

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

Daniela Helena Machado de Freitas

Gravidade e desfechos de pacientes críticos com COVID-19 antes e após a emergência das variantes de preocupação: uma comparação entre duas ondas pandêmicas

São Paulo

2024

Daniela Helena Machado de Freitas

Gravidade e desfechos de pacientes críticos com COVID-19 antes e após a emergência das variantes de preocupação: uma comparação entre duas ondas pandêmicas

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Programa de Ciências da Respiração

Área de concentração: Pneumologia

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Carvalho Ferreira

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas, Daniela Helena Machado de
Gravidade e desfechos de pacientes críticos com
COVID-19 antes e após a emergência das variantes de
preocupação : uma comparação entre duas ondas
pandêmicas / Daniela Helena Machado de Freitas;
orientadora, Juliana Carvalho Ferreira. -- São Paulo,
2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Ciências da
Respiração. Área de concentração: Pneumologia,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,
2024.

1. COVID-19 2. SARS-CoV-2 3. Síndrome
respiratória aguda grave 4. Unidade de terapia
intensiva 5. Disparidades em assistência à saúde I.
Ferreira, Juliana Carvalho, orient. II. Título

USP/FM/DBD-018/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta tese de doutorado às pessoas que são meu cerne. Aos meus amados avós (in memoriam), à minha mãe, Vera, e aos meus filhos.

Vó e vô sei que vocês estão orgulhosos de mim! Vó Tita, muito obrigada por ter sido minha segunda mãe e ser a minha maior saudade. A senhora me fez experimentar a maior paixão da vida, ainda sinto seu cheiro único, nossos selinhos e abraços longos. Vô Agripino, obrigada por ter me direcionado nos estudos, seu maior objetivo pôde se concretizar em mim. E, obrigada pelos momentos carinhosos em que te vi como um pai.

Mãe, você regou a semente do sonho de ser médica em mim. Meu exemplo de integridade, me ensinou sobre a força da mulher e a seguir em frente com coragem, responsabilidade e dedicação. Obrigada pela base forte que construímos juntas, por todo esforço empenhado em minha educação e por ter deixado suas vontades em favor das minhas. Esta conquista é nossa!

João Marcos e Helena, vocês me fazem experimentar todos os dias o amor incondicional. O doutorado ocupou um espaço enorme da nossa convivência, mas nossa intimidade segue inabalável e vocês cada vez mais fortes e independentes. Meus amores, obrigada pela compreensão quando não estive presente e pelos momentos mais deliciosos quando estamos juntos. A minha admiração por vocês é infinita!

AGRADECIMENTOS

À Deus, fonte da energia que me move, proteção nas dificuldades e paz na superação.

Ao meu marido, Marcos, parceiro da vida e apoio desde o início da minha caminhada na medicina. Além de ser meu amor, é minha fortaleza. Obrigada por cumprir muitos dos meus papéis em nossa casa, por ser um pai espetacular para os nossos filhos e um filho generoso para minha mãe. Sem você, nada seria possível.

À toda minha família e amigos pela torcida a cada passo importante na vida profissional e acadêmica. Especialmente, à Sofia, obrigada pelo respeito e admiração, que são recíprocos. Ao Antônio e Adélia, meus guias na espiritualidade, o que é essencial na minha história. À Larissa Talharo, companheira dos plantões e da vida, obrigada pelo auxílio na revisão ortográfica e gramatical desta tese. Ao Bruno Macedo, amigo incentivador desde o dia que cruzamos os caminhos, me impulsionou a viver a aventura da pós-graduação e dividiu comigo nossa querida orientadora.

À minha orientadora, Profa. Juliana, por ter aceitado o convite de me guiar nesta jornada desafiadora e estimulante. Dos seus muitos talentos, acredito que o maior é o de ensinar. Muito obrigada pelo incentivo e confiança em todos os momentos da elaboração desta tese, pelos direcionamentos assertivos, disponibilidade, paciência infinita nas incontáveis reuniões. Ju, você é uma inspiração e tem todo o meu apreço! Obrigada pela amizade que levarei para sempre em meu coração. Nossa parceria não pode acabar aqui, por favor!

Ao Prof. Carlos Carvalho, dedicado à muitas funções importantes, foi idealizador de projetos de estudo da COVID-19 e confiou a mim parte deste importante trabalho. Se não fosse seu sim encorajador, naquela reunião que sugeri, com um pouco de medo, fazer do trabalho meu doutorado, este meu tão almejado objetivo não se tornaria realidade. Muito obrigada pelo apoio,

ensinamentos e condução desde o início da minha jornada na Divisão de Pneumologia.

Ao Prof. Eduardo Leite, médico exemplar e pesquisador extraordinário, muito obrigada pela inestimável colaboração em todos os passos do trabalho. Edu, obrigada pelo conhecimento impressionante em estatística que, gentilmente, compartilhou comigo. E obrigada pela disponibilidade sempre que, em meio a infinitas linhas de comandos do software R, eu precisava me encontrar.

À Profa. Ester Sabino, Flavia Sales e Pâmela Andrade por todo o auxílio com o projeto de identificação das variantes do SARS-CoV-2.

À Dra. Yeh-Li Ho, Dr. Felipe Gallego, Dr. Daniel Joelsons pela parceria na inclusão dos pacientes admitidos nas UTIs participantes deste estudo.

À Natalia Zimmermann, Larissa Gois e Mirella Vittig pela responsabilidade e companhia agradável durante a coleta dos dados.

À banca de qualificação, Profa. Carmem Barbas, Prof. Pedro Caruso e Dr. Bruno Besen pelas considerações tão oportunas para o acabamento desta tese.

À todos os professores das muitas disciplinas feitas durante meu doutorado, obrigada pelo aprendizado tão importante na execução do meu trabalho.

À equipe da UTI Respiratória, um dos lugares que mais amo estar, onde exerço meu ofício na assistência, ensino e pesquisa. Obrigada por tanto, Prof. Marcelo Amato, Dr. Mauro Tucci (nosso querido Maurão) e todos os colegas assistentes que passaram por lá e os que continuam, amigos que guardarei com carinho para sempre. À equipe multiprofissional, vocês são impecáveis no cuidado e são pessoas especiais que estarão sempre em minhas melhores lembranças. Aos residentes e “fellows”, profissionais que se empenham todos os dias no aprimoramento e que são personagens importantes para o bom funcionamento da UTI.

À toda a equipe da Saúde Digital, com quem convivi desde o início da pandemia, quando tudo começou e que só cresce graças a competência de todos. Especialmente, à Talita e Martina, amigas que compartilharam no dia a dia o misto de sentimentos que o doutorado nos traz.

A todos da Divisão de Pneumologia, Instituto Do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo acolhimento desde 2016 quando eu, estagiária, concluía a residência em Pneumologia e sonhava em fazer parte do time de assistentes, o que se concretizou em 2018 quando passei no concurso da UTI Respiratória.

À Secretaria da Pós-Graduação do InCor, especialmente ao Sidnei, pelo suporte e presteza sempre que precisei.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, onde me formei, ganhei amigos que fazem parte da minha vida há mais de 20 anos e convivi com muitos professores empolgados com a pesquisa e que me estimularam estrear na vida científica.

Aos chefes e colegas residentes da Clínica Médica e Pneumologia, que juntos fortaleceram minha base profissional e acadêmica.

E, com muito respeito, agradeço aos pacientes e suas famílias, pela confiança e contribuição à pesquisa. Vocês são merecedores do melhor tratamento e de todo o nosso empenho no caminho instigante e incessante da ciência.

Depois do medo, vem o mundo!

Clarice Lispector

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

As seguintes normas foram utilizadas na construção desta tese:

Referências: *International Committee of Medical Journals Editors* (Estilo Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, et al. 3ª ed. rev. ampl. mod. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos está de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Freitas DHM. Gravidade e desfechos de pacientes críticos com COVID-19 antes e após a emergência das variantes de preocupação: uma comparação entre duas ondas pandêmicas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: A síndrome respiratória aguda grave relacionada à COVID-19 foi responsável por alta mortalidade na unidade de terapia intensiva desde o início da pandemia. Tal cenário se agravou com o surgimento das variantes de preocupação do SARS-CoV-2, que geraram ondas subsequentes de COVID-19 em todo o mundo. Em muitos países, a segunda onda de COVID-19 foi marcada pela sobrecarga do número de casos graves e recorde de mortes, aventando a possibilidade de que as variantes circulantes na ocasião poderiam ser mais letais. **Objetivo:** Comparar os desfechos dos pacientes críticos das duas primeiras ondas de COVID-19 no maior complexo hospitalar da América Latina. Nossa hipótese era que a mortalidade hospitalar era maior na segunda onda, quando a variante Gama era predominante no Brasil. **Métodos:** Esta coorte retrospectiva incluiu pacientes admitidos na UTI na primeira e na segunda onda de COVID-19. Comparamos as características da admissão e desfechos hospitalares. O desfecho primário foi sobrevida hospitalar em 60 dias e os desfechos secundários foram uso da ventilação protetora, posição prona e outras terapias de resgate para hipoxemia refratária, necessidade de hemodiálise e de drogas vasoativas. Fizemos análises usando modelos de riscos proporcionais de Cox para testar a associação entre onda de COVID-19, covariáveis relevantes e sobrevida. **Resultados:** Incluímos 1583 pacientes, 1315 da primeira onda e 268 da segunda. Os pacientes eram mais jovens na segunda onda (56 ± 14 vs 61 ± 15 , $p < 0,001$) e tinham menores escores de gravidade, SAPS 3 e SOFA. Na segunda onda, menos pacientes necessitaram de ventilação mecânica (70% vs 80%, $p < 0,001$), drogas vasoativas (60 vs 74%, $p < 0,001$) e hemodiálise (22% vs 37%, $p < 0,001$). A posição prona e o suporte ventilatório não invasivo foram mais frequentemente utilizados na segunda onda. Sessenta e sete (25%) pacientes na segunda onda foram testados para

mutações SARS-CoV-2, dos quais 94% foram infectados com a variante Gama. Na análise univariada, a sobrevida hospitalar em 60 dias foi maior na segunda onda (HR 0,61, IC 95% 0,50–0,76). No entanto, no modelo multivariado, a admissão durante a segunda onda, ajustada para idade, SAPS 3 e vacinação, não foi associada à sobrevida (HRa 0,85, IC 95% 0,65–1,12). **Conclusões:** Neste estudo de coorte, os pacientes com COVID-19 admitidos na UTI na segunda onda eram mais jovens e tinham menor gravidade na admissão. A sobrevida ajustada foi semelhante nas duas ondas, contrastando com o número recorde de internações e mortes diárias e colapso do sistema de saúde observado no país na segunda onda. Nossos achados sugerem que a combinação do aumento da carga de casos graves e fatores como alocação de recursos e disparidades no acesso ao sistema de saúde podem ter tido impacto na mortalidade alarmante vista no Brasil e em muitos outros países na segunda onda.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Síndrome respiratória aguda grave. Unidade de terapia intensiva. Disparidades em assistência à saúde.

ABSTRACT

Freitas DHM. Severity and outcomes of critically ill patients with COVID-19 before and after the emergence of variants of concern: a comparison of two pandemic waves [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

Introduction: Severe acute respiratory syndrome related to COVID-19 has been responsible for high mortality in the intensive care unit since the beginning of the pandemic. This scenario worsened with the emergence of SARS-CoV-2 variants of concern, which led to subsequent waves of COVID-19 worldwide. In many countries, the second wave of COVID-19 was marked by an overflow of severe cases and record deaths, raising the possibility that variants circulating at that time might be more lethal. **Objective:** To compare the outcomes of critically ill patients in the first two waves of COVID-19, in the largest hospital complex in Latin America. Our hypothesis was that hospital mortality was higher in the second wave, when the Gamma variant was predominant in Brazil. **Methods:** This retrospective cohort included patients admitted to the ICU in the first and second waves of COVID-19. We compared admission characteristics and hospital outcomes. The main outcome was 60-day survival, and the secondary outcomes were use of the protective ventilation, prone position, and other rescue therapies for refractory hypoxemia, need for hemodialysis and vasopressors. We performed analyzes using Cox proportional hazards models to test the association between COVID-19 wave, relevant covariates, and survival. **Results:** We included 1583 patients, 1315 from the first wave and 268 from the second wave. Patients were younger in the second wave (56 ± 14 vs 61 ± 15 , $p < 0.001$). and had lower severity scores, SAPS 3 and SOFA. In the second wave, fewer patients required invasive mechanical ventilation (70% vs 80%, $p < 0.001$), vasopressors (60 vs 74%, $p < 0.001$) and hemodialysis (22 % vs 37%, $p < 0.001$). The prone position and non-invasive ventilatory support were more frequently used in the second wave. Sixty-seven (25%) patients in the second wave were tested for SARS-CoV-2 mutations, of whom 94% were infected with the Gamma variant. In univariate analysis, 60-day in-hospital survival was higher in the

second wave (HR 0.61, 95% CI 0.50–0.76). However, in the multivariable model, admission during the second wave, adjusted for age, SAPS 3, and vaccination, was not associated with survival (aHR 0.85, 95% CI 0.65–1.12). **Conclusions:** In this cohort study, patients with COVID-19 admitted to the ICU in the second wave were younger and had better prognostic scores. Adjusted survival was similar in the two waves, contrasting with record number of daily hospitalizations and deaths and health system collapse reported in the country in the second wave. Our findings suggest that the combination of the increased burden of severe cases and factors such as resource allocation and disparities in access to the health system may have had an impact in the excess mortality found in Brazil and in many other countries in the second wave.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Severe acute respiratory syndrome. Intensive care units. Healthcare disparities.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Painel do Coronavírus (COVID-19), Organização Mundial de Saúde (OMS)	29
Figura 2 - Painel Nacional: COVID-19, Conselho Nacional de Secretários de Saúde / Centro de Inteligência Estratégica para a Gestão Estadual do Sistema Único de Saúde (CONASS / CIEGES)	30
Figura 3 - Coleta de dados.....	46
Figura 4 - Painel de identificação de variantes do SARS-CoV-2 – Thermo Fisher	49
Figura 5 - Modelo conceitual causal no formato gráfico acíclico direcionado	52
Figura 6 - Modelo conceitual causal alternativo no formato gráfico acíclico direcionado usado para análise de sensibilidade	53
Figura 7 - Fluxograma dos participantes do estudo.....	57
Figura 8 - Sobrevida hospitalar em 60 dias de acordo com o ano de admissão	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes na admissão na UTI	59
Tabela 2 - Resultados dos exames laboratoriais na admissão	61
Tabela 3 - Manejo clínico nas primeiras 24 horas na UTI	62
Tabela 4 - Manejo ventilatório nas primeiras 24 horas na UTI	64
Tabela 5 - Uso de suporte avançado na UTI	66
Tabela 6 - Desfechos na UTI e no hospital.....	68
Tabela 7 - Associação entre admissão na segunda onda, covariáveis relevantes e sobrevida hospitalar em 60 dias	69
Tabela 8 - Análise de Sensibilidade – Associação entre admissão na segunda onda, covariáveis relevantes e sobrevida hospitalar em 60 dias ..	71
Tabela 9 - Análise de Sensibilidade – Associação entre admissão na segunda onda, covariáveis relevantes e sobrevida hospitalar em 60 dias – Subgrupo de pacientes admitidos na UTI extubados ou VM ≤ 48h...	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAAE	Certificado de aprovação de apreciação ética
cmH ₂ O	Centímetro de água
CNAF	Cateter Nasal de Alto Fluxo
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Doença do Coronavírus 2019)
DP	Desvio padrão
DVA	Drogas vasoativas
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	Hazard ratio (Razão de riscos instantâneos)
HRa	Hazard ratio ajustado
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de Massa Corporal
InCor	Instituto do Coração

