



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

VANESSA CLÁUDIA SOUZA BORBA

**RETRATO COMPARATIVO DA EVOLUÇÃO CLÍNICO-TERAPEUTICA DA
COVID-19 GRAVE ENTRE A PRIMEIRA E A SEGUNDA ONDA NO NORDESTE
DO BRASIL**

RECIFE
2024

VANESSA CLÁUDIA SOUZA BORBA

**RETRATO COMPARATIVO DA EVOLUÇÃO CLÍNICO-TERAPEUTICA DA
COVID-19 GRAVE ENTRE A PRIMEIRA E A SEGUNDA ONDA NO NORDESTE
DO BRASIL**

Manuscrito para defesa da Dissertação no nível de Mestrado do programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Orientadora: Profa. Dra. Emmanuelle Tenorio Albuquerque Godoi Berenguer de Barros e Silva
Coorientadora: Prof. Dr. Simone Cristina Soares Brandão

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

B726r Borba, Vanessa Cláudia Souza.
Retrato comparativo da evolução clínico-terapêutica da Covid-19 grave entre a primeira e a segunda onda no Nordeste do Brasil / Vanessa Cláudia Souza Borba – 2024.
87 p.

Orientadora: Emmanuelle Tenorio Albuquerque Godoi Berenguer de Barros e Silva
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2024.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Síndrome respiratória aguda grave. 2. Ventilação mecânica. 3. Síndrome da Covid-19. 4. Desfechos em terapia intensiva. 5. Hormônios do córtex adrenal. Silva, Emmanuelle Tenorio Albuquerque Godoi Berenguer de Barros e (orientadora). II. Título.

617 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2024 - 157)

VANESSA CLÁUDIA SOUZA BORBA

**RETRATO COMPARATIVO DA EVOLUÇÃO CLÍNICO-TERAPEUTICA DA
COVID-19 GRAVE ENTRE A PRIMEIRA E A SEGUNDA ONDA NO NORDESTE
DO BRASIL**

Manuscrito para defesa da Dissertação no nível de Mestrado do programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Area de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Aprovado em: 26/02/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a. Emmanuelle Tenório A. Godoi Berenger De Barros e Silva (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof.^a Dr.^a. Maria Inês Remígio de Aguiar (Examinadora Interna) - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dr.^a. Michele Maria Gonçalves de Godoy (Examinador Externo) – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – HC/UFPE

[P]
[SEP]

RESUMO

Introdução: Na COVID-19 grave analisam-se estratégias de manejo e desfechos de forma comparativa das duas ondas em pacientes internados com quadro respiratório na UTI de hospital universitário do Nordeste do Brasil. **Métodos:** Estudo prospectivo e observacional. A primeira onda foi para os hospitalizados de abril de 2020 até fevereiro de 2021 e a segunda onda a partir de 1 de março de 2021 até agosto de 2021. **Resultados:** Dentre os 176 pacientes, 95 foram da primeira onda e 81 da segunda. A mortalidade geral foi de 35,8%, sendo 47,4% vs 22,2% ($p=0,001$). A mediana de idade da amostra geral foi de 55 anos [IQR: 46–58], sem diferença entre as ondas. O escore SOFA de 24 horas comparando as duas ondas foi de [IQR: 4 [3; 7,7] vs 3 [2; 5,5], ($p=0,001$) e o de 72 horas [IQR: 5 [3; 8] vs 3 [2; 7] ($p=0,001$). Na primeira onda, os pacientes tinham mais de duas comorbidades, embora com valor de p limítrofe ($p=0,051$), receberam mais ventilação mecânica invasiva (VMI), 68,4% vs 45,7%, ($p=0,002$) e hemodiálise, 49,5% vs 17,7% ($p=0,0000$), mas menos ventilação não invasiva (VNI), 8,4% vs 72,5% ($p=0,000$) e corticoide, 86,6% vs 96,6%, ($p=0,02$). Na primeira onda ninguém foi vacinado e na segunda, apenas 7 receberam vacina (8,6%). Na análise multivariada os fatores de risco independentes para morte foram SOFA de 72h ($p=0,000$, IC 1,3-2,1), dias na UTI ($p=0,001$, IC 1,06-1,2) e idade $p=0,006$ (1,01-1,10). Enquanto o número de dias de internamento hospitalar foi um fator de proteção ($p=0,000$, IC 0,822-0,93). **Conclusões:** Na segunda onda houve menor mortalidade e os pacientes tinham menos comorbidades. Houve menos disfunções orgânicas e menor necessidade de VMI e hemodiálise, sendo mais utilizada VNI e corticoterapia. Os fatores de risco independentes para mortalidade intra-hospitalar para COVID-19 grave foram idade, tempo de internamento em UTI e o SOFA de 72h.

Palavras-chave: síndrome respiratória aguda grave; ventilação mecânica; síndrome da COVID-19; desfechos em terapia intensiva; hormônios do córtex adrenal.

ABSTRACT

Background: Management strategies and outcomes in severe COVID-19 were comparatively analyzed between the first and second wave with patients hospitalized with respiratory conditions in the ICU of a university hospital in the Northeast of Brazil. **Methods:** Prospective and observational study where we analyzed the clinical profile, outcomes and treatment. Patients hospitalized from April 2020 to February 2021 were included in the first wave sample; while the second wave included patients from March to August 2021. **Results:** Among 176 patients, 95 were from the first and 81 from the second wave. Mortality was 35.8%, being 47.4% vs. 22.2% ($p=0.001$), respectively. Median age was 55 years [IQR:46–58], with no difference between waves. The SOFA score was higher in the first wave, median of 4 [IQR: 3;7.7] vs. 3 [IQR: 2;5.5], and 5 [IQR: 3;8] vs. 3 [IQR: 2;7], at 24 and 72 hours, respectively ($p=0.001$). Patients in the first wave had more than two comorbidities ($p=0.051$), received more invasive mechanical ventilation (IMV), 68.4% vs. 45.7% ($p=0.002$) and hemodialysis, 49.5% vs. 17.7% ($p=0.000$), but less non-invasive ventilation (NIV), 8.4% vs. 72.5% ($p=0.000$), and corticosteroids, 86.6% vs. 96.6% ($p=0.02$). No one was vaccinated in the first wave, while only 7 patients had received a full vaccine in the second wave. In the multivariate analysis, the independent risk factors for death were 72-hour SOFA ($p=0.000$, CI 1.3-2.1), days in the ICU ($p=0.001$, CI 1.06-1.2) and age $p=0.006$ (1.01-1.10). While the number of days of hospitalization was a protective factor ($p=0.000$, CI 0.822-0.93). **Conclusions:** There was lower mortality and patients had fewer comorbidities in the second wave. There were fewer organ dysfunctions and less need for IMV and hemodialysis, with greater use of NIV and corticosteroids. The independent risk factors for in-hospital mortality for severe COVID-19 were age, length of ICU stay, and 72-hour SOFA.

Keywords: acute respiratory distress syndrome; mechanical ventilation; COVID-19 syndrome; critical care outcome; adrenal cortex hormones.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Critérios de Berlim para diagnóstico de SRAG	18
Fluxograma 1 – Seleção da amostra	22
Figura 2 – Análise comparativa do escore SOFA de 24 horas e de 72 horas entre a 1 ^a e 2 ^a ondas de COVID-19 em um hospital público universitário no Nordeste brasileiro	26
Figura 3 – Análise comparativa de uso de ventilação mecânica, hemodiálise, corticoide e ventilação não invasiva entre a 1 ^a e 2 ^a ondas de COVID-19 em um hospital público universitário no Nordeste brasileiro.	27
Figura 4 – Taxa de alta hospitalar e de mortalidade entre as 1 ^a e 2 ^a ondas da COVID-19 em pacientes hospitalizados em unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no nordeste do Brasil.	30

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Caracterização das comorbidades clínicas dos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil, nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia. 25
- Tabela 2** – Caracterização quanto ao uso de medicações nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil, nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia. 29
- Tabela 3** – Análise univariada das características gerais quanto ao desfecho mortalidade nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia. 30
- Tabela 4** – Análise univariada das comorbidades quanto ao desfecho mortalidade nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia. 32
- Tabela 5** – Análise univariada do suporte respiratório em relação ao desfecho mortalidade nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia. 33
- Tabela 6** – Análise univariada do suporte renal, hemodinâmico e medicamentoso em relação ao desfecho mortalidade nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia. 34
- Tabela 7** – Modelo de regressão multivariada em relação ao desfecho mortalidade em pacientes com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia. 35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19 Doença do novo coronavírus 2019

ECA2 Enzima conversora de angiotensina 2

HAS Hipertensão arterial sistêmica

RT-PCR Transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase

SARS-CoV-2 Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave

SAPS3 Simplified Acute Physiology Score III

SOFA Sequential Organ Failure Assessment

SRAG Síndrome Respiratória Aguda Grave

TRS Terapia Renal Substitutiva

UTI Unidade de terapia intensiva

VM Ventilação Mecânica

VNI Ventilação Não Invasiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	10
1.2	OBJETIVOS	12
1.2.1	<i>Objetivo geral</i>	12
1.2.2	<i>Objetivos específicos</i>	12
2	LITERATURA	13
2.1	SARS-COV-2: MUTABILIDADE E SAZONALIDADE	13
2.2	SARS-COV 2: FATORES DE RISCO E PROGNÓSTICO	14
2.3	SARS-COV-2: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA SRAG	16
2.4	SARS-COV-2: SUPORTE RESPIRATÓRIO, VENTILAÇÃO MECÂNICA E POSIÇÃO PRONA	18
2.5	SARS-COV-2: TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	21
3	MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1	LOCAL DO ESTUDO	22
3.2	AMOSTRA	22
3.3	DESENHO DO ESTUDO	23
3.4	COLETA DE DADOS	23
3.5	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	23
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
4	RESULTADOS	25
5	DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	50
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	54
	ANEXO A – ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO NA CCS (CRITICAL CARE SCIENCE)	58
	ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO NA CCS	82
	ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	83

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*) é uma doença causada pelo *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), que tem uma apresentação clínica bem variável desde quadros leves de infecção de vias aéreas superiores a quadros graves de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ⁽¹⁾.

Fisiopatologicamente, o coronavírus se liga à enzima conversora da angiotensina-2 (ECA-2) e penetra no citoplasma das células do hospedeiro através da glicoproteína *Spike* (forma a *coroa* em torno do vírus) ⁽²⁾. Essas enzimas estão localizadas preferencialmente no endotélio, epitélio alveolar pulmonar, células do miocárdio, glomérulo renal, intestino e outros ⁽³⁾⁽⁴⁾.

A doença determinou elevação das taxas de síndrome respiratória aguda, hospitalização e morte em todo o mundo ⁽⁵⁾. A primeira infecção por SARS-CoV-2 no Brasil foi notificada em 25 de fevereiro de 2020. O Brasil foi o terceiro país mais afetado do mundo, com mais de 36 milhões de casos e quase 700 mil mortes ⁽⁶⁾. Pernambuco é o sétimo estado mais populoso do Brasil e o décimo estado do Brasil mais afetado pela doença e já teve a taxa de letalidade pela COVID-19 em abril de 2020 de 9,5%, o dobro da letalidade que se tinha no país na época ⁽⁷⁾.

Após o diagnóstico em larga escala do SARS-CoV-2 realizado em vários países, observou-se um quadro complexo de ondas de infecção devido ao relaxamento de intervenções não farmacêuticas (isolamento e uso de máscaras) associadas ao baixo nível de imunidade adquirida. ^(8,9).

O sequenciamento do genoma viral no Brasil foi bem incipiente no início da pandemia, a identificação das linhagens é fundamental para entender a mutabilidade do vírus e seu comportamento geofilogenético. Esse sequenciamento foi aumentando a partir de março de 2021, que marca o início da segunda onda ⁽⁸⁾. No final do ano de 2020, surgiu uma variante de preocupação (VOC) em todo o país chamada de VOC Gama, que surgiu inicialmente no estado do Amazonas, no norte do Brasil ⁽¹⁰⁾. Essa variante demonstrou maior transmissibilidade e maior mortalidade em relação à gama ⁽¹¹⁾. A principal hipótese aventada é de relaxamento das medidas não farmacológicas populacional e a presença de uma variante com maior afinidade pelo receptor ECA-2 e maior resistência aos anticorpos neutralizantes ⁽¹⁰⁾.

Diversos estudos foram feitos procurando levar a uma melhor compreensão sobre a patogênese pulmonar da COVID-19, porém vários mecanismos associados à resposta imune e

inflamatória ainda precisam ser elucidados. Além disso, o próprio vírus evolui com mutações e sazonalidade. As vacinas e algumas medicações parecem modificar o curso da doença.

A COVID-19 foi uma doença que se alastrou de forma rápida pelo mundo e demandou bastante do sistema de saúde de cada localidade. Já se sabe que devido à falta de equidade no acesso aos leitos, às grandes diferenças entre as políticas de saúde públicas e privadas, às políticas de triagem heterogêneas, à deficiência de recursos humanos e à falta de aderência as boas práticas no tratamento do paciente criticamente enfermo, há um aumento na mortalidade na sepsis e na SRAG nos países em desenvolvimento ^(12,13).

