



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MARIA CLARA COTRIM PEREIRA

**ESTUDO DESCRITIVO SOBRE A MORTALIDADE DE PACIENTES INFECTADOS
PELO SARS-COV-2 QUE FIZERAM USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA.**

Salvador – Bahia

2022

MARIA CLARA COTRIM PEREIRA

**ESTUDO DESCRITIVO SOBRE A MORTALIDADE DE PACIENTES INFECTADOS
PELO SARS-COV-2 QUE FIZERAM USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA.**

Projeto apresentado ao curso de graduação de Medicina e Saúde Pública como requisito da disciplina Introdução à Metodologia da Pesquisa.

Orientadora: Dra. Clea Cerdeira.

Salvador – Bahia

2022

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde decretou como uma pandemia o surto da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). O principal motivo de internações hospitalares na doença é a hipoxemia, uma consequência da doença que apresenta elevadas taxas de mortalidade entre os pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI). **OBJETIVO:** Descrever a mortalidade de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 em uso de ventilação mecânica. **MÉTODOS:** Estudo observacional descritivo no qual foi realizado uma análise retrospectiva do prontuário de pacientes maiores de 18 anos admitidos no Hospital Santa Izabel que tiveram teste positivo para SARS-CoV-2 e que foram submetidos à ventilação mecânica do período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021. **RESULTADOS:** A amostra final foi de 49 pacientes, sendo 63,27% do sexo masculino, com idade média de 71,33 anos (DP:13,21), maioria dos pacientes eram casados, com ensino médio completo, sendo 79,59% portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Na admissão, 53,06% dos pacientes cursaram com dispneia e quase metade dos pacientes não apresentaram nenhum dos sintomas típicos. Com relação ao tempo de uso de ventilação mecânica a média foi de 13,39 dias (DP: 10,91) sendo que a maioria desses pacientes evoluíram ao óbito 69,39%. **CONCLUSÃO:** Foi demonstrado uma alta taxa de mortalidade dos pacientes internados sendo majoritariamente portadores de comorbidades como HAS e Diabestes mellitus, e idade superior a 70 anos.

Palavras-chave: Coronavirus. SARS-CoV-2. Mortalidade. Ventilação mecânica. Epidemiologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In march 2020, the World Health Organization decreed as a pandemic the outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The main goal of hospital admissions was hypoxemia, a consequence of the illness which has high mortality rates in patients in intensive care units. **OBJECTIVE:** Describe the mortality of patients infected with SARS-CoV-2 using mechanical ventilations. **METHODS:** Descriptive observational study that retrospective analysis the medical records of patients over 18 years old admitted to Hospital Santa Izabel who tested positive for SARS-CoV-2 and used mechanical ventilation from December 2020 to January 2021. **RESULTS:** The final sample consisted in 49 patients, 63.23% were male, with a mean age of 71.33 years (SD: 13.21). Most patients were married, had completed high school and 79.59% had Systemic arterial hypertension. On admission, 53.06% of the patients had dyspnea and almost half of the patients had none of the typical symptoms. Regarding the time of use of mechanical ventilation, the average was 13.39 days (SD: 10.91) and most of these patients died 69.39%. **CONCLUSION:** A high mortality rate of hospitalized patients was demonstrated, mostly with comorbidity such as Systemic arterial hypertension and diabetes mellitus, also aged over 70 years old.

Keywords: Coronavirus. SARS-CoV-2. Mortality. Epidemiology.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo geral.....	9
2.2	Objetivos específicos.....	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1	O Coronavírus.....	10
3.2	O SARS-CoV	11
3.3	O SARS-CoV-2 e a pandemia	11
3.4	Diagnóstico da COVID-19.....	12
3.5	Manifestações clínicas.....	13
3.6	Síndrome do desconforto respiratório agudo (SRDA).....	14
3.7	Ventilação mecânica (VM)	14
3.8	Mortalidade POR COVID-19.....	15
4	METODOLOGIA.....	16
4.1	Desenho do estudo	16
4.2	Local, duração e período do estudo.....	16
4.3	População do estudo	16
4.3.1	População alvo.....	16
4.3.2	População acessível	16
4.4	Critérios de elegibilidade	16
4.4.1	Critérios de inclusão	16
4.4.2	Critérios de exclusão	16
4.5	Fontes de dados e pesquisa	17
4.6	Procedimento da coleta de dados.....	17
4.7	Variáveis do estudo.....	17
4.8	Avaliação Estatística.....	17
4.9	Aspectos Éticos	18
5	RESULTADOS	19
6	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	22
7	CONCLUSÃO.....	27
	REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou como uma pandemia o surto da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) que havia se instalado em 2019, na cidade de Wuhan - China. Os casos de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que desenvolveram a doença coronavírus 19 (COVID-19) se espalharam por todo o mundo, levando a altas taxas de hospitalizações e admissões em unidades de terapia intensiva (UTI) ¹.

De acordo com o boletim epidemiológico da Organização Mundial de Saúde, até o dia 7 de novembro de 2021 foram notificados 249 milhões de casos confirmados e mais de 5 milhões de mortes relatadas em todo o mundo ².

A doença é altamente variável, variando de pacientes assintomáticos até insuficiência respiratória grave e morte. O aumento da idade e algumas comorbidades crônicas como diabetes, obesidade e hipertensão foram considerados fatores de risco para as formas mais críticas da enfermidade.³ Além disso, a presença de dispneia e baixa saturação de oxigênio foram descritas como marcadores de mau prognóstico ⁴.

Outrossim, o principal motivo de internações hospitalares na doença é a hipoxemia, uma consequência fisiopatológica da pneumonia por COVID-19 que apresenta taxas de mortalidade variando de 40% a 80% entre os pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) ⁵.

Os impactos da hipóxia sobre os mecanismos fisiopatológicos da pneumonia COVID-19 justificam a suplementação de oxigênio como uma intervenção terapêutica precoce, visando interromper replicação do vírus, inflamação, vasoconstrição pulmonar e a formação de coágulos ⁵. Desse modo, em pacientes com insuficiência respiratória, a ventilação mecânica (VM) substitui a ventilação espontânea. São ditas invasivas (VMI) quando há o auxílio de tubo endotraqueal ou cânula de traqueostomia, e não invasivas (VNI) quando é utilizado máscara facial ⁶.