IOT	Intubação orotraqueal
Kg	Quilograma
min	Minuto
mL	Mililitros
n	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaCO ₂	Pressão arterial parcial de dióxido de carbono
PaO ₂	Pressão arterial parcial de oxigênio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEEP	Pressão expiratória final positiva
REDCap	Research Electronic Data Capture
RT-PCR	Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase via Transcriptase Reversa)
SAPS 3	Simplified acute physiology score (Escore de fisiologia aguda simplificado) versão 3
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIVEP-Gripe	Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica da Influenza
SOFA	Sequential organ failure assessment (Escore de avaliação sequencial de falências orgânicas)
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave

STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology statement (Declaração para o fortalecimento de relatórios de estudos observacionais em epidemiologia)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VC	Volume corrente
VM	Ventilação Mecânica
VNI	Ventilação não invasiva
VoCs	Variants of concern (Variantes de preocupação)
Vs	Versus

LISTA DE SÍMBOLOS

$<$	Menor que
\leq	Menor ou igual a
$>$	Maior que
\geq	Maior ou igual a
$\%$	Porcentagem
\pm	Mais ou menos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	COVID-19: APRESENTAÇÃO E MANEJO CLÍNICO	23
1.2	VISÃO GERAL DA PANDEMIA NO BRASIL E NO MUNDO.....	28
1.3	SARS-COV-2: VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO.....	30
1.4	IMPACTO DOS PRIMEIROS DOIS ANOS DA PANDEMIA SOBRE O SISTEMA DE SAÚDE	32
1.5	DISPARIDADES NO SISTEMA DE SAÚDE.....	35
1.6	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	36
2	HIPÓTESE	39
3	OBJETIVOS	41
4	MÉTODOS	43
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	43
4.2	ASPECTOS ÉTICOS	43
4.3	PARTICIPANTES DO ESTUDO	44
4.4	ELEGIBILIDADE	44
4.4.1	Critérios de inclusão	44
4.4.2	Critérios de exclusão	45
4.5	MANEJO DO PACIENTE COM COVID-19 NA UTI	45
4.6	COLETA DE DADOS	46

4.6.1	Dados da admissão	47
4.6.2	Status vacinal contra COVID-19	47
4.6.3	Testagem para detecção das variantes do SARS-CoV-2	48
4.6.4	Dados do dia 1.....	49
4.6.5	Dados relacionados aos desfechos	50
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
5	RESULTADOS	56
5.1	PACIENTES INCLUÍDOS E FLUXOGRAMA DO ESTUDO	56
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NA ADMISSÃO NA UTI	58
5.3	DADOS SOBRE VACINAÇÃO E VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO .	58
5.4	MANEJO CLÍNICO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS NA UTI.....	62
5.5	MANEJO VENTILATÓRIO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS NA UTI	64
5.6	USO DE SUPORTE AVANÇADO DE VIDA DURANTE A INTERNAÇÃO NA UTI	66
5.7	DESFECHOS NA UTI E NO HOSPITAL	67
5.8	ASSOCIAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS BASAIS COM A SOBREVIDA EM 60 DIAS	69
5.9	ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	71
6	DISCUSSÃO	74
6.1	RELEVÂNCIA DO ESTUDO	77
6.2	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	78
7	CONCLUSÃO	81

8	REFERÊNCIAS	83
----------	--------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19: APRESENTAÇÃO E MANEJO CLÍNICO

A Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19, do inglês, Coronavirus Disease 2019) é uma síndrome infecciosa com acometimento multissistêmico e, a depender de fatores individuais e ambientais, pode se associar a altas taxas de morbidade e mortalidade. Causada por um novo tipo de coronavírus, denominado Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2, do inglês, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), é altamente transmissível através do contato direto ou indireto com gotículas de secreções respiratórias, saliva ou aerossóis¹⁻⁴.

O período de incubação é entre dois e sete dias, mas pode se estender até 2 semanas. O quadro clínico da COVID-19 é variado e amplo, podendo se apresentar como uma infecção assintomática, mas na maior parte dos casos, ocorrem sintomas gripais leves (30% a 60% dos casos)²⁻⁵. A infecção também pode se manifestar como uma síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e evoluir com falência de múltiplos órgãos e morte. Os principais fatores de risco para a evolução desfavorável são idade > 65 anos, imunossupressão, presença de comorbidades e gestação^{1-4,6,7}. Estima-se que 20 a 30% dos pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19, nos dois primeiros anos da pandemia, progrediram com a forma grave, com necessidade de cuidados intensivos. Destes, cerca de dois terços evoluíram com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), precisaram de ventilação mecânica (VM) e drogas vasoativas (DVA) bem como 15% deles fizeram hemodiálise⁸.

A patogênese da pneumonia inicia-se a partir da replicação viral exagerada, perda da barreira endotelial dos capilares e ativação da resposta imunológica, com a produção de citocinas e quimiocinas pelos macrófagos e células dendríticas. Assim, os monócitos e neutrófilos são atraídos para o local do insulto infeccioso para combater o vírus e se infiltram no interstício pulmonar. A resposta inflamatória excessiva pode causar danos importantes nos tecidos pulmonares e, juntamente com

a lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade, determina prejuízo às trocas gasosas²⁻⁷. A insuficiência respiratória hipoxêmica aguda é a forma mais comum de disfunção orgânica, contribuindo para mais de 90% das mortes relacionadas à COVID-19 na unidade de terapia intensiva (UTI)⁸.

Na maioria dos casos, o acometimento pulmonar é o mais evidente, porém, a COVID-19 pode ocasionar uma série de repercussões em outros sistemas do organismo. Complicações cardiovasculares, como miocardite e arritmias, distúrbios da coagulação que levam a alta incidência de eventos tromboembólicos, disfunção renal e hepática, alterações neuromusculares e psiquiátricas, dentre outras, são frequentes nos pacientes com necessidade de hospitalização, principalmente nos idosos e portadores de comorbidades^{1,2,6}.

Algumas pessoas, especialmente as que foram hospitalizadas ou os idosos portadores de comorbidades, após o período de convalescença, podem desenvolver a síndrome pós-COVID-19, também designada como COVID-19 longa⁹. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 10% de todos os pacientes persistem com sintomas por um período de 12 semanas ou mais¹⁰. A duração da síndrome não está clara, mas os sintomas podem persistir por vários meses, dentre os quais, os mais comuns são dispneia, fadiga, sintomas neuromusculares, disautonomia, disfunção cognitiva e distúrbios psiquiátricos, como ansiedade ou depressão^{1,10,11}.

As manifestações laboratoriais e radiológicas não são específicas na fase precoce da infecção e dependem da gravidade. As apresentações laboratoriais mais comuns são linfopenia, plaquetopenia, aumento da proteína C-reativa, da lactato desidrogenase e do dímero-D^{2,3,6}. A tomografia computadorizada de tórax é sensível para o diagnóstico e avaliação da magnitude do acometimento pulmonar da COVID-19, cuja apresentação radiológica mais comum são os infiltrados pulmonares periféricos e difusos, que se iniciam com opacidades em vidro fosco, podendo acometer difusamente o tecido pulmonar e estarem associada às consolidações parenquimatosas^{2,3,6,12}. Na angiotomografia do tórax, áreas de isquemia periférica podem estar presentes, sendo que a embolia pulmonar foi encontrada em cerca de

13% dos casos de insuficiência respiratória por COVID-19, chegando a 19% nos casos em UTI, o que aumentou o risco de morte dos pacientes^{12,13}.

O teste padrão ouro para o diagnóstico da infecção é o exame de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (do inglês, Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)) em espécimes respiratórios (swabs nasal ou orofaríngeo ou aspirado traqueal), tendo maior sensibilidade entre o terceiro e sétimo dia do início dos sintomas^{2,3,5}. O teste de antígeno tem menos precisão do que o RT-PCR, mas supriu a necessidade urgente de ampliar a capacidade diagnóstica com testes rápidos e de fácil execução, inclusive para o uso ambulatorial e domiciliar, permitindo sua aplicação em larga escala para o diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2^{3,5}. No início da pandemia, quando ainda não havia vacinas ou relato de reinfecção, os testes de anticorpos (sorologia) para Imunoglobulina M (IgM) e Imunoglobulina G (IgG) também foram usados para diagnosticar casos suspeitos, mas com resultados negativos nos testes moleculares e de detecção de antígenos^{2,3,5}. Atualmente, os testes de anticorpos não são mais recomendados para o diagnóstico da COVID-19¹⁴. O diagnóstico clínico-epidemiológico de COVID-19, no contexto da presença de sintomas somada aos achados laboratoriais e radiológicos pulmonares típicos, foi apropriadamente utilizado e recomendado pela OMS, principalmente durante as primeiras ondas de casos da pandemia, quando a confirmação laboratorial era inconclusiva ou não estava disponível pela insuficiência de testes diagnósticos¹⁵.

Muitos estudos foram feitos acerca do tratamento da COVID-19, especialmente nos casos mais graves, nos quais era necessária a hospitalização. Atualmente, o manejo terapêutico do paciente hospitalizado difere a depender da gravidade da doença e da disponibilidade dos recursos no serviço de saúde onde o paciente está inserido¹⁶. A corticoterapia sistêmica é fortemente recomendada para os pacientes hipoxêmicos¹⁶⁻¹⁸. Se houver aumento da necessidade de oxigênio e dos marcadores inflamatórios, deve-se associar um segundo imunomodulador ao corticoide, como os inibidores de Janus Kinase (baricitinibe, preferencialmente) ou os anticorpos monoclonais antagonistas do receptor de interleucina-6 (tocilizumabe, preferencialmente), que mostraram benefício em mortalidade e em evitar a intubação orotraqueal (IOT)^{16,17}. A recomendação para o uso do inibidor da RNA polimerase viral

(remdesivir) é moderada em pacientes em uso de oxigenoterapia convencional e pode ser associado à corticoterapia^{16,19}. A utilização de anticoagulação profilática é fortemente recomendada para todo paciente hospitalizado que não tenha contraindicação ao seu uso. Para os pacientes internados na enfermaria, em uso de oxigenoterapia convencional e níveis altos de dímero-D, a dose terapêutica pode ser utilizada, mas a recomendação atual é fraca e o uso deve ser individualizado, levando-se em conta o risco de sangramento do paciente. Uma vez admitido na UTI, a recomendação é de não utilizar doses terapêuticas ou intermediárias para a profilaxia de evento tromboembólico no paciente com COVID-19. Então, se o paciente estava em uso de dose terapêutica na enfermaria, esta deve ser substituída por dose profilática uma vez que a doença evoluiu em gravidade e o paciente precisou de cuidados intensivos¹⁶⁻¹⁸. Algumas terapias utilizadas no início da pandemia se mostraram ineficazes e/ou inseguras após os resultados de estudos mais robustos, como, por exemplo, o uso de hidroxicloroquina, azitromicina, colchicina, lopinavir-ritonavir, interferon- β e plasma de convalescente^{17,18}.

Quanto ao suporte ventilatório para os pacientes em insuficiência respiratória com falência de oxigenoterapia convencional pode-se utilizar as modalidades não invasivas de assistência ventilatória. O estudo RECOVERY-RS mostrou superioridade da ventilação não invasiva (VNI), na modalidade pressão positiva contínua nas vias aéreas, em reduzir a necessidade de IOT¹⁶. A recomendação para o uso de cateter nasal de alto fluxo (CNAF) é variável entre as principais diretrizes: a europeia recomenda o uso para os pacientes que não toleram ou têm contraindicação para o uso da VNI, enquanto a americana recomenda iniciar a terapia com CNAF em caso de falência na oxigenoterapia convencional¹⁶⁻¹⁸. A manobra de prona acordado pode ser indicada para o paciente em uso de suporte ventilatório não invasivo que não tenha indicação de IOT¹⁶. A monitorização contínua dos pacientes é necessária e não se deve postergar a intubação naqueles sem resposta precoce à estratégia não invasiva. Em caso de evolução da SDRA e necessidade de VM não há particularidades específicas, os ajustes do ventilador devem obedecer às recomendações já bem estabelecidas da ventilação protetora, ou seja, volume corrente (VC) de 4-8 mL/kg/peso ideal, pressão de platô <30cmH₂O. A pressão de distensão deve ser menor que 15 cmH₂O²⁰ e o uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) alta (> 10

cmH₂O) deve ser individualizado e baseado na oxigenação e na complacência pulmonar^{16,21}. É recomendada uma estratégia restritiva de fluidos e a posição prona nos casos indicados¹⁶. Outras medidas para hipoxemia refratária, como uso de óxido nítrico, oxigenação por membrana extracorpórea e manobras de recrutamento alveolar devem ser particularizadas e utilizadas com cautela em centros que tenham experiência no emprego de tais estratégias¹⁶.

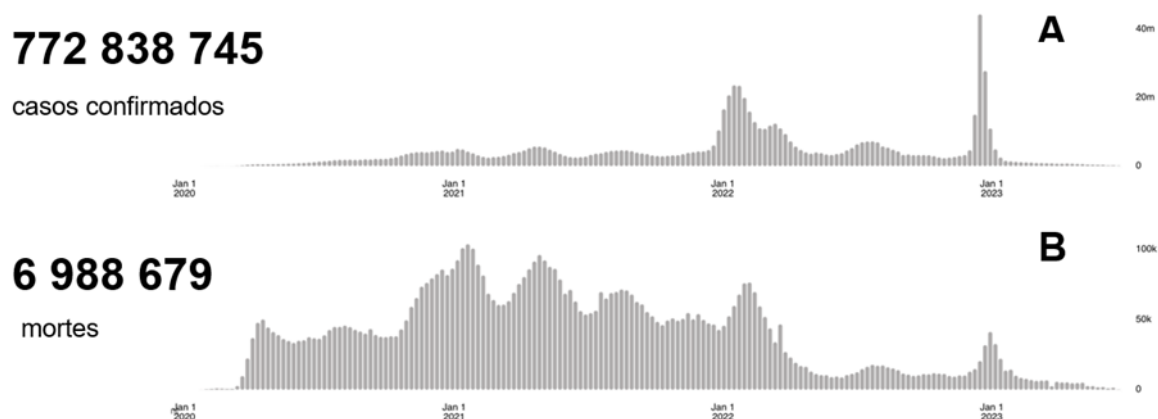
A abordagem terapêutica em casos de COVID-longa não é específica e deve ser de natureza multidisciplinar e individualizada, de acordo com a necessidade. Deve incluir tanto a atenção primária à saúde quanto a atuação dos profissionais especializados em reabilitação física e respiratória, profissionais de saúde mental e assistentes¹¹.

A principal e mais efetiva medida de prevenção da COVID-19 é a vacinação, embora não elimine o risco de infecção pelo SARS-CoV-2, a vacinação reduz significativamente a morbidade e a mortalidade, especialmente nos indivíduos susceptíveis à infecção grave. Outras medidas importantes são: distanciamento físico de pelo menos 1 metro, uso de máscaras nos locais recomendados e lavagem frequente das mãos. A última diretriz de janeiro de 2023 da OMS, sugere como recomendação condicional o isolamento dos casos suspeitos e, uma vez confirmada a infecção, manter isolamento por 5 dias nos casos assintomáticos e 10 dias nos casos sintomáticos¹⁴. Em caso de pacientes hospitalizados, o tempo de isolamento pode variar de acordo com o protocolo do serviço e a depender da condição do paciente, se imunossuprimido ou não. Finalmente, é fundamental seguir as diretrizes e orientações das autoridades de saúde, como a OMS e os órgãos de saúde locais, para o controle da COVID-19.

1.2 VISÃO GERAL DA PANDEMIA NO BRASIL E NO MUNDO

O primeiro caso registrado da COVID-19 ocorreu em novembro de 2019 na cidade de Wuhan, da província de Hubei na China. Em 11 de fevereiro de 2020, o Comitê Internacional de Taxonomia Viral anunciou que o novo vírus causador da doença havia sido nomeado SARS-CoV-2 e, no mesmo dia, a OMS nomeou a doença como COVID-19. Em 11 de março de 2020, a população mundial foi surpreendida com a declaração da pandemia pela OMS, a mais grave crise de saúde pública do século. Desde então, ocorreram várias ondas da doença com aumento rápido do número de casos, hospitalizações e mortes. Ao mesmo tempo, as intervenções no planejamento da saúde pública, as estratégias para contenção da propagação do vírus, as pesquisas em busca do tratamento e vacina foram essenciais para o controle da pandemia. Após pouco mais de 3 anos, a OMS declarou em maio de 2023 o fim da emergência de saúde pública referente a COVID-19²². Todavia, ao longo de 2023, as atualizações epidemiológicas semanais continuaram mostrando registros significativos, acumulando, em dezembro, mais de 770 milhões de casos e quase 7 milhões de mortes no mundo (Figura 1)²².