Alguns escores são bem validados na literatura para avaliação de disfunções orgânica e mortalidade, utilizando parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes criticamente enfermos, como o Simplified Acute Physiology Score III (SAPS3) e o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. Eles já foram validados tanto em pacientes clínicos e cirúrgicos. Esses escores também foram usados na avaliação dos pacientes criticamente acometidos pelo COVID-19 durante à pandemia ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

É necessário entender o comportamento da COVID-19 grave frente às terapêuticas instituídas, que foram mudando ao longo do tempo à medida que se foi conhecendo melhor o comportamento do vírus e foram aparecendo medidas capazes de modificar a história natural da doença. Além disso, a identificação de fatores preditores de gravidade podem ser úteis no manejo clínico da COVID-19.

Em um estudo na Arábia Saudita foi observado redução de sintomas e mortalidade na segunda onda, enquanto na Índia houve maior mortalidade na segunda onda ^(20,21). No Brasil, existem vários estudos retrospectivos que traçam o perfil epidemiológico, clínico e os desfechos na primeira onda, entretanto não há nenhum estudo prospectivo que analise de forma comparativa as ondas levando em consideração intervenções terapêuticas e seu impacto na evolução da doença no Brasil ⁽²²⁻²⁴⁾. O objetivo desse trabalho foi analisar as mudanças nos fatores epidemiológicos, prognósticos, no manejo clínico e o impacto evolutivo dessas variáveis nos desfechos intra-hospitalares comparando as duas primeiras ondas em um centro universitário do Nordeste do Brasil.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Geral

- Estabelecer o perfil clínico, as intervenções terapêuticas e de suporte de órgãos nas primeiras duas ondas da COVID-19 grave na Unidade de Terapia Intensiva Adulto da EBSEH/HC-UFPE.

1.2.2 Específicos

- Avaliar os fatores de riscos independente de morte na COVID-19 grave e analisá-los de forma comparativa entre as ondas.
- Comparar presença de comorbidade, idade, sexo, Índice de Massa Corpórea (IMC), tempo de internamento em UTI e hospitalar, necessidade de oxigenioterapia, uso de ventilação não invasiva (VNI), necessidade de ventilação mecânica (VM), tempo de VM, realização de traqueostomia (TQT), necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), uso de drogas vasoativas (DVA), realização da manobra de recrutamento alveolar (MRA), realização da manobra de prona, uso de bloqueador neuromuscular (BNM), de corticoide, de heparina, de ivermectina, de oseltamivir e status vacinal entre as duas ondas da COVID-19 grave.
- Avaliar os sinais vitais admissionais como frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial média (PAM) entre as duas primeiras ondas da COVID-19 grave.
- Avaliar comparativamente entre as duas ondas a associação de disfunções orgânicas nos pacientes com COVID-19 grave através do cálculo de escores de gravidade como o Simplified Acute Physiology Score III (SAPS3) e o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) de 24h e 72h.

2 REVISAO DA LITERATURA

2.1 SARS-COV 2: MUTABILIDADE E SAZONALIDADE

Os coronavírus são um grupo de vírus envelopados com material genético composto por uma fita simples de RNA, de sentido positivo. Isso significa que podem usar seu próprio RNA como molde na célula infectada pelo vírus, produzindo proteínas necessárias para expressão do conteúdo genético viral e para a sua propagação⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2, betacoronavírus pertencente à família *Coronaviridae*, assim chamada devido ao aspecto em formato de coroa que esse grupo apresenta. É o sétimo vírus da família conhecidamente capaz de infectar seres humanos⁽²⁸⁾. Outros dois vírus humanos também responsáveis por síndromes respiratórias e que resultaram em duas epidemias com alta taxa de mortalidade: o SARS-CoV-1 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), agente responsável pelo surto de Síndrome Respiratória Aguda Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) em 2002, e o MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) identificado como causa da Síndrome Respiratória do Oriente Médio em 2012^{(25,26) (5) (29,30)}.

A epidemia de SARS-CoV-2 no Brasil foi dominada por duas linhagens designadas como B.1.1.28 e B.1.1.33 que provavelmente surgiram no país em fevereiro de 2020. De acordo com Candido et al. 2020, a linhagem B.1.1.28 circulou predominantemente no estado de São Paulo e sua origem foi datada de 28 de fevereiro (21 de fevereiro a 4 de março), enquanto a linhagem B.1.1.33 circulou em diferentes estados brasileiros e sua origem foi rastreada até 22 de fevereiro (17 a 24 de fevereiro de 2020)⁽⁸⁾. Através de análises filogeográficas, essas linhagens predominaram no Brasil de março de 2020 até dezembro de 2020⁽³¹⁾.

As linhagens de preocupação (VOC) se destacam por apresentarem mutações que conferem uma maior aptidão viral e consequente aumento na disseminação em um curto espaço de tempo⁽³²⁾. A partir da análise dos 1.898 genomas em Pernambuco, identificaram-se a circulação de 3 variantes de preocupação, a B.1.1.7 (alfa), a B.1.617.2 (Delta) e P.1 (gama) com predominância entre fevereiro a agosto de 2021, posteriormente sendo substituída pela sublinhagem Delta AY.99.2, cuja frequência apresentou-se maior entre de setembro de 2021 a Janeiro de 2022⁽³³⁾.

A linhagem de preocupação P.1 do SARS-CoV-2 é descendente da linhagem B.1.1.28 e foi detectada pela primeira vez em dezembro de 2020 em Manaus, estado do Amazonas, Brasil⁽³⁴⁾. Essa variante apresenta mutações importantes no domínio de ligação ao receptor como a K417T, E484K, e N501Y associadas a uma maior afinidade com o receptor ECA-2 e escape

imunológico. Em Pernambuco, a P.1 foi detectada pela primeira vez em fevereiro de 2021 e durante o predomínio dessa variante observamos o maior pico no número de casos em Pernambuco no período estudado, além do aumento no número de mortes e casos mais graves ⁽³³⁾.

A segunda linhagem mais prevalente em Pernambuco foi a AY.99.2, uma sub-linhagem da VOC Delta, a qual teve seu primeiro caso detectado na Índia em outubro de 2020 ⁽³³⁾. A variante Delta surgiu e substituiu a Gama em diversas regiões do Brasil e seu comportamento foi diferente nos estados, observou-se no Rio Grande do Sul o aumento da sua frequência que não foi associado ao aumento no número de casos ⁽³⁵⁾. A primeira amostra classificada como sublinhagem Delta em Pernambuco foi em junho de 2021, apresentando maior incidência entre setembro de 2021 a janeiro de 2022 e durante esse período foi evidenciado uma redução no número de casos no estado ⁽³³⁾.

Devido à dificuldade de coleta de material e genotipagem precoce em muitos estados do Brasil, não foi possível traçar o perfil e o comportamento do vírus de forma singular para cada região da federação.

2.2 SARS-COV-2: FATORES DE RISCO E PROGNÓSTICO

O período de incubação da COVID-19 é estimado em menos de 14 dias, com a maior parte dos casos se manifestando em torno de 4-5 dias após exposição ⁽³⁶⁻³⁹⁾. Estima-se que cerca de 80% dos casos de COVID-19 apresentam sintomas leves a moderados, 14-15% exibem quadros graves e 5% evoluem com estado crítico ^(36,40-42).

Existem vários trabalhos desenvolvidos na primeira onda da pandemia traçando os principais fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar. Um deles evidenciou como preditores de morte intra-hospitalares em três países (Suíça, França e Bélgica) na primeira onda da pandemia idade avançada, imunossupressão, diabetes, disfunção renal, componente cardiovascular do SOFA, relação Pao₂/Fio₂ baixa e tempo curto entre início dos sintomas e admissão na UTI ⁽⁴³⁾.

Em um trabalho em Wuhan, na China, primeiro epicentro da pandemia, a idade avançada foi fator de risco para SRAG e para mortalidade ⁽¹³⁾. Em um estudo em Nova York com 1150 pacientes na análise multivariada a idade avançada, ser portador de doença cardíaca crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis elevados de Interleucina 6 e valores elevados do D-dímero foram fatores independentes de mortalidade intra-hospitalar ⁽⁴⁶⁾.

Em uma metanálise recente com 25 estudos, incluindo 4881 pacientes com COVID grave e não grave, as comorbidades prevalentes foram hipertensão (33% vs 22% em COVID

grave versus não grave) e diabetes (prevalência de 14% vs 9% em COVID grave versus não grave). A prevalência de SRAG, disfunção renal e choque foram mais prevalentes em COVID grave e a mortalidade do COVID grave foi em torno de 30% ⁽⁴⁷⁾.

Outros investigadores incluem a idade avançada, sexo masculino, presença de comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca, doença hepática, renal, malignidade, imunossupressão são fatores de risco para progressão da COVID-19 para formas graves ⁽⁴⁸⁾.

No Brasil, em uma análise comparativa de dados de UTIs públicas, a comorbidade mais prevalente foi a doença cardiovascular, entretanto a mortalidade foi maior nos pacientes com doença renal crônica, variando de 58% a 62% na primeira e segunda ondas ⁽⁴⁹⁾.

Alguns escores são bem validados na literatura para avaliação de disfunções orgânica e mortalidade intra-hospitalar, utilizando parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes criticamente enfermos, como o Simplified Acute Physiology Score III (SAPS3) e o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. Eles já foram validados tanto em pacientes críticos clínicos e cirúrgicos. O SOFA score é utilizado nos hospitais como marcador diagnóstico e prognóstico intra-hospitalar em pacientes sépticos, seu valor maior que 2 na admissão ou um aumento desse score nos primeiros três dias de internamento na UTI são correlacionados com aumento na taxa de mortalidade intra-hospitalar e no tempo de internamento na UTI ⁽⁵⁰⁾.

Dentro do contexto prognóstico à longo prazo, alguns grupos que estudaram qualidade de vida, funcionalidade e mortalidade à longo prazo após SRAG observaram diversas sequelas físicas, cognitivas e emocionais que se enquadram na Síndrome Pós Unidade de Terapia Intensiva ou PICS (*Post-intensive care syndrome*) ⁽⁵¹⁾. Algumas dessas sequelas são a neuromiopia (fraqueza muscular adquirida na UTI), a disfunção cognitiva, a maior incidência de lesões por pressão, a injúria bucal, a traumas relacionados aos procedimentos (estenose traqueal, disfunção das cordas vocais, incontinência retal e trauma uretral), a dor persistente, a inflamação, a contraturas, as endocrinopatias, a disfagia, a deficiência nutricional, a disfunção renal levando à dependência de diálise, prolongando o tempo de internamento por necessidade de reabilitação ⁽⁵²⁾.

Idade é peça fundamental na perda da reserve orgânica e determinante central na mortalidade e incapacidade na fase pós UTI. Quando a idade é combinada com a necessidade de ventilação mecânica a taxa de mortalidade à longo prazo aumentam expressivamente. Numa coorte com paciente criticamente enfermos com mais de 60 anos, a mortalidade em 1 anos foi de 45% e a depressão e a dificuldade de realizar atividades de vida diária reduziu bastante a qualidade de vida desses pacientes ⁽⁵³⁾.

2.3 SARS-COV-2: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE SRAG

O SARS-CoV-2 é transmitido por meio de secreções e gotículas respiratórias, contato com superfícies contaminadas e fômites⁽⁵⁴⁾. O principal modo de transmissão é de pessoa a pessoa, via contato próximo, acreditando-se ocorrer através de gotículas respiratórias liberadas durante tosse, espirro ou durante conversação. As gotículas infectadas podem se espalhar por até cerca de 2 m, depositar em superfícies e permanecer nelas por um período de tempo⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. O provável mecanismo de entrada do vírus na célula humana é através da ligação entre a proteína da espícula ou proteína *spike* (proteína S) viral e os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) do hospedeiro, sendo também necessária a protease TMPRSS2 (*transmembrane protease serine 2*) para infectar as células^(54,57-59). A ECA2 está amplamente distribuída pelo organismo e presente em vários tecidos, notadamente no pulmão, aparelho gastrointestinal, rins, pâncreas, sistema nervoso, coração e endotélio vascular^(4,36,54,57,60).

A proteína S do SARS-CoV-2 possui uma grande afinidade pelos receptores da ECA2⁽⁶¹⁾. A utilização dos receptores da ECA2 como mecanismo de entrada para o vírus resulta em uma menor disponibilidade desses receptores celulares e consequente redução da expressão da ECA2, fenômeno chamado de *downregulation* ou hiporregulação da enzima, contribuindo para uma maior susceptibilidade do hospedeiro a danos teciduais sistêmicos e para a patogênese da SRAG, uma vez que esse evento estimula o aumento de complexos Ang II/AT1R e reduz a produção de angiotensinas 1-7⁽⁴⁰⁾.

A ECA2 também limita a expressão de várias citocinas pró-inflamatórias *in vitro*, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), moléculas que participam do recrutamento de células fagocitárias^(61,62). Dessa maneira, acredita-se que na COVID-19 pode haver uma elevação do número de macrófagos e uma maior expressão das citocinas pró-inflamatórias, uma vez que o vírus SARS-CoV-2 tende a reduzir a disponibilidade de ECA2 no organismo⁽⁶¹⁾.