Um estudo feito na Fondazione IRCCS Ca 'Granda Ospedale Maggiore Policlinico em Milão e publicado na JAMA descreveu que dos 1287 pacientes que foram admitidos

na UTI e que fizeram uso de suporte respiratório, 1150 precisaram de intubação endotraqueal e os outros 137 pacientes foram tratados com ventilação não invasiva. Nesse estudo, quando analisado as primeiras cinco semanas após a admissão na UTI, 26% dos pacientes evoluíram ao óbito, sendo a taxa de mortalidade maior entre os mais velhos ⁷.

Em outros países, a população de UTI com necessidade do uso de ventilação mecânica invasiva variou: 71% em Washington, EUA ⁸, 47% em Wuhan, China ⁹.

No Brasil, de acordo com a associação de medicina intensiva brasileira (AMIB) cerca de 10 a 15% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 necessitaram de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) ¹⁰.

Os dados disponíveis demonstram uma alta variabilidade das proporções entre os países que enfrentaram a pandemia do SARS-CoV-2. São variados os números de casos graves por COVID-19, bem como as porcentagens do uso de ventilação mecânica. Além disso, é evidente que houve diferenças nos serviços de cuidados intensivos e na disponibilidade de leitos de UTI ao redor do mundo. Além de dados oscilantes, são escassos os estudos que se debruçaram sobre informações nacionais, que levem em consideração os recursos disponíveis e as limitações do serviço de saúde no Brasil ¹¹.

Assim sendo, justifica-se a realização desse estudo, visando auxiliar profissionais de saúde e órgãos governamentais que são responsáveis por estabelecer critérios para o uso de suporte ventilatório e manejo dos pacientes frente a surtos locais. Tendo em vista o objetivo de aprimorar o cuidado ao paciente grave, além de reduzir custos do sistema de saúde e aumentar a disponibilidade de leitos na unidade de terapia intensiva.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever a mortalidade de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 em uso de ventilação mecânica.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar o tempo de uso de ventilação mecânica, aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O Coronavírus

O termo “coronavírus” (CoV) surgiu em 1968 a partir da visualização na microscopia eletrônica de projeções de pontas da membrana do vírus que se assemelham a uma coroa ¹². Todos os vírus pertencentes à família Coronaviridae compartilham semelhanças na organização e expressão do seu genoma: possuem 16 proteínas não estruturais (nsp1 a nsp16) que são codificados na extremidade 5' e proteínas estruturais “spike” (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) que são codificadas na extremidade 3' ¹³.

Os CoVs podem ser divididos em quatro gêneros: alfa-CoV (grupo 1), beta-CoV(grupo2), gama-CoV (grupo 3) e delta-CoV (grupo 4). Dentre esses, o gênero beta-CoV apresenta quatro principais linhagens (A,B,C e D) sendo que a linhagem A é capaz de codificar uma proteína chamadas de hemaglutinina esterase (HE) que possui função similar à proteína Spike (S)¹³.

A proteína Spike é uma glicoproteína do Tipo 1 capaz de se ligar nos receptores celulares específicos. A ligação viral desencadeia uma mudança conformacional na proteína spike que gera fusão das membranas virais e celulares. Desse modo, essa proteína desempenha papéis vitais desde a entrada do vírus, proliferação de célula a célula até determinar o tropismo de tecidos ¹⁴.

Atualmente, seis cepas diferentes de coronavírus são capazes de infectar humanos: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Dentre esses agentes patogênicos para os humanos, a grande maioria está associada sintomas clínicos leves, exceto o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) ¹⁵.

3.2 O SARS-CoV

O SARS-Cov é um vírus envelopado que possui um genoma de RNA fita simples de sentido positivo, pertencente à família Coronaviridae do gênero beta-CoV de linhagem B.¹² Esse agente viral foi responsável por um surto de doença respiratória grave do período de 2002 e 2003 na China e a partir disso, os coronavírus ganharam notoriedade. Desde então, busca-se compreender a patogênese do SARS-CoV. Essa é comum ao SARS-CoV-2 e consiste em três fases ¹⁶:

- Replicação viral
- Hiperatividade imune
- Destruição pulmonar.

3.3 O SARS-CoV-2 e a pandemia

O mercado South China Seafood Market localizado na cidade de Wuhan, na província de Hubei vendia uma grande variedade de animais vivos ou recém-abatidos como cobras, morcegos e aves. No ano de 2019, esse comércio foi associado ao primeiro grupo de casos identificados de pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida. Assim, após uma série de investigações identificou-se um novo coronavírus, o SARS-CoV-2 que se disseminou de modo avassalador pelo mundo, causando uma pandemia ¹⁷.

O SARS-CoV-2 tem tropismo pelo trato respiratório, e através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) o vírus consegue entrar nas células humanas. O novo SARS é dito mais patogênico pois apresenta maior afinidade de ligação com o ACE-2, no qual se liga por intermédio da proteína viral SPIKE (S) ¹⁸.

A entrada do vírus na célula ocorre, sobretudo nas células do trato respiratório superior e inferior. Porém, a disseminação extrapulmonar do SARS-CoV-2 parece estar relacionada à expressão local de ACE2, como por exemplo nos rins e no trato gastrointestinal ¹⁹.

Quando o vírus já está dentro da célula, ele é capaz de sequestrar a maquinaria celular e seu RNA é liberado, resultando em síntese de proteínas virais. Assim, a RNA

polimerase catalisa a formação de material genético viral que será útil para a formação de novos vírions.

A infecção pelo SARS-CoV e a consequente destruição de células pulmonares culminam em uma resposta imunológica local através do recrutamento de monócitos e macrófagos que liberam citocinas na região. Na maior parte dos pacientes o processo da infecção é resolvido. Porém em uma minoria de pacientes, é ativado uma resposta imune atípica com liberação significativa de citocinas que danificam as células infectadas e causam doença pulmonar grave ²⁰.

3.4 Diagnóstico DA COVID-19

O diagnóstico da COVID-19 pode ser realizado através de informações clínico-epidemiológicas, exame RT-PCR, sorologia, e achados característicos na tomografia computadorizada. Outrossim, tão importante quanto a interpretação adequada desses testes diagnósticos é definir a temporalidade do início dos sintomas a fim de instituir o método investigativo mais adequado. Uma vez que as condições pré-analíticas forem ideais tal qual o momento da realização do teste, o RT-PCR é tido como padrão ouro ²¹.