Figura 1 - Painel do Coronavírus (COVID-19), Organização Mundial de Saúde (OMS)

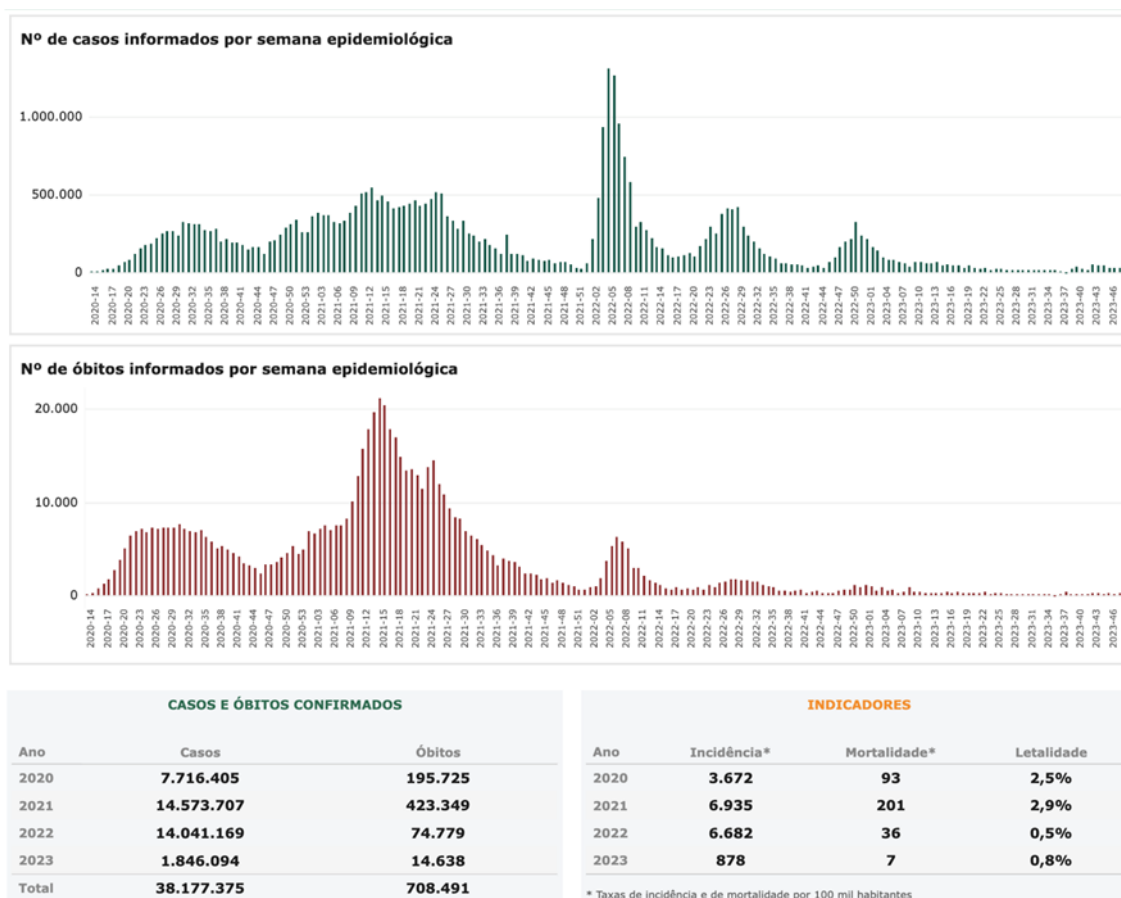


Legenda: Situação global dos casos confirmados (A) e mortes (B), por semana epidemiológica. Painel atualizado em 18/12/2023.

Fonte: Adaptado de World Health Organization, c2023²².

No Brasil, o primeiro caso confirmado foi em 26 de fevereiro de 2020, em São Paulo. Desde então, em meio aos números crescentes de casos e mortes e às divergências políticas, em nível nacional e estadual, as ações governamentais para o combate à pandemia foram criadas, sendo o plano de vacinação da população a mais efetiva delas, com início em 25 de janeiro de 2021²³. A vacinação no Brasil foi bem-sucedida, mais de 500 milhões de doses de vacina foram aplicadas na população vacinável, no fim do ano de 2021. Assim, mais de 80% da população teve o esquema vacinal primário completo e mais de 50% receberam a dose de reforço²². Na medida em que a população foi sendo imunizada, houve controle epidemiológico da doença, com a redução da incidência de casos graves, hospitalização e mortalidade²⁴. Atualmente, mesmo no cenário de subnotificações²⁵, o Brasil é o sexto país no ranking mundial em número de casos confirmados, com mais de 38 milhões e o segundo país em mortes acumuladas, com mais de 708.000 óbitos registrados, com destaque para o ano de 2021 que registrou a maior letalidade (2,9%) da pandemia no Brasil (Figura 2)²⁶.

Figura 2 - Painel Nacional: COVID-19, Conselho Nacional de Secretários de Saúde / Centro de Inteligência Estratégica para a Gestão Estadual do Sistema Único de Saúde (CONASS / CIEGES)



Legenda: Situação nacional dos casos confirmados (A) e mortes (B), por semana epidemiológica. Painel atualizado em 28/12/2023.

Fonte: Conselho Nacional de Secretários de Saúde, 2023²⁶.

1.3 SARS-COV-2: VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO

O surgimento de mutações é um evento natural e faz parte do processo evolutivo dos vírus. O SARS-CoV-2 é um RNA vírus, propenso às mutações por seu genoma ser de baixa estabilidade²⁷. Novas mutações são potencialmente capazes de aumentar ou reduzir a infectividade e virulência. A rápida disseminação mundial do SARS-CoV-2 contribuiu para o surgimento de novas linhagens genéticas no fim de

2020, que acrescentaram risco à saúde pública mundial. A Organização Mundial de Saúde, denominou estas novas linhagens de Variantes de preocupação (VoCs, do inglês Variants of Concern)²⁸.

Estudos realizados no período do surgimento das primeiras VoCs mostraram maior transmissibilidade^{29,30}, potencial escape da imunidade gerada pela vacina ou pela infecção natural³¹⁻³³ e levantou suspeitas sobre o aumento da gravidade e mortalidade da doença³⁴⁻³⁷. Assim, houve um agravamento do cenário mundial de saúde com subseqüentes ondas de casos e mortes. As VoCs responsáveis pela segunda onda de casos em vários países do mundo foram a Alfa (B.1.17), identificada primeiramente no Reino Unido, a Beta (B.1.351), na África do Sul e a Gama (P.1), identificada em Manaus. Em março de 2021, o governo brasileiro emitiu um alerta sobre a prevalência das variantes no território nacional, com predomínio da Gama em cerca de 90% das amostras testadas²⁹. Em julho de 2021, a variante Delta, proveniente da Índia, tornou-se uma ameaça global, espalhando-se rapidamente por vários países em poucas semanas e se tornou predominante no Brasil em setembro do mesmo ano³⁸. Em seguida, novembro de 2021, a OMS reportou como nova VoC a variante Ômicron, detectada na África do Sul, considerada mais transmissível que a cepa original do novo coronavírus³⁹.

No Brasil, um estudo multicêntrico que analisou mais de 47 mil admissões na UTI no período entre fevereiro de 2020 e março de 2022, mostrou que a variante Gama foi associada ao aumento da gravidade da infecção nos pacientes críticos, assim como foi a variante Delta (B.1.617.2), responsável pela terceira onda de casos. Já a partir do fim de 2021, período de dominância da variante Ômicron, embora os pacientes admitidos na UTI fossem mais velhos, a necessidade de VM e a mortalidade geral na UTI foram menores quando comparadas com as ondas anteriores, apesar de que, entre os pacientes submetidos a VM, a mortalidade foi semelhante entre os períodos, independente da variante dominante na época⁴⁰.

Atualmente, circulam no Brasil e no mundo subvariantes da Ômicron, classificadas pela OMS como variantes de interesse, perpetuando a sobrecarga de casos e, conseqüentemente, a pressão sobre sistema de saúde. De acordo com dados epidemiológicos de países como a África do Sul, Estados Unidos, Reino Unido,

Dinamarca, Portugal e Canada elas causam doença menos grave do que as VoCs, com menor risco de mortalidade¹⁴. Porém, deve-se considerar o efeito de possíveis variáveis de confusão, como vacinação e infecção prévia na interpretação da gravidade da doença causada pelas subvariantes da Ômicron¹⁴.

Ainda não é possível precisar se alguma das VoCs causou doença mais grave ou maior mortalidade devido a complexidade do cenário de saúde durante a pandemia, em que muitos fatores poderiam estar envolvidos na evolução da doença e, assim, afetarem os desfechos¹⁴. E, mesmo após o fim da pandemia, a COVID-19 continua sendo um problema de saúde pública, ainda com números significativos relacionados à morbidade e mortalidade²², principalmente entre as populações vulneráveis, ou seja, não vacinados, imunossuprimidos e pacientes nos extremos de idade.

1.4 IMPACTO DOS PRIMEIROS DOIS ANOS DA PANDEMIA SOBRE O SISTEMA DE SAÚDE

No primeiro ano da pandemia, em 2020, a COVID-19 disseminou-se rapidamente e trouxe um cenário alarmante em nível global. O desequilíbrio entre oferta e demanda excessiva e sustentada de recursos médicos, leitos hospitalares e de UTI gerou a necessidade de um plano de contingência para o direcionamento dos recursos cruciais. Em várias partes do mundo, foi necessário o racionamento dos testes diagnósticos, bem como dos equipamentos de proteção individual dos profissionais de saúde, como a reutilização de máscaras N-95. Diretrizes foram elaboradas para orientar a tomada de decisão dos profissionais de saúde na alocação dos recursos em situações de escassez, como a seleção criteriosa dos pacientes candidatos à leitos de UTI e ao uso de VM, dentro dos valores éticos⁴¹.

Publicações sobre a evolução da pandemia nas diferentes regiões do mundo divulgaram números impactantes. No primeiro momento, na China, epicentro da doença, as formas moderadas e graves da COVID-19 ocorreram em cerca de 20%

dos casos, destes, 5% necessitaram de internação na UTI e 2,3% apresentaram SDRA com necessidade de VM e de outras terapias de suporte avançado de vida⁴². Na medida em que o vírus atingiu os outros continentes, os números se tornaram ainda mais alarmantes e vários países reportaram o colapso do sistema de saúde, devido a falta dos recursos necessários para suprir as necessidades^{34,43}. Uma coorte britânica, com mais de 20 mil pacientes hospitalizados, mostrou que 55% dos pacientes admitidos na UTI foram submetidos a VM e, a mortalidade entre eles foi de 37%⁴⁴. Em Nova York, uma coorte mostrou que 79% dos 1.150 pacientes hospitalizados com COVID-19 recebeu VM por tempo prolongado, com uma média de 18 dias⁴⁵. Duas coortes europeias de pacientes críticos, também mostraram desfechos ruins. Na coorte italiana, 89% dos pacientes evoluíram para SDRA moderada a grave e a mortalidade foi de 36%⁴⁶. Com achados semelhantes, a coorte espanhola mostrou 83% de SDRA moderada e grave, com uma mortalidade de 32%⁴⁷.

No Brasil, assim como na Europa e Estados Unidos, a primeira onda foi desafiadora. Hospitais de campanha foram montados e os profissionais de saúde foram convocados para o atendimento do enorme número de pessoas gravemente doentes⁴⁸. A mortalidade hospitalar geral foi de 38% nas primeiras 250 mil internações hospitalares por COVID-19 ocorridas no período de fevereiro a agosto de 2020. Entre os pacientes admitidos na UTI, a mortalidade foi de 59% e apenas 20% dos pacientes ventilados mecanicamente sobreviveram⁴⁹. Duas coortes realizadas durante a primeira onda no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), centro de referência para o atendimento dos pacientes provenientes da região metropolitana de São Paulo, desvelaram desfechos impactantes. Uma delas mostrou que 69% dos pacientes precisaram de cuidados intensivos, com mortalidade hospitalar de 35%⁵⁰, a outra coorte de pacientes críticos, mostrou que 79% necessitaram de VM e a mortalidade na UTI foi de 49%⁵¹.

No fim de 2020, enquanto os países ainda se recuperavam da primeira onda de COVID-19 e se empenhavam na busca de um tratamento eficaz e no desenvolvimento de vacinas, surgiram, em algumas partes do mundo, as VoCs, que se espalharam pelos continentes ainda mais rapidamente do que as cepas anteriores, causando a segunda onda de casos²². O sistema de saúde mundial sofreu grande

pressão, aumentando, ainda mais que na primeira onda, a necessidade de leitos hospitalares de UTI^{34,43,52}. Neste momento, já se acumulava o aprendizado com o planejamento do serviço de saúde e com o manejo da doença. Apesar da experiência adquirida e do início da vacinação em muitos países, a segunda onda foi muito desafiadora, com um espectro de gravidade amplo, inclusive em pessoas mais jovens. No Reino Unido, durante a circulação da variante Alfa, houve um aumento de mortes de 2,5 para 4,1 por 1.000 casos detectados de COVID-19 na comunidade³⁷. Situação semelhante aconteceu na África com a circulação da variante Beta⁵³.

No Brasil, a variante Gama desencadeou a maior e mais letal onda de toda a pandemia no país^{22,54}. O sistema de saúde brasileiro entrou em colapso devido ao rápido aumento no número de casos, recorde de mortes³⁴ e ocupação de UTI acima de 90% em várias cidades^{34,55,56}, à semelhança do que foi visto em outras partes do mundo^{37,52,53,57}. Uma análise das duas primeiras ondas, que incluiu mais de 1 milhão de internações registradas no Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica da Influenza (SIVEP-Gripe), mostrou que, na segunda onda, os pacientes eram mais jovens, necessitaram mais de VM e houve um aumento na mortalidade intra-hospitalar de 33,1% para 40,6%⁵⁸. Na ocasião, as causas das mortes excessivas, especialmente entre os pacientes mais jovens, não eram claras. Uma hipótese inicial era que a variante Gama poderia ser mais virulenta, causando formas mais graves da doença⁵⁹⁻⁶². Outras possíveis explicações foram a falta de acesso à vacinação, que era restrita às populações mais vulneráveis e de idosos^{23,24}, sobrecarga do sistema de saúde devido ao aumento da transmissibilidade, acesso limitado aos cuidados intensivos, e, falha na implementação de intervenções de saúde pública para conter a transmissão comunitária em um período em que a população estava se expondo mais^{34,63}.

1.5 DISPARIDADES NO SISTEMA DE SAÚDE

A disparidade no sistema de saúde, no Brasil e no mundo, reflexo da desigualdade socioeconômica e étnico-racial, ficou exposta durante a pandemia de COVID-19, principalmente nas duas primeiras ondas de casos. Fatores como precariedade da estrutura hospitalar, carência de insumos, acesso restrito aos leitos de UTI, disponibilidade de opções terapêuticas, escassez de profissionais habilitados comprometeram o atendimento aos pacientes, refletindo-se nos indicadores, sobretudo no setor público. Portanto, além da gravidade clínica, as disparidades políticas e socioeconômicas repercutiram na incidência da doença e nos desfechos da COVID-19⁶⁴⁻⁶⁶.