O espectro de apresentações clínicas é variável, desde pacientes assintomáticos a pacientes graves. A forma leve (fase I) geralmente se caracteriza pela presença de sintomas gripais: febre, cefaléia, coriza, tosse e fadiga. Outras manifestações são diarreia, anosmia, ageusia, mialgia e odinofagia. Sinais de pneumonia leve podem ser vistos nos exames de imagem do tórax. Acredita-se que a fase I corresponda a uma resposta inflamatória adequada^(36,39,40). Já a forma grave, também chamada de fase II ou fase hiperinflamatória, é decorrente de uma provável resposta imune exacerbada, caracterizada por dispneia, taquipneia, queda na saturação de oxigênio e hipóxia, podendo ser encontrado infiltrado pulmonar na tomografia

computadorizada de tórax ou no estudo radiográfico, com acometimento inflamatório pulmonar superior a 50%. Os casos críticos (fase III) também são decorrentes da exacerbação da resposta imune, sendo caracterizados por um estado de hipercitocinemia pró-inflamatória chamado de "tempestade de citocinas"; pacientes na fase III podem apresentar sinais de falência respiratória, choque circulatório e disfunção de múltiplos órgãos ^(36,40,42,63).

Na COVID-19 grave, ocorre disfunção das células NK e redução na produção de IFN1, que é o principal indutor da resposta antiviral ^(54,61). Também há recrutamento excessivo e ativação descontrolada de células pró-inflamatórias (neutrófilos e monócitos-macrófagos). Esse conjunto de eventos proporciona uma maior replicação viral e uma hipersensibilidade do sistema imune específico, levando à liberação descontrolada de citocinas com subsequente dano tecidual, podendo evoluir com disfunção de múltiplos órgãos e morte ^(28,41). McGonagle *et. al.* sugerem que esse estado de hipercitonemia pró-inflamatória (intitulado "tempestade de citocinas") seja provocado pela alta viremia de SARS-CoV-2, decorrente de uma resposta imune fraca no início da doença ⁽⁴¹⁾.

Em relação ao acometimento pulmonar, existem duas barreiras que compõem a membrana alvéolo-capilar: o epitélio alveolar e o endotélio vascular. À medida que a inflamação se instala, o prejuízo na troca gasosa se acentua, pois um maior número de alvéolos é comprometido, havendo aumento da permeabilidade endotelial. Isso leva à passagem maciça de proteínas e líquido para o espaço intra-alveolar, diluindo a surfactante e espessando o interstício, comprometendo a troca gasosa alveolar. Além disso, os macrófagos que participam da inflamação local se ativam, produzindo mediadores inflamatórios que irão atrair polimorfonucleares por quimiotaxia. Dado o grande aumento da permeabilidade endotelial, as células inflamatórias, acompanhadas de hemácias, invadirão a intimidade alveolar ⁽⁶⁴⁾. Além disso, associam-se microtromboses que ocorrem no choque séptico por todo o organismo, não sendo o pulmão uma exceção ⁽⁶⁵⁾. Elas acentuam o desequilíbrio da relação ventilação/perfusão, piorando também a troca gasosa.

Fisiologicamente, a preservação da arquitetura alveolar mantém baixa a permeabilidade vascular e epitelial e, em conjunto com as bombas de sódio, limitam o influxo positivo de água, íons, proteínas e células para a luz alveolar. A lesão dessas células representa disfunção dessa barreira, permitindo a passagem excessiva de líquidos para o intra-alveolar, com perda da capacidade de clearance desse excesso. A lesão dos pneumócitos tipo II também diminui a produção de surfactante, que já se encontra diluída pelo excesso de líquido no espaço alveolar, facilitando o colapso das vias aéreas mais distais ⁽⁶⁶⁾.

O quadro clínico da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é definido por um quadro agudo de duração menor que 7 dias, com dispneia, frequência respiratória aumentada, dessaturação (queda de saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em ar ambiente), sem sinais de insuficiência cardíaca ou hipervolemia. Radiograficamente observa-se infiltrado alveolar difuso não explicado por edema pulmonar de origem cardiogênica e na avaliação gasométrica demonstra queda na relação Pao₂/Fio₂ (pressão parcial de oxigênio no sangue/Fração inspirada de oxigênio ofertado). Pode-se fechar o diagnóstico e estabelecer a gravidade aplicando-se a tabela da classificação de Berlin de 2012 (**figura 1**)⁽⁶⁷⁾. Essa classificação foi discutida em uma reunião de superespecialistas em ventilação mecânica dos Estados Unidos e Europa a fim de revisar a definição de 1994⁽⁶⁴⁾. Houve melhora da especificidade com a nova definição e se tornou mais aplicável mesmo por não intensivistas para o estabelecimento precoce da Síndrome.

Figura 1 – Critérios de Berlin para diagnóstico de SRAG

Critério	SARA		
	LEVE	MODERADA	GRAVE
Tempo de início	Aparecimento súbito dentro de 1 semana de agressão conhecida ou aparecimento de novos / piora de sintomas respiratórios		
Hipoxemia (PaO ₂ /FIO ₂)	201-300 com PEEP/CPAP ≥ 5	≤ 200 com PEEP/CPAP ≥ 5	≤ 100 com PEEP/CPAP ≥ 5
Origem do Edema	Insuficiência Respiratória não claramente explicada por Insuficiência Cardíaca ou sobrecarga volêmica		
Anormalidades Radiológicas	Opacidades bilaterais*	Opacidades bilaterais*	Opacidades envolvendo pelo menos 3 quadrantes*

Fonte: RANIERI et al (2012)

2.4 SARS-COV-2: SUPORTE RESPIRATÓRIO, VENTILAÇÃO MECÂNICA E POSIÇÃO PRONA.

A fase aguda da SRAG caracteriza-se por instalação súbita da insuficiência respiratória refratária à administração de suplementação de Oxigênio (O₂) através de cateter de oxigênio, máscara não reinalante (MNR) e/ou ventilação não invasiva (VNI)⁽⁶⁸⁾. Importante ressaltar que

o valor da relação PaO₂ /FIO₂ nas horas iniciais não é um bom indicador prognóstico ⁽⁶⁹⁾. Por outro lado, sua variação ao longo da evolução, sobretudo uma piora após a primeira semana de tratamento adequado indica pior prognóstico ⁽⁷⁰⁾.

Pelo risco da disseminação de aerossol do SARS-CoV-2 durante a primeira onda a VNI quase não foi utilizada. Seu uso foi aumentando ao longo do ano de 2020. A VNI é amplamente utilizada como recurso para evitar intubação e ventilação mecânica invasiva em pacientes com Insuficiência Respiratória Aguda (IRpA) hipoxêmica ou hipercápnica. Ela foi sendo utilizada em alguns casos, definidas pela equipe multiprofissional, com duração de 30 minutos, nos pacientes com IRpA hipoxêmica pela COVID-19. O teste terapêutico com a VNI estava indicado quando houvesse taquipneia (frequência respiratória acima de 24 incursões por minuto) e/ou saturação periférica de oxigênio abaixo de 94%, na ausência de contraindicações ao uso da terapia.

Quando paciente evolui com necessidade de ventilação mecânica, um conceito fundamental para entendimento da terapêutica é o de VILI: *Ventilator Induced Lung Injury* (Lesão Pulmonar induzida pelo Ventilador). Com base em modelos experimentais em animais já está bem caracterizada a VILI, que pode ser definida como uma lesão do parênquima pulmonar decorrente do estiramento excessivo e cíclico produzido pela ventilação mecânica com pressão positiva ⁽⁷¹⁾. Em linhas gerais, quanto maior o estiramento e a pressão transpulmonar a cada ciclo respiratório maior a lesão. Em alguns estudos, a Pressão Positiva ao Final da Expiração (PEEP) apresenta um papel protetor na VILI, possivelmente por estabilizar as unidades alveolares evitando os fenômenos de colapso-reabertura cíclicos ⁽⁷²⁾. A evolução tecnológica nos permite atualmente monitorizar de forma detalhada a mecânica pulmonar à beira-do-leito, visando-se aplicar estratégias que evitem agravar a lesão pulmonar já instalada, com insultos decorrentes da ventilação positiva propriamente dita.

Atualmente recomenda-se a VM com a utilização de baixos volumes correntes (VC), ao redor de 4-6 ml/kg/peso ideal (previsto) (Predicted Body Weight – PBW) visando a limitação da pressão de platô (Pplatô) em no máximo 30 cm H₂O a fim de reduzir a VILI e reduzir a mortalidade na SRAG moderada à grave ⁽⁶⁸⁾. Recomenda-se que nos casos selecionados de SRAG moderada ou grave, a qual muitas vezes PEEPs de valor maior que 15 cmH₂O serão necessários, será aceito usar Pplatô acima de 30 cm H₂O, mas no máximo 40 cmH₂O, desde que a pressão de distensão ou do inglês, Drive Pressure (DP), que é calculada pela Pplatô – PEEP extrínseca, não ultrapasse 15 cm H₂O. Reconhecer o diagnóstico de SARA e iniciar aplicação de estratégia ventilatória com VC baixo deve ser meta a ser implementada precocemente ⁽⁷³⁾.

O quanto de PEEP deve-se aplicar e qual a melhor forma de se determinar o valor ideal para cada paciente nas diferentes fases da Síndrome ainda não está bem estabelecido pela literatura. A Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA) tem sido estudada como terapêutica adicional em pacientes com SRAG. A atual evidência é que os pacientes com SRAG mais grave têm melhor benefício com PEEPs de valor mais elevado. Parece que esses pacientes também têm maior potencial de recrutabilidade alveolar. O estudo de Gattinoni *et al.* avaliou 68 pacientes com SRAG que foram submetidos a PEEPs de 5 a 45 cm H₂O e identificou que um grupo de pacientes possui alto potencial de recrutabilidade e outro grupo, baixo potencial ⁽⁷²⁾. O primeiro mostrou-se ser o grupo com pacientes com pulmões estimados como mais pesados, que apresentou maiores taxas de hipoxemia e maior mortalidade. Esse tipo de paciente se beneficiou mais de MRA. Já o segundo grupo, de baixo potencial de recrutabilidade, mostrou-se associado com menor peso pulmonar, menor taxa de hipóxia e menor mortalidade. Esse tipo de paciente apresentou hiperdistensão mais significativa do que o grupo mais grave, quando submetido a PEEP de 45 cm H₂O. Para este grupo, foi prejudicial ser submetido a MRA ⁽⁷²⁾. No presente estudo foi feita a MRA da seguinte forma: titulou-se a PEEP para menor *driving pressure* (DP) pelo método decremental (PEEP máxima atingida durante a manobra foi 24).

Amato *et al* demonstrou, usando estudos de volume corrente alto versus baixo e PEEP alta versus baixa, que o uso da DP (drive pressure) inapropriada (acima de 15 cm H₂O) esteve associado com maior mortalidade. Ainda foi muito importante entender que usar PEEP mais alta, mas sem melhora na DP esteve associado a pior mortalidade ⁽⁷⁴⁾.

A posição prona tem sido utilizada nos últimos anos como terapia adjuvante em pacientes com SRAG. É um procedimento relativamente simples, seguro e de baixo custo, para ser feito em equipes treinadas e seu uso precoce no paciente com SRAG grave deve ser considerado pois foi comprovado seu benefício em diminuir a mortalidade nos pacientes com SRAG moderada e grave ⁽⁷⁵⁾. Esse estudo realizado por Guerin *et al.* randomizou mais de 400 pacientes com SRAG (Pao₂/Fio₂<150) para prona ou não ventilados com estratégia protetora com mortalidade menor no grupo prona, de forma muito significativa ⁽⁷⁵⁾. Vale ressaltar que ambos os grupos tiveram Pplatô menor que 30 cm H₂O e volume corrente adequados, mas PEEP média variando de 9-11 cmH₂O, em média. No presente estudo, a manobra de prona estava indicada nos casos de hipoxemia refratária (relação Pao₂/Fio₂<150) após ineficácia da homogeneização pulmonar e re-titulação de PEEP na posição supina.

2.5 SARS-COV-2: TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Não havia nenhum tratamento medicamentoso antiviral específico para COVID-19 grave que tenha demonstrado êxito no que tange à mortalidade intra-hospitalar até meados de 2021.

O uso do corticoide na COVID-19 grave foi bem estabelecido a partir da publicação do estudo do grupo Recovery em julho 2020 que identificou menor mortalidade em 28 dias e menor necessidade de VMI para pacientes hospitalizados em uso de oxigenioterapia que receberam 6mg de dexametasona por 10 dias ([RR] 0.83, 95% CI 0.75–0.93) (76).

Dois trabalhos randomizados comparando as doses de heparina de forma profilática versus a dose terapêutica sugeriram que não havia benefício do seu uso no paciente crítico de forma rotineira ⁽⁷⁷⁾. Um trabalho randomizado comparando a dose intermediária versus a dose profilática nesse mesmo perfil de pacientes também não mostrou benefício da dose intermediária ⁽⁷⁸⁾.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 LOCAL DE ESTUDO

Unidade de Terapia Intensiva Adulto da HC-UFPE/EBSERH.