O RT-PCR é baseado no protocolo do Hospital Charité de Berlim e detecta diretamente o SARS-CoV-2 através da amplificação de sequências conservadas do vírus. O método diagnóstico apresenta especificidade de 100%, porém a sensibilidade é dependente do período da doença em que o indivíduo se encontra e da amostra coletada. A amostra pode ser obtida através de swab de nasofaringe, escarro e lavados broncoalveolares. Além disso, devido a cinética do vírus, os pacientes costumam ter excreção viral reduzida nos três primeiros dias de sintomas, com aumento entre o quarto e sexto dia de sintomas, quando apresenta uma maior positividade do teste ²¹.

Ademais, a sorologia é baseada na detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 das classes IgA, IgM, IgG por meio da técnica enzyme-linked-immunosorbent assay (ELISA). A detecção dos anticorpos de fase aguda (IgA e IgM) tornam-se positivos

aproximadamente, a partir de 5 dias do início dos sintomas e podem apresentar positividade cruzada por conta de outras infecções virais ou vacinação contra influenza. Por outro lado, o anticorpo IgG torna-se detectável entre 10-18 dias após o início dos sintomas ²¹. Esse teste apresenta um valor preditivo positivo alto, no entanto, no valor preditivo negativo baixo durante os primeiros sete dias de doença ²¹.

3.5 Manifestações clínicas

A COVID-19 tem um período de incubação de 1 a 14 dias, mas na maioria das vezes varia de 3 a 7 dias. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, febre, tosse seca, cefaleia, congestão nasal, dor de garganta e mialgia. Dentre esses, a febre pode estar ausente em pacientes idosos ou imunossuprimidos ²². Uma pequena parcela dos pacientes, sobretudo, as crianças apresentam sintomas do trato gastrointestinal como diarreia, náuseas e vômitos. ²³Alguns achados incomuns foram relatados como hemoptise e expectoração ¹⁷.

Pode-se classificar os pacientes com COVID-19 de acordo com a presença dos sintomas ²¹. Assintomáticos: pacientes infectados, porém sem a presença de sintomas. É possível fazer o diagnóstico através de testes sorológicos, sobretudo o IgG. Doença leve a moderada: se apresenta como um quadro clínico de resfriado, síndrome gripal ou pneumonia leve. Esses representam aproximadamente 80% dos pacientes sintomáticos, que não precisam de oxigenioterapia e letalidade muito baixa. Doença grave: presença de febre, aumento da frequência respiratória, dispneia e saturação de oxigênio $\leq 93\%$ em ar ambiente. Esse grupo de pacientes precisam de oxigenioterapia e representam cerca de 15% dos pacientes. Doença crítica: pacientes com insuficiência respiratória grave por hipoxemia que precisam de ventilação mecânica por SDRA ou choque séptico. Esses indivíduos correspondem a 5% dos casos sintomáticos e apresentam uma taxa de letalidade de até 50% ²².

Mesmo que a maioria dos pacientes apresente um prognóstico positivo, pacientes com doenças graves e mais velhos podem cursar com dispneia e hipoxemia. O risco desses indivíduos se dá por uma maior chance de evoluírem para a síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA) ou falência de órgãos alvos ²².

3.6 Síndrome do desconforto respiratório agudo (SRDA)

A SRDA também conhecida como síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é caracterizada por insuficiência respiratória, infiltrado pulmonar bilateral indicando edema pulmonar, hipoxemia grave, pressão de oclusão de artéria pulmonar ≤ 18 mmHg e presença de um fator de risco para lesão pulmonar ²⁴.

Em relação à fisiopatologia, é descrita como uma inflamação difusa da membrana alvéolo-capilar, devido a presença de fatores de risco pulmonares ou extrapulmonares. Essa membrana alvéolo-capilar é lesionada, gerando extravasamento de fluido proteico para o espaço alveolar. Por conta da lesão, ocorre o acometimento dos pneumócitos tipo 1 e tipo 2, gerando alterações nas funções do surfactante. O principal resultado é o surgimento de atelectasias e redução da complacência. Além disso, ocorre dano ao endotélio o que favorece a formação de trombose microvascular ²⁴.

A síndrome do desconforto respiratório agudo é a principal causa de morte dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 ²². De acordo com uma coorte realizada Hospital Jinyintan em Wuhan, do total de 201 pacientes, 84 (41,8%) desenvolveram SDR ⁵. Esses pacientes graves cursam com dispneia e hipoxemia, necessitando de cuidados intensivos e suporte ventilatório.

3.7 Ventilação mecânica (VM)

Hipóxia pode ser definida como pressão arterial de oxigênio (PaO₂) dividido pela fração inspiratória de oxigênio (FIO₂) menor do que 300 mmHg ²⁵. O objetivo da ventilação mecânica é reverter a hipóxia e promover a troca gasosa de modo eficaz, ao passo que evita a lesão pulmonar associada à VM e a complicação hemodinâmica devido ao aumento das pressões intratorácicas ²⁴. Dentre os objetivos da oxigenoterapia incluem manter a PaO₂ ≥ 60 mmHG e a SaO₂ $\geq 90\%$. Uma vez atingido esses objetivos, a FIO₂ deve ser mantida $\leq 60\%$ quando possível ²⁴.

Em um estudo realizado em Wuhan, dos 41 pacientes com COVID-19, 32% foram admitidos na UTI pois precisaram de cânula nasal ou suporte de oxigênio de alto nível para corrigir a hipóxia ²⁶. Em uma coorte multicêntrica realizada nos Estados Unidos (EUA), dos 2.215 adultos internados na UTI com COVID-19, 1.494 pacientes (67,4%) receberam suporte ventilatório mecânico invasivo, e 1635 (73,8%) desenvolveram a síndrome da angústia respiratória aguda ²⁷.

3.8 Mortalidade POR COVID-19

De acordo com o estudo multicêntrico realizado nos EUA, com 2.215 adultos internados na unidade de terapia intensiva com COVID-19, 784 (35,4%) morreram em 28 dias e alguns fatores estão relacionadas ao óbito como idade avançada, sexo masculino, obesidade, doença coronariana e internação em um hospital com menos leitos de unidade de terapia intensiva. As causas mais comuns de morte foram insuficiência respiratória, choque séptico e insuficiência renal ²⁷.