No Brasil, um país de grandes dimensões e com áreas de difícil acesso, a demanda da pandemia teve efeitos distintos nas diversas realidades socioeconômicas que dependeram das condições preexistentes das organizações do serviço de saúde e da capacidade de implementação do plano de ação emergencial. A morbidade e a mortalidade da COVID-19 foram maiores nas regiões brasileiras mais vulneráveis. As regiões Norte e Nordeste do país apresentaram as maiores desigualdades de acesso aos leitos de UTI, aparelhos de VM e maior mortalidade^{64,66}. Residir em áreas periurbanas aumentou as chances de diagnóstico e morte pela COVID-19^{66,67}. Em São Paulo, comunidades de baixa renda tiveram maior risco de hospitalização e morte⁶⁵.

Pertencer a comunidades historicamente marginalizadas ou socialmente vulneráveis foi fator de risco para a maior exposição ao vírus do SARS-CoV-2 e maior gravidade com desfechos desfavoráveis¹⁶. Nos Estados Unidos, pessoas afro-americanas, hispânicas, índios e outros grupos minoritários como os migrantes, refugiados e trabalhadores essenciais não relacionados à saúde tiveram taxas desproporcionalmente altas de casos e mortes por COVID-19, em comparação com as taxas na população branca¹⁶. Convergindo com esses resultados, os grupos raciais e étnicos minoritários americanos tiveram menor acesso ao tratamento antiviral ambulatorial e aos tratamentos específicos para COVID-19, como corticosteroides

sistêmicos, remdesivir e imunomoduladores, bem como menor acesso aos leitos hospitalares e maiores taxas de COVID-19, necessidade de hospitalização e morte¹⁶. No Brasil, um estudo na população negra, gestante ou puérpera, mostrou pior evolução da doença, maior risco de hospitalização e um aumento de chance em 1,6 vezes de desfecho adverso como óbito, admissão em UTI e uso de VM⁶⁷.

Dentre as possíveis explicações para o risco de COVID-19 grave em locais com privação socioeconômica e entre grupos étnico-raciais e outros grupos minoritários estão: estilo de vida pouco saudável, insegurança alimentar, taxas mais altas de comorbidades, aglomeração, dificuldade de isolamento social e acesso limitado ao sistema de saúde^{16,65,66}.

Diante das disparidades no sistema de saúde relacionadas à desigualdade estrutural histórica, as políticas públicas devem garantir acesso e distribuição equitativa de recursos, independentemente do status socioeconômico, raça ou qualquer outra identidade minoritária. Portanto, diante do desafio imposto pela pandemia da COVID-19, a fiscalização da implementação dos planos de ações e o monitoramento dos dados são fundamentais para a qualidade da saúde, controle da doença e de possíveis futuras ameaças ao sistema de saúde.

1.6 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Apesar de muitos estudos sobre a doença desde o início da pandemia, dados comparando os desfechos de pacientes críticos a partir do surgimento das VoCs são limitados e conflitantes. A segunda onda de COVID-19 no Brasil, causada pela variante Gama, atingiu número recorde de casos e a maior mortalidade hospitalar de toda a pandemia, causando um cenário de grande pressão sobre o sistema de saúde. Mais dados são necessários para esclarecer a interação entre as VoCs, gravidade da doença, disponibilidade de recursos de saúde com a mortalidade, os quais podem auxiliar no desenvolvimento de estratégias de vigilância e planejamento de políticas de saúde para lidar com futuras ameaças epidêmicas. Nesse contexto, desenhamos

um estudo de coorte para comparar características, disfunções orgânicas, manejo clínico e desfechos entre os pacientes admitidos nas UTIs do HCFMUSP na primeira e segunda onda de COVID-19.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

Testamos a hipótese de que a gravidade da COVID-19 em pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva na segunda onda era maior e estava associada a maior mortalidade hospitalar.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

a) O objetivo principal foi comparar a sobrevida hospitalar em 60 dias na primeira e na segunda onda de COVID-19;

b) Os objetivos secundários foram comparar características clínico-epidemiológicas, uso de ventilação protetora, terapias de resgate para hipoxemia refratária, necessidade de hemodiálise e/ou drogas vasoativas nas duas primeiras ondas de COVID-19.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma coorte retrospectiva realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Comparamos características da admissão e desfechos hospitalares dos pacientes admitidos em UTIs dedicadas exclusivamente ao atendimento da COVID-19 na primeira e segunda ondas da pandemia. Durante a primeira onda, em 2020, havia 20 UTIs com 300 leitos, sendo 206 leitos de salas cirúrgicas ou leitos de enfermarias convertidos em leitos de UTI. Naquela época, nosso complexo hospitalar era o mais importante centro de referência para pacientes com COVID-19 provenientes da região metropolitana de São Paulo, abrangendo uma população de 23 milhões de pessoas. Em 2021, durante a segunda onda, o encaminhamento dos casos graves de COVID-19 foi mais organizado e menos concentrado em nosso hospital, no qual permaneceram cinco UTIs dedicadas à COVID-19, com 58 leitos.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração (InCor) – HCMUSP com certificado de aprovação de apreciação ética (CAAE) número 50340521.6.0000.0068. O termo de consentimento informado foi dispensado devido à natureza observacional do estudo.

Relatamos os resultados de acordo com as recomendações do guideline STROBE - *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology statement*⁶⁸.

4.3 PARTICIPANTES DO ESTUDO

De 30 de março a 30 de junho de 2020 (primeira onda) e de 1º de abril a 31 de julho de 2021 (segunda onda), todos os pacientes com COVID-19 admitidos na UTI foram triados, consecutivamente, e incluímos uma amostra de conveniência dos pacientes que eram elegíveis. Caso algum paciente tivesse mais de uma admissão na UTI, apenas a primeira seria considerada.

4.4 ELEGIBILIDADE

4.4.1 Critérios de inclusão

- a) idade \geq 18 anos;
- b) COVID-19 confirmada laboratorialmente.

O diagnóstico de COVID-19 foi baseado na história clínica, achados radiológicos típicos e testes laboratoriais. Resultados positivos na RT-PCR, teste de antígeno ou teste de anticorpos (sorologia) para IgM e IgG foram usados para confirmar a infecção por SARS-CoV-2. Os espécimes respiratórios (swabs nasal ou orofaríngeo ou aspirado traqueal) foram coletados na admissão hospitalar, mas alguns pacientes transferidos de outro serviço de saúde já chegaram ao hospital com diagnóstico laboratorial confirmado. Se RT-PCR ou teste de antígeno fosse negativo, mas houvesse alta suspeita clínica de COVID-19, o teste era repetido. Se o paciente tivesse mais que 7 dias de sintomas, uma amostra de sangue era obtida para um teste quantitativo de anticorpos para IgM e IgG, e, se necessário, repetida após 14 dias da primeira coleta.

4.4.2 Critérios de exclusão

- a) cuidados paliativos nas primeiras 24 horas após a admissão na UTI;
- b) menos de 24 horas de permanência na UTI;
- c) admissão na UTI após mais de 7 dias de suporte ventilatório invasivo ou mais de 14 dias de internação;
- d) COVID-19 assintomático, definido como pacientes admitidos na UTI por outro motivo e sem sintomas de COVID-19, apesar de SARS-CoV-2 RT-PCR positivo na triagem de admissão hospitalar.

4.5 MANEJO DO PACIENTE COM COVID-19 NA UTI

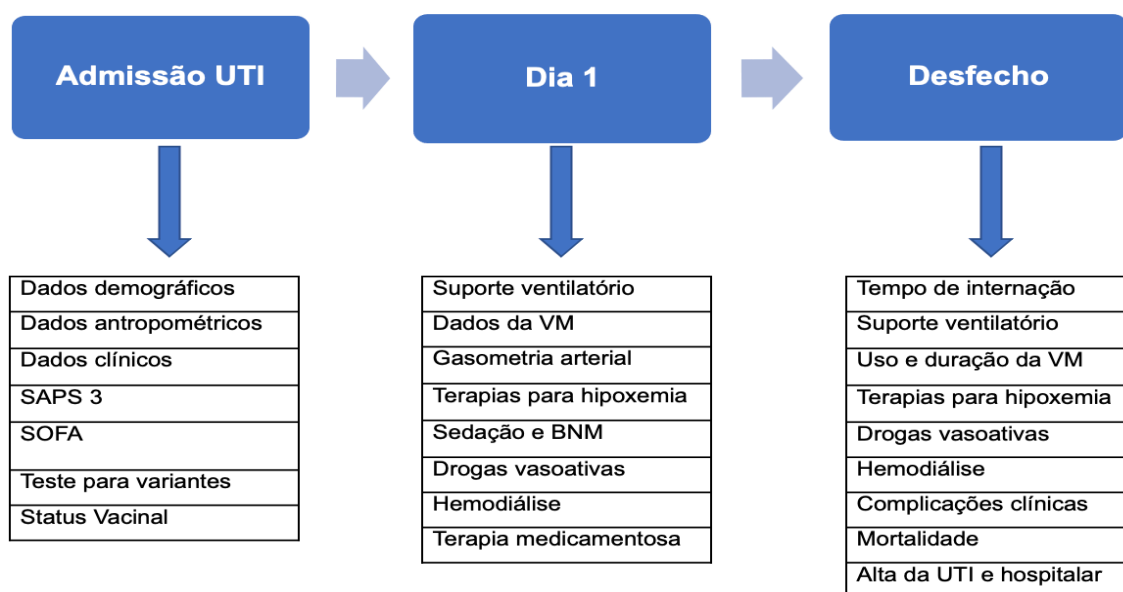
O atendimento ao paciente e seu manejo clínico ficou a critério das equipes das UTIs. Desde o início da pandemia, o hospital desenvolveu protocolos institucionais específicos para pacientes com COVID-19, atualizados com as melhores evidências científicas relacionadas ao atendimento de pacientes críticos com COVID-19, que foram surgindo ao longo da pandemia. As principais mudanças no protocolo de tratamento entre 2020 e 2021 foram o uso de corticosteroides para os pacientes hipoxêmicos, uso de doses profiláticas de anticoagulantes para pacientes sem evidência de tromboembolismo, uso de antibióticos restrito a pacientes com suspeita de infecção bacteriana secundária e redução das restrições para o uso de VNI e CNAF.

4.6 COLETA DE DADOS

As informações dos pacientes foram coletadas retrospectivamente dos prontuários eletrônicos. Os dados foram acessados a partir da aprovação do projeto, em 19 de agosto de 2021, até 12 de novembro de 2021. Utilizou-se formulários online para registro dos dados, gerenciados na plataforma online Research Electronic Data Capture (REDCap), garantindo o sigilo das informações⁶⁹. Acompanhamos os pacientes até a alta hospitalar ou transferência para outros serviços de saúde.

Coletamos dados relacionados à admissão na UTI, manejo clínico nas primeiras 24 horas (dia 1), intercorrências relevantes durante a estadia na UTI e desfechos hospitalares, resumidos na Figura 3 e especificados em seguida.

Figura 3 - Coleta de dados



Legenda: UTI: Unidade de Terapia Intensiva; SAPS 3: escore de fisiologia aguda simplificado; SOFA: escore de avaliação sequencial de falências orgânicas; VM: ventilação mecânica; BNM: bloqueador neuromuscular.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

4.6.1 Dados da admissão

- a) data da admissão hospitalar e na UTI;
- b) dados demográficos: data de nascimento, idade, sexo, raça;
- c) dados antropométricos: peso real, peso corporal ideal, altura;
- d) dados basais na admissão: comorbidades, data de início dos sintomas, SOFA, SAPS 3, suporte ventilatório, uso de DVA, uso de corticosteroides, exames laboratoriais (gasometria arterial, hemograma completo, creatinina, dímero-D, proteína C-reativa, lactato, dentre outros).

4.6.2 Status vacinal contra COVID-19

Alguns pacientes admitidos na segunda onda estavam incluídos nos critérios definidos pelo plano de vacinação nacional. O status vacinal dos pacientes muitas vezes estava disponível no prontuário eletrônico. Caso contrário, a informação era obtida através de ligação telefônica para o responsável registrado na ficha de internação. As vacinas aprovadas para uso na ocasião eram as produzidas pela Sinovac/Butantan, AstraZeneca/Fiocruz, Pfizer/Wyeth e Janssen²³. Em São Paulo, a vacinação começou em janeiro de 2021 para os profissionais de saúde e foi sendo ampliada progressivamente com prioridade de cobertura vacinal para a população mais vulnerável, os muito idosos e os imunossuprimidos. Em abril de 2021, o plano de vacinação incluiu a população com mais de 63 anos. Em julho de 2021, todas as pessoas a partir de 28 anos estavam contempladas²³.

4.6.3 Testagem para detecção das variantes do SARS-CoV-2

A identificação das variantes fez parte de um projeto coordenado pela Professora Ester Sabino, denominado Centro Conjunto Brasil-Reino Unido para Descoberta, Diagnóstico, Genômica e Epidemiologia de Arbovírus, que recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

As amostras de swab nasal ou aspirado traqueal dos pacientes admitidos na segunda onda disponíveis no laboratório do HCFMUSP foram testadas para presença de mutações. Muitos pacientes foram transferidos de outro serviço de saúde com o diagnóstico confirmado e outros pacientes tiveram o diagnóstico de COVID-19 por meio de testes de antígeno ou sorológico e, portanto, não tínhamos as amostras destes no laboratório do HCFMUSP. Os espécimes disponíveis positivos para SARS-CoV-2 foram encaminhados ao laboratório de Parasitologia Médica do Instituto de Medicina Tropical para genotipagem. Um protocolo de identificação das variantes de acordo com a presença de mutações específicas foi utilizado. O RT- qPCR foi preparado usando o TaqPath™ 1-Step RT-qPCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) CG (4X), TaqMan™ SARS-CoV-2 Mutation Panel Assay (40X) (Thermo Fisher Scientific) e NFW. As amostras foram testadas para cada mutação através do sistema QuantStudio™ 5 Real-Time PCR (Applied Biosystem, Foster City, Califórnia, EUA) e a variante foi identificada de acordo com a positividade para cada mutação (Figura 4).

Figura 4 - Painel de identificação de variantes do SARS-CoV-2 – Thermo Fisher

Mutações Variantes	L452R	P681R	T20N	P681H	E484K	K417N	L452Q
Kappa e Delta	■	■					
Gama			■		■		
Alpha				■			
Zeta					■		
Epsilon	■						
Beta					■	■	
Lambda							■

Legenda: Presença da (s) mutação (ões) relacionada (s) à variante.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

4.6.4 Dados do dia 1

a) dados relacionados ao manejo clínico: uso de sedativos endovenosos, bloqueadores neuromusculares, DVA, suporte ventilatório, hemodiálise, uso de antibióticos, imunomoduladores e anticoagulação profilática ou terapêutica (as doses intermediárias foram consideradas como doses profiláticas);

b) dados relacionados a VM: coletamos os dados registrados pelos fisioterapeutas ou médicos da UTI nas evoluções matinais, dentre eles, manobras e terapias de resgate para hipoxemia, parâmetros da VM, como modo, VC, frequência respiratória (FR), fração inspirada de oxigênio (FIO₂), PEEP, pressão de platô, pressão de distensão. A pressão de distensão foi calculada como a pressão de platô menos a PEEP. A ventilação protetora foi definida como ventilação com VC < 8mL/Kg de peso ideal e pressão de platô < 30 cmH₂O. A complacência do sistema respiratório foi obtida dividindo-se o VC em mililitros pela pressão de distensão. Também

calculamos a complacência normalizada pelo peso ideal, dividindo o VC, pelo peso ideal (mL/kg) e pela pressão de distensão;

c) gasometria arterial: registramos pH, pO_2 e $PaCO_2$ da primeira amostra de sangue do dia ou da gasometria coletada após eventuais ajustes feitos na VM pela manhã. A pressão arterial parcial de oxigênio dividida pela fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) foi calculada conforme registro da FiO_2 do ventilador no momento da gasometria arterial.