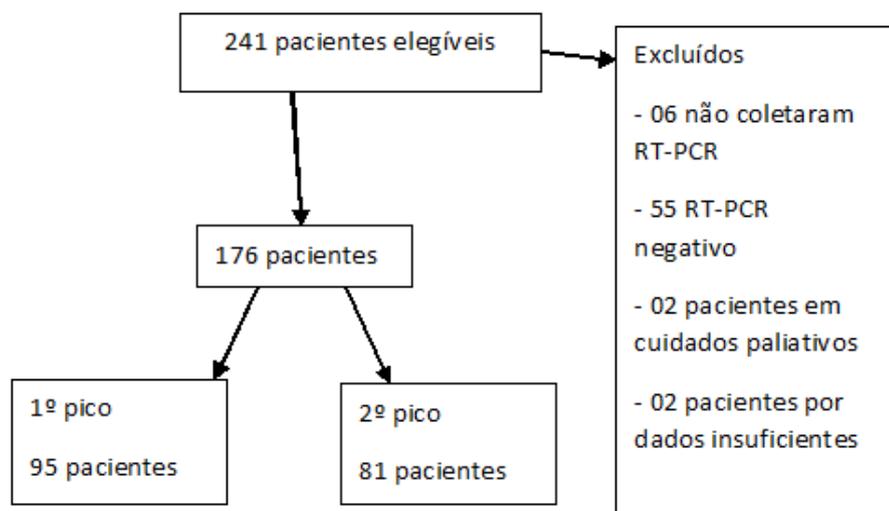
3.2 AMOSTRA

Foram recrutados 241 pacientes consecutivos com idade superior a 18 anos, admitidos na UTI do HC-UFPE, com quadro respiratório e com teste de COVID-19 positivo pelo *real-time reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) através de swab nasal.

Foram incluídos na amostra da primeira onda os pacientes hospitalizados de 18 de abril de 2020 até 28 de fevereiro de 2021; e a segunda onda, de 1 de março a 6 de agosto de 2021, conforme ascensão e descenso dos casos em Pernambuco catalogados nos boletins epidemiológicos fornecidos pelo Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde de Pernambuco ⁽⁷⁾.

De um total de 241 pacientes, foram excluídos 65 pacientes, sendo 55 por RT-PCR negativo para COVID-19, seis por falta de coleta de RT-PCR, dois pacientes com doença terminal avançada em cuidados paliativos e dois pacientes por dados insuficientes em prontuário (**fluxograma 1**).

Fluxograma 1 – Seleção da amostra



Fonte: Borba V.C.S (2022)

3.3 DESENHO DO ESTUDO

É um estudo prospectivo, analítico e observacional.

3.4 COLETA DE DADOS

Foram coletados dados demográficos (idade em anos e sexo, feminino e masculino), tempo de internamento na UTI e de internamento hospitalar em dias, sinais vitais admissionais [frequência cardíaca (FC em batimentos por minutos – bpm), frequência respiratória (FR em incursões por minuto - ipm), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial média (PAM) em mmHg], tipos e número de comorbidades, índice de massa corpórea (IMC em Kg/m²), situação vacinal para COVID-19, intervenções intra-hospitalares (uso e forma de oferta de oxigênio, uso de ventilação não invasiva (VNI), uso e número de dias de ventilação mecânica invasiva (VM), realização de traqueostomia, uso de drogas vasoativas, necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), realização de manobra de prona (sim ou não) e de manobra de recrutamento alveolar (sim ou não), uso de corticoide (tipo e dose cumulativa em miligramas equivalentes de dexametasona), uso de heparina (tipo e posologia utilizada durante os primeiros sete dias após admissão), uso de outras medicações (sedação, bloqueador neuromuscular, oseltamivir, ivermectina e antibiótico) e a mortalidade. Foi calculado os escores prognósticos *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS 3) (79) admissional e o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (80) da admissão (24 horas) e das 72 horas após admissão na UTI, para mensuração das disfunções orgânicas (renal, neurológica, pulmonar, circulatória, hepática ou coagulação) (**APENDICE A**).

No protocolo institucional estava definido a posologia da heparina como dose profilática para prevenção de tromboembolismo venoso, a enoxaparina 40mg por dia ou heparina não fracionada 5.000UI, 2 a 3 vezes por dia, ambas administradas por via subcutânea; e a dose terapêutica para tromboembolismo venoso, enoxaparina 1mg/kg de 12 em 12h ou 250UI/kg de heparina não fracionada de 12 em 12h e a dose intermediária seria alguma dose entre essas duas posologias.

3.5 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa desse centro com a seguinte numeração CAAE:34736620.6.0008807 (**ANEXO C**). Os participantes do estudo autorizaram a participação através do termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (**APENDICE B**) e quando não tinham condições de autorizarem por motivos clínicos seus familiares autorizaram de forma remota, via áudio através de mídia social, tendo em vista o cenário de pandemia

COVID-19, onde foram necessárias medidas para a prevenção de contaminação, com quarentena e restrição de acesso dos familiares dos doentes aos serviços de saúde, bem como tendo em vista preservar a integridade e assistência dos participantes e dos pesquisadores.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise estatística descritiva foi aplicada, incluindo cálculo de médias aritméticas, mediana, desvio padrão, percentis para variáveis quantitativas (discreta ou contínua) e análise de frequência e percentual para dados categóricos.

Para comparação de médias/medianas foi adotado o teste de Mann Whitney e, para o estudo de associações foram calculados coeficientes de correlação de Pearson, além do Teste Qui-quadrado de independência de Pearson.

Foram realizadas análises univariável e multivariável e obtidos riscos relativos mediante o ajuste de modelos de regressão simples e multivariável de Poisson, respectivamente. O modelo multivariável inicial foi constituído pelas variáveis com nível de significância (valor p) menor que 0,05 na análise univariada.

As análises estatísticas foram calculadas através do software **SPSS** Statistics for Windows, version 20.0.

4 RESULTADOS

Dos 176 pacientes selecionados, 98 eram masculinos (55,7%). A mediana de idade foi de 55,5 anos [IQR] [46;58], sem diferença estatística de sexo e idade entre as duas ondas. O tempo de internamento em UTI foi semelhante nas duas ondas, mediana de 7 dias em ambas IQR (3; 18) vs (3; 13,5), primeira e segunda ondas, respectivamente $p=0,335$. Entretanto, o tempo de internamento hospitalar foi maior na segunda onda, 12 IQR [6; 27] vs 17 dias [10; 32,5], $p=0,037$.

Quanto a comorbidades, na primeira onda, observou-se uma tendência a um maior número de comorbidades (≥ 2 comorbidades) ($p=0,051$). O número de renais crônicos (*clearance* de creatinina $<30\text{mL}/\text{min}$) foi estatisticamente maior na primeira onda ($p=0,005$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização das comorbidades clínicas dos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil, nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia.

Comorbidades		Amostra total N = 176 (n, %)	1ª onda N = 95 (n, %)	2ª onda N = 81 (n, %)	p-valor
Obesos ($\text{IMC} > 30\text{kg}/\text{m}^2$)		78(48,8)	34(35,8)	44(54,3)	0,153 (*)
Classificação nutricional	<30	82(51,3)	45(57,0)	37(45,7)	0,507(*)
	entre 30-35	44(27,5)	18(22,8)	26(32,1)	
	35-40	19(11,9)	9(11,4)	10(12,3)	
	>40	15(9,4)	7(8,9)	8(9,9)	
Hipertensos		99(56,3)	53(55,8)	46(56,8)	0,894(*)
Diabéticos		51(29,0)	33(34,7)	18(22,2)	0,068(*)
Doença pulmonar obstrutiva crônica		7(4)	4(4,2)	3(3,7)	0,864(*)
Asma		10(5,7)	3(3,2)	7(8,6)	0,117(*)
Outras doenças pulmonares crônicas		5(2,8)	4(4,2)	1(1,2)	0,236(*)
Doença renal crônica		25(14,2)	20(21,1)	5(6,2)	0,005(*)
Dislipidemia		3(1,7)	2(2,1)	1(1,2)	0,656(*)
Cardiopatia prévia		24(13,6)	15(15,8)	9(11,1)	0,367(*)

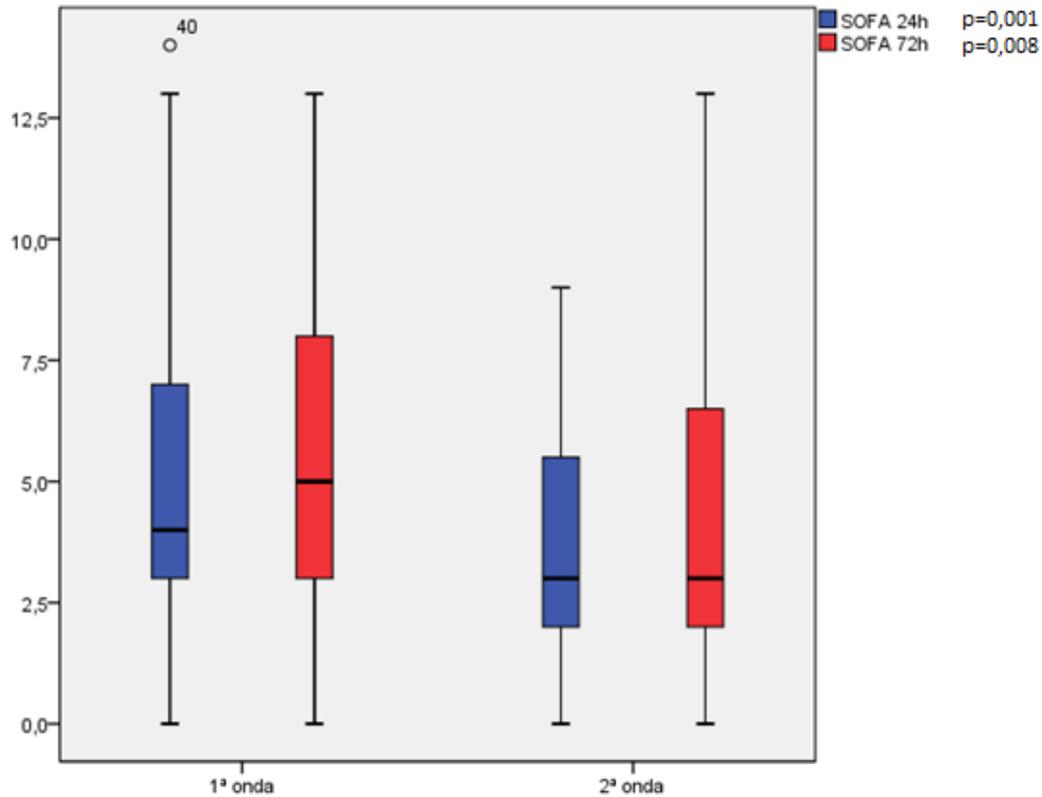
Quantidade de comorbidades	0	55(31,3)	29(30,5)	26(32,1)	0,140(**)
	1	53(30,1)	23(24,2)	30(37,0)	
	2	40(22,7)	24(25,3)	16(19,8)	
	3	21(11,9)	13(13,7)	8(9,9)	
	4	7(4,0)	6(6,3)	1(1,2)	
Quantidade de comorbidades	até 1	108(66,4)	52(54,7)	56(69,1)	0,051(*)
	≥2	68(36,6)	43(45,3)	25(30,9)	

(*) p-valor do teste Qui-quadrado de independência de Pearson (**); p-valor do teste de Mann-Whitney. IMC: índice de massa corpórea

Fonte: Borba V.C.S (2022)

Na primeira onda, 9 (5%) pacientes tinham PAS admissional <90 mmHg versus apenas 1 (1,2%) na segunda onda, $p=0,03$. A média da FC também foi estatisticamente mais elevada na primeira onda (99 bpm x 92 bpm, 1ª e 2ª ondas, respectivamente, $p=0,021$). Já em relação ao número de pacientes com PAM < 65mmHg (0 vs 5 ptes, 1ª e 2ª ondas, respectivamente, $p=0,136$) e a média da frequência respiratória (29ipm vs 26ipm, 1ª e 2ª ondas, respectivamente $p=0,284$) não houve diferença. Os escores de SOFA de 24 horas e de 72 horas obtiveram menores valores na segunda onda ($p=0,001$) (**Figura 2**). Já o escore SAPS3, não mostrou diferença estatística (mediana de 14,5(8;34,5) na 1ª vs 15,9 (7,2;20,5) na 2ª onda, $p=0,326$).