Em um estudo realizado em um Hospital de Curitiba no Brasil, o óbito foi mais prevalente em pacientes com mais de 65 anos, da raça branca. Não houve diferença significativa entre o sexo masculino e feminino. Durante o período avaliado, a taxa de mortalidade foi de 12,8%, sendo que destes 82% evoluíram a óbito na UTI ²⁸.

Além disso, 58,1% dos pacientes tinham algum tipo de comorbidade prévia, destacando as cardiovasculares. Todavia, a chance de óbito para indivíduos com comorbidades foi dita oito vezes maior quando comparada à população previamente, hígida ²⁸.

Em uma outra coorte realizada no Hospital Jinyintan em Wuhan, dos 201 pacientes incluídos, 67 receberam ventilação mecânica. Dentre esses que fizeram uso de suporte ventilatório, 44 (65,7%) morreram ⁵. Ainda nesse estudo, o maior risco de morte foi associado à idade avançada supostamente por conta de uma resposta imunológica menos significativa ⁵.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional descritivo da mortalidade em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que fizeram uso de ventilação mecânica. Esse estudo será parte da pesquisa sobre o perfil e desfechos clínicos de pacientes com diagnóstico de COVID-19 internados em um hospital de referência.

4.2 Local, duração e período do estudo

Hospital Santa Izabel (HSI) localizado em Salvador, Bahia do período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021.

4.3 População do estudo

4.3.1 População alvo

Pacientes com COVID-19 que fizeram uso de ventilação mecânica.

4.3.2 População acessível

Pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Santa Izabel em Salvador com COVID-19 que fizeram uso de ventilação mecânica.

4.4 Critérios de elegibilidade

4.4.1 Critérios de inclusão

Pacientes maiores de 18 anos admitidos no Hospital Santa Izabel que tiveram teste laboratorial (teste rápido ou RT-PCR) positivo para SARS-CoV-2 e que foram submetidos à ventilação mecânica do período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021.

4.4.2 Critérios de exclusão

Não constam critérios de exclusão.

4.5 Fontes de dados e pesquisa

Serão utilizados os prontuários médicos dos pacientes internados dispostos no Hospital Santa Izabel.

4.6 Procedimento da coleta de dados

Será feito um levantamento de dados nos prontuários médicos para análise clínica, epidemiológica e da mortalidade dos pacientes. A partir disso, será construído um banco de dados utilizando o programa Excel versão 2016 no qual também será feito as análises de dados.

4.7 Variáveis do estudo

- Sexo (masculino/feminino) – variável categórica dicotômica
- Idade – Variável numérica discreta
- Escolaridade (Analfabeto, ensino fundamental, ensino médio, ensino superior) – Variável categórica nominal
- Estado Civil (Solteiro, divorciado, casado, viúvo) – Variável categórica nominal
- Hipertensão Arterial Sistêmica - variável categórica dicotômica
- Diabetes Mellitus - variável categórica dicotômica
- DAC - variável categórica dicotômica
- DPOC - variável categórica dicotômica
- ASMA - variável categórica dicotômica
- Tabagismo -variável categórica dicotômica
- Febre - variável categórica dicotômica
- Dispneia - variável categórica dicotômica
- Tosse - variável categórica dicotômica
- Saturação de oxigênio na admissão - Variável categórica ordinal
- Tempo de uso de ventilação mecânica – Variável numérica discreta
- Óbito/Alta – Variável categórica dicotômica

4.8 Avaliação Estatística

Não será realizado nenhum cálculo estatístico do tamanho da amostra previamente. O tamanho da amostra será igual ao número de pacientes tratados no HSI que

preenchem os critérios de inclusão. Será realizado uma análise estatística descritiva. As variáveis qualitativas categóricas serão demonstradas através da distribuição de frequências simples e relativas com IC de 95%. Ademais, os dados quantitativos serão representados através de medidas de posição (média) e medidas de variabilidade (desvio padrão). Os resultados finais serão demonstrados através de gráficos e tabelas dispostos no Programa Excel. Os resultados devem ser interpretados como exploratórios e descritivos.

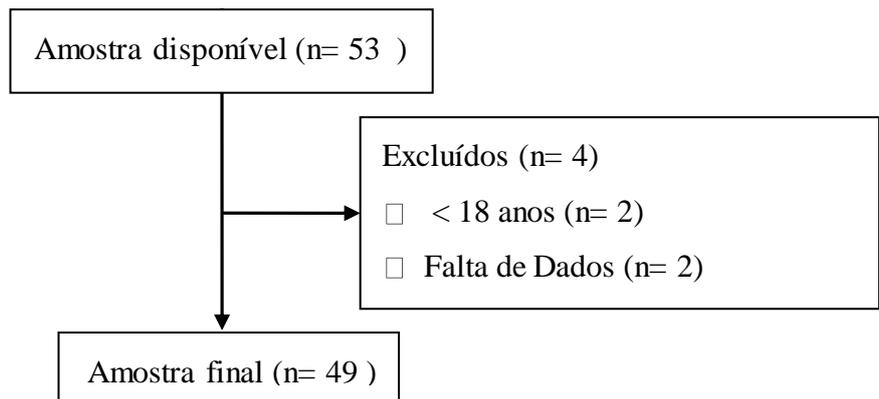
4.9 Aspectos Éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Santa Izabel sob o número de CAAE: 53754421.4.0000.5520 A pesquisa iniciará após aprovação conforme a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Além disso, devido à natureza de revisão retrospectiva dos prontuários médicos, dispensa-se a necessidade do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de pacientes individuais. Os dados coletados serão armazenados em uma plataforma de dados, cujo acesso é restrito aos pesquisadores que atuam na pesquisa.

5 RESULTADOS

O estudo foi realizado com base na análise de 53 prontuários de pacientes admitidos no Hospital Santa Izabel com o diagnóstico de COVID-19 e submetidos a ventilação mecânica. Desses, dois foram excluídos por terem menos de 18 anos e dois foram excluídos por falta de dados. Portanto, a amostra final foi de 49 pacientes conforme o fluxograma 1.

Fluxograma 1 – Fluxo da amostra analisada.