4.6.5 Dados relacionados aos desfechos

a) data de alta da UTI e do hospital, duração da estadia no hospital e na UTI;

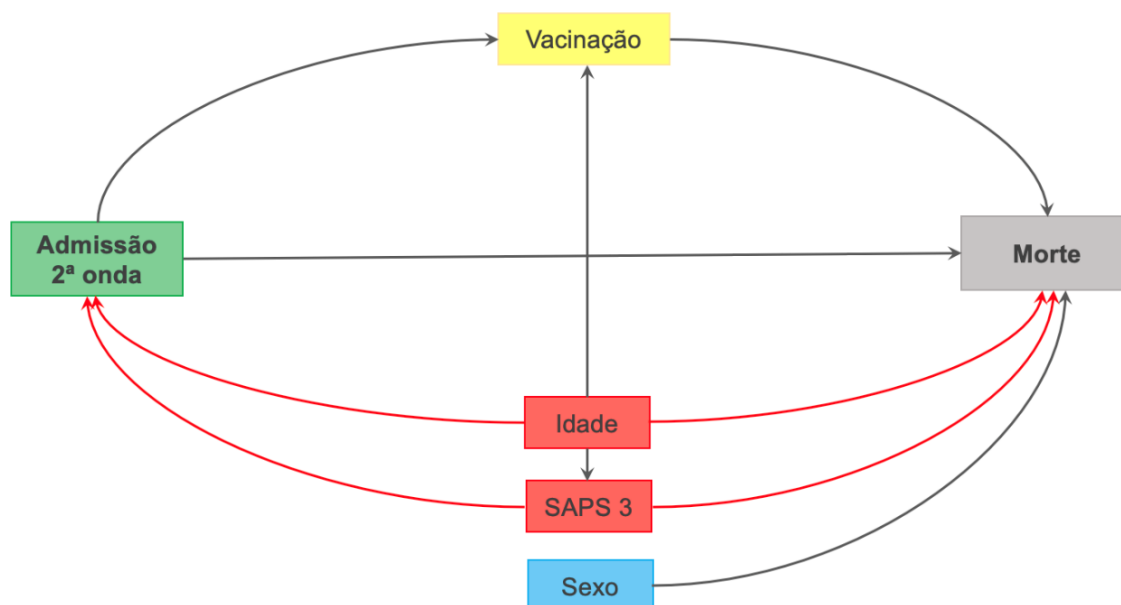
b) dados coletados ao longo da estadia na UTI: suporte avançado de vida, como uso de DVA, hemodiálise, dados do suporte ventilatório utilizado, terapias de resgate para hipoxemia, necessidade de reintubação, traqueostomia e complicações relatadas durante o curso da doença, como eventos tromboembólicos, arritmias cardíacas, pneumonia associada a VM e delirium.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas foram apresentadas, dependendo da distribuição dos dados, como média e desvio padrão (DP), ou mediana e intervalo interquartil (IIQ 25%-75%), conforme apropriado. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para determinar a distribuição das variáveis. As comparações foram feitas usando o teste t de Student ou o teste Mann-Whitney U, de acordo com a normalidade. Expressamos variáveis categóricas como frequências absolutas e relativas (%) e foram comparadas usando o teste do Qui-quadrado.

Construímos curvas de Kaplan-Meier para estimar a sobrevida de 60 dias em cada uma das ondas pandêmicas. A sobrevida de 60 dias foi definida como o intervalo de tempo entre a admissão na UTI e o óbito do paciente por qualquer causa ou alta hospitalar. Pacientes com alta domiciliar foram considerados vivos ao final do seguimento. Os pacientes transferidos para outros serviços de saúde foram censurados na data da transferência. Modelos de riscos proporcionais de Cox (uni e multivariado) foram usados na análise de sobrevida. Testamos a suposição de riscos proporcionais com o método de resíduos de Schoenfeld. Construímos um modelo de Cox multivariado com base em um modelo conceitual causal no formato de gráfico acíclico direcionado^{70,71}. O modelo conceitual testou a hipótese de que a admissão na segunda onda (exposição), na qual a infecção pela variante Gama predominava, estava associada a sobrevida hospitalar (desfecho). Incluímos covariáveis clinicamente relevantes, selecionadas com base no conhecimento prévio, tais como, sexo, idade, SAPS 3 e vacinação prévia (ou seja, resposta do indivíduo previamente imunizado à infecção). O modelo conceitual testou o efeito causal direto da exposição no desfecho ajustando para os potenciais fatores de confusão idade, SAPS 3 e para a variável mediadora vacinação (Figura 5). Como análises de sensibilidade, testamos um modelo conceitual não ajustado para vacinação (Figura 6) e testamos o modelo conceitual da análise principal incluindo apenas pacientes admitidos na UTI extubados ou em uso de VM há no máximo 48 horas.

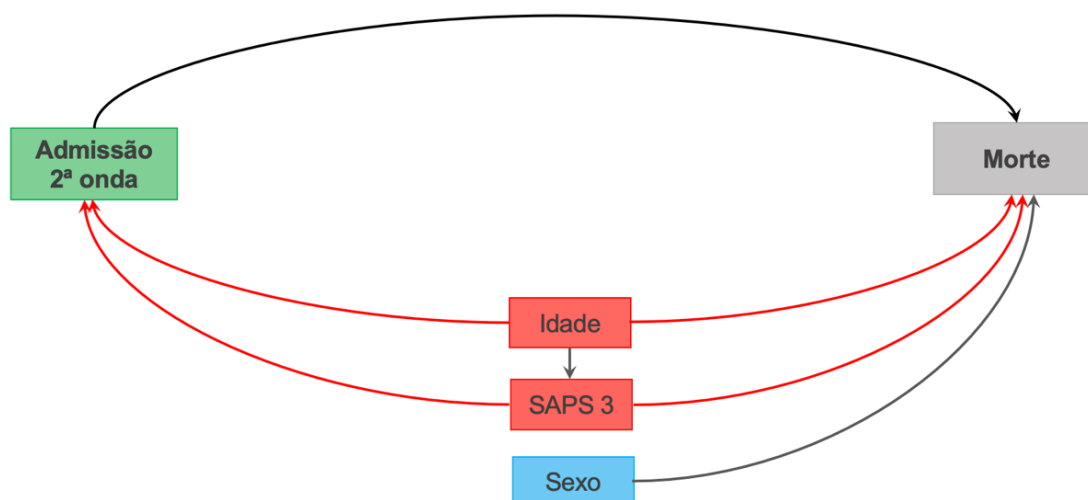
Figura 5 - Modelo conceitual causal no formato gráfico acíclico direcionado



Legenda: SAPS 3: escore de fisiologia aguda simplificado. Este modelo conceitual mostra variáveis clinicamente relevantes associadas com a sobrevida. As setas indicam um efeito direto causal presumido de uma variável sobre outra. A admissão na segunda onda é o principal preditor (exposição), mostrado em verde. As variáveis associadas tanto ao desfecho quanto ao preditor principal são mostradas em vermelho e as setas vermelhas indicam a suspeita de efeito causal direto destas variáveis tanto no preditor principal quanto no desfecho. A variável sexo, apresentada em azul, é associada ao desfecho, mas não ao preditor. Vacinação é uma variável presumidamente mediadora, mostrada em amarelo. Uma análise multivariada para estimar o efeito direto da admissão na segunda onda na sobrevida deve ser ajustada para potenciais fatores de confusão, identificados no modelo como idade, SAPS 3 e vacinação.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

Figura 6 - Modelo conceitual causal alternativo no formato gráfico acíclico direcionado usado para análise de sensibilidade



Legenda: SAPS 3: escore de fisiologia aguda simplificado. Este modelo conceitual, utilizado como análise de sensibilidade, mostra variáveis clinicamente relevantes associadas com a sobrevida, sem incluir vacinação. As setas indicam um efeito direto causal presumido de uma variável sobre outra. A admissão na segunda onda é o principal preditor (exposição), mostrado em verde. As variáveis associadas tanto ao desfecho quanto ao preditor principal são mostradas em vermelho e as setas vermelhas indicam a suspeita de efeito causal direto destas variáveis tanto no preditor principal quanto no desfecho. A variável apresentada em azul (sexo), é associada ao desfecho, mas não ao preditor. Uma análise multivariada para estimar o efeito direto da admissão na segunda onda na sobrevida deve ser ajustada para potenciais fatores de confusão, identificados no modelo como idade e SAPS 3.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

Hazard ratios (HR) não ajustados e ajustados e intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram usados para medir a associação entre cada variável e a sobrevida em 60 dias⁷².

Não realizamos um cálculo de tamanho amostral dado que o número de pacientes admitidos nos períodos do estudo era fixo. Entretanto, uma vez que nossa amostra era de 1583 participantes e que houve 742 desfechos, podemos inferir, utilizando a premissa de que são necessários pelo menos 10 desfechos para cada variável que se pretende incluir no modelo multivariado, que temos um tamanho amostral suficiente para as análises propostas pelo nosso estudo.

As análises foram realizadas usando o software estatístico R (R Foundation for Statistical Computing Platform, versão 4.2.1)⁷³⁻⁷⁶. Todos os testes de hipótese são bicaudais e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

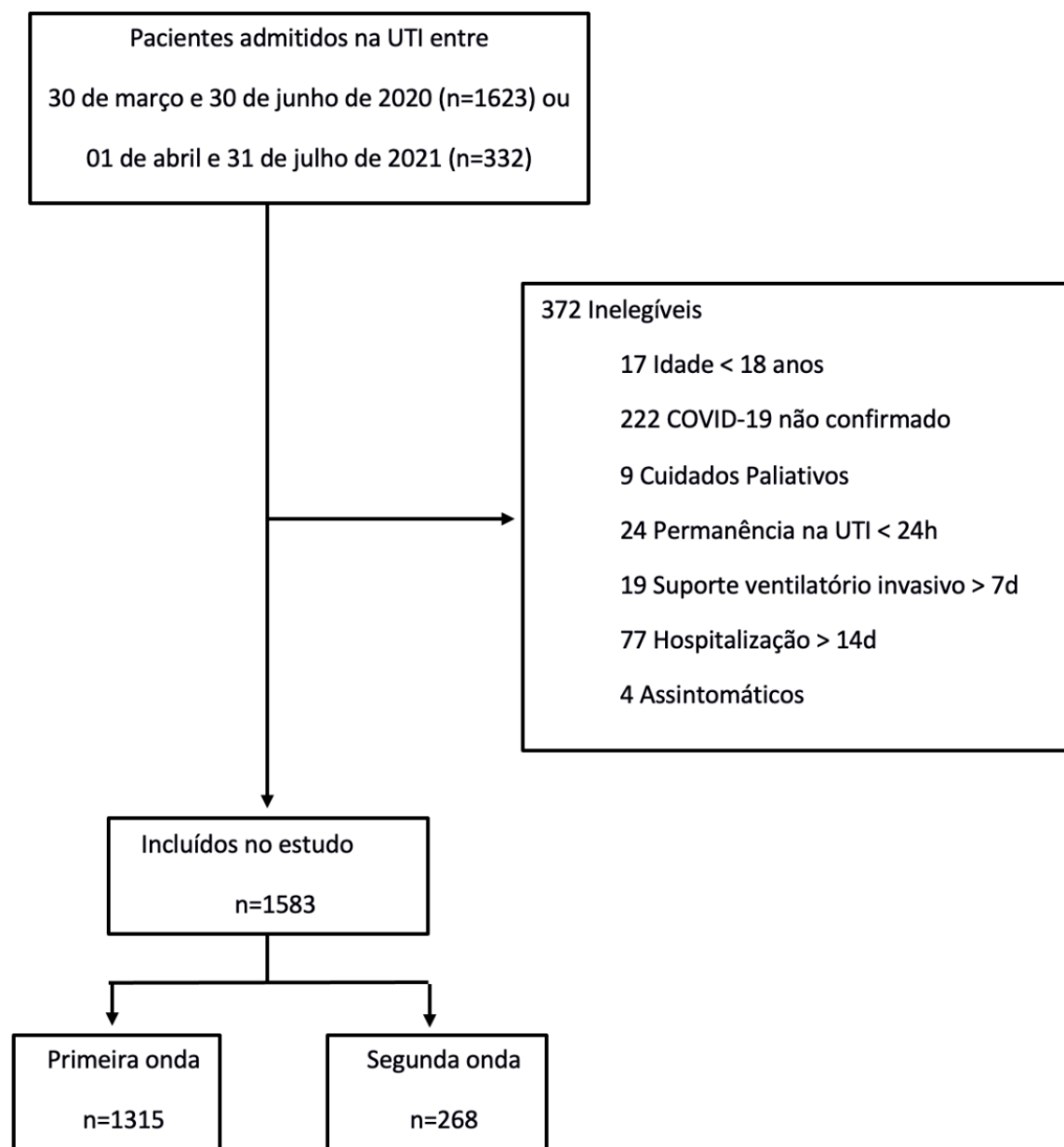
5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 PACIENTES INCLUÍDOS E FLUXOGRAMA DO ESTUDO

Foram triados 1.955 pacientes admitidos na UTI durante os períodos do estudo e incluídos 1.583 pacientes, dos quais 1.315 foram admitidos na primeira e 268 foram admitidos na segunda onda (Figura 7). O seguimento foi completo para todos os pacientes até a alta hospitalar ou transferência para outros serviços de saúde. Em 2020, 104 (8%) pacientes foram transferidos para uma instituição de longa permanência e, em 2021, apenas 4 (1,5%) pacientes foram transferidos.

Figura 7 - Fluxograma dos participantes do estudo



Legenda: UTI: Unidade de Terapia Intensiva; COVID-19: Doença do Coronavírus 2019. Fluxograma dos participantes potencialmente elegíveis no estudo e números finais incluídos e analisados.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NA ADMISSÃO NA UTI

As características dos pacientes na admissão na UTI, estratificadas por ano de internação, são apresentadas na Tabela 1. Na primeira onda, os pacientes eram mais velhos, 56% tinham 60 anos ou mais, enquanto na segunda onda, 43% deles tinham 60 anos ou mais. O sexo masculino foi predominante em ambos os períodos. Os pacientes da primeira onda chegaram na UTI com mais necessidade de VM e DVA, apresentavam mais comorbidades e as médias de SAPS 3 e SOFA eram maiores. Os achados laboratoriais são apresentados na Tabela 2.

5.3 DADOS SOBRE VACINAÇÃO E VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO

Na segunda onda, quase um terço dos pacientes foram vacinados com pelo menos uma dose da vacina contra COVID-19. 67 (25%) pacientes na segunda onda tinham amostras disponíveis para o teste das mutações do SARS-CoV-2, 94% dos quais foram infectados com a variante Gama (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos pacientes na admissão na UTI

	Primeira onda (n=1315)	Segunda onda (n=268)	Valor de p
Características			
Idade (anos), média (DP)	61 ± 15	56 ± 14	<0.001
Faixas etárias (anos), n (%)			<0.001
18-40	138 (11)	46 (17)	
41-60	435 (33)	108 (40)	
>60	742 (56)	114 (43)	
Sexo feminino, n (%)	520 (39)	103 (38)	0.787
IMC (kg/m ²), média (DP)	28 ± 7	30 ± 6	<0.001
SAPS 3, média (DP)	64 ± 16	56 ± 13	<0.001
SOFA, mediana [IIQ]	7 [3 – 10]	4 [2 – 7]	<0.001
Duração dos sintomas (dias), mediana [IIQ]	9 [6 – 12]	12 [9 - 14]	<0.001
Drogas vasoativas, n (%)	515 (39)	80 (30)	0.005
Ventilação mecânica, n (%)	809 (61.5)	122 (45.5)	<0.001
Corticosteróides, n (%)	146 (11)	207 (77)	<0.001
Vacinação, n (%)	0 (0.0)	77 (29)	-
1 dose, n (%)	0 (0.0)	52 (20)	
2 doses, n (%)	0 (0.0)	25 (9)	
Triagem variante SARS-CoV-2, n (%)	0 (0.0)	67 (25)	-
Gama (P1)	0 (0.0)	63 (94)	
Alfa (B.1.1.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	
Indeterminado	0 (0.0)	3 (4.5)	

Continua

	Conclusão		
	Primeira onda (n=1315)	Segunda onda (n=268)	Valor de p
Raça¹, n (%)			<0.001
Branco	795 (60)	201 (75)	
Preto	94 (7)	8 (3)	
Pardo	364 (28)	47 (18)	
Asiático	15 (1)	3 (1)	
Não informado	47 (4)	9 (3)	
Comorbidades, n (%)			
Asma	36 (3)	13 (5)	0.104
Câncer	129 (10)	10 (4)	0.002
Doença cardiovascular	194 (15)	54 (20)	0.034
Doença cerebrovascular	54 (4)	5 (2)	0.112
Doença renal crônica	129 (10)	7 (3)	<0.001
Doença pulmonar crônica	77 (6)	17 (6)	0.868
Diabetes	501 (38)	79 (29)	0.009
Hipertensão	751 (57)	122 (46)	0.001
Obesidade	423 (35)	136 (51)	<0.001
HIV/AIDS	15 (1)	1 (0.4)	0.418

Legenda: DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; IIQ: intervalo interquartil 25-75%; SAPS 3: escore de fisiologia aguda simplificado; SOFA: escore de avaliação sequencial de falências orgânicas. Os dados categóricos são apresentados como n (%) e os dados contínuos como média e desvio padrão ou mediana e IIQ 25-75%; as comparações foram feitas com o teste t, teste U de Mann-Whitney ou teste Qui-quadrado, conforme apropriado.
¹ As categorias representam as oficiais da raça brasileira.

