho HFC, Brandão SCS. Covid-19 in Brazil: A sad scenario. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;58:51-54. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.10.010
10. de Andrade CLT, Pereira CCA, Martins M, Lima SML, Portela MC. COVID-19 hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS). *PLoS One*. 2020;15(12):e0243126. Published 2020 Dec 10. doi:10.1371/journal.pone.0243126
11. Souza PMM, Gerson G, Soares CEL, et al. COVID-19 Home Deaths without Medical Assistance in Northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;104(2):514-518. Published 2020 Dec 10. doi:10.4269/ajtmh.20-1210
12. Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. Dashboard Rede Genômica From <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>. Accessed on September 20, 2022.

13. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292. doi:10.1016/S0065-3527(06)66005-3
14. Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high?. *PLoS Biol.* 2018;16(8):e3000003. Published 2018 Aug 13. doi:10.1371/journal.pbio.3000003
15. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875-879. doi:10.1038/nm1267
16. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):e46-e47. doi:10.1016/S2213-2600(20)30216-2
17. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. Published 2020 Mar 18. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
18. Estrutura do SARS-CoV-2 responsável pela COVID-19. Fonte: Kris C, Ahmad S. Virology and the Immune System Response to COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. Breaking Down COVID-19. A living Textbook. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 14.
19. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2311-2313. doi:10.1093/cid/ciaa939
20. Mohseni AH, Taghinezhad-S S, Xu Z, Fu X. Body fluids may contribute to human-to-human transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: evidence and practical experience. *Chin Med.* 2020;15:58. Published 2020 Jun 5. doi:10.1186/s13020-020-00337-7
21. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 [published correction appears in Nat Med. 2020 Sep;26(9):1491-1493]. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
22. Yang R, Gui X, Xiong Y. Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [published correction appears in JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e2014310]. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e2010182. Published 2020 May 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10182
23. Ganyani T, Kremer C, Chen D, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(17):2000257. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257
24. Guenther T, Czech-Sioli M, Indenbirken D, et al. Investigation of a superspreading event preceding the largest meat processing plant-related

SARS-Coronavirus 2 outbreak in Germany. <https://ssrn.com/abstract=3654517>. Accessed on July 17, 2020.

25. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1

26. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):656-657. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2

27. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the Basic Reproduction Number (R_0). *Emerg Infect Dis*. 2019;25(1):1-4. doi:10.3201/eid2501.171901

28. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1470-1477. doi:10.3201/eid2607.200282

29. Kris C, Ahmad S. Virology and the Immune System Response to COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook*. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 13-24.

30. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.

31. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2001;1(2):135-145. doi:10.1038/35100529

32. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9

33. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2 Pt 1):293-301. doi:10.1164/ajrccm.151.2.7842182

34. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

35. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570

36. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-1423. doi:10.1007/s00134-015-3934-7
37. American Society of Nephrology. COVID-19 associated AKI recognition and management. American Society of Nephrology; 2020. <https://www.asn-online.org/covid-19/ASN>.
38. Simões E Silva AC, Teixeira MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacol Res.* 2016;107:154-162. doi:10.1016/j.phrs.2016.03.018
39. Khera R, Clark C, Lu Y, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers with the Risk of Hospitalization and Death in Hypertensive Patients with Coronavirus Disease-19. Preprint. *medRxiv.* 2020;2020.05.17.20104943. Published 2020 May 19. doi:10.1101/2020.05.17.20104943
40. MedCram. Coronavirus Pandemic Update 59: Dr. Seheult's Daily Regimen (Vitamin D, C, Zinc, Quercetin, NAC) [Video]. https://www.youtube.com/watch?v=NM2A2xNLWR4&feature=emb_log_o. Accessed June 19, 2020.
41. 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.* 2020;55(5):105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
42. McClain KL, Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>. Assessed September, 2022
43. Neviere R. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. In <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>. Assessed in September 25, 2022.
44. Cuker A, Peyvandi F. COVID-19: Hypercoagulability. In <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-hypercoagulability>. Assessed in September, 2022
45. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623
46. Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood.* 2020;136(18):2080-2089. doi:10.1182/blood.2020008248

47. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia?. *Lancet*. 2020;395(10239):1758-1759. doi:10.1016/S0140-6736(20)31209-5
48. Hidalgo A. A NET-thrombosis axis in COVID-19. *Blood*. 2020;136(10):1118-1119. doi:10.1182/blood.2020007951
49. 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):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
50. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1003-e1017. doi:10.1016/S2214-109X(20)30264-3
51. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341-342. doi:10.1038/s41574-020-0364-6
52. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020;(360):1-8.
53. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report—46*. Who.int. (2020). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19>. Assessed in 2020.
54. Fishman JA, Grossi PA. Novel Coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient: #Flatteningthecurve. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1765-1767. doi:10.1111/ajt.15890.
55. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. Published 2020 Mar 20. doi:10.18332/tid/119324.
56. Imam, N, Karim, N, Baah-Fordjour A. Outpatient Management. Mild and Moderate Symptoms of COVID-19. In: Kris C, Imam N; Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook*. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 37-46.
57. *Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)*. Centers for Disease Control and Prevention; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
58. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Who.int. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china->

joint-mission-on-covid-19- nal-report.pdf. Published 2020. Accessed June 5, 2020.

59. Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Chiesa-Estomba C, et al. Smell and Taste Dysfunction in COVID-19 Is Associated With Younger Age in Ambulatory Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):346-357. doi:10.18176/jiaci.0595

60. Silva RSD, Schmtiz CAA, Harzheim E, et al. The Role of Telehealth in the Covid-19 Pandemic: A Brazilian Experience. O Papel da Telessaúde na Pandemia Covid-19: Uma Experiência Brasileira. *Cien Saude Colet*. 2021;26(6):2149-2157. doi:10.1590/1413-81232021266.39662020.

61. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2106. doi:10.1002/rmv.2106.

62. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786

63. American Medical Association (AMA). Serological testing for SARS-CoV-2 antibodies. 13 May 2020. <https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/serological-testing-sars-cov-2-antibodies>.

64. Zaidi S, Iman N. Testing for COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. Breaking Down COVID-19. A living Textbook. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 205-212.

65. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med*. 2020;12(546):eabc1931. doi:10.1126/scitranslmed.abc1931.

66. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(12):e0242958. Published 2020 Dec 10. doi:10.1371/journal.pone.0242958

67. Kumleben N, Bhopal R, Czepionka T, et al. Test, test, test for COVID-19 antibodies: the importance of sensitivity, specificity and predictive powers. *Public Health*. 2020;185:88-90. doi:10.1016/j.puhe.2020.06.006

68. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and Kinetics of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Responses and Their Relationship to Disease Severity. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):301-308. doi:10.1093/cid/ciaa979

69. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063. doi:10.1126/science.abf4063

70. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205-1211. doi:10.1038/s41591-021-01377-8
71. WHO. 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts). Accessed 2020.
72. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>. Accessed on June 19, 2022.
73. Iman N, Zaidi S, Chakraborty AR. Transmission, Prevention, and Risk Factors of COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook*. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 25-34.
74. World Health Organization Writing Group, Bell D, Nicoll A, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):81-87. doi:10.3201/eid1201.051370
75. Melo CML, Silva GAS, Melo ARS, Freitas AC. COVID-19 pandemic outbreak: the Brazilian reality from the first case to the collapse of health services. *An Acad Bras Cienc*. 2020;92(4):e20200709. doi:10.1590/0001-3765202020200709
76. Mehdi S, Mehdi N, Chowdhury S. Pulmonary Manifestations of COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook*. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 47-62.
77. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
78. Konig MF, Powell M, Staedtke V, et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists. *J Clin Invest*. 2020;130(7):3345-3347. doi:10.1172/JCI139642
79. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356-360. doi:10.1164/rccm.202006-2157CP
80. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-555. doi:10.1002/jmv.25728
81. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992-1000.e3. doi:10.1016/j.chom.2020.04.009

82. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):998-1000. doi:10.1055/s-0040-1710018
83. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299-1300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE
84. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not?. *Crit Care.* 2020;24(1):154. Published 2020 Apr 16. doi:10.1186/s13054-020-02880-z
85. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-1102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2.
86. Worcester S. Is protocol-driven COVID-19 respiratory therapy doing more harm than good?. *The-hospitalist.org.* <https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/220301/coronavirus-updates/protocol-driven-covid-19-respiratory-therapy-doing>. Published 2020. Accessed July 10, 2020.
87. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, Brækkan SK, Hansen JB. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;2(1):85-92. Published 2017 Dec 21. doi:10.1002/rth2.12065
88. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1858. doi:10.1093/eurheartj/ehaa254
89. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277. doi:10.7326/M20-2003
90. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810.
91. Dondorp AM, Hayat M, Aryal D, Beane A, Schultz MJ. Respiratory Support in COVID-19 Patients, with a Focus on Resource-Limited Settings. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1191-1197. doi:10.4269/ajtmh.20-0283.
92. Arulkumaran N, Brealey D, Howell D, Singer M. Use of non-invasive ventilation for patients with COVID-19: a cause for concern?. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):e45. doi:10.1016/S2213-2600(20)30181-8
93. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(11):1198-1202. doi:10.1164/rccm.200305-715OC

94. ICNARC report on COVID-19 in critical care. 2020. <https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/cbcb6217-f698-ea11-9125-00505601089b>. Accessed May 21, 2020.
95. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):e799-e804. doi:10.1097/CCM.00000000000004457
96. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46-e47. doi:10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
97. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
98. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327-2336. doi:10.1056/NEJMoa2007016
99. Madjid M, Casscells SW. Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. *Lancet*. 2004;364(9442):1309. doi:10.1016/S0140-6736(04)17176-6
100. CDC.gov. COVID-19 Provisional Counts - Weekly Updates By Select Demographic And Geographic Characteristics. 2020. https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm. Accessed June 30, 2020.
101. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
102. Quadri A, Gabbani S, Raza S, Baratean U. Cardiovascular Manifestations of COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook*. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 63-70.
103. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1294-1297. doi:10.1007/s00134-020-06028-z
104. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):751-753. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105.

105. Lasrado N, Yalaka B, Reddy J. Triggers of Inflammatory Heart Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:192. Published 2020 Mar 24. doi:10.3389/fcell.2020.00192.
106. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411-417. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
107. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819-824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
108. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Jan 7;42(2):191]. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190.
109. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1113]. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
110. Nef HM, Möllmann H, Akashi YJ, Hamm CW. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(4):187-193. doi:10.1038/nrcardio.2010.16
111. Minhas AS, Scheel P, Garibaldi B, et al. Takotsubo Syndrome in the Setting of COVID-19. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1321-1325. doi:10.1016/j.jaccas.2020.04.023
112. Wadman M. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. *Science.* 2020.
113. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
114. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995-2002. doi:10.1111/jth.14888
115. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):9110. Published 2017 Aug 22. doi:10.1038/s41598-017-09536-z
116. Smell diminishes by day 3 of COVID-19, study says. *WebMD.* 2020, 14 May. <https://www.webmd.com/lung/news/20200514/smell-diminishes-by-day-3-of-covid-19-study-says#1>.