Fonte: próprio autor

Dos pacientes incluídos na amostra, a maioria dos pacientes era do sexo masculino (63,27%), sendo que a idade média foi de 71,33 ($\pm 13,21$) anos. Com relação a escolaridade, a maioria dos pacientes não informou (34,69%), no entanto, daqueles que informaram a maioria tinha ensino médio completo (26,53%). No que diz respeito ao estado civil, a maioria dos pacientes eram casados (30,61%). Dentre as comorbidades, a mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica com 39 pacientes portadores da doença (79,59%) conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Descrição das variáveis epidemiológicas e comorbidades associadas.

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	31	63,27
Estado Civil		
Casado	15	30,61

Viúvo	13	26,53
Solteiro	6	12,24
Divorciado	3	6,12
Não informado	12	24,49
Escolaridade		
Analfabeto	1	2,04
Ensino Fundamental	8	16,33
Ensino Médio	13	26,53
Ensino Superior	10	20,41
Não informado	17	34,69
Comorbidades		
Hipertensão	39	79,59%
Diabetes Mellitus	20	40,82
DAC	14	28,57
DPOC	2	4,08
ASMA	2	4,08
Tabagismo	9	18,37

Fonte: próprio autor

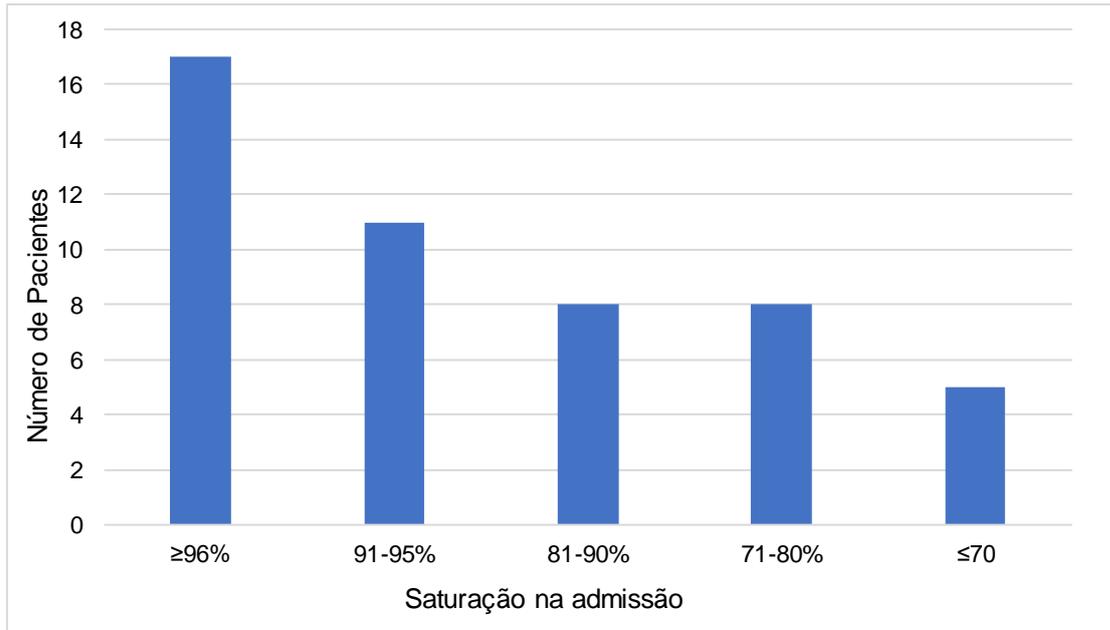
Foi analisado se os pacientes apresentaram na admissão hospitalar os sintomas de febre, dispneia ou tosse. Os resultados indicam que mais da metade dos pacientes cursaram com dispneia (53,06%), enquanto que 23 pacientes (46,94%) não apresentaram nenhum desses sintomas na admissão. Esses dados estão expostos na tabela 2.

Tabela 2 – Sintomas apresentados na admissão dos pacientes.

	N	%
Febre	23	46,94
Dispneia	26	53,06
Tosse	24	48,98
Nenhum	23	46,94

Fonte: próprio autor

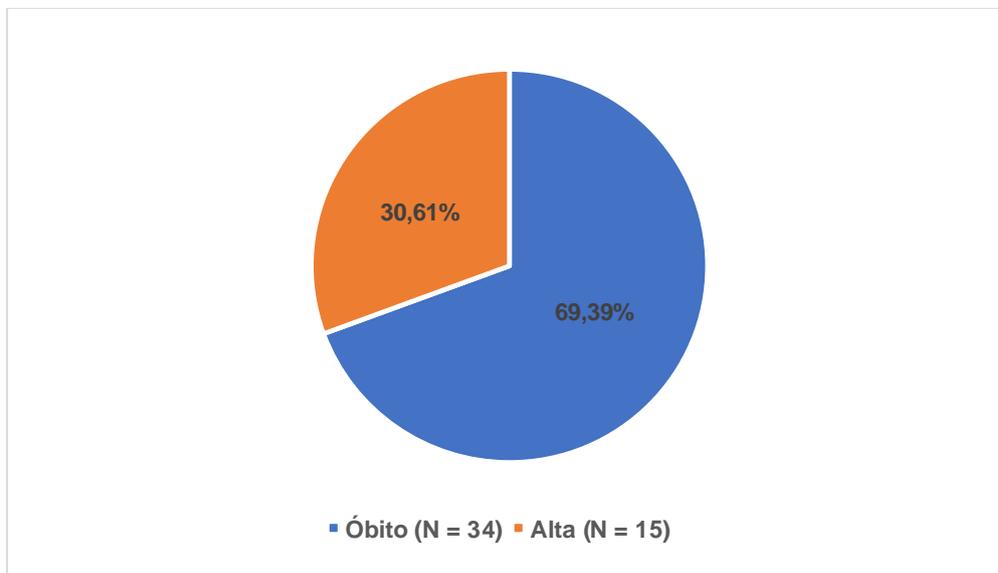
Ainda nessa população, os valores da saturação de oxigênio (SPO2) no momento da admissão dos pacientes variaram de 100% a 62%, sendo que a maioria dos pacientes apresentou uma saturação de oxigênio maior ou igual a 96% (34,69%) como pode ser visualizado no gráfico 1.

Gráfico 1 – Saturação de oxigênio na admissão dos pacientes

Fonte: próprio autor

Com relação ao tempo de uso de ventilação mecânica, o tempo médio dos pacientes internados foi de 13,39 ($\pm 10,91$) dias, sendo que o maior tempo utilizado de VM foi de 46 dias.