Dados faltantes da primeira onda: IMC para 106 (8%) pacientes; SAPS 3, ausente em 1 paciente. Dados faltantes da segunda onda: IMC para 1 paciente, triagem da variante SARS-CoV-2 para 201 (75%) pacientes em 2021.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

Tabela 2 - Resultados dos exames laboratoriais na admissão

	Primeira onda (n=1315)	Segunda onda (n=268)	Valor de <i>p</i>
Lactato arterial (mg/dL)	15 [12 – 20]	16 [13 – 19]	0.071
Creatinina (mg/dL)	1.20 [0.79 - 2.32]	0.99 [0.76 - 1.52]	<0.001
Dímero-d (ng/dL)	2135 [1085 - 6856]	2131 [989 – 7606]	0.762
pH arterial	7.38 [7.32 - 7.44]	7.39 [7.33 - 7.45]	0.138
Contagem leucócitos (/mm ³)	9650 [6840 - 13725]	11300 [8092 - 14610]	<0.001
Contagem linfócitos (/mm ³)	800 [520 - 1180]	720 [450 – 995]	<0.001
Contagem plaquetas (1000/mm ³)	223 [162 - 298]	232 [179 - 300]	0.097
Proteína C-reativa (mg/L)	182 [92 - 286]	130 [72 – 198]	<0.001

Legenda: Os dados são apresentados como mediana e IIQ: intervalo interquartil 25-75%; as comparações foram feitas com o teste U de Mann-Whitney.

Dados faltantes da primeira onda: Lactato arterial para 399 (30%) pacientes; Dímero-d para 316 (24%) pacientes; pH arterial para 151 (12%) pacientes; Proteína C-reativa para 202 (15%) pacientes.

Dados faltantes da segunda onda: Lactato arterial para 65 (24%) pacientes; Dímero-d para 12 (5%) pacientes; pH arterial em 45 (17%) pacientes; Proteína C-reativa para 10 (4%) pacientes.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

5.4 MANEJO CLÍNICO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS NA UTI

As diferenças entre as ondas quanto ao manejo clínico dos pacientes nas primeiras 24 horas após a admissão na UTI são mostradas na Tabela 3. Na primeira onda, a porcentagem de pacientes sob sedação foi maior do que na segunda onda, mas o uso de bloqueio neuromuscular foi mais comum na segunda onda. Mais pacientes necessitaram de VM nas primeiras 24 horas de permanência na UTI na primeira onda em comparação com a segunda. O uso de antibióticos foi menos comum, e a anticoagulação terapêutica foi mais utilizada na segunda onda. Os corticosteroides sistêmicos foram usados em 98% dos pacientes da segunda onda e apenas em 25% dos pacientes da primeira onda.

Tabela 3 - Manejo clínico nas primeiras 24 horas na UTI

	Primeira onda (n=1315)	Segunda onda (n=268)	Valor de <i>p</i>
RASS, mediana [IIQ]	-5 [-4 – -5]	-5 [-5 – -5]	<0.001
Sedação, n (%)	834 (63)	146 (55)	0.007
Midazolam	709 (54)	122 (45)	0.015
Propofol	158 (12)	67 (25)	<0.001
Fentanil	730 (55)	126 (47)	0.013
Cetamina	33 (2.5)	18 (7)	0.001
Dexmedetomidina	8 (0.6)	5 (1.9)	0.088
Bloqueio neuromuscular, n (%)	352 (27)	105 (39)	<0.001
Delirium, n (%)	59 (4)	8 (3)	0.344
Drogas vasoativas, n (%)	550 (42)	80 (30)	<0.001

Continua

			Conclusão
	Primeira onda (n=1315)	Segunda onda (n=268)	Valor de p
Norepinefrina	500 (38)	64 (24)	<0.001
Vasopresina	46 (3.5)	3 (2.2)	0.386
Adrenalina	3 (0.2)	3 (1.1)	0.105
Nitroglicerina	1 (0.1)	1 (0.4)	0.761
Nitroprussiato	12 (0.9)	9 (3.4)	0.004
Dobutamina, n (%)	69 (5.2)	10 (3.7)	0.376
Suporte respiratório, n (%)			<0.001
Ventilação mecânica	878 (67)	148 (55)	
Cânula nasal de alto fluxo	35 (2.6)	62 (23)	
Ventilação não invasiva	61 (4.6)	23 (8.6)	
Cateter de O ₂	124 (10)	19 (7)	
Máscara Venturi	93 (7)	3 (1)	
Máscara não reinalante	71 (5.4)	13 (5)	
Ar ambiente	53 (4.0)	0 (0.0)	
Hemodiálise, n (%)	104 (8)	16 (6)	0.334
Antibióticos, n (%)	906 (69)	113 (42)	<0.001
Tratamento específico, n (%)			
Corticosteróides	324 (25)	264 (98)	<0.001
Tocilizumabe	3 (0.2)	12 (4.5)	<0.001
Anticoagulação, n (%)			<0.001
Nenhum	115 (9)	14 (5)	
Dose profilática	1077(82)	204 (76)	
Dose terapêutica	123 (9)	50 (19)	

Legenda: O₂: oxigênio; RASS: Escala de Agitação-Sedação de Richmond. Os dados são apresentados como n. (%); as comparações foram feitas com o teste Qui-quadrado.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

5.5 MANEJO VENTILATÓRIO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS NA UTI

A Tabela 4 mostra as variáveis ventilatórias e o manejo dos pacientes em VM no dia 1. O uso de ventilação protetora foi comum e semelhante em ambas as ondas. As terapias de resgate para hipoxemia refratária foram mais utilizadas na segunda onda, principalmente a posição prona e titulação da PEEP. Já a complacência do sistema respiratório e a relação PaO₂/FiO₂ foram semelhantes em ambas as coortes de pacientes.

Tabela 4 - Manejo ventilatório nas primeiras 24 horas na UTI

	Primeira onda (n=878)	Segunda onda (n=148)	Valor de p
Volume corrente (mL/Kg), média (DP)	6.55 ± 1.3	6.17 ± 1.2	0.001
Frequência respiratória, mediana [IIQ]	30 [26 - 35]	30 [25 - 31]	0.015
Volume minuto, média (DP)	12 ± 3.7	11 ± 2.7	<0.001
FiO ₂ (%), mediana [IIQ]	50 [40 - 60]	50 [40 - 70]	0.178
PEEP (cmH ₂ O), mediana [IIQ]	10 [8 - 12]	10 [8 - 14]	<0.001
Pressão de platô (cmH ₂ O), média (DP)	22.6 ± 4.7	23.9 ± 4.3	0.001
Pressão de distensão (cmH ₂ O), média (DP)	12.6 ± 4	12.8 ± 3	0.686
Complacência (mLcmH ₂ O ⁻¹), mediana [IIQ]	32 [24 - 41]	30 [24 - 37]	0.070
Complacência (mLcmH ₂ O ⁻¹ .Kg ⁻¹), mediana [IIQ]	0.52 [0.41 - 0.65]	0.48 [0.39 - 0.62]	0.022
PaO ₂ /FIO ₂ (%), média (DP)	168 ± 70	164 ± 72	0.521

Continua

			Conclusão
	Primeira onda (n=878)	Segunda onda (n=148)	Valor de p
pH arterial, mediana [IIQ]	7.36 [7.30 - 7.42]	7.36 [7.29 - 7.42]	0.986
PaCO ₂ (mmHg), mediana [IIQ]	42.3 [37.9 - 48.3]	47.00 [39.0 - 56.1]	<0.001
Saturação arterial de O ₂ (%), mediana [IIQ]	93 [91 - 96]	94 [91 - 96]	0.687
Modo de Ventilação, n (%)			<0.001
Ventilação controlada por volume	503 (57)	94 (64)	
Ventilação controlada por pressão	167 (19)	28 (19)	
Ventilação de suporte de pressão	199 (23)	15 (10)	
Outro	9 (1)	11 (7)	
Terapia de resgate, n (%)			
Posição prona	145 (16)	61 (41)	<0.001
Titulação PEEP	103 (12)	57 (38)	<0.001
Manobras de recrutamento	14 (1.6)	12 (8.1)	<0.001
Oxigenação por membrana extracorpórea	1 (0.1)	2 (1.4)	0.079
Óxido nítrico inalado	1 (0.1)	0 (0.0)	-
Ventilação protetora, n (%)	634 (82)	130 (88)	0.081

Legenda: DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil 25-75%; O₂: oxigênio; PaCO₂: pressão arterial parcial de dióxido de carbono; FIO₂: fração inspirada de oxigênio; PEEP: pressão expiratória final positiva; PaO₂/FIO₂: razão pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio. Os dados categóricos são apresentados como n (%) e os dados contínuos são apresentados como média e desvio padrão ou mediana e IIQ 25-75%; as comparações foram feitas com o teste t, teste U de Mann-Whitney ou teste Qui-quadrado, conforme apropriado.

Dados faltantes da primeira onda: volume corrente (mL/Kg) para 15 (1,7%) pacientes; PaO₂/FIO₂ ausente em 4 (0,5%) pacientes; a pressão de platô (cmH₂O) e a pressão de distensão (cmH₂O) estavam ausentes em 95 (11%) pacientes; PaCO₂ para 58 (7%) pacientes; pH arterial em 52 (6%) pacientes e saturação arterial de O₂ em 61 (7%) pacientes.

Dados faltantes da segunda onda: nenhum.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

5.6 USO DE SUPORTE AVANÇADO DE VIDA DURANTE A INTERNAÇÃO NA UTI

Mais pacientes na primeira onda necessitaram de VM, enquanto o uso de VNI e/ou CNAF foi mais frequente na segunda onda, com duração semelhante do tempo de VM. A posição prona foi mais utilizada na segunda onda. Hemodiálise e DVA foram mais usados na primeira onda (Tabela 5).

Tabela 5 - Uso de suporte avançado na UTI

Manejo clínico	Primeira onda (n=1315)	Segunda onda (n=268)	Valor de <i>p</i>
Ventilação não invasiva ^a , n (%)	291 (22)	123 (46)	<0.001
Cânula nasal de alto fluxo ^a , n (%)	128 (10)	109 (41)	<0.001
Ventilação mecânica, n (%)	1051 (80)	187 (70)	<0.001
Duração da ventilação mecânica (dias), mediana [IIQ]	10 [6 - 17]	10 [6 - 19]	0.458
Reintubação, n (%)	206 (15.7)	17 (6.3)	<0.001
Traqueostomia, n (%)	160 (12)	32 (12)	0.999
Posição prona, n (%)	401 (38)	107 (57)	<0.001
Oxigenação por membrana extracorpórea, n (%)	6 (0.5)	5 (1.9)	0.033
Drogas vasoativas, n (%)	976 (74)	162 (60)	<0.001
Hemodiálise, n (%)	481 (37)	58 (22)	<0.001

Legenda: IIQ: intervalo interquartil 25-75%. Os dados categóricos são apresentados como n (%) e os dados contínuos são apresentados como mediana e IIQ 25-75%; as comparações foram feitas com teste U de Mann-Whitney ou teste Qui-quadrado, conforme apropriado.

^a Para evitar a intubação ou antes da intubação.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

5.7 DESFECHOS NA UTI E NO HOSPITAL

Desfechos relevantes são mostrados na Tabela 7. A permanência mediana na UTI na primeira e na segunda ondas não foi diferente, mas a permanência no hospital foi mais longa na segunda onda. A taxa da maioria das complicações, como pneumonia associada ao ventilador e arritmia cardíaca, não foi diferente entre as ondas, mas os eventos tromboembólicos foram mais frequentes na segunda onda e delirium foi mais frequente na primeira onda.

Ao final de 60 dias de seguimento, 645 (49%) pacientes morreram na primeira onda e 97 (36%) pacientes morreram na segunda onda. Após 60 dias, outros 13 (1%) pacientes da primeira onda e 5 (2%) da segunda onda morreram no hospital

Tabela 6 - Desfechos na UTI e no hospital

	Primeira onda (n=1315)	Segunda onda (n=268)	Valor de <i>p</i>
Tempo de permanência na UTI (dias), mediana [IIQ]	11 [6 - 19]	10 [7- 19]	0.445
Tempo de permanência hospitalar (dias), mediana [IIQ]	17 [11 - 27]	21 [14 - 32]	<0.001
Delirium, n (%)	430 (33)	28 (10)	<0.001
Pneumonia associada à ventilação mecânica, n (%)	358 (27)	79 (29)	0.479
Evento tromboembólico, n (%)	246 (19)	81 (30)	<0.001
Arritmia cardíaca, n (%)	223 (17)	43 (16)	0.769
Cuidados paliativos durante internação hospitalar, n (%)	249 (19)	22 (8)	<0.001
Mortalidade em 28 dias, n (%)	580 (44)	87 (32)	<0.001
Mortalidade em 60 dias, n (%)	645 (49)	97 (36)	<0.001
Desfecho na UTI, n (%)			<0.001
Alta para casa	22 (1.7)	10 (3.7)	
Alta para enfermaria	641 (49)	162 (60)	
Transferido para outra UTI	50 (3.8)	6 (2.2)	
Transferência para instituição de longa permanência	1 (0.1)	1 (0.4)	
Morte	601 (46)	89 (33)	
Desfecho hospitalar, n (%)			<0.001
Alta para casa	553 (42)	162 (60)	
Transferência para instituição de longa permanência	104 (8)	4 (1.5)	
Morte	658 (50)	102 (38)	

Legenda: UTI: unidade de terapia intensiva; IIQ: intervalo interquartil 25-75%. Os dados categóricos são apresentados como n (%) e os dados contínuos são apresentados como mediana e IIQ 25-75%; as comparações foram feitas com teste U de Mann-Whitney ou teste Qui-quadrado, conforme apropriado.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

5.8 ASSOCIAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS BASAIS COM A SOBREVIDA EM 60 DIAS

A admissão na segunda onda foi associada a maior sobrevida em 60 dias na análise univariada (HR 0,61, IC 95% 0,49 – 0,76), conforme mostrado na Tabela 8 e na Figura 8 (A). Após ajuste para idade, SAPS 3 e vacinação, de acordo com nosso modelo causal conceitual (Figura 5), a admissão na segunda onda não foi mais associada à sobrevida (HRa 0,85, IC 95% 0,65–1,12). Nesse modelo multivariado, as únicas variáveis independentemente associadas à sobrevida hospitalar em 60 dias foram idade (HRa 1,02, IC 95% 1,02 – 1,03) e SAPS 3 (HRa 1,03, IC 95% 1,03 – 1,04), mostradas na Tabela 8 e Figura 8 (B).