117. Khan I, Mirza U, Ahmad R, Iman N, Imam E. Central Nervous System (CNS) Manifestations of COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. Breaking Down COVID-19. A living Textbook. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 71-81.
118. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
119. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:105921. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105921
120. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci.* 2020;77:13-16. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.124
121. Cha AE. Young and middle-aged people, barely sick with COVID-19, are dying of strokes. *The Washington Post.* 2020, WP Company, 25
122. Rabin RC. Coronavirus may pose a new risk to younger patients: strokes. *The New York Times.* 14 May, 2020. <https://www.nytimes.com/2020/05/14/health/coronavirus-strokes.html>.
123. Tiwari A, Berekashvili K, Vulkanov V, et al. Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke in SARS-CoV-2 Patients in a Cohort of New York City Hospitals. *Front Neurol.* 2020;11:1004. Published 2020 Sep 17. doi:10.3389/fneur.2020.01004.
124. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-2576. doi:10.1056/NEJMc2009191
125. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-773. doi:10.14309/ajg.0000000000000620.
126. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):765-767.e2. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.045
127. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81-95. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065

128. Inamdar S, Benias PC, Liu Y, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2226-2228.e2. doi:10.1053/j.gastro.2020.08.044
129. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916-923. doi:10.14309/ajg.0000000000000664
130. Kogan L, Tse CS, Qureshi F, Shah SA. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. In: Kris C; Imam N; Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook*. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020.p; 83-94.
131. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute Rapid Review of the gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-334.e27. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.001
132. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
133. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020;72(4):1169-1176. doi:10.1002/hep.31487
134. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):941-942. doi:10.14309/ajg.0000000000000660.
135. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
136. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol*. 2020;73(3):705-708. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013
137. Ahsan SM, Hashmi SH, Nasim S. Renal Manifestations of COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook*. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 95-102.

138. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *MedRxiv*, 2020; preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
139. Zhao X, Zhang B, Li P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2020. 2020; preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>.
140. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-c184. doi:10.1159/000339789
141. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-310. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.004
142. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in JAMA. 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
143. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354. doi:10.1016/j.jcv.2020.104354
144. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study [published correction appears in Diabetologia. 2020 Jul 2;:]. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-1515. doi:10.1007/s00125-020-05180-x
145. Means C. Letter to the Editor: Mechanisms of increased morbidity and mortality of SARS-CoV-2 infection in individuals with diabetes: what this means for an effective management strategy. *Metabolism*. 2020;108:154254. doi:10.1016/j.metabol.2020.154254.
146. Angelidi AM, Belanger MJ, Mantzoros CS. Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism*. 2020;107:154245. doi:10.1016/j.metabol.2020.154245.
147. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-550. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
148. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1935-1941. doi:10.1111/dom.14057.

149. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108166. doi:10.1016/j.diabres.2020.108166.
150. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-1077.e3. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.021.
151. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic?. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;163:108146. doi:10.1016/j.diabres.2020.108146.
152. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control?. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1408-1415. doi:10.2337/dc20-0723
153. Jaffer S, Slack A. Dermatological Manifestation of COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook.* Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 113-124.
154. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic. *Int J Dermatol.* 2020;59(6):739-743. doi:10.1111/ijd.14937.
155. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-e213. doi:10.1111/jdv.16387.
156. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):700. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018.
157. Olin J. 80—other peripheral arterial diseases. In: Goldman's Cecil Medicine (24th ed.). New York: Elsevier Inc; 2012:493.
158. Mazan P, Lesiak A, Skibińska M, et al. Maculopapular rash in COVID-19 patient treated with lopinavir/ritonavir. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(3):435-437. doi:10.5114/ada.2020.95029.
159. Chodosh J, COVID-19 background primer for ophthalmologists. *American Academy of Ophthalmology.* 27 May 2020. <https://www.aao.org/headline/covid-19-background-primer-ophthalmologists>. Accessed October 14, 2020.
160. Deiner MS, Seitzman GD, McLeod SD, et al. Ocular Signs of COVID-19 Suggested by Internet Search Term Patterns Worldwide. *Ophthalmology.* 2021;128(1):167-169. doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.026.
161. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(5):1078-1082. doi:10.2214/AJR.20.22969

162. Jain VR, Imam N, Imam K, Saini S, Khera RD, Sanduby L, et al. Radiology of Chest Imaging in COVID-19. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. Breaking Down COVID-19. A living Textbook. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 155-170.
163. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160.
164. Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, et al. Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes in Young and Middle-aged Adults with COVID-19. *Radiology*. 2020;297(1):E197-E206. doi:10.1148/radiol.2020201754.
165. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. doi:10.1148/radiol.2462070712.
166. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463. doi:10.1148/radiol.2020200463.
167. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship *Diamond Princess* with Coronavirus Disease (COVID-19) [published correction appears in *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Apr 07;2(2):e204002]. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200110. Published 2020 Mar 17. doi:10.1148/ryct.2020200110.
168. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020;296(2):E55-E64. doi:10.1148/radiol.2020200843.
169. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest*. 2020;158(1):106-116. doi:10.1016/j.chest.2020.04.003.
170. Kathuria H, Ahmad S, Sullivan B. Severe COVID-19 and ICU. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. Breaking Down COVID-19. A living Textbook. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 171-186.
171. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
172. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614. doi:10.1001/jama.2020.4326.

173. Ling L, So C, Shum HP, et al. Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):119-125.

174. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6;:]. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.

175. Brigham Health. Brigham and women's hospital COVID-19 clinical guidelines. <https://covid-protocols.org/>. Accessed May 20, 2020.

176. American College of Radiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. Published March 2020. Accessed May 20, 2020.

177. Kim AY, Gandhi RT. COVID-19: Management in hospitalized adults. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?source=history_widget#H3286372799. Accessed on April 26, 2022

178. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):33. Published 2020 Mar 18. doi:10.1186/s13613-020-00650-2.

179. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-2168. doi:10.1056/NEJMoa1214103

180. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5.

181. Casey JD, Semler MW, Rice TW. Fluid Management in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(1):57-65. doi:10.1055/s-0039-1685206.

182. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-2575. doi:10.1056/NEJMoa062200.

183. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):332-341. doi:10.1007/s00134-013-3194-3.

184. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-1975. doi:10.1056/NEJMoa1800385.

185. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001;120(6 Suppl):375S-95S. doi:10.1378/chest.120.6_suppl.375s.

186. Esteban A, Alía I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):512-518. doi:10.1164/ajrccm.159.2.9803106.

187. ARDSNET. NIH NHLBI ARDS clinical network mechanical ventilation protocol summary. https://www.ardsnet.org/les/ventilator_protocol_2008-07.pdf. Accessed May 20, 2020.

188. Fan E, Zakhary B, Amaral A, et al. Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. An Official ATS/ACCP Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(3):441-443. doi:10.1513/AnnalsATS.201612-993CME.

189. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome [published correction appears in *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1464]. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-1516. doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X.

190. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768.

191. Camprubí-Rimblas M, Tantinyà N, Bringué J, Guillamat-Prats R, Artigas A. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2018;6(2):36. doi:10.21037/atm.2018.01.08.

192. Ahmad E, Zaidi S, Shmorgon G, Rogelio C. Post-Recovery and Long-term Complications. In: Kris C, Imam N, Zaidi S. *Breaking Down COVID-19. A living Textbook*. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020; 187-193.

193. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms?. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750-752. doi:10.1016/S2213-2600(20)30222-8.

194. Cheung E. Coronavirus: some recovered patients may have reduced lung function and are left gasping for air while walking briskly, Hong Kong doctors nd. South China Morning Post. <https://www.scmp.com/news/hong-kong/health->

environment/article/3074988/coronavirus- some-recovered-patients-may-have. Accessed June 16, 2020.

195. American College of Cardiology. COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team. *Am Coll Cardiol*. 2020:1–4.

196. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol*. 2020;88(1):1-11. doi:10.1002/ana.25807.

197. Taniguchi LU, Avelino-Silva TJ, Dias MB, Jacob-Filho W, Aliberti MJR; COVID-19 and Frailty (CO-FRAIL) Study Group and Epidemiology of Critical COVID-19 (EPICCoV) Study Group, for COVID Hospital das Clinicas, University of Sao Paulo Medical School (HCFMUSP) Study Group. Patient-Centered Outcomes Following COVID-19: Frailty and Disability Transitions in Critical Care Survivors. *Crit Care Med*. 2022;50(6):955-963. doi:10.1097/CCM.0000000000005488.

198. Zampieri FG, Bastos LSL, Soares M, Salluh JI, Bozza FA. The association of the COVID-19 pandemic and short-term outcomes of non-COVID-19 critically ill patients: an observational cohort study in Brazilian ICUs. *Intensive Care Med*. 2021;47(12):1440-1449. doi:10.1007/s00134-021-06528-6.

199. Arvin AM, Greenberg HB. New viral vaccines. *Virology*. 2006;344(1):240-249. doi:10.1016/j.virol.2005.09.057.

200. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.

201. Gupta S, Coca SG, Chan L, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):161-176. doi:10.1681/ASN.2020060897

202. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Sep 9]. *JAMA Intern Med*. 2020;181(3):379-381. doi:10.1001/jamainternmed.2020.5313

203. Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil IJ, Eid CM, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients hospitalised for COVID-19. *Age Ageing*. 2021;50(2):326-334. doi:10.1093/ageing/afaa258.

204. Kelley MA. Predictive scoring systems in the intensive care unit. <https://www.uptodate.com/contents/predictive-scoring-systems-in-the-intensive-care-unit?> Accessed on July 06, 2021.

205. Anesi, GL. COVID-19: Epidemiology, clinical features, and prognosis of the critically ill adult. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-clinical-features-and-prognosis-of-the-critically-ill-adult?> Assessed in Aug, 2021.

206. Semler MW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Impact of Initial Central Venous Pressure on Outcomes of Conservative Versus Liberal Fluid

Management in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44(4):782-789. doi:10.1097/CCM.0000000000001555.

207. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(4):924-929. doi:10.1164/arrd.1987.135.4.924.

208. Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, et al. Deresuscitation of Patients With Iatrogenic Fluid Overload Is Associated With Reduced Mortality in Critical Illness. *Crit Care Med.* 2018;46(10):1600-1607. doi:10.1097/CCM.0000000000003276.

209. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33(8):1681-1687. doi:10.1097/01.ccm.0000171539.47006.02.

210. Carvalho TA, Boschiero MN, Marson FAL. COVID-19 in Brazil: 150,000 deaths and the Brazilian underreporting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;99(3):115258. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115258.

211. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-765. Published 2020 Jun 19. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2.

212. Malhotra A. Prone ventilation for adult patients with acute respiratory distress syndrome. <https://www.uptodate.com/contents/prone-ventilation-for-adult-patients-with-acute-respiratory-distress-syndrome?> Accessed on July 06, 2021.

213. Anesi GL. COVID-19: Management of the intubated adult. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-the-intubated-adult?> Assessed in September 2022.

214. Pan C, Chen L, Lu C, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1294-1297. doi:10.1164/rccm.202003-0527LE

215. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med.* 2021;36(2):241-252. doi:10.1177/0885066620980399.

216. Bell J, William Pike C, Kreisel C, Sonti R, Cobb N. Predicting Impact of Prone Position on Oxygenation in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. *J Intensive Care Med.* 2022;37(7):883-889. doi:10.1177/08850666221081757.

217. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16(1):14-25. doi:10.2215/CJN.09610620.

218. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006.
219. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):151-160. doi:10.1681/ASN.2020050615.
220. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol.* 2020;51(6):613-628. doi:10.1007/s10735-020-09915-3
221. Wu T, Zuo Z, Kang S, et al. Multi-organ Dysfunction in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aging Dis.* 2020;11(4):874-894. Published 2020 May 13. doi:10.14336/AD.2020.0520.
222. Chen L, Liu S, Tian J, et al. Disease progression patterns and risk factors associated with mortality in deceased patients with COVID-19 in Hubei Province, China. *Immun Inflamm Dis.* 2020;8(4):584-594. doi:10.1002/iid3.343.
223. McClain KL, Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?>. Accessed in April 2021.
224. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, 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.* 2020;8(12):1233-1244. doi:10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
225. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 15;:] [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2020 May 4;:]. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-677. doi:10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
226. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis [published correction appears in *Lancet.* 2022 Apr 16;399(10334):1468]. *Lancet.* 2022;399(10334):1469-1488. doi:10.1016/S0140-6736(21)02867-1
227. Santos MM, Lucena EES, Bonfada D, Santos AC, Vechi HT, Lima KC. Brazilian Older People Hospitalized by COVID-19: Characteristics and Prognostic Factors in a Retrospective Cohort Study. *J Appl Gerontol.* 2021;40(6):571-581. doi:10.1177/0733464820983976.
228. Shao F, Xu S, Ma X, et al. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation.* 2020;151:18-23. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.04.005

229. Robba C, Battaglini D, Ball L, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;279:103455. doi:10.1016/j.resp.2020.103455.
230. Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1076-1082. doi:10.1016/j.cmi.2021.04.019.
231. Silva I, Faria NC, Ferreira ÁRS, Anastácio LR, Ferreira LG. Risk factors for critical illness and death among adult Brazilians with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e0014-2021. Published 2021 Apr 28. doi:10.1590/0037-8682-0014-2021.
232. Silva NJ, Ribeiro-Silva RC, Ferreira AJF, et al. Combined association of obesity and other cardiometabolic diseases with severe COVID-19 outcomes: a nationwide cross-sectional study of 21 773 Brazilian adult and elderly inpatients. *BMJ Open*. 2021;11(8):e050739. Published 2021 Aug 9. doi:10.1136/bmjopen-2021-050739.
233. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-2374. doi:10.1056/NEJMc2010419.
234. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
235. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2006 May;32(5):796]. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-1355. doi:10.1007/s00134-005-2763-5
236. Vincent JL, Moreno R, Takala J, 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):707-710. doi:10.1007/BF01709751

8.0. APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Senhor(a)

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) de uma pesquisa denominada **FENÓTIPOS CLÍNICOS E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19 EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM TERESINA, PIAUÍ.**

Esta pesquisa está sob a responsabilidade da pesquisadora TRICIA CARVALHO CARNEIRO, médica intensivista do Hospital de Urgência de Teresina (HUT) e tem como objetivos definir o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com COVID-19, internados em UTI de hospital de referência, comparando os pacientes que evoluem com insuficiência respiratória pela COVID-19 entre os sobreviventes e não sobreviventes, para avaliar fatores associados ao óbito.

Esta pesquisa tem por finalidade avaliar o perfil de pacientes com COVID-19 internados em UTI de hospital de referência, para avaliar o comportamento desta doença na população, especialmente nos casos mais graves. A pesquisa não necessariamente traz benefício direto ao participante, mas ajudará a entender melhor o comportamento desta nova doença (COVID-19) na nossa comunidade com observação de fatores associados à evolução clínica desfavorável, contribuindo para identificação precoce de pacientes de alto risco que necessitam de atenção imediata.

Neste sentido, solicitamos sua colaboração mediante a assinatura desse termo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visa assegurar seus direitos como participante. Após seu consentimento, assine todas as páginas e ao final desse documento que está em duas vias. O mesmo, também será assinado pelo pesquisador em todas as páginas, ficando uma via com você participante da pesquisa e outra com o

pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveite para esclarecer todas as suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de indicar sua concordância, você poderá esclarecê-las com o pesquisador responsável pela pesquisa através do seguinte contato: Tricia Carvalho Carneiro, Rua Dr Otto Tito, 1820, Redenção, Teresina-PI, CEP 64017-775, Fone: (83) 99834-4891, email: triciaccarneiro@hotmail.com. Se mesmo assim, as dúvidas ainda persistirem você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI, que acompanha e analisa as pesquisas científicas que envolvem seres humanos, no Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga, Teresina –PI, telefone (86) 3237-2332, e-mail: cep.ufpi@ufpi.br; no horário de atendimento ao público, segunda a sexta, manhã: 08h00 às 12h00 e à tarde: 14h00 às 18h00. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Esclarecemos mais uma vez que sua participação é voluntária, caso decida não participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento da pesquisa, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo e o pesquisador estará a sua disposição para qualquer esclarecimento.

A pesquisa tem como justificativa o fato de que o combate à COVID-19 é uma preocupação mundial. A pandemia afeta a sociedade contemporânea de várias maneiras, não apenas o sistema de saúde de muitos países, mas também a economia, o sistema de educação e a previdência. Conhecer a doença para encontrar formas de combatê-la se faz urgente. Chama a atenção a gravidade da doença em alguns pacientes, que necessitam de cuidados intensivos. Dentre estes pacientes estão aqueles que vão a óbito. É importante, portanto, conhecer o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com COVID-19 internados em UTI e identificar variáveis associadas com evolução clínica mais grave.