No que tange o desfecho desses pacientes, a maioria evoluiu a óbito (69,39%) e o restante recebeu alta como pode ser analisado no gráfico 2 .

Gráfico 2 - Desfecho dos pacientes internados.

Fonte: próprio autor.

6 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Esse trabalho analisou retrospectivamente o prontuário de 49 pacientes maiores que 18 anos que tiveram teste laboratorial positivo para a COVID-19 e que foram submetidos à ventilação mecânica. Na admissão a maioria cursou com dispneia, embora uma taxa considerável dos pacientes não apresentou nenhum dos sintomas típicos esperados. Os achados mostraram uma alta taxa de mortalidade dos pacientes internados na UTI em uso de VM, o que torna esse estudo relevante por analisar o perfil clínico desses enfermos.

A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, semelhante ao que é relatado em diversos estudos ao redor do mundo^{29, 30}. Algumas explicações para a prevalência do sexo masculino dizem respeito a diferença entre os sexos quanto ao autocuidado, à negligência da quarentena, e maior predisposição masculina ao risco. Esses dados já foram vistos em epidemias anteriores ao SARS-COV-2 nas quais os homens também eram mais propensos à infecção do que as mulheres, conforme descrito no estudo realizado no Ceará³¹. Uma outra hipótese sugere uma redução da susceptibilidade das mulheres às infecções virais devido à proteção do cromossomo X e aos hormônios sexuais³². Esses dados reafirmam a necessidade dos profissionais de saúde intervirem na saúde da população masculina como um todo, uma vez que essa população foi descrita ao longo da história como mais susceptível à contaminação.

Desde o início da pandemia da COVID-19, a idade mais avançada teve uma associação consistente com maior risco de complicações. A idade média encontrada entre os pacientes foi de 71,3 anos. Um outro estudo realizado com 812 representantes que fizeram a utilização da ventilação mecânica invasiva durante a internação teve uma maioria de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos (76,3%)³². Nesse contexto, é importante ressaltar que em ambos os estudos os pacientes foram admitidos na unidade de terapia intensiva, indicando um quadro mais grave da doença o que evidencia o binômio entre severidade e envelhecimento. Uma das explicações aceitas para compreender esse binômio são as alterações metabólicas induzidas pelo envelhecimento como a exacerbação dos efeitos mediados pela angiotensina 2 e declínio na responsividade do sistema imune. Assim sendo, os idosos com sistema imune inato e adaptativo enfraquecidos permitiriam

cargas virais mais elevadas e persistentes. Além disso há a influência de outros fatores relacionados ao envelhecimento como multimorbidade e a fragilidade que está associada a um estado pró-inflamatório crônico³³.

Embora a maioria dos pacientes não tenham informado a escolaridade, dentre os que informaram, a maioria possuía ensino médio completo (26,53%). Esse dado é divergente do que é geralmente descrito na literatura brasileira e pode ser justificado por esse estudo ter sido conduzido em um hospital privado. Em contraponto a esse achado, um estudo de análise socioeconômica da taxa de letalidade da COVID-19 no Brasil³⁴ evidenciou um maior número de óbitos dentre os pacientes sem escolaridade (71,3%) concluindo que quanto maior o nível de escolaridade, menor seria a letalidade. Isso pode ser justificado devido diferenças de rendas que gera uma disparidade no acesso ao serviço de saúde.

No presente estudo houve um predomínio de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus sobre as patologias pulmonares como ASMA e DPOC o que corrobora com os resultados encontrados em um estudo realizado também em um hospital privado de Salvador na qual a comorbidade mais comum entre os pacientes com COVID-19 foi HAS, correspondendo à 55% da amostra de 400 pacientes, seguido pela DM com 30,8% da mesma amostra³⁵. Uma hipótese para a maior prevalência dessas comorbidades foi analisada por Lei Fang em um estudo publicado no *The Lancet*³⁶ no qual afirma que o SARS-COV-2 se liga à células alvo através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) expressa pelas células epiteliais do pulmão. Sabe-se que a diabetes e a hipertensão são patologias frequentemente tratadas com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Assim sendo, a expressão de ECA2 é aumentada em pacientes tratados com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina 2 (BRAs), o que conseqüentemente aumentaria as chances de infecção por COVID-19 nos pacientes em tratamento de diabetes e hipertensão. No campo da ciência, houve discussões sobre a substituição desses fármacos durante a pandemia, porém devido a segurança e eficácia no tratamento de doenças cardiovasculares há um consenso de manter os medicamentos até haver a presença de evidências capazes de indicar o contrário³⁷. Essas evidências demonstram a íntima relação entre as comorbidades e as complicações decorrentes

da COVID-19 e como é essencial personalizar o manejo de acordo com o perfil epidemiológico do paciente.

Além do que foi mencionado anteriormente, alguns autores discutem sobre a exacerbação da hiperglicemia desencadeada pelo uso de glicocorticoides principalmente da dexametasona para tratamento da COVID-19 em pacientes diabéticos graves. Os riscos são diversos, sobretudo o surgimento do Estado Hiperosmolar Hiperglicêmico (EHH) que leva a complicações agudas e desfechos de morte³⁸. Portanto, o uso de glicocorticoides em pacientes graves em um momento da pandemia sem evidências robustas para tal, pode ter sido um fator prognóstico negativo para os pacientes diabéticos.

No presente estudo apenas 18,37% (n=9) dos pacientes informaram ser tabagistas. Esse valor baixo corrobora com os números de diversos estudos. Em um estudo maior, foi encontrado somente 5,7% de uma amostra de 812 pacientes tabagistas³². Existe uma expectativa de que o tabagismo predisponha piores desfechos da COVID-19 como é encontrada em outras infecções respiratórias agudas. No entanto, há uma polêmica no meio científico com evidências mistas no que tange a nicotina. Uma revisão de literatura que avaliou 233 estudos concluiu que a prevalência de tabagismo registrada foi geralmente menor do que as estimativas nacionais de prevalência. Os fumantes atuais tinham risco reduzido de testar positivo para SARS-CoV-2³⁹. Esse resultado ratifica a hipótese sustentada por alguns autores de que a baixa prevalência de fumantes internados com COVID-19 em comparação com a prevalência elevada do tabagismo na população geral possa ter relação com a menor expressão de ECA-2 provocada pela nicotina. Assim, especula-se sobre o efeito “protetivo” da nicotina que dificultaria a adesão do SARS-COV-2 no epitélio pulmonar³⁷.