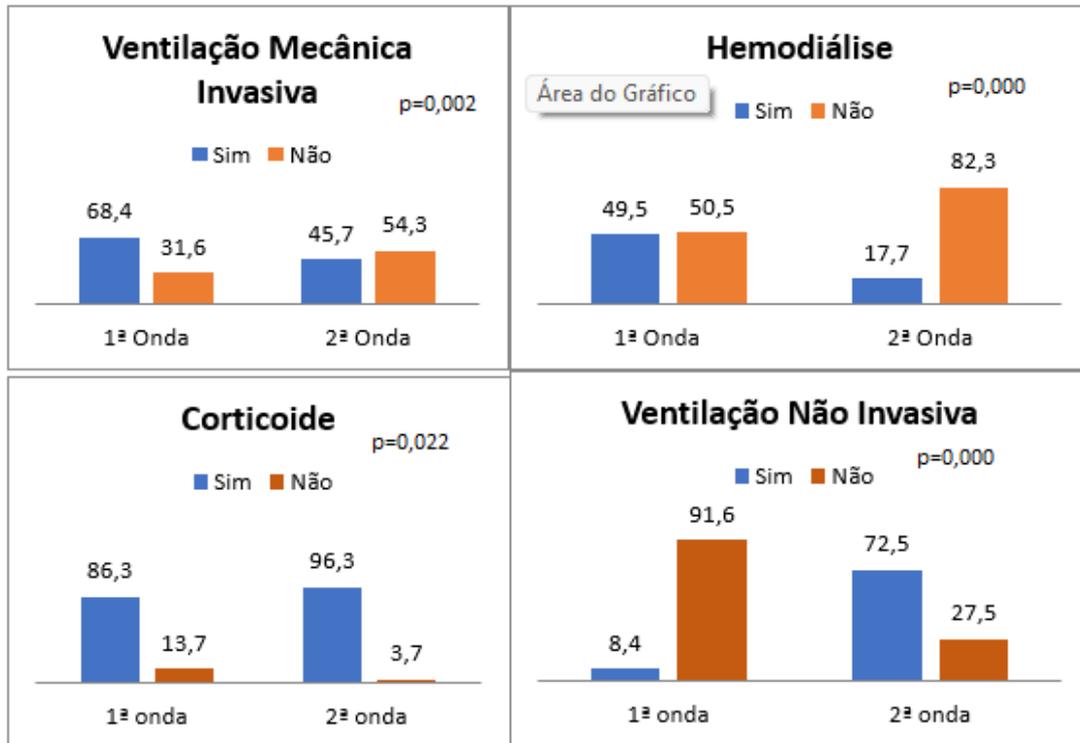
Figura 2 – Análise comparativa do escore SOFA de 24 horas e de 72 horas entre a 1ª e 2ª ondas de COVID-19 em um hospital público universitário no Nordeste brasileiro.



Fonte: Borba V.C.S (2022)

Na primeira onda foi utilizado mais oxigênio através do cateter nasal de oxigênio (63,2% vs 40%, $p=0,002$) e da máscara não reinalante (94,7% vs 41,3%, $p=0,000$), como também mais pacientes foram colocados em VM (68,4% vs 45,7%, $p=0,002$) e submetidos à hemodiálise (49,5% vs 17,7%, $p=0,000$). Entretanto, menos pacientes usaram corticoide (86,3% vs 96,3% $p=0,022$) e VNI (8,4% vs 72,5%, $p=0,000$) na 1ª onda (**Figura 3**).

Figura 3 – Análise comparativa de uso de ventilação mecânica, hemodiálise, corticoide e ventilação não invasiva entre a 1ª e 2ª ondas de COVID-19 em um hospital público universitário no Nordeste brasileiro.



Fonte: Borba V.C.S (2022)

Quanto à mediana de dias em ventilação mecânica, foi de 11,5 [IQR] [7;19] e não houve diferença estatisticamente significativa entre as ondas. Cerca de 13,7% (n=13) dos pacientes foram traqueostomizados na primeira onda e 20% (n=16) na segunda onda, porém sem significância estatística (p=0,263).

O uso de droga vasoativas foi semelhante entre as ondas 45,3% vs 42,5% (p=0,714), bem como o percentual de pacientes que foram feitas manobras de recrutamento alveolar e de prona (52,6% vs 55% (p=0,754); e 72,6% vs 65,6% (p=0,12), respectivamente). A dose mediana equivalente cumulativa de dexametasona foi de 100mg [IQR] [13;175] e não houve diferença estatística entre as ondas (p=0,178). Houve maior uso de oseltamivir, ivermectina e sedação na primeira onda. A posologia de heparina utilizada na primeira onda foi bem semelhante entre a dose profilática e intermediária (48,4% e 41,9%, respectivamente). Enquanto na segunda onda utilizou-se bem mais a dose profilática em detrimento da intermediária (64,1% e 24,4% respectivamente) e essa diferença entre as ondas teve uma tendência à significância estatística (p=0,053) (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Caracterização quanto ao uso de medicações nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil, nos períodos da 1^a e 2^a ondas da pandemia.

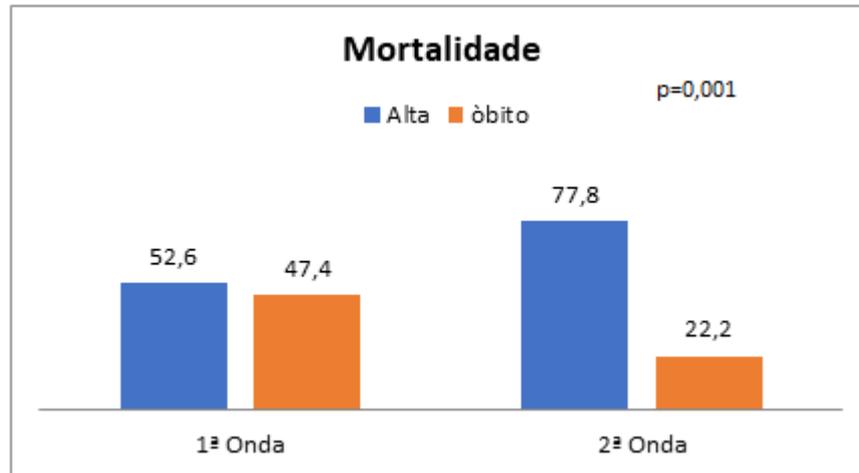
Variável		Amostra total N = 176 (n, %)	1 ^a onda N = 95 (n, %)	2 ^a onda N = 81 (n, %)	p-valor
Medicações					
Usaram antibiótico		169(96)	93(97,9)	76(93,8)	0,169(*)
Usaram Oseltamivir		55(31,3)	54(56,8)	1(1,3)	0,000(*)
Usaram ivermectina		51(29)	43(45,3)	8(10)	0,000(*)
Usaram sedação		95(54)	60(63,2)	35(43,8)	0,010(*)
Usaram bloqueador neuromuscular		78(44,3)	48(50,5)	30(37,5)	0,084(*)
Dose de heparina	Dose profilática	95(55,6)	45(48,4)	50(64,1)	0,053(**)
	Dose intermediária	58(33,9)	39(41,9)	19(24,4)	
	Dose terapêutica	18(10,5)	9(9,7)	9(11,5)	

(*) p-valor do teste Qui-quadrado de independência de Pearson. (**) p-valor do teste de Mann-Whitney

Fonte: Borba V.C.S (2022)

Quanto a taxa de mortalidade, ela foi mais que o dobro na 1^a onda em relação à 2^a (p=0,001) (**Figura 4**). Sobre o status vacinal nenhum paciente tinha se vacinado na primeira onda e apenas 7 (8,6%) pacientes tinham esquema vacinal completo para COVID-19 na 2^a onda.

Figura 4 – Taxa de alta hospitalar e de mortalidade entre as 1ª e 2ª ondas da COVID-19 em pacientes hospitalizados em unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no nordeste do Brasil.



Fonte: Borba V.C.S (2022)

Em uma análise univariada de toda amostra (1ª e 2ª ondas), em relação ao desfecho mortalidade intra-hospitalar, observou-se significância estatística para as seguintes variáveis: idade (51 (42,5; 61) vs 66(54; 76), $p=0,000$; SAPS3 10,9(6,4; 18,8) vs 27,6(15,2; 48,3), $p=0,000$; SOFA 24h (4(2; 5) vs 6,5(4; 9) e 72h (3(2; 5) vs 8(4,5; 10) e a onda em que ocorreu o óbito (1ª onda 47,4% vs 2ª onda 22,2%, $p=0,001$). O número de dias de internamento hospitalar (17(6; 35,5) vs 11(5; 21) comportou-se como fator protetor em relação à mortalidade, $p=0,001$. (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Análise univariada das características gerais quanto ao desfecho mortalidade nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia.

Variáveis		Desfecho		p-valor
		Alta N = 113 n (%)	Óbito N=63 n (%)	
Gênero	Feminino-n(%)	50(64,1)	28(35,9)	0,980 (*)
	Masculino-n(%)	63(64,3)	35(37,5)	
	Média (DP)	51,7(13,8)	64,3(13,7)	0,00(**)

Idade (anos)	Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	51(42,5; 61)	66(54; 76)	
Dias Internamento	Média (DP)	26,9(28,6)	15,2(13,6)	0,001(**)
	Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	17(6; 35,5)	11(5; 21)	
Dias na UTI	Média (DP)	10,7(12,2)	12(10)	0,056(**)
	Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	6(3; 15)	9(5; 17)	
SAPS3	Média (DP)	14,9(14,4)	32,9(22,4)	0,000(**)
	Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	10,9(6,4; 18,8)	27,6(15,2; 48,3)	
SOFA 24h	Média (DP)	3,9(2,3)	6,5(3,2)	0,000(**)
	Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	4(2; 5)	6,5(4; 9)	
SOFA 72h	Média (DP)	3,5(2,7)	7,7(3,3)	0,000(**)
	Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	3(2; 5)	8(4,5; 10)	
Ano	2020- n(%)	50(52,6)	45(47,4)	0,001(*)
	2021- n(%)	63(77,8)	18(22,2)	
Vacina-n(%)	0	100(88,5)	60(95,2)	0,253(*)
	1 dose	8(7,1)	1(1,6)	
	2 doses	5(4,4)	2(3,2)	

(*) p-valor do teste Qui-quadrado de independência. (**) p-valor do teste de Mann-Whitney. SAPS3= Simplified Acute Physiology Score III; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Fonte: Borba V.C.S (2022)

Em relação as comorbidades e à ocorrência de óbito, houve significância estatística para pacientes diabéticos 27 (23,9%) vs 24 (38,1%), $p=0,046$ e asmáticos 10 (8,8%) vs zero, $p=0,015$. **(Tabela 4)**.

Tabela 4 – Análise univariada das comorbidades quanto ao desfecho mortalidade nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia.

Comorbidades		Desfecho		p-valor
		Alta N = 113 n (%)	Óbito N = 63 n (%)	
Obesos(IMC>30) - n(%)		58(51,8)	20(41,7)	0,241(*)
Classificação nutricional- n(%)	<30	54(48,2)	28(58,3)	0,587(*)
	entre 30-35	33(29,5)	11(22,9)	
	35-40	13(11,6)	6(12,5)	
	>40	12(10,7)	3(6,3)	
Hipertensos- n(%)		64(56,6)	35(55,6)	0,890(*)
Diabéticos - n(%)		27(23,9)	24(38,1)	0,046(*)
Doença pulmonar obstrutiva crônica - n(%)		6(5,3)	1(1,6)	0,226(*)
Asma- n(%)		10(8,8)	0(0)	0,015(*)
Outras doenças pulmonares crônicas- n(%)		4(3,5)	1(1,6)	0,455(*)
Doença renal Crônica- n(%)		13(11,5)	12(19,0)	0,169(*)
Dislipidemia- n(%)		2(1,8)	1(1,6)	0,929(*)
Cardiopatia prévia- n(%)		12(10,6)	12(19,0)	0,118(*)
Quantidade de comorbidades- n(%)	0	33(29,2)	22(34,9)	0,102(*)
	1	42(37,2)	11(17,5)	
	2	22(19,5)	18(28,6)	
	3	12(10,6)	9(14,3)	
	4	4(3,5)	3(4,8)	
Quantidade de comorbidades- n(%)	No max. 1	75(66,4)	33(52,4)	0,068(*)
	2 ou mais	38(33,6)	30(47,6)	

(*) p-valor do teste Qui-quadrado de independência. de Pearson (**) p-valor do teste de Mann-Whitney. IMC Índice de Massa Corpórea.

Fonte: Borba V.C.S (2022)

Dos pacientes que tiveram alta, 44 (38,9%) necessitaram de VM enquanto 58 (92,1%) pacientes necessitaram de VM e foram à óbito, $p=0,000$. Entretanto o número de dias em VM não foi estatisticamente significativo. Dos pacientes que tiveram alta 42(46,4%) fizeram o recrutamento alveolar enquanto dos que foram a óbito 42(66,7%) fizeram o recrutamento, $p=0,010$. Dos pacientes que tiveram alta, 66 (59,5%) usaram oxigênio sob forma de cateter nasal, enquanto 13 (25,4%) foram à óbito, $p=0,000$. Dos pacientes que tiveram alta, 44 (39,3%) usaram oxigênio na forma de máscara não reinalante e 8 (12,7%) usaram à mesma máscara e foram à óbito, $p=0,000$ (**tabela 5**).

Tabela 5 – Análise univariada do suporte respiratório em relação ao desfecho mortalidade nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia.

Variável	Desfecho		P-valor
	Alta N = 113 n (%)	Óbito N=63 n (%)	
Pacientes em VM	44(38,9)	58(92,1)	0,000(*)
Dias em VM- Média(DP)	17,6(15,2)	13,1(9,8)	(**)0,113
Dias em VM- Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	14(8; 20,7)	11(6; 16)	
Protocolo de Prona	42(37,2)	21(33,3)	0,611(*)
Manobra de recrutamento alveolar	52(46,4)	42(66,7)	0,010(*)
Pacientes traqueostomizado	17(15,2)	12(19,0)	0,509(*)
Uso de Cateter de Oxigênio	66(59,5)	13(25,4)	0,000(*)
Uso de máscara não reinalante	44(39,3)	8(12,7)	0,000(*)

(*) p-valor do teste Qui-quadrado de independência. de Pearson. (**) p-valor do teste de Mann-Whitney.