Para realização da pesquisa serão utilizados os seguintes procedimentos para a coleta de dados: depois da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética e Pesquisa com seres humanos, serão identificados os pacientes para participar da pesquisa em ambiente acadêmico, em seguida serão informados os objetivos da pesquisa e apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para autorização da participação. Em sequência, será aplicado o

questionário para coleta de dados. Tal questionário é uma ficha de avaliação clínica onde serão registrados dados demográficos (por exemplo idade, gênero) e clínicos (por exemplo causa da insuficiência respiratória, diagnóstico, comorbidades, resultados de exames). Estas informações serão coletadas durante a internação do paciente na UTI.

Esclareço que esta pesquisa acarreta os seguintes riscos: do ponto de vista clínico, os pacientes do estudo são de alto risco e serão submetidos a procedimentos invasivos e realização de exames complementares que fazem parte da rotina do doente crítico. Mas a pesquisa em si apresenta risco mínimo, pois não será realizado nenhum procedimento ou intervenção com finalidade exclusiva de pesquisa. Todos os pacientes serão submetidos a escores clínicos, revisão de prontuários e coleta de exames laboratoriais e realização de exames de imagem e/ou procedimentos que já fazem parte da rotina padrão da UTI do HUT conforme seu diagnóstico. Haverá apenas registro destes dados, sem nenhum tipo de intervenção extra além daquelas que o paciente já recebe por indicação clínica referente à sua doença de base. Como haverá manipulação de prontuários existe o risco de quebra de sigilo, que será minimizado porque a coleta de dados será realizada por apenas um pesquisador, que garante o anonimato dos participantes, além disso os prontuários serão codificados e em hipótese alguma serão coletados dados pessoais para fins de pesquisa como nome e endereço. Também não serão utilizadas de forma alguma qualquer imagem (foto ou vídeo) dos participantes envolvidos na pesquisa. A pesquisa não necessariamente traz benefício direto ao participante, mas ajudará a entender melhor o comportamento desta nova doença (COVID-19) na nossa comunidade com observação de fatores associados à evolução clínica desfavorável, contribuindo para identificação precoce de pacientes de alto risco que necessitam de atenção imediata.

Os resultados obtidos nesta pesquisa serão utilizados para fins acadêmico-científicos (divulgação em revistas e em eventos científicos) e os pesquisadores se comprometem a manter o sigilo e identidade anônima de todos os participantes, como estabelecem as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde nº. 466/2012 e 510/2016 e a Norma Operacional 01 de 2013 do Conselho

Nacional de Saúde, que tratam de normas regulamentadoras de pesquisas que envolvem seres humanos. E você terá livre acesso as todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo, bem como lhe é garantido acesso a seus resultados.

Independente da participação ou não na pesquisa, é garantida assistência integral a todos os convidados para participar da pesquisa durante toda sua internação e acompanhamento clínico. Esclareço ainda que você não terá nenhum custo com a pesquisa, e caso haja por qualquer motivo, asseguramos que você será devidamente ressarcido. Não haverá nenhum tipo de pagamento por sua participação, ela é voluntária. Caso ocorra algum dano comprovadamente decorrente de sua participação neste estudo você poderá ser indenizado conforme determina a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, bem como lhe será garantido a assistência integral.

Após os devidos esclarecimentos e estando ciente de acordo com os que me foi exposto, Eu, _____ declaro que aceito participar desta pesquisa, dando pleno consentimento para uso das informações por mim prestadas. Para tanto, assino este consentimento em duas vias, rubrico todas as páginas e fico com a posse de uma delas.

Local e data: _____

Assinatura do Participante/Responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

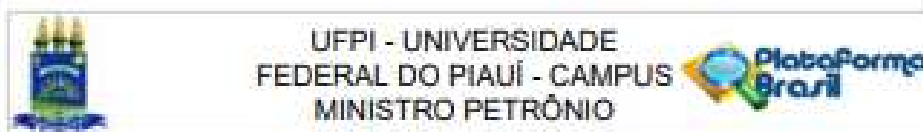
APÊNDICE B

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS:

1. Idade (anos);
2. Gênero (masculino ou feminino);
3. Tempo de internação na UTI: número de dias desde a data da admissão na UTI à data da alta ou óbito na UTI;
4. Tempo de início dos sintomas: número de dias decorrente desde a observação do primeiro sintoma até o desenvolvimento da insuficiência respiratória;
5. Cateter venoso central: número de dias do tempo de internação na UTI em que o paciente esteve em uso de cateter venoso central;
6. Sonda vesical de demora: número de dias do tempo de internação na UTI em que o paciente esteve em uso de sonda vesical de demora;
7. Sonda nasogástrica/ nasoenteral: número de dias do período de internação na UTI em que o paciente esteve em uso de sonda nasogástrica/ nasoenteral;
8. Ventilação mecânica invasiva: número de dias do período de internação na UTI em que o paciente esteve em uso de ventilação mecânica invasiva;
9. Parâmetros ventilatórios: fração inspiratória de oxigênio (FiO₂), pressão expiratória final positiva (PEEP), pressão de platô (Ppl) e pressão de distensão;
10. Fenótipos clínicos: L/ H
11. Valores absolutos da relação PaO₂/ FIO₂;
12. Valores absolutos de proteína C reativa;
13. Uso de anticoagulação: não, profilática ou terapêutica;
14. Tipo de resposta inflamatória: SRIS/ MODS;
15. Hemodiálise: necessidade de terapia de substituição renal (sim/ não);
16. APACHE II: valor absoluto do escore prognóstico de mortalidade em UTI;
17. SAPS 3: valor absoluto do escore prognóstico de mortalidade em UTI;

18. Comorbidades: patologias apresentadas pelo paciente previamente à admissão na UTI;
19. Complicações: patologias apresentadas pelo paciente durante o período de internação na UTI;
20. Necessidade de realização da manobra de pronação: sim/ não;
21. Valor absoluto do balanço hídrico cumulativo durante a internação na UTI;
22. Complicações não infecciosas: descrição das complicações clínicas durante o tempo de internação na UTI;
23. Terapia antimicrobiana: uso de terapêutica antimicrobiana durante a internação na UTI (penicilina + inibidor de beta-lactamase, cefalosporina de 3ª ou 4ª geração, carbapenêmico, aminoglicosídeo, quinolona, polimixina B/ colistina, metronidazol, glicopeptídeo, linezolida, sulfametoxazol/ trimetoprim, levofloxacino, fluconazol, anidulafungina, anfotericina);
24. Infecções hospitalares: descrição do sítio da infecção e o número de complicações infecciosas hospitalares durante o tempo de internação na UTI;
25. Desfecho clínico: óbito/alta.