Tabela 7 - Associação entre admissão na segunda onda, covariáveis relevantes e sobrevida hospitalar em 60 dias

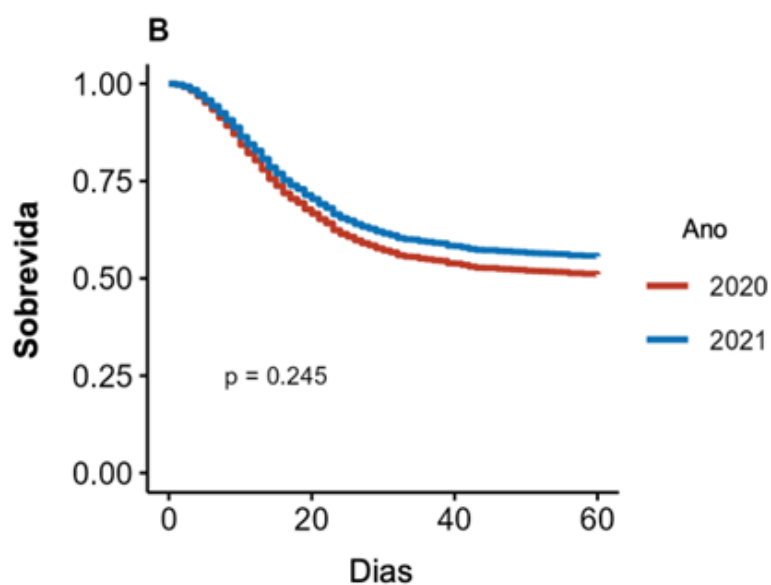
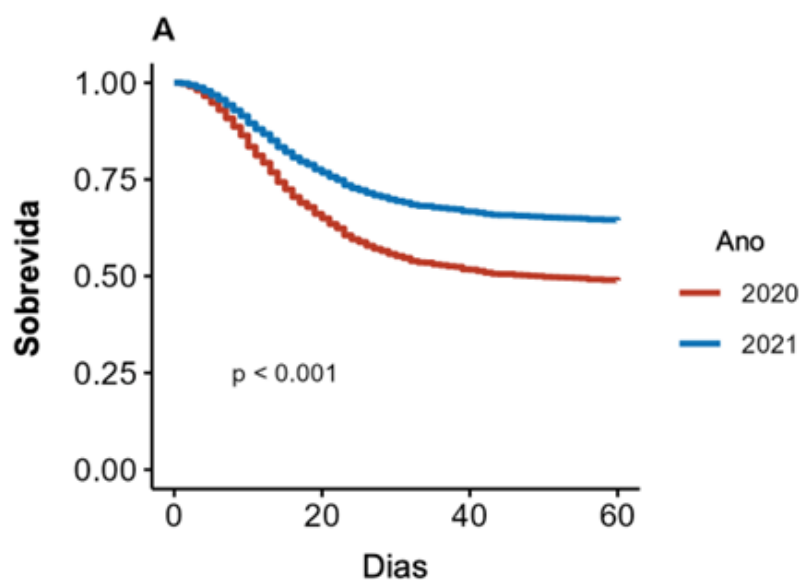
Características	HR	Valor de p	HRa	Valor de p
Admissão na 2ª onda	0.61 (95%CI 0.50 – 0.76)	<0.001	0.85 (95%CI 0.65 – 1.12)	0.245
Idade	1.03 (95%CI 1.03 – 1.04)	<0.001	1.02 (95%CI 1.02 – 1.03)	<0.001
SAPS 3	1.04 (95%CI 1.04 – 1.05)	<0.001	1.03 (95%CI 1.03 – 1.04)	<0.001
Vacinação	0.94 (95%CI 0.67 – 1.31)	0.707	1.16 (95%CI 0.76 – 1.76)	0.489

Legenda: HR: hazard ratio; HRa: hazard ratio ajustado; SAPS 3: escore de fisiologia aguda simplificado; HR e HRa obtidos com análises univariadas e multivariadas, respectivamente, usando modelos de modelos de riscos proporcionais de Cox. A análise multivariada para estimar o efeito direto da admissão na segunda onda na sobrevida foi ajustada para idade, SAPS 3, vacinação, com base no modelo conceitual causal no formato de gráfico acíclico direcionado.

SAPS 3 faltou para 1 paciente.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

Figura 8 - Sobrevida hospitalar em 60 dias de acordo com o ano de admissão



Legenda: A linha vermelha sólida representa a sobrevida dos pacientes admitidos na primeira onda e a linha azul sólida representa a sobrevida dos pacientes admitidos na segunda onda. (A) Sobrevida não ajustada (HR 0,61, IC 95% 0,50 – 0,76); (B) Sobrevida ajustada para idade, SAPS 3 e vacinação (HRa 0,85, IC95% 0,65–1,12). Os valores de p foram obtidos com modelos de riscos proporcionais de Cox.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

5.9 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Fizemos duas análises de sensibilidade. Em uma análise, mostrada na Tabela 8, testamos um modelo conceitual causal alternativo, não ajustado para vacinação (Figura 6). E na outra análise, com o objetivo de minimizar possível viés relacionado à qualidade do cuidado oferecido ao paciente em uso de VM em serviço de emergência, testamos o modelo da análise principal incluindo os pacientes admitidos na UTI extubados ou em uso de VM há no máximo 48 horas. Foram excluídos 105 pacientes da amostra (74 da primeira onda e 31 da segunda onda), restando 1478 pacientes, e, 672 eventos (Tabela 9). Em ambas as análises de sensibilidade, encontramos resultados semelhantes aos da análise principal, ou seja, a admissão na segunda onda não foi associada à sobrevida nas análises ajustadas.

Tabela 8 - Análise de Sensibilidade – Associação entre admissão na segunda onda, covariáveis relevantes e sobrevida hospitalar em 60 dias

Características	HR	Valor de p	HRa	Valor de p
Admissão na 2ª onda	0.61 (95%CI 0.50 – 0.76)	<0.001	0.89 (95%CI 0.72 – 1.12)	0.339
Idade	1.03 (95%CI 1.03 – 1.04)	<0.001	1.02 (95%CI 1.02 – 1.03)	<0.001
SAPS 3	1.04 (95%CI 1.04 – 1.05)	<0.001	1.03 (95%CI 1.03 – 1.04)	<0.001

Legenda: HR: hazard ratio; HRa: hazard ratio ajustado; SAPS 3: escore de fisiologia aguda simplificado; HR e HRa obtidos com análises univariadas e multivariadas, respectivamente, usando modelos de modelos de riscos proporcionais de Cox. A análise multivariada para estimar o efeito direto da admissão na segunda onda na sobrevida foi ajustada para idade e SAPS 3, com base no modelo conceitual causal alternativo no formato gráfico acíclico direcionado usado para análise de sensibilidade.

SAPS 3 faltou para 1 paciente.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

Tabela 9 - Análise de Sensibilidade – Associação entre admissão na segunda onda, covariáveis relevantes e sobrevida hospitalar em 60 dias – Subgrupo de pacientes admitidos na UTI extubados ou VM ≤ 48h

Características	HR	Valor de p	HRa	Valor de p
Admissão na 2ª onda	0.52 (95%CI 0.41 – 0.67)	<0.001	0.77 (95%CI 0.57 – 1.05)	0.098
Idade	1.04 (95%CI 1.03 – 1.04)	<0.001	1.02 (95%CI 1.02 – 1.03)	<0.001
SAPS 3	1.04 (95%CI 1.04 – 1.05)	<0.001	1.03 (95%CI 1.03 – 1.04)	<0.001
Vacinação	0.78 (95%CI 0.53 – 1.16)	0.22	1.16 (95%CI 0.65 – 1.71)	0.824

Legenda: HR: hazard ratio; HRa: hazard ratio ajustado; SAPS 3: escore de fisiologia aguda simplificado; HR e HRa obtidos com análises univariadas e multivariadas, respectivamente, usando modelos de modelos de riscos proporcionais de Cox. A análise multivariada para estimar o efeito direto da admissão na segunda onda na sobrevida foi ajustada para idade, SAPS3, vacinação, com base no modelo conceitual causal no formato de gráfico acíclico direcionado.

SAPS 3 faltou para 1 paciente.

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2024.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Nesta coorte retrospectiva, comparamos características e resultados de 1.583 pacientes com COVID-19 admitidos nas UTIs de um centro de referência no Brasil para tratamento da doença nas duas primeiras ondas da pandemia. Encontramos que a sobrevida em 60 dias foi maior na segunda onda em comparação com a primeira onda. Porém, na análise multivariada, ajustando pelo SAPS3, idade e vacinação, a admissão na UTI na segunda onda não foi associada à mortalidade. Os pacientes admitidos na UTI na segunda onda eram mais jovens, tinham melhores escores prognósticos e menor necessidade de vasopressores e hemodiálise. A VM foi necessária para a maioria dos pacientes em ambas as ondas, sendo utilizada por 80% dos pacientes na primeira e por 70% na segunda onda. A utilização do suporte ventilatório não invasivo e a pronação aumentaram substancialmente na segunda onda. A duração da VM e o tempo de permanência na UTI foram semelhantes nas duas ondas citadas, enquanto o tempo de permanência hospitalar foi maior na segunda onda.

A sobrevida em 60 dias em nosso hospital foi maior na segunda onda do que na primeira, contrariando nossa hipótese de estudo, mas em linha com o que foi observado em estudos de outros países⁷⁷⁻⁸². Possíveis razões para essa diferença incluem: admissão de pacientes mais jovens e menos graves, internação mais precoce, UTI mais organizada e eficiente, profissionais de saúde mais bem treinados e maior conhecimento sobre a doença com melhores protocolos de tratamento na segunda onda. O impacto da doença menos grave e dos pacientes mais jovens na admissão à UTI na sobrevida é corroborado pelo achado de que a sobrevida foi semelhante em ambas as ondas quando ajustadas para SAPS3 e idade.

Nossos resultados contrastam com os dados catastróficos observados no Brasil, um dos países mais afetados do mundo, durante a segunda onda. Em fevereiro de 2021, a rápida disseminação da variante Gama foi associada a um aumento acentuado no número de casos⁵⁸, acompanhado pelos números crescentes de SRAG⁸³. Essa combinação de fatores levou a recordes de hospitalizações e mortes⁵⁸

com sinais de colapso do sistema de saúde^{34,56,58}, resultando em piores desfechos e mortes potencialmente evitáveis^{84,85}.

O acesso a leitos de UTI e a disponibilidade de recursos foram muito discrepantes em todo o Brasil, e tais disparidades aumentaram durante a pandemia^{64,66,84}. A disponibilidade de ventiladores foi até 5 vezes maior nas capitais do Sul e Sudeste em comparação com as capitais do Norte e Nordeste⁸⁴, e as taxas de mortalidade padronizadas por idade variaram em até 5 vezes entre os estados do Norte e do Sul na segunda onda^{34,83}. Nosso hospital por ser vinculado à uma conceituada universidade pública e localizado no estado mais rico do país, teve condições de aumentar a capacidade e os recursos de UTI de acordo com a demanda, e dispôs de uma central de leitos que limitou o número de pacientes admitidos por dia, em contraste com a realidade de hospitais de linha de frente na região amazônica, por exemplo.

No Brasil e em outros países, a segunda onda teve uma proporção maior de pacientes mais jovens e previamente saudáveis que necessitaram de cuidados na UTI^{58,77-79}. Esta redução na média de idade pode estar relacionada ao fato de a cobertura vacinal ter começado no Brasil em janeiro de 2021 e ser associada à redução de internações e óbitos em idosos²⁴, porém não estar disponível para as populações mais jovens naquele momento. Outra possível explicação para a alta carga de casos entre os mais jovens no Brasil foi uma maior exposição ao vírus durante a segunda onda, quando medidas menos restritivas estavam em vigor, houve diminuição à aderência ao uso de máscaras e boa parte da população economicamente ativa havia voltado ao trabalho⁶³.

Apenas 25 (9%) dos pacientes da segunda onda haviam completado duas doses de vacinação quando foram internados na UTI. Esse baixo número reflete o calendário de vacinação, já que a vacinação foi escalonada por idade, começando pelos cidadãos mais idosos²³. Como resultado, apesar de conferir proteção contra a COVID-19²⁴, a vacinação provavelmente teve muito pouco impacto para os pacientes da segunda onda incluídos no nosso estudo.

Os pacientes na segunda onda eram menos propensos a precisar de vasopressores e hemodiálise durante a internação na UTI do que os pacientes na primeira onda, conforme observado em outros estudos^{77,78,86}. Esses resultados reiteram que os melhores desfechos clínicos na segunda onda podem estar associados às menores médias de idade e SAPS3.

Durante a segunda onda, verificamos que 94% das amostras analisadas detectaram a variante Gama, de acordo com os achados epidemiológicos do Brasil nesse período²⁹. A variante Gama se espalhou pelo Brasil e outros países e foi considerada mais transmissível²⁸⁻³⁰, apresentando maior risco de hospitalização^{83,87}. Enquanto alguns estudos descobriram que ela causava doenças mais graves e aumentavam o risco de morte^{83,85,88}, outros não observaram aumento da mortalidade^{86,89,90}. É possível que as altas contagens diárias de mortes observadas durante a segunda onda no Brasil se devam a uma combinação de risco aumentado de desenvolvimento de SRAG⁸³ e falta ou atraso no acesso aos cuidados de saúde e sobrecarga no sistema de saúde. Comparações futuras com outras coortes de pacientes podem trazer mais luz sobre o papel das VOCs na COVID-19 grave.

O manejo dos pacientes na segunda onda foi influenciado pelo conhecimento acumulado sobre a eficácia de várias opções terapêuticas. É importante ressaltar que o menor uso de antibióticos⁹¹ e maior uso de corticosteróides foram práticas decorrentes dos resultados dos ensaios clínicos randomizados^{92,93}. Em nossa coorte, apenas 25% dos pacientes receberam corticosteroide na primeira onda, enquanto 98% receberam na segunda onda, o que pode ter impactado na sobrevida.

O uso de suporte ventilatório não invasivo aumentou durante a segunda onda, provavelmente devido à maior disponibilidade, mais experiência e menor preocupação com a contaminação ambiental⁹⁴. O uso de suporte não invasivo pode ter contribuído para evitar intubações na segunda onda, pois encontramos uso de VM 10% menor em comparação com a primeira onda. Há evidências de que o suporte ventilatório não invasivo é eficaz na redução das taxas de intubação em comparação com o oxigênio convencional na COVID-19^{95,96}.

Entre os pacientes intubados, vimos que mais de 80% dos pacientes receberam ventilação protetora em ambas as ondas, resultado já visto anteriormente pelo nosso grupo e que pode estar associado ao aumento da sobrevivência em COVID-19⁵¹. Terapias de resgate, incluindo manobras de recrutamento, titulação de PEEP e oxigenação por membrana extracorpórea foram mais utilizadas na segunda onda. A mesma observação foi demonstrada pela posição prona, que foi utilizada em 57% dos pacientes na segunda onda, em comparação com 38% na primeira onda. A posição prona foi cada vez mais utilizada durante a pandemia de COVID-19, provavelmente embasada pelo melhor treinamento dos profissionais de saúde, maior conhecimento no manejo dos pacientes com COVID-19 e evidência pregressa do benefício da prona em pacientes com SDRA não-COVID-19 moderada a grave⁹⁷.