Fonte: Borba V.C.S (2022)

Em relação à hemodiálise e uso de droga vasoativa houve significância estatística para o desfecho mortalidade 23 (20,7%) vs 38 (60,3%) $p=0,000$; 31(27,7%) vs 46 (73%) $p=0,000$, respectivamente. Em relação ao uso de sedoanalgesia e bloqueador neuromuscular houve significância estatística em relação à mortalidade 41(36,3%) vs 51 (87,1%) e 19(30,6%) vs 78 (69%), $p=0,000$ e $p=0,000$, respectivamente. Não houve diferença estatística significativa para o uso de corticoide e heparina (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Análise univariada do suporte renal, hemodinâmico e medicamentoso em relação ao desfecho mortalidade nos pacientes do estudo internados com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia.

Variável	Desfecho		p-valor	
	Alta N = 113 n (%)	Óbito N=63 n(%)		
Suporte renal				
Uso de hemodiálise	23(20,7)	38(60,3)	0,000(*)	
Suporte hemodinâmico				
Uso de droga vasoativa	31(27,7)	46(73,0)	0,000(*)	
Suporte infeccioso				
Usaram antibiótico	187(94,7)	62(98,4)	0,226(*)	
Usaram Oseltamivir	28(24,8)	27(43,5)	0,011(*)	
Usaram ivermectina	30(26,5)	21(33,9)	0,308(*)	
Suporte sedoanlgesia				
Usaram sedação	41(36,3)	51(87,1)	0,000(*)	
Usaram bloqueador neuromuscular	19(30,6)	78(69,0)	0,000(*)	
Medicações anti-inflamatórias				
Usaram corticoide	102(90,3)	58(92,1)	0,691(*)	
dose média de corticoide	Média(DP)	147,5(158,6)	167,9(175)	0,546(**)
	Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	103,9(60; 183)	121(61,8;192)	
dose média de heparina n(%)	H-habitual	58(52,3)	37(61,7)	0,481(*)
	I-intermediária	40(36,0)	18(30,0)	
	P-plena	13(11,7)	5(8,31)	

(*) p-valor do teste Qui-quadrado de independência.de Pearson. (**) p-valor do teste de Mann-Whitney

Fonte: Borba V.C.S (2022)

Na análise multivariada o modelo obtido para melhor explicar à ocorrência de óbito está na **tabela 7**. Os fatores de risco que tiveram significância estatística em relação ao desfecho mortalidade foram SOFA de 72h ($p=0,000$, IC 1,3-2,1), dias na UTI ($p=0,001$, IC 1,06-1,2) e idade $p=0,006$ (1,01-1,10). Enquanto o número de dias de internamento hospitalar foi um fator de proteção ($p=0,000$, IC 0,822-0,93).

Tabela 7 – Modelo de regressão multivariada em relação ao desfecho mortalidade em pacientes com COVID-19 grave em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Nordeste do Brasil nos períodos da 1ª e 2ª ondas da pandemia.

Variáveis	Coeficiente	p-valor	OR_ajustada	IC(OR)_95%	
				Inferior	Superior
SOFA72h	0,532	0,000	1,703	1,372	2,113
Dias internamento hospitalar	-0,132	0,000	0,876	0,822	0,934
Dias de internamento na UTI	0,153	0,001	1,165	1,068	1,271
IDADE (anos)	0,059	0,006	1,061	1,017	1,107
Constant	-5,977	0,000	,003		

SOFA= Sequential Organ Failure Assessment; UTI=Unidade de Terapia Intensiva

Fonte: Borba V.C.S (2022)

5 DISCUSSÃO

Este estudo fez um retrato comparativo da evolução clínico-terapêutica de pacientes com COVID-19 grave que foram internados em uma UTI de um hospital universitário no nordeste brasileiro durante a 1ª e 2ª ondas da pandemia. Na segunda onda, houve uma redução dos óbitos em mais da metade. Houve uma tendência de os pacientes apresentarem menos comorbidades e evoluíram com menos disfunções orgânicas durante a hospitalização. Houve menor indicação de intubação orotraqueal e hemodiálise, entretanto foi utilizada mais VNI e corticoterapia. Em relação à mortalidade intra-hospitalar, em uma análise multivariada, os principais fatores de risco foram idade, maior tempo de internamento na UTI e um maior valor no SOFA do terceiro dia de internamento na UTI. Enquanto o número de dias de internamento hospitalar foi um fator de proteção.

Em diversos países que se tornaram epicentro da COVID-19, a evolução da doença foi mais grave na primeira onda da pandemia, sendo a mortalidade maior nos mais idosos, no sexo masculino e nos que possuíam maior número de comorbidades ^(44,45). Quando se comparam esses dados na literatura entre as ondas da pandemia, eles são muito variáveis. Em dois estudos nos Estados Unidos, os pacientes hospitalizados eram mais jovens na segunda onda ^(81,82). O primeiro estudo feito na Flórida a média da idade foi de 67 anos na 1ª onda vs 60 anos na segunda onda ($p < 0,01$) ⁽²¹⁾. O outro estudo foi em Nova Jersey e a média da idade foi bem semelhante ao do estudo na Flórida (66 anos vs 60 anos (1ª e 2ª ondas, respectivamente, $p < 0,01$) ⁽²²⁾. O mesmo comportamento foi mostrado em um estudo na Espanha, com média de idade muito semelhante a esses dois estudos americanos ⁽⁸³⁾. Já na Arábia Saudita, evidenciou-se pacientes mais jovens na primeira onda (47,5 anos vs 55 anos, respectivamente, $p < 0,001$) ⁽²⁰⁾.

Na população brasileira, assim como no presente estudo, não houve diferenças significativas entre a média de idade e o percentual de pacientes masculinos nos pacientes hospitalizados com COVID-19 grave durante o período das duas primeiras ondas da pandemia ⁽²²⁾. A média de idade no estudo brasileiro de Zeiser et al. foi de 59 anos e o percentual de masculinos foi em torno de 55% nas duas ondas ⁽⁴⁹⁾.

Quanto a comorbidades, esses dois estudos americanos relatados acima identificaram achados semelhantes aos nossos. Pacientes com maior número de comorbidades, mais imunossuprimidos possui maior percentual de evolução grave na primeira onda ^(81,82). Em Reus, na Espanha, as comorbidades mais prevalentes em pacientes com COVID-19 grave foram

doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 e doença neurológica crônica e não houve diferença significativa quanto ao número de comorbidades entre as ondas ⁽⁸³⁾. No presente estudo, houve uma tendência estatística ($p=0,051$) a maior número de comorbidades (≥ 2) na primeira onda. No Brasil, em uma análise comparativa de dados de UTIs públicas, a comorbidade mais prevalente foi a doença cardiovascular, entretanto a mortalidade foi maior nos pacientes com doença renal crônica, variando de 58% a 62% na primeira e segunda ondas. Esse mesmo estudo mostrou aumento significativo de mortalidade em diabéticos tipo 2 na segunda onda (49,22%) comparativamente a primeira (44,66%)⁽⁴⁹⁾. Observou-se uma maior prevalência de doentes renais crônicos ($p=0,005$) no nosso estudo. No continente africano à pandemia chegou mais tardiamente e, na Zâmbia, foi relatado o oposto, na segunda onda, houve um aumento no número de pacientes com comorbidades e mais diabéticos ⁽⁸⁴⁾.

Em relação aos sinais vitais admissionais, na primeira onda houve maior número de pacientes com $FC > 100$ bpm e $PAS < 90$ mmHg, denotando maior gravidade desses pacientes, justificando talvez a maior mortalidade observada comparativamente a segunda onda. Essas variáveis estão contidas em modelos prognósticos bem estabelecidos para admissão do paciente crítico na UTI ^(79,80). Não há estudos na literatura que comparem esses dados entre as ondas. Os pacientes da segunda onda desenvolveram menos disfunções orgânicas segundo o escore SOFA e isso provavelmente contribuiu para redução de mortalidade. Em um outro estudo o SOFA admissional em 13.301 pacientes nas UTIs do setor privado no Brasil de fevereiro a outubro de 2020 com mediana do SOFA de zero e não houve diferença estatística no escore ao longo dos meses ⁽²⁴⁾. É possível que esse número baixo de disfunções orgânicas tenha acontecido devido ao internamento e monitorização mais precoce em unidades de terapia intensiva do setor privado brasileiro. Não há estudos envolvendo o setor público brasileiro.

Na análise multivariada o escore SOFA no terceiro dia na UTI foi fator de risco para morte no estudo atual, corroborando com seu poder prognóstico no paciente crítico ($p=0,000$, IC 1,37-2,11) ⁽⁵⁰⁾.

O tempo de internamento na UTI não teve significância estatística entre as ondas, mas o hospitalar foi maior na segunda onda (mediana de 17 dias), provavelmente devido ao maior número de óbitos na primeira onda, reduzindo o tempo de internamento hospitalar como também ao maior número de paciente com síndrome de PICS (*Post-Intensive Care Syndrome*) com necessidade de reabilitação, prolongando o internamento hospitalar ⁽⁵¹⁾. Nos Estados Unidos, observou-se um tempo de internamento mais prolongado na primeira onda (média de 14 dias na primeira onda vs 8 dias na segunda onda, $p < 0,01$) ⁽⁸²⁾. Não há estudos comparativos com esse dado no Brasil.

Na análise multivariada, corroborando o mesmo raciocínio, o tempo maior de internamento hospitalar demonstrou-se como fator protetor para mortalidade intra-hospitalar ($p=0,000$, IC 0,822-0,93), provavelmente devido à superação da fase aguda da SRAG e posterior tratamento das sequelas, dentro do contexto pós UTI ⁽⁵¹⁾.

Em relação ao suporte ventilatório, observou-se que pacientes internados na primeira onda utilizaram mais oxigênio (63,2% vs 40%, $p=0,002$) e mais VM (68,4% vs 45,7%, $p=0,002$). Semelhante situação foi descrita nos Estados Unidos em Nova Jersey e em Reus na Espanha ^(82,83). Na Arábia Saudita não houve diferença estatística no uso de VM entre as ondas ⁽²⁰⁾. Na Índia houve maior necessidade de suporte de oxigênio (11,2% vs 88,8%) e VM na segunda onda (0,9% vs 24,5%, respectivamente) ⁽²¹⁾.

No presente estudo se pode observar quase 3 vezes mais necessidade de TRS na primeira onda comparativamente a segunda (49,5% vs 17,7%, $p=0,000$). Na primeira onda, foram identificados em UTIs privadas e públicas de São Paulo (metrópole e estado mais populoso do Brasil) uma incidência de 15,7% de TRS em pacientes com COVID grave e 72,5% desses pacientes foram à óbito. Concluiu-se que necessitar de TRS e desenvolver maior número de disfunções orgânicas são fatores independentes de mortalidade na COVID-19 grave ⁽⁸⁵⁾. Em outro estudo envolvendo apenas UTIs públicas brasileiras do Nordeste do Brasil, esses números foram ainda piores, 82% dos pacientes com COVID-19 grave necessitaram de TRS e 90% desses morreram ⁽⁸⁶⁾. Esta diferença de dados pode estar relacionada à questão regional e/ou à diferença de renda ⁽⁸⁵⁾. Nosso trabalho foi pioneiro em relação a análise comparativa da evolução clínico-terapêutica de pacientes com COVID-19 grave entre as duas primeiras ondas. Os estudos brasileiros acima descritos relatam esses aspectos de pacientes internados na primeira onda, sem comparar as mudanças ocorridas entre as ondas.

Apesar da dose cumulativa de corticoide no internamento não ter tido diferença significativa entre as ondas no presente estudo (100mg [IQR] [13;175] 100mg ($p=0,178$), entretanto na segunda onda houve o uso mais precoce desta medicação devido à publicação do estudo Recovery e isso pode ter influenciado na maior sobrevivência, pois deve ter minimizado a progressão da doença, com menor necessidade de VM comparativamente ao grupo da 1ª onda ⁽⁸²⁾.

Devido ao risco alto de contaminação da equipe por aerossóis e o não conhecimento da evolução da doença durante a primeira onda, a VNI não foi recomendada de rotina ⁽⁸⁷⁾. Em diversas UTIs brasileiras do setor privado foi observado um aumento no uso de VNI ao longo dos meses no ano de 2020, semelhante ao que aconteceu no presente estudo quando se compara

a primeira e segunda ondas (8,4% vs 72,5%, $p=0,000$). Esta conduta pode ter impactado na redução de mortalidade ao longo do tempo ⁽²⁴⁾.

Em relação à heparina, a redução do uso da dose intermediária e da dose plena de heparina na segunda onda se deu provavelmente devido ao surgimento dessas evidências científicas na literatura ^(77,78).