APÊNDICE C



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS AO DESFECHO CLÍNICO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM TERESINA, PIAUÍ

Pesquisador: TRICIA CARVALHO CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31202720.0.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO MUNICIPAL DE SAÚDE

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO MUNICIPAL DE SAÚDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.021.136

Apresentação do Projeto:

Descrição

O trabalho será realizado por meio da metodologia pesquisa de campo com caráter descritivo e analítico. A pesquisa será realizada nas UTIs do Hospital de Urgência de Teresina (HUT), serviço público de urgência/emergência de referência na cidade de Teresina, Piauí. Considerando-se como variáveis desfecho o óbito e a evolução para insuficiência respiratória grave, serão consideradas variáveis explicativas: idade, presença de comorbidades, gênero, comorbidades, incluindo obesidade, hipertensão, diabetes, doença respiratória crônica pré-existente, infecção por outros agentes infecciosos, internação recente, uso de cateter venoso central, sonda vesical de demora, sonda nasointestinal, terapia de substituição renal, ventilação mecânica invasiva e parâmetros ventilatórios, valor de d-dímero, valor de proteína C-reativa, APACHE II, manobra de pronação, medicações em uso e balanço hídrico acumulado.

Resumo:

COVID-19 é a doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, sendo o principal foco de atenção mundial no momento, não só pela sua repercussão sobre o sistema de saúde de muitos países, mas também por seu impacto socioeconômico. Cerca de 5% dos doentes evoluem com formas graves e necessitam de cuidados intensivos; neste grupo estão os pacientes com vão a

Endereço: Campus Universidade Ministro Petrônio Portella
Bairro: Ininga **Município:** TERESINA **CEP:** 64.060-000
UF: PI **Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cepufpi@ufpi.edu.br

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PS - INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_1549058.pdf	09/05/2020 14:15:47		Acerto
Outros	cartaestpostagenciamentos.pdf	09/05/2020 14:14:50	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
TCE / Termo de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCEModificado.pdf	09/05/2020 14:13:54	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portela,
 Bairro: Ininga CEP: 64.545-000
 UF: PI Município: TERESINA
 Telefone: (86)3237-2000 Fax: (86)3237-2000 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br

Página 03 de 03



Distribuição do Parecer: 0,001, 1,00

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa modificado.pdf	09/05/2020 14:13:33	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
Outros	termodeconfidencializaca.pdf	29/04/2020 23:01:14	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
Outros	cartadeassentimento.pdf	29/04/2020 23:00:37	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
Declaração de Pesquisadores	declaraçãodecompromisso.pdf	29/04/2020 22:59:54	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
Folha de Rosto	folhadestato.pdf	27/04/2020 17:48:16	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
Outros	curriculoes.pdf	25/04/2020 12:31:51	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
Outros	termodefidepositario.pdf	25/04/2020 12:31:18	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
Orçamento	orcamento.pdf	25/04/2020 12:29:01	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
Cronograma	cronograma.pdf	25/04/2020 12:28:50	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto
Declaração de Instituição e Instituidor	cartadeatenuencia.pdf	25/04/2020 12:28:28	TRICIA CARVALHO CARNEIRO	Acerto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 11 de Maio de 2020

Assinado por:
Raimundo Nonato Ferreira do Nascimento
 (Coordenador(a))

9.0. ANEXOS

ANEXO A – APACHE II

Formulário de classificação APACHE II

Variáveis fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura retal (C)	> 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 29,9
Pressão arterial média mmHg	> 160	139-159	110-129		70-109		50-69		< 40
Frequência cardíaca bpm	> 180	140-179	110-139		70-109	55-69	40-54	< 39	
Frequência respiratória irpm (ventilados ou não)	> 50	35-49	25-34	12-24	10-11	6-9		< 5	
Oxigenação A-aDO ₂									
a) FIO ₂ > 0,5 A-aDO ₂	> 500	350-499	200-349		< 200				
b) FIO ₂ < 0,5 PaO ₂					> 70	61-70	55-60	< 55	
pH Arterial	> 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	1,5-7,24	< 7,15
Sódio sérico (mEq/L)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potássio sérico (mEq/L)	> 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg/dL) dobrar pontos se IRA	> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematócrito (%)	> 60		50-50,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Número de leucócitos	> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala de Glasgow para o coma (CGS)									
(A) Total do escore fisiológico agudo (AFS) = soma dos valores									
Bicarbonato sérico (mEq/L) (usar se não coletar gasometria)	> 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15
(B) Pontos por Idade	(C) Pontos por doença crônica								
Idade (Anos)	Se o paciente tem uma história de insuficiência grave de órgãos ou é imunocomprometido; assinale pontos como se segue:								
Pontos	a) Para pacientes não cirúrgicos ou pós-operatórios de emergência: 5 pontos								
	b) Para pacientes de pós-operatórios eletivos: 2 pontos								
	Definições								
	A insuficiência de órgão ou o estado de imunodepressão deve ser evidente antes da admissão hospitalar e deve obedecer o seguinte critério:								
	Figado: Cirrose comprovada por biópsia, hipertensão portal documentada; episódios passados de hemorragia gastrointestinal atribuídos à hipertensão portal; episódios anteriores de insuficiência hepática, encefalopatia ou coma.								
	Cardiovascular: New York Association classe IV.								
	Respiratória: Doença crônica restritiva, obstrutiva ou vascular resultando em grave restrição ao exercício, isto é, incapaz de subir escadas ou fazer serviços domésticos; hipoxia crônica documentada, hipercapnia, policitemia secundária, hipertensão pulmonar grave (> 40 mmHg); dependência de prótese ventilatória.								
	Renal: Recebendo diálise cronicamente.								
	Imunocomprometido: Paciente tem recebido terapia que suprime a resistência à infecção, isto é, imunossuppressores, quimioterapia, radioterapia, corticóides cronicamente ou recente em altas doses; doença que é suficientemente avançada para suprimir a resistência à infecção, isto é, leucemia, linfoma, AIDS.								
Pontuação Apache = (A) + (B) + (C)									