Os sintomas mais encontrados na admissão foram a dispneia seguido de tosse e febre. Essa tríade já está bem consolidada na literatura e diversos estudos apontam os mesmos achados. No estudo realizado com 812 pacientes que evoluíram para ventilação mecânica o principal sintoma também foi a dispneia (77,4%) e mais da metade dos pacientes tiveram febre³². Uma meta análise que avalia a predisposição dos sintomas para adquirir COVID-19 grave evidenciou que a dispneia apresenta uma chance 6,6 vezes maior do paciente evoluir para a necessidade de internação em

UTI em comparação com aqueles que não apresentam o sintoma. Os demais sintomas não se mostraram preditores da forma grave ⁴⁰.

No entanto, o que se destaca nesse estudo é a ausência desses sintomas na admissão (46,94%) e ainda assim sua evolução para quadros graves uma vez que a necessidade de VM é um dos melhores marcadores de doença crítica. É importante destacar que apesar de a febre ser um marcador de inflamação e um achado considerável na maioria dos pacientes com o quadro elevado da infecção, em alguns casos, pacientes que estão na fase aguda, a febre pode estar ausente ⁴¹. Uma outra meta análise concluiu que uma vez que a resposta imunológica do paciente é baixa, a temperatura do corpo pode se manter inalterada, o que não significa que a doença é leve. Assim sendo, as mudanças térmicas do paciente não devem ser utilizadas isoladamente como preditoras de doença grave ⁴². Esses dados são essenciais para demonstrar que a ausência de sintomas típicos na admissão do paciente não exclui diagnóstico e podem evoluir rapidamente para formas graves.

Nesse estudo, o tempo médio de uso de ventilação mecânica foi aproximadamente 13 dias. Um tempo relativamente inferior ao descrito em outros estudos que tiveram a duração média de 29,5 dias ³⁰. No entanto, esse tempo de hospitalização ainda gera gastos para o sistema de saúde que poderiam ser reduzidos e esses achados reforçam a preocupação com a longa duração de alguns casos da COVID-19 grave relatada por estudos anteriores, que está atrelado a um colapso do sistema de saúde em situações de rápido crescimento do número de novos casos.

Esse colapso no sistema de saúde também corrobora para alta taxa de mortalidade em pacientes em utilização de ventilação mecânica encontrada nesse estudo, sendo evidenciado 69,39% de óbitos. Uma meta análise com uma amostra de 57.420 pacientes adultos com COVID-19 que receberam VMI evidenciou que quase metade dos pacientes morreram ⁴³. Em um outro estudo brasileiro, a mortalidade hospitalar entre aqueles que foram ventilados mecanicamente foi de 80% (36.046 de 45.205) ⁴⁴. É provável que essa alta taxa de mortalidade esteja relacionada à uma sobrecarga no volume de pacientes, o que culmina em uma seleção de pacientes mais críticos para compor os leitos da unidade de terapia intensiva.

Esse estudo se baseou em dados secundários e apresenta limitações como informações desatualizadas, problemas relacionados à precisão nos registros e menor confiabilidade. Além disso, o número reduzido de pacientes estudados pode influenciar na análise dos dados, levando a achados secundários ao acaso. Por fim, é pouco provável que um estudo realizado em um único hospital privado seja capaz de refletir o sistema de saúde de um país tão extenso e heterogêneo.

7 CONCLUSÃO

Na amostra analisada, foi demonstrado uma alta taxa de mortalidade dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva em uso de ventilação mecânica, com um tempo médio de VM de 13,39 dias. Desses pacientes, pode-se notar uma alta prevalência de pacientes portadores de hipertensão e diabetes, sendo majoritariamente do sexo masculino, com idade média superior a 70 anos.

Por conta do tamanho amostral não é possível atingir conclusões definitivas sobre o tema em questão, sendo importante a realização de estudos posteriores com uma amostra significativamente maior.

REFERÊNCIAS

1. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 28 Cited [2021 september 9];323(16):1545. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188>
2. WHO. COVID-19 weekly epidemiological update. *World Heal Organ* [Internet]. 2021 Cited [2021 september 9];(58):1–23. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020 May 26 Cited [2021 september 9];323(20):2052. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
4. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 Jun Cited [2021 september 9];95(6):1138–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619620303670>
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 1 Cited [2021 september 9];180(7):934. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
6. Carvalho CRR de, Toufen Junior C, Franca SA. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2007 Jul Cited [2021 september 9];33(suppl 2):54–70. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000800002&lng=pt&tlng=pt
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28 Cited [2021 september 9] ;323(16):1574.
8. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 28 Cited [2021 september 27];323(16):1612. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763485>
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17 Cited [2021 september 27]

- ;323(11):1061. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
10. AMIB. Recomendações da Associação de Medicina Intensiva Brasileira para a abordagem do COVID-19 em medicina intensiva Abril 2020 Cited [2021 september 27]. *Assoc Med Intensiva Bras.* 2020;1–77.
 11. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med* [Internet]. 2012 Oct 10 Cited [2021 september 27] ;38(10):1647–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-012-2627-8>
 12. M. Lai et al. Coronaviridae. In: DM Knipe PH, editor. *Fields Virology*. 5°. Lippincott Williams & Wilkins; 2007 Cited [2021 september 27]. p. 1305–35.
 13. Langereis MA, van Vliet ALW, Boot W, de Groot RJ. Attachment of Mouse Hepatitis Virus to O-Acetylated Sialic Acid Is Mediated by Hemagglutinin-Esterase and Not by the Spike Protein. *J Virol* [Internet]. 2010 Sep Cited [2021 september 27] ;84(17):8970–4. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00566-10>
 14. Matsuyama S, Taguchi F. Two-Step Conformational Changes in a Coronavirus Envelope Glycoprotein Mediated by Receptor Binding and Proteolysis. *J Virol* [Internet]. 2009 Nov Cited [2021 september 27] ;83(21):11133–41. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00959-09>
 15. Kin N, Mischczak F, Lin W, Gouilh M, Vabret A, Consortium E. Genomic Analysis of 15 Human Coronaviruses OC43 (HCoV-OC43s) Circulating in France from 2001 to 2013 Reveals a High Intra-Specific Diversity with New Recombinant Genotypes. *Viruses* [Internet]. 2015 May 7 Cited [2021 september 27] ;7(5):2358–77. Available from: <http://www.mdpi.com/1999-4915/7/5/2358>
 16. Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe Acute Respiratory Syndrome: Clinical Outcome and Prognostic Correlates. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2003 Sep Cited [2021 september 27] ;9(9):1064–9. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/9/03-0362_article.htm
 17. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2020 Mar Cited [2021 september 27] ;20(2):124–7. Available from: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmed.2019-coron>
 18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Apr Cited [2021 November 3];181(2):271-280.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420302294>
 19. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (<scp>ACE2</scp>), <scp>SARS-