6.1 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Nosso estudo foi realizado no maior hospital universitário da América Latina, que cobre uma grande área geográfica, com uma população estimada em 23 milhões de pessoas. O tamanho da amostra foi grande e rastreamos todos os pacientes com COVID-19 admitidos, consecutivamente, nas múltiplas UTIs participantes, minimizando o viés de seleção. Fizemos um seguimento completo dos pacientes até a alta hospitalar ou transferência para outro serviço de saúde e tivemos poucos dados perdidos. Avaliamos desfechos objetivos e usamos um modelo conceitual causal no formato de gráfico acíclico para testar nossa hipótese da gravidade basal e aguda influenciando o desfecho, auxiliando na identificação das variáveis confundidoras ou mediadoras e permitindo o desenvolvimento de uma análise robusta e em linha com as recomendações para estudos observacionais. Nosso hospital seguiu protocolos de manejo clínico baseados em evidências, os quais foram revisados à medida que as evidências se tornavam disponíveis. Estes resultados corroboram para enfatizar a importância da implementação de diretrizes de prática clínica atualizadas durante emergências de saúde, do planejamento com alocação racional de recursos, efetividade na abertura de leitos de UTI e gerenciamento destas vagas. Afinal, para

melhorar os desfechos dos pacientes, a admissão na UTI deve ser segura, equitativa e centrada no paciente, com foco na reversão da disfunção orgânica aguda.

6.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nosso estudo tem várias limitações. Por ser um estudo observacional retrospectivo, os dados foram coletados do prontuário eletrônico, no qual os dados poderiam estar incompletos ou imprecisos, com risco de vieses inerentes aos estudos observacionais. É um estudo de centro único, em um grande centro universitário, com experiência no atendimento de pacientes de alta complexidade e com disponibilidade de recursos, em comparação com os outros hospitais públicos com recursos limitados. Assim, nossos achados não podem ser generalizados para os de outros hospitais no Brasil e de outros países de baixa e média renda. No entanto, acreditamos que isso não tenha um impacto significativo nas conclusões inferidas relacionadas à comparação entre as ondas do COVID-19. Apenas 25% das amostras respiratórias dos pacientes da segunda onda estavam disponíveis para testes de variantes, limitando nosso poder de estimar a associação das VoCs com os desfechos clínicos. Comparamos as duas primeiras ondas de COVID-19 no Brasil, as quais aconteceram em diferentes contextos de organização hospitalar. Durante a primeira onda, nosso hospital tinha cinco vezes mais leitos de UTI quando comparado ao período da segunda onda, assim como profissionais menos treinados, dentre os quais, residentes de especialidades médicas não clínicas, fisioterapeutas e enfermeiros com pouca experiência em terapia intensiva, refletindo uma possível menor qualidade de assistência ao paciente e maior desgaste dos profissionais de saúde. Nosso estudo não foi capaz de mensurar o impacto da atualização dos protocolos de tratamento, melhor estruturação das UTIs e capacitação dos profissionais de saúde em nosso hospital ocorridos na segunda onda. Incluímos a covariável vacinação em nosso modelo conceitual, mas como a vacinação não estava disponível para pacientes na primeira onda, ou para pacientes mais jovens na segunda onda, sua inclusão pode enviesar nossos resultados e impactar a interpretação dos resultados. Para resolver esta questão, realizamos uma análise de sensibilidade removendo a vacinação do modelo e encontramos resultados semelhantes. A amostra de pacientes admitidos na

segunda onda foi menor, o que limitou nosso poder estatístico. Finalmente, como nosso estudo incluiu apenas pacientes de UTI, não pudemos medir o impacto da variante Gama no aumento do risco de desenvolvimento de SRAG, que por sua vez pode ter sido responsável pelo aumento geral do risco de morte na segunda onda. Tais limitações podem impactar a generalização dos nossos resultados e a interpretação dos mesmos, particularmente a significância da menor mortalidade observada no nosso hospital durante a segunda onda, quando a mortalidade foi maior nos dados oficiais nacionais.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Neste estudo de coorte realizado em múltiplas UTIs do maior hospital universitário do Brasil, observamos que os pacientes admitidos na UTI na segunda onda da pandemia de COVID-19 eram mais jovens e tinham melhores escores prognósticos em comparação com os da primeira onda. Eles também necessitaram menos de terapias avançadas de suporte à vida e tiveram maior sobrevida. As taxas de sobrevivência ajustadas para idade e escore de gravidade foram semelhantes entre as ondas. Esses resultados contrastam com os dados nacionais e destacam o impacto da gravidade da doença na admissão na UTI, bem como a disponibilidade e alocação racional de recursos de saúde, sobrecarga e disparidades do sistema de saúde nos desfechos da pandemia. À medida que o mundo começa a se recuperar dos impactos da pandemia da COVID-19, outras epidemias continuam a ameaçar as populações e os sistemas de saúde. Nosso estudo auxilia na elucidação da interação entre virulência dos agentes infecciosos, vulnerabilidade dos pacientes e disponibilidade de recursos e pode realçar a importância do desenvolvimento de estratégias de preparação frente a epidemias, com o objetivo de fornecer cuidados equitativos a todos.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. Doença do coronavírus 2019 (COVID-19) [Internet]. BMJ Best Practice. 2022 [citado 2023 Jun 8]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201>.
2. Wiersinga WJ, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA. 2020;324(8):782-93.
3. Sharma A, Farouk IA, Lal SK. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. Viruses. 2021;13(2):202.
4. Tsang HF, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021;19(7):877–88.
5. To KKW, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. Emerg Microbes Infect. 2021;10(1):507–35.
6. Gulati A, et al. A comprehensive review of manifestations of novel coronaviruses in the context of deadly COVID-19 global pandemic. Am J Med Sci. 2020;360(1):5–34.
7. Bell TD. COVID-19 in the critically ill patient. Infect Dis Clin North Am. 2022;36(2):365–77.
8. Ginestra JC, et al. COVID-19 critical illness: a data-driven review. Annu Rev Med. 2022;73:95–111.
9. Whitaker M, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. Nat Commun. 2022;13(1):1957.
10. World Health Organization. Update on Clinical long-term effects of COVID-19. [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2021 [cited 2023 July 11]. 15 p. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update54_clinical_long_term_effects.pdf?sfvrsn=3e63eee5_8.
11. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(3):869-875.
12. Barbas CSV. Thoracic computed tomography to assess ARDS and COVID-19 lungs. Front Physiol. 2022;13:829534.

13. Malas MB, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639.
14. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2023 [cited 2023 July 20]. 186 p. Available from: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19>.
15. World Health Organization. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [cited 2023 July 16]. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>.
16. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2023 [cited 2023 July 19]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
17. Roche N, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2200803.
18. Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: first update. *Crit Care Med*. 2021;49(3):e219–34.
19. Grundeis F, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1)CD014962.
20. Amato MBP, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747–55.
21. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438–42.
22. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; c2023 [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [citado 2023 Jul 23]. 121 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_operacionalizacao_vacinacao_covid19.pdf.
24. Ranzani OT, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: Test negative case-control study. *BMJ*. 2021;374:n2015.

25. Prado MF, et al. Analysis of COVID-19 under-reporting in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(2):224-8.
26. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Painel Nacional: COVID-19 [Internet]. [s.l.]: Conselho Nacional de Secretários de Saúde; 2023 [citado 2023 Jul 22]. Disponível em: <https://cieges.conass.org.br/paineis/listagem/situacao-de-saude-da-populacao/casos-e-obitos-covid-19>.
27. Organização Pan-Americana da Saúde. Recomendações para informar e notificar Variantes de preocupação e Variantes de interesse de SARS-CoV-2 - OPAS/OMS. [Brasília]: Organização Pan-Americana da Saúde; 2021. 4 p.
28. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; c2022 [cited 2022 Oct 24]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
29. Gräf T, et al. Phylogenetic-based inference reveals distinct transmission dynamics of SARS-CoV-2 lineages Gamma and P.2 in Brazil. *iScience*. 2022;25(4):104156.
30. Faria NR, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372(6544):815-21.
31. Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. 2021;184(9):2384-93.e12.
32. Souza WM, et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. *Lancet Microbe*. 2021;2(10):e527–35.
33. Harvey WT, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(7):409-24.
34. Silva SJR, Pena L. Collapse of the public health system and the emergence of new variants during the second wave of the COVID-19 pandemic in Brazil. *One Health*. 2021;13:100287.
35. Lin L, et al. The disease severity and clinical outcomes of the SARS-CoV-2 variants of concern. *Front Public Health*. 2021;9:775224.
36. Hahn G, et al. Genome-wide association analysis of COVID-19 mortality risk in SARS-CoV-2 genomes identifies mutation in the SARS-CoV-2 spike protein that colocalizes with P.1 of the Brazilian strain. *Genet Epidemiol*. 2021;45(7):685–93.
37. Challen R, et al. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021;372:n579.

38. São Paulo (Estado). Instituto Butantan. Boletim Epidemiológico da Rede de Alerta das Variantes do SARS-COV-2 [Internet]. São Paulo: Instituto Butantan; 2021 [citado 2023 Jul 23]. 28 p. Disponível em: https://butantan.gov.br/assets/arquivos/Covid/historico_boletim/1_10_21_Relat%C3%B3rio.pdf.
39. World Health Organization. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2022 [cited 2023 July 23]. 36 p. Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states).
40. Kurtz P, et al. Variants of concern and clinical outcomes in critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2023;49(6):697-9.
41. Emanuel EJ, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2049–55.
42. Guan W, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
43. Sanyaolu A, et al. A look at COVID-19 Global Health Situation, 1-year post declaration of the pandemic. *Microbiol Insights.* 2022;15:11786361221089736.
44. Docherty AB, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985.
45. Cummings MJ, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1763–70.
46. Grasselli G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1201–8.
47. Ferrando C, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2200–11.
48. Observatório de Política e Gestão Hospitalar. Hospitais de campanha e a expansão da capacidade de atendimento no enfrentamento à COVID-19 [Internet]. [Rio de Janeiro]: Observatório de Política e Gestão Hospitalar; 2020 [citado 2023 Jul 24]. Disponível em: <https://observatoriahospitalar.fiocruz.br/conteudo-interno/hospitais-de-campanha-e-expansao-da-capacidade-de-atendimento-no-enfrentamento>.
49. Ranzani OT, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med.* 2021;9(4):407–18.

50. Marcilio I, et al. Mortality over time among COVID-19 patients hospitalized during the first surge of the pandemic: a large cohort study. *PLoS One*. 2022;17(9):e0275212.
51. Ferreira JC, et al. Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):92.
52. Karim SSA, Oliveira T. New SARS-CoV-2 variants - clinical, public health, and vaccine implications. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1866–8.
53. Salyer SJ, et al. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study. *Lancet*. 2021;397(10281):1265–75.
54. Nicolete VC, et al. Epidemiology of COVID-19 after emergence of SARS-CoV-2 Gamma variant, Brazilian Amazon, 2020-2021. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(3):709–12.
55. Lobo SM, Mello PMVC. Challenges of the coronavirus pandemic for Brazilian intensivists: present and future. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021;33(3):339–40.
56. Fundação Oswaldo Cruz. COVID-19 Observatory points to the biggest health system collapse in the history of Brazil [Internet]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2021 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/en/news/covid-19-observatory-points-biggest-health-system-collapse-history-brazil>.
57. Davies NG, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7858):270-4.
58. Bastos LS, et al. COVID-19 hospital admissions: Brazil's first and second waves compared. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):e82–e83.
59. Whittaker C, et al. Altered demographic profile of hospitalizations during the second COVID-19 wave in Amazonas, Brazil. *Lancet Reg Health Am*. 2021;2:100064.
60. Freitas ARR, et al. The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and sex profile of COVID-19 mortality: a population based ecological study. *Lancet Reg Health Am*. 2021;1:100021.
61. Spira B. The impact of the highly virulent SARS-CoV-2 Gamma variant on young adults in the state of São Paulo: was it inevitable? *Cereus*. 2022;14(7):e26486.
62. Souza FSH. An overview of Brazilian working age adults vulnerability to COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):2798.
63. Hallal PC, Victora CG. Overcoming Brazil's monumental COVID-19 failure: an urgent call to action. *Nat Med*. 2021;27(6):933.

64. Noronha KVMS, et al. Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. *Cad Saude Publica*. 2020;36(6):e00115320.
65. Ferreira JC, et al. Clinical, sociodemographic and environmental factors impact post-COVID-19 syndrome. *J Glob Health*. 2022;12:05029.
66. Baqui P, et al. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1018–26.
67. Menezes MO, et al. Risk factors for adverse outcomes among pregnant and postpartum women with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;151(3):415–23.
68. Von Elm E, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):573–7.
69. Harris PA, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208.
70. Textor J, et al. Robust causal inference using directed acyclic graphs: The R package “dagitty.” *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1887–94.
71. Lederer DJ, et al. Control of confounding and reporting of results in causal inference studies. guidance for authors from editors of respiratory, sleep, and critical care journals. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(1):22–8.
72. Peugh JL. A practical guide to multilevel modeling. *J Sch Psychol*. 2010;48(1):85–112.
73. Chambers J, et al. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [software]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2022 [cited 2022 Sep 9]. Available from: <https://www.R-project.org/>.
74. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. survminer: drawing survival curves using “ggplot2”. R package version 0.4.9 [Internet]. [s.l.]; 2021 [cited 2023 Dec 25]. Available from: <https://rpkgs.datanovia.com/survminer/index.html>.
75. Therneau T, Grambsch P. Modeling survival data: extending the Cox Model. New York: Springer; 2000.
76. Therneau TA, et al Package for Survival Analysis in R. R package version 3.5-7 [Internet]. [Scottsdale]: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2023 [cited 2023 Dec 25]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.

77. Hoogenboom WS, et al. Clinical characteristics of the first and second COVID-19 waves in the Bronx, New York: a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am.* 2021;3:100041.
78. Dongelmans DA, et al. Characteristics and outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU: a nationwide cohort study on the comparison between the first and the consecutive upsurges of the second wave of the COVID-19 pandemic in the Netherlands. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):5.
79. Domingo P, et al. Not all COVID-19 pandemic waves are alike. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(7):1040.e7-1040.e10.
80. Fan G, et al. Decreased case fatality rate of COVID-19 in the second wave: a study in 53 countries or regions. *Transbound Emerg Disease.* 2021;68(2):213–5.
81. Iftimie S, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: A comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248029.
82. Lalla U, et al. Comparison of patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit in South Africa during the first and second wave of the COVID-19 pandemic. *Afr J Thorac Crit Care Med.* 2021;27(4):10.7196/AJTCCM.2021.v27i4.185.
83. Prete CA, et al. SARS-CoV-2 antibody dynamics in blood donors and COVID-19 epidemiology in eight Brazilian state capitals: a serial cross-sectional study. *Elife.* 2022;11:e78233.
84. Brizzi A, et al. Spatial and temporal fluctuations in COVID-19 fatality rates in Brazilian hospitals. *Nat Med.* 2022;28(7):1476-85.
85. Zeiser FA, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Reg Health Am.* 2022;6:100107.
86. Lázaro APP, et al. Critically ill COVID-19 patients in northeast Brazil: mortality predictors during the first and second waves including SAPS 3. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022;116(11):1054-62.
87. Paredes MI, et al. Associations between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalization among confirmed cases in Washington state: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e536-e544.
88. Nonaka CKV, et al. SARS-CoV-2 variant of concern P.1 (Gamma) infection in young and middle-aged patients admitted to the intensive care units of a single hospital in Salvador, Northeast Brazil, February 2021. *Int J Infect Dis.* 2021;111:47–54.

89. Oliveira EA, et al. Comparison of the first and second waves of the coronavirus disease 2019 pandemic in children and adolescents in a middle-income country: clinical impact associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 gamma lineage. *J Pediatr*. 2022;244:178-185.e3.
90. Santos RS, et al. Clinical characteristics, and outcomes of hospitalized patients with COVID-19 in a Brazilian hospital: a retrospective study of the first and second waves. *IJID Regions*. 2022;3:189–95.
91. Cavalcanti AB, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041–52.
92. Horby P, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
93. Tomazini BM, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and covid-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–16.
94. Winslow RL, et al. SARS-CoV-2 environmental contamination from hospitalised patients with COVID-19 receiving aerosol-generating procedures. *Thorax*. 2022;77(3):259–67.
95. Perkins GD, et al. Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: The RECOVERY-RS randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(6):546–58.
96. Frat JP, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen vs standard oxygen therapy on mortality in patients with respiratory failure due to COVID-19 the SOHO-COVID randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(12):1212–22.
97. Guérin C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;23(6):2159–68.