Fonte: Adaptado de Knaus(1985)

Escore (pontos)	Risco de mortalidade
0-4	aproximadamente 4 %
5-9	aproximadamente 8%
10-14	aproximadamente 15%
15-19	aproximadamente 25%
20-24	aproximadamente 40%
25-29	aproximadamente 55%
30-34	aproximadamente 75%
> 34	aproximadamente 85%

Adaptado de Knaus. Crit Care Med 1985;13: 818-829 (234)

ANEXO B - SAPS 3

Demográfico / estado prévio de saúde		Categoria diagnóstica		Variáveis fisiológicas na admissão	
Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Admissão programada	0	Glasgow	
< 40	0	Admissão não programada	3	3-4	15
≥ 40-<60	5	Urgência		5	10
≥ 60-< 70	9	Não cirúrgico	5	6	7
≥ 70-< 75	13	Eletiva	0	7-12	2
≥ 75-<80	15	Emergência	6	≥ 13	0
≥ 80	18	Tipo de operação		Frequência cardíaca	
Comorbidades		Transplantes	-11	< 120	0
Outras	0	Trauma	-8	≥ 120-< 160	5
Quimioterapia	3	RM sem valva	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Cirurgia no AVC	5	Pressão arterial sistólica	
Neoplasia hematológica	6	Outras	0	< 40	11
Cirrose	8	Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	≥ 40-< 70	8
Aids	8	Motivo de internação		≥ 70-< 120	3
Metástase	11	Neurológicas		≥ 120	0
Dias de internação prévios		Convulsões	-4	Oxigenação	
< 14	0	Coma, confusão, agitação	4	VM relação PaO ₂ /FiO ₂ < 100	11
≥ 14-28	6	Déficit Focal	7	VM relação ≥ 100	7
≥ 28	7	Efeito de massa intracraniana	11	Sem VM PaO ₂ < 60	5
Procedência		Cardiológicas		Sem VM PaO ₂ ≥ 60	0
Centro cirúrgico	0	Arritmia	-5	Temperatura	
PS	5	Choque hemorrágico	3	< 34,5	7
Outra UTI	7	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3	≥ 34,5	0
Outros	8	Choque distributivo	5	Leucócitos	
Fármacos vasoativos		Abdômen		< 15.000	0
Sim	0	Abdômen agudo	3	≥ 15.000	2
Não	3	Pancreatite grave	9	Plaquetas	
		Falência hepática	6	< 20.000	13
		Outras	0	≥ 20.000-< 50.000	8
		Infecção		≥ 50.000-< 100.000	5
		Nosocomial	4	≥ 100.000	0
		Respiratória	5	pH	
		Outras	0	≤ 7,25	3
				> 7,25	0
				Creatinina	
				< 1,2	0
				≥ 1,2-< 2,0	2
				≥ 2,0-< 3,5	7
				≥ 3,5	8
				Bilirrubina	
				< 2	0
				≥ 2-< 6	4
				≥ 6	5
Total					

Adaptado de Moreno RP. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1345-55.

Adaptado de Moreno RP. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1345-55 (235)

ANEXO C - SOFA

Sistema (Parâmetro)	Pontuação				
	0	1	2	3	4
Respiratório PaO ₂ /FiO ₂	>400 mmHg	<400 mmHg	<300mmHg	< 200 mmHg com suporte ventilatório	<100 mmHg com suporte ventilatório
Coagulação (Plaquetas)	≥ 150 x 10 ³	<150x10 ³	<100x10 ³	<50x10 ³	<20x10 ³
Hepático (Bilirrubina)	<1,2 mg/dL	1,2-1,9 mg/dL	2-5,9 mg/dL	6-11.9 mg/dL	>12 mg/dL
Cardiovascular (PAM)	≥ 70 mmHg	<70 mmHg	dopamina < 5 µg/kg/min ou qualquer dose de dobutamina	dopamina 5,1-15 µg/kg/min ou epinefrina ≤ 0,1 µg/kg/min	dopamina >15 µg/kg/min ou epinefrina > 0,1µg/kg/min ou norepinefrina >0,1µg/kg/min
SNC (Glasgow)	15	14-13	12-10	9-6	< 6
Renal (Creatinina/fluxo urinário)	Cr sérica <1,2 mg/dL	Cr sérica 1,2-1,9 mg/dL	Cr sérica 2-3,4 mg/dL	Cr sérica 3,5-4,9 mg/d	Cr sérica >5 mg/dL
				Fluxo urinário < 500 mL/24h	Fluxo urinário < 200 mL/24h

Adaptado de Vincent JL, et al. Intensive Care Med. 1996; 22: 707-710 (236).