- CoV</scp> -2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (<scp>COVID</scp> -19). *J Pathol* [Internet]. 2020 Jul 10 Cited [2021 November 3] ;251(3):228–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.5471>
20. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Jun 28 Cited [2021 November 3] ;20(6):363–74. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>
 21. Luis J, Rocha L, Waib LF, Carrilho CM, Margareth S, Lobo A. *Journal_Infection_Control*. 2020 Cited [2021 November 3] ;9(2).
 22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb Cited [2021 November 3] ;395(10223):507–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302117>
 23. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 Cited [2021 November 3] ;382(18):1708–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
 24. Amato MBP, Carvalho CRR, Ísola A, Vieira S, Rotman V, Moock M, et al. Mechanical ventilation in acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS). *J Bras Pneumol*. 2007 Cited [2021 November 3] ;33(suppl 2):119–27.
 25. Sanz F, Gimeno C, Lloret T, Tormo N, Briones M, Fernández E, et al. Relationship between the presence of hypoxemia and the inflammatory response measured by C-reactive protein in bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2011 Sep 1 Cited [2021 November 3] ;38(Suppl 55):p2492. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/38/Suppl_55/p2492.abstract
 26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb Cited [2021 November 3] ;395(10223):497–506. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620301835>
 27. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Nov 1 Cited [2021 November 3] ;180(11):1436. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2768602>
 28. Pontes L, Danski MTR, Piubello SMN, Pereira J de FG, Jantsch LB, Costa LB, et al. Perfil clínico e fatores associados ao óbito de pacientes COVID-19 nos primeiros meses da pandemia. *Esc Anna Nery* [Internet]. 2021 Cited [2021

- November 3] ;26. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452022000100204&tlng=pt
29. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* [Internet]. 2020 May Cited [2022 September 7 2022];80(5):e1–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320301195>
 30. Bastos GAN, Azambuja AZ de, Polanczyk CA, Gräf DD, Zorzo IW, Maccari JG, et al. Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with COVID-19 hospitalized in Southern Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2020 Cited [2022 September 7 2022];32(4). Available from: <http://rbti.org.br/artigo/detalhes/0103507X-32-4-2>
 31. Lima DLF, Dias AA, Rabelo RS, Cruz ID da, Costa SC, Nigri FMN, et al. COVID-19 no estado do Ceará, Brasil: comportamentos e crenças na chegada da pandemia. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2020 May Cited [2022 September 7 2022] ;25(5):1575–86. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020000501575&tlng=pt
 32. Gomes TF, Ribeiro De Castro Júnior A, Tabosa A, Aragão De Paiva I, Silvanei F, Gonçalves S, et al. RESUMO: Pacientes Hospitalizados Por Sars-Cov-2 Que Evoluíram Para Ventilação Mecânica Invasiva: Características Epidemiológicas E Clínicas Patients Hospitalized by Sars-Cov-2 Who Evolved to Invasive Mechanical Ventilation: Epidemiological and Clinical Fe. 2022 Cited [2022 September 7 2022] ;1–12.
 33. Risco F De, Assis C De, Tavares M, Avelino-silva TJ, Benard G, Akira F, et al. Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada. 2020 Cited [2022 September 7 2022] ;701–7.
 34. Batista A, Antunes B, Feveret G, Peres I, Marchesi J. Análise socioeconômica da taxa de letalidade da COVID-19 no Brasil. *Análise socioeconômica da taxa Letal da COVID-19 no Bras* [Internet]. 2020 Cited [2022 September 7 2022] ;1–12. Available from: <https://ponte.org/wp-content/uploads/2020/05/NT11-Análise-descritiva-dos-casos-de-COVID-19.pdf>
 35. Paste A, Camelier A, Silva N, Hubner S, Alcântara AP, Neves MCC, et al. ANÁLISE DE FATORES ASSOCIADOS A MORTALIDADE EM PACIENTES INTERNADOS COM A COVID 19 EM UM HOSPITAL PRIVADO EM SALVADOR-BAHIA. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2022 Jan Cited [2022 September 7 2022] ;26:102005. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867021004748>
 36. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Apr Cited [2022 September 7 2022] ;8(4):e21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020301168>

37. Scholz JR, Lopes MACQ, Saraiva JFK, Colombo FC. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação? *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020 Oct 13 Cited [2022 September 7 2022] ;115(4):708–11. Available from: <http://abccardiol.org/en/article/covid-19-renin-angiotensin-system-angiotensin-converting-enzyme-2-and-nicotine-what-is-the-interrelation/>
38. Rayman G, Lumb AN, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2021 Jan 21 Cited [2022 September 19 2022];38(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14378>
39. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction* [Internet]. 2021 Jun 17 Cited [2022 September 19 2022] ;116(6):1319–68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.15276>
40. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health* [Internet]. 2020 Jun 25 Cited [2022 September 19 2022] ;65(5):533–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00038-020-01390-7>
41. Pascoal DB, Carvalho ACS, Mata LELFS, Lopes TP, Lopes LP, Cruz CM. Síndrome Respiratória Aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao COVID19. *Brazilian J Heal Rev* [Internet]. 2020 Cited [2022 September 19 2022] ;3(2):2978–94. Available from: <http://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/8568/7369>
42. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 Aug Cited [2022 September 19 2022];81(2):e16–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320302346>
43. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 Jan 1 Cited [2022 September 19 2022] ;203(1):54–66. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202006-2405OC>
44. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 Apr Cited [2022 September 19 2022] ;9(4):407–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020305609>