No Brasil, de uma forma geral houve aumento da demanda hospitalar e mortalidade na segunda onda ^(11,49). A variante VOC Gama que surgiu no final de 2020 no Norte do Brasil demonstrou maior transmissibilidade e maior mortalidade em relação à variante alfa ^(9,11). Alguns fatores podem ter contribuído para isso: houve um relaxamento das medidas não farmacológicas populacional e essa variante possui maior afinidade pelo receptor ECA-2 e maior resistência aos anticorpos neutralizantes ⁽⁹⁾.

Observa-se nesse estudo uma mortalidade 2,1 vezes maior na primeira onda. Os fatores de infraestrutura e os cuidados aos pacientes precisam ser avaliados, além da mutabilidade viral e de variações próprias do hospedeiro. A UTI do presente estudo precisou se estruturar de maneira mais rápida na primeira onda a fim de aumentar o número de leitos e trabalhou-se com recursos humanos das mais diversas áreas. Diferentemente, na segunda onda, utilizou-se da estrutura já estabelecida da UTI e da equipe bem treinada de intensivistas. Isso deve ter impactado diretamente na redução de mortalidade na segunda onda. Já é sabido que a falta de equidade no acesso aos leitos, as grandes diferenças entre as políticas de saúde públicas e privadas, as políticas de triagem heterogêneas, a deficiência de recursos humanos e a falta de aderência as boas práticas no tratamento do paciente criticamente enfermo levam ao aumento na mortalidade na sepsis e na síndrome da angústia respiratória aguda nos países em desenvolvimento ⁽¹³⁾.

A mortalidade da 1ª onda (47,4%) aproxima-se dos números descritos nas UTI públicas brasileiras, onde a mortalidade média nos pacientes admitidos em UTIs foi de 55 a 60,5%. ^(22,49). Enquanto os dados da 2ª onda (22,2%) assemelham-se às de uma UTI brasileira privada. Em um estudo em UTIs brasileiras privadas ao longo de 2020 identificou-se uma taxa de mortalidade de 14% e em outra coorte brasileira de uma UTI de um hospital privado de São Paulo encontrou-se uma média semelhante de mortalidade ^(23,24). Esses estudos sugerem que essa grande diferença na mortalidade esteja relacionada à hospitalização mais precoce, à monitorização e às boas práticas hospitalares. Em um estudo transversal e comparativo de dados epidemiológicos entre as duas ondas brasileiras em hospitais públicos, cerca de 66% dos pacientes foram admitidos na UTI no mesmo dia da admissão hospitalar, demonstrando o quanto a hospitalização foi feita de modo tardio e observa-se que há uma relação inversamente

proporcional de mortalidade e nível educacional na COVID-19 nas duas ondas ⁽⁴⁹⁾. Essa relação já é bem descrita na literatura, quanto maior a renda global, menor mortalidade relacionada a sepses em UTI ⁽⁸⁸⁾.

Na Itália, Espanha, Japão e Arábia Saudita foram descritos um comportamento semelhante ao nosso estudo, menor mortalidade e menor necessidade de VMI na segunda onda ^(20,89-91). Entretanto, no Brasil como um todo, foi descrito um aumento da mortalidade na segunda onda da pandemia, semelhantemente ao ocorrido na África e na Índia ^(21,84).

É perceptível que o número de vacinados ainda é bem pequeno na segunda onda no presente estudo. O impacto da vacinação na redução da mortalidade só foi alcançado na terceira onda em todas as regiões do Brasil, apesar da vacinação ter se iniciado durante a segunda onda ⁽¹¹⁾.

Esse estudo tem algumas limitações. É um estudo de centro único, entretanto é possível comparar melhor quando se trata de um mesmo centro, reduzindo fatores de confusão. Tivemos um número pequeno de pacientes, porém não houve quase perda de dados e de seguimento e assim, foi possível comparar o comportamento clínico-terapêutico de praticamente todos os pacientes internados nos dois períodos determinados. Não foi possível analisar dados laboratoriais, sintomas iniciais da doença e não houve coleta do genótipo isolado do SARS-COV-2. E por fim, por não ser um estudo randomizado, não é possível conclusões diretas do impacto das intervenções clínico-terapêuticas.

6 CONCLUSÃO

Esse é o único trabalho com análise de dados da parte clínico-terapêutica de forma comparativa entre as duas primeiras ondas em pacientes críticos com COVID-19 no Nordeste do Brasil. Até o presente momento, pelo nosso conhecimento não há trabalhos comparativos levando em consideração esses aspectos. Nesta casuística, na segunda onda da pandemia, houve menor mortalidade e os pacientes tinham menos comorbidades, apresentaram menos disfunções orgânicas e houve menor necessidade de VMI e hemodiálise, sendo mais utilizada VNI e corticoterapia. Além disso, na análise multivariada, os fatores de risco independentes para mortalidade intra-hospitalar para COVID-19 grave foram idade, tempo de internamento em UTI e o SOFA de 72h.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Clinical management of COVID-19:living guideline. Geneva: World Health Organization; World Heal Organ. 2023;(WHO/2019-nCoV/clinical/2023.2):1–186.
2. Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* 2020 May;177:104759.
3. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 75, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier USA; 2020. p. 2950–73.
4. Brandão SCS, Silva ETAGBB, Ramos JOX, Melo LMMP, Sarinho ESC. COVID-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação. 2020. 65 p.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb;382(8):727–33.
6. DATASUS M of H. SRAG 2021 a 2023 - Severe acute respiratory syndrome database - including data from COVID-19 [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-a-2023#:~:text=SRAG 2021 a 2023 - Banco de Dados,Brasil%2C desde a pandemia de Influenza A %28H1N1%29pdm09.>
7. CIEVS/SEVS/SES-PE. Informe Epidemiológico coronavirus (COVID-19)/Pernambuco [Internet]. [cited 2022 Oct 27]. Available from: <https://www.cievspe.com/novo-coronavirus-2019-ncov>
8. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, Souza WM, Moreira FRR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science (80-).* 2020;369(6508):1255–60.
9. Gräf T, Bello G, Naveca FG, Gomes M, Cardoso VLO, da Silva AF, et al. Phylogenetic-based inference reveals distinct transmission dynamics of SARS-CoV-2 lineages Gamma and P.2 in Brazil. *iScience.* 2022;25(4).
10. Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, Corado A de L, Nascimento F, Silva G, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med [Internet].* 2021;27(7):1230–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7>
11. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto IC de HC, Sanchez MN, Santos LMP. Covid-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020–2022. *Rev Saude Publica.* 2022;56:105.
12. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1180–9.

13. Salluh JIF, Lisboa T, Bozza FA. Challenges for the care delivery for critically ill COVID-19 patients in developing countries: The Brazilian perspective. *Crit Care*. 2020;24(1):10–2.
14. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Vol. 26, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 1998. p. 1793–800.
15. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345–55.
16. Lopes Ferreira F, Peres Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *J Am Med Assoc*. 2001 Oct;286(14):1754–8.
17. Cárdenas-Turanzas M, Ensor J, Wakefield C, Zhang K, Wallace SK, Price KJ, et al. Cross-validation of a Sequential Organ Failure Assessment score-based model to predict mortality in patients with cancer admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2012 Dec;27(6):673–80.
18. Soares M, Salluh JIF. Validation of the SAPS 3 admission prognostic model in patients with cancer in need of intensive care. *Intensive Care Med*. 2006 Nov;32(11):1839–44.
19. Nassar AP, Malbouisson LMS, Moreno R. Evaluation of simplified acute physiology score 3 performance: A systematic review of external validation studies. *Crit Care*. 2014 Jun;18(3):R117.
20. AlBahrani S, AlAhmadi N, Hamdan S, Elsheikh N, Osman A, Almuthen S, et al. Clinical Presentation and Outcome of Hospitalized Patients With COVID-19 in the First and Second Waves in Saudi Arabia. Vol. 118, *International Journal of Infectious Diseases*. 2022. p. 104–8.
21. Kapoor M, Panda PK. India's Second COVID Wave: How is it different from the First Wave? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;116(S1–S130). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.121>
22. 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*. 2021;9(4):407–18.
23. Socolovitch RL, Fumis RRL, Tomazini BM, Pastore L, Galas FRBG, de Azevedo LCP, et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: A cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12 December):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243269>

24. Kurtz P, Bastos LSL, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S, et al. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021;47(5):538–48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06388-0>
25. Mahajan A, Hirsch JA. Novel coronavirus: What neuroradiologists as citizens of the world need to know. Vol. 41, *American Journal of Neuroradiology*. American Society of Neuroradiology; 2020. p. 552–4.
26. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7.
27. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. In: *Advances in Virus Research*. Academic Press Inc.; 2011. p. 85–164.
28. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19.’ Vol. 80, *Journal of Infection*. 2020. p. 607–13.
29. Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Kosakovsky Pond SL, Poon LLM. A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *J Virol*. 2013 Jun;87(12):7039–45.
30. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*. 2020 Apr;17(4):447–51.
31. Giovanetti M, Slavov SN, Fonseca V, Wilkinson E, Tegally H, Patané JSL, et al. Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil. *Nat Microbiol*. 2022;7(9):1490–500.
32. WHO. Guidance for surveillance of SARS-CoV-2 variants. Interim Guid [Internet]. 2021;9 August(August):1–18. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO_2019-nCoV_surveillance_variants
33. Pernambuco CEM. Sars-c v-2 ,. 2022;
34. Faria N, Mellan T, Whittaker C, Claro I. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil (preprint). *PesquisaBvsaludOrg* [Internet]. 2021;821(May):1–45. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/ppcovidwho-326624>
35. Schons J, Soares M, Cristina A, Mosena S, Demoliner M, Witt A, et al. Early introduction , dispersal and evolution of Delta SARS-CoV-2 in Southern Brazil , late predominance of AY . 99 . 2 and AY . 101 related lineages. 2022;311(January).
36. Revzin M V., Raza S, Warshawsky R, D’agostino C, Srivastava NC, Bader AS, et al. Multisystem imaging manifestations of covid-19, part 1: Viral pathogenesis and pulmonary and vascular system complications. *Radiographics*. 2020;40(6):1574–99.
37. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019

- novel coronavirus indicating possible person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1757–61.
38. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
 39. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e41.
 40. Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos J de OX, Melo LMMP de, Sarinho ESC. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *J Vasc Bras.* 2020;19.
 41. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537.
 42. Brandão SCS, Godoi ETAM, Cordeiro LH de O, Bezerra CS, Ramos J de OX, Arruda GFA de, et al. COVID-19 and obesity: the meeting of two pandemics. *Arch Endocrinol Metab.* 2020 Dec;(AHEAD).
 43. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, Pham T, Combes A, Dres M, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):60–73.
 44. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
 45. 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.* 2020;180(7):934–43.
 46. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10239):1763–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
 47. Wang Z, Deng H, Ou C, Liang J, Wang Y, Jiang M, et al. Clinical symptoms, comorbidities and complications in severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis without cases duplication. *Med (United States).* 2020;99(48):E23327.
 48. Allergy - 2020 - Gao - Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients A review.pdf.
 49. Zeiser FA, Donida B, da Costa CA, Ramos G de O, Scherer JN, Barcellos NT, 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 Heal - Am.* 2022;6(November 2021).
50. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019;27(1):1–10.
 51. Herridge MS, Azoulay É. Outcomes after Critical Illness. *N Engl J Med.* 2023;388(10):913–24.
 52. Margaret S. Herridg. 需要引用的霍奇金第二肿瘤new England Journal. *N Engl J Med.* 2011;365:687–96.
 53. Vest MT, Murphy TE, Araujo KLB, Pisani MA. Disability in activities of daily living, depression, and quality of life among older medical ICU survivors: A prospective cohort study. *Health Qual Life Outcomes [Internet].* 2011;9(1):9. Available from: <http://www.hqlo.com/content/9/1/9>
 54. Baek WK, Sohn S-Y, Mahgoub A, Hage R. A Comprehensive Review of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Cureus.* 2020;12(5):e7943.
 55. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382(16):1564–7.
 56. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol.* 2005;194(1–2):1–6.
 57. 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.* 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
 58. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov;426(6965):450–4.
 59. Glowacka I, Bertram S, Muller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol.* 2011 May;85(9):4122–34.
 60. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–92.
 61. Banu N, Panikar SS, Leal LR, Leal AR. Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. Vol. 256, *Life Sciences.* Elsevier; 2020. p. 117905.

62. Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, Ramprasath T, et al. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes*. 2016 Jan;65(1):85–95.
63. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 846–8.
64. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Definitions , Mechanisms , Relevant Outcomes , and Clinical Trial Coordination. *Crit Care Med*. 1994;149:818–24.
65. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19. Vol. 382, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020. p. E38.
66. Obradovic J, Fessler, Michael B.; Rudel, Lawrence L.; Brown M. 基因的改变NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2005;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
67. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *Jama*. 2012;307(23):2526–33.
68. Barbas CSV, Ísola AM, De Carvalho Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AMC, Duarte ACM, et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(2):89–121.
69. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata C V., Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):59–66.
70. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, Leon R, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1725–33.
71. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567–75.
72. Steinberg KP, Hudson LD, Thompson BT. Lung Recruitment in Patients with ARDS. *N Engl J Med*. 2006;355(3):319–22.
73. Barbas CSV, Ísola AM, De Farias AMC, Cavalcanti AB, Gama AMC, Duarte ACM, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):215–39.
74. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J*

- Med. 2015;372(8):747–55.
75. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–68.
 76. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704.
 77. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777–89.
 78. Bikdeli B, Talasz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost.* 2021;122(1):131–41.
 79. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345–55.
 80. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
 81. Bhakta S, Sanghavi DK, Johnson PW, Kunze KL, Neville MR, Wadei HM, et al. Clinical and laboratory profiles of the SARS-CoV-2 Delta variant compared with pre-Delta variants. Vol. 120, *International Journal of Infectious Diseases.* 2022. p. 88–95.
 82. Alebna PL, Chung J, Rashid M, Hoban D, LaForgia M, Khera S, et al. Interventions and outcomes of COVID-19 patients in a community hospital-A single center study comparing the first and second waves. *PLoS One [Internet].* 2022;17(12 December):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0279208>
 83. Iftimie S, Lopez-Azcona AF, Vallverdu I, Hernandez-Flix S, De Febrer G, Parra 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 March 2021):1–13.
 84. Minchella PA, Chanda D, Hines JZ, Fwoloshi S, Itoh M, Kampamba D, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized With COVID-19 During the First 4 Waves in Zambia. *JAMA Netw open.* 2022;5(12):e2246152.
 85. Samaan F, de Paula EC, de Lima Souza FBG, Mendes LFC, Rossi PRG, Freitas RAP, et al. COVID-19-associated acute kidney injury patients treated with renal replacement therapy in the intensive care unit: A multicenter study in São Paulo, Brazil. *PLoS One.* 2022;17(1 January 2022):1–15.
 86. Bezerra R, Teles F, Mendonca PB, Damte T, Likaka A, Ferrer-Miranda E, et al. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury in COVID-19 infection: an observational study. *Ren Fail [Internet].* 2021;43(1):911–8. Available from:

- <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1933530>
87. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973–87.
 88. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380–6.
 89. Coccia M. The impact of first and second wave of the COVID-19 pandemic in society: comparative analysis to support control measures to cope with negative effects of future infectious diseases. *Environ Res [Internet]*. 2021;197(March):111099. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111099>
 90. Saito S, Asai Y, Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, et al. First and second COVID-19 waves in Japan: A comparison of disease severity and characteristics. *J Infect [Internet]*. 2021;82(4):84–123. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.033>
 91. Soriano V, Ganado-Pinilla P, Sanchez-Santos M, Gómez-Gallego F, Barreiro P, de Mendoza C, et al. Main differences between the first and second waves of COVID-19 in Madrid, Spain. *Int J Infect Dis*. 2021;105:374–6.

APENDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome: _____ Sexo: _____
 Data de Nascimento: _____ Idade: _____ Hospital: _____
 Registro: _____ Leito UTI: _____ Leito enfermaria: _____
 Data de admissão hospitalar: _____ () Enfermaria () UTI
 Se enfermaria, determinar se necessitou de UTI a posteriori e quando: _____
 Acrescentar: alta UTI data _____ Alta hospitalar _____
 Morte: _____ 30 dias da doença o que aconteceu? _____
 Comorbidades:

- Idoso > 60^a
- Obesidade IMC > 30
- Obesidade IMC > 35
- Obesidade IMC > 40
- Diabetes Mellitus
- Pneumopatias crônicas (DPOC/Asma/Apneia do sono)
- Tabagismo ativo ou inativo
- Hipertensão Arterial Sistêmica
- Doença renal crônica
- Doença renal crônica em diálise
- Doença hepática crônica
- Uso de imunossupressor (quimioterápicos e corticóides)
- Neutropenia
- Uso de imunobiológicos
- História de transplante
- Cardiopatia prévia (coronariopatia, insuficiência cardíaca)
- Infecção por HIV com CD4 estimado < 350 ou outras imunodeficiências
- Neoplasia hematológica com ou sem QT
- Outras neoplasias
- Doenças autoimunes
- Asplenia funcional ou anatômica
- Doença neurológica crônica ou demência

Quantidade de comorbidades: _____

Dados clínicos:

Duração dos sintomas antes do internamento: _____

Na admissão hospitalar: Temperatura: _____ PA: _____ mmHg FC: _____ bpm FR: _____ ipm Sato2: _____ Glasgow: _____

Febre durante internamento: () Sim () Não

Dados antropométricos:

Peso: _____ Altura: _____ Peso estimado: _____

Circunferência abdominal: _____

Altura estimada: _____ Altura do joelho: _____

IMC: _____ IMC estimado: _____

Peso Ideal: _____ Kg

Parâmetros respiratórios: Data de IOT: _____ Extubado em: _____ TQT em: _____

Decanulado em: _____

Tipo de ventilação: VM () RE () CNO2 () Mascara de O2 não reinalante () fluxo: _____

L/min Csr: _____ Vt: _____ Rsr: _____ Fluxo: _____ Fio2: _____ PEEP titulada: _____ DP: _____ Prona: () Sim () Não

Avaliação da resposta à prona:

- Boa
- Parcial
- Sem resposta

Gasometria das admissional e com 72h do internamento:

Data: _____ Ph _____ P/F: _____ PaCO2: _____ HCO3 _____ Sao2: _____ lactato: _____

Data: _____ Ph _____ P/F: _____ PaCO2: _____ HCO3 _____ Sao2: _____ Lactato: _____

Dados hemodinâmicos:

Uso de DVA: () Sim () Não

- >0.1mcg/kg/min
- < 0.1mcg/kg/min

Fez Hemodiálise: () Sim () Não

Data do início da Hemodialise: _____ Data do termino da hemodialise: _____

Teve infecção relacionada a assistência á saúde: () Sim () Não

- ICS primária
- PAVM
- ITU relacionada a cateter vesical de demora

DHL									
PCR									

Clarence de creatinina (MDRD): _____

Escores:

SOFA 24h: _____ SOFA72h: _____ SAPS3: _____ Percentual de mortalidade: _____

APENDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Participantes a partir dos 18 anos de idade ou emancipados - Resolução 466/12)

IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA COVID-19 GRAVE

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque foi atendido (a) ou está sendo atendido (a) nesta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Esta pesquisa está sob a responsabilidade da pesquisadora Profa. Dra. Simone Cristina Soares Brandão, com endereço na Avenida Prof. Moraes Rego s/n - Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Telefone: 21263978 e email: sbrandaonuclearufpe@gmail.com. Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Prof. Dr. Esdras Marques, Profa. Dra. Emmanuelle Tenório, Profa. Dra. Lúcia Cordeiro, Camila Silva Bezerra, Alice Abath Leite, Vanessa Borba, Thaís Ramos, Gabriela Buriel, Júlia Xavier e Gustavo Freitas.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento via áudio, através de mídias sociais (aplicativo Whatsapp ou através de mensagem de texto com mensagem de áudio), rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do participante da pesquisa), caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo da pesquisa é avaliar o impacto da obesidade na evolução clínica de pacientes com quadros graves de COVID-19.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

A sua participação consistirá na análise de dados de prontuário e de exames previamente realizados durante este internamento, respeitando completamente seu sigilo e anonimato.

BENEFÍCIOS

A participação no estudo ajudará no desenvolvimento de novos conhecimentos, que poderão eventualmente beneficiar o paciente e outras pessoas no futuro. Os pacientes também poderão ter os seus diagnósticos realizados com mais celeridade, sem nenhum tipo de intervenção

invasiva, sendo registrado em prontuário com data e hora do achado, para que a equipe médica tome conhecimento prontamente de possíveis achados e possam realizar medidas cabíveis. Tais medidas serão tomadas exclusivamente pela a equipe médica assistente durante o internamento da UTI/enfermaria, orientando e encaminhando o paciente no momento da alta para acompanhamento específico/especializado.

RISCOS

Poderão ser analisados os dados referentes às aquisições de imagem, exame físico e exames laboratoriais já previamente solicitados pelo médico assistente no manejo clínico, através de dados de prontuários, respeitando-se o sigilo e a confidencialidade dos dados utilizados.

CUSTOS

O participante não pagará por qualquer exame de imagem ou teste exigido como parte desta pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado a esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. **Neste caso, por favor, ligue para Dra. Simone Brandão, Dra. Vanessa Borba ou Dr. Emmanuelle Godoi no telefone (81) 992826920 em horário comercial de segunda a sexta.** Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados

em computador do sob a responsabilidade dos pesquisadores, no endereço Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901, pelo período de mínimo 5 anos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC-UFPE e pelo CEP/IMIP

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cephcufpe@gmail.com) ou o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP, O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelhos, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: (81) 2122-4756 – Email: comitedeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h e 13:30 às 16:00h.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo **IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA COVID-19 GRAVE**. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

_____ Nome e Assinatura do Participante	_____ / / Data
---	--

_____ Nome e Assinatura da Testemunha Imparcial	_____ / / Data
---	--

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo.

_____ Nome e Assinatura do Responsável pela Obtenção do Termo	_____ / / Data
---	--

Rubrica do Participante da Pesquisa

Rubrica do Pesquisador

Impressão digital
(opcional)

ANEXO A – ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO NA CCS (CRITICAL CARE SCIENCE)

Critical Care Science



COMPARATIVE PICTURE OF THE CLINICAL-THERAPEUTIC EVOLUTION OF SEVERE COVID-19 BETWEEN THE FIRST AND SECOND WAVES IN NORTHEASTERN BRAZIL

Journal:	<i>Critical Care Science</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Keyword:	Acute respiratory distress syndrome, COVID-19 Syndrome, mechanical ventilation, Critical Care Outcome, Adrenal Cortex Hormones

SCHOLARONE™
Manuscripts

COMPARATIVE PICTURE OF THE CLINICAL-THERAPEUTIC EVOLUTION OF SEVERE COVID-19 BETWEEN THE FIRST AND SECOND WAVES IN NORTHEASTERN BRAZIL

ABSTRACT

Background: Management strategies and outcomes in severe COVID-19 were comparatively analyzed between the first and second wave.

Methods: Prospective study where we analyzed the clinical profile, outcomes and treatment in hospitalized patients.

Results: Among 176 patients, 95 were from the first and 81 from the second wave. Mortality was 35.8%, being 47.4% vs. 22.2% ($p=0.001$), respectively. Median age was 55 years [IQR:46–58], with no difference between waves. The SOFA score was higher in the first wave, median of 4[IQR: 3;7.7] vs. 3[IQR: 2;5.5], and 5[IQR: 3;8] vs. 3[IQR: 2;7], at 24 and 72 hours, respectively ($p=0.001$). Patients in the first wave had more than two comorbidities($p=0.051$), received more invasive mechanical ventilation (IMV), 68.4% vs. 45.7% ($p=0.002$) and hemodialysis, 49.5% vs. 17.7% ($p=0.000$), but less non-invasive ventilation (NIV), 8.4% vs. 72.5% ($p=0.000$), and corticosteroids, 86.6% vs. 96.6% ($p=0.02$). No one was vaccinated in the first wave, while only 7 patients had received a full vaccine in the second wave.

Conclusions: There was lower mortality and patients had fewer comorbidities in the second wave. There were fewer organ dysfunctions and less need for IMV and hemodialysis, with greater use of NIV and corticosteroids.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, Mechanical ventilation, COVID-19 Syndrome, Critical Care Outcome, Adrenal Cortex Hormones.

Introduction

Brazil is a developing country, marked by serious inequalities in access to health and the third country most affected by the coronavirus disease-2019 (COVID-19) in the world, currently recording around 36 million cases and almost 700 thousand deaths¹. Pernambuco is the seventh most populous and the 10th most affected Brazilian state by COVID-19². There are large discrepancies between mortality in public and private hospitals in Brazil (13%-55%), mainly in the Northeast region³⁻⁵. Furthermore, 37% of municipalities do not have hospitals and 75% do not have intensive care unit (ICU) beds⁶. There are three university hospitals in Pernambuco, and the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC-UFPE) is distinguished among them due to the high qualification of its professionals.

After the large-scale diagnosis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) carried out in several countries, a complex scenario of infection waves was observed due to viral mutability, the relaxation of non-pharmaceutical interventions, associated with the low level of acquired immunity⁷. Factors related to the virus, the host, and pharmacological and non-pharmacological interventions have changed over time. Additionally, it is not clear how much this impacted in-hospital outcomes or how much the improvement in the clinical management of patients contributed to the reduction in the mortality rate.

It is essential to know the evolution and behavior of severe COVID-19 and which factors or interventions may have positively or negatively influenced in-hospital outcomes in each region of the world in order to draw up a more effective care and prevention plan in case there is a new wave of the disease. The wave behavior was quite varied around the world. In a study in Saudi Arabia, a reduction in symptoms and mortality was observed in the second wave, while in India there was higher mortality in the second wave^{8,9}. There are several retrospective studies in Brazil which outline the epidemiological and clinical profile and the outcomes in the first wave, however there is no prospective study which has comparatively analyzed the waves taking into account therapeutic interventions and their impact on the evolution of the disease in Brazil³⁻⁵. Therefore, the aim of this study was to analyze changes in epidemiological and prognostic factors, clinical management and the evolutionary impact of these variables on in-hospital outcomes by comparing the first two waves in a university center in Northeastern Brazil.

Materials and methods

Study design and population

This is a prospective and observational study. We recruited 241 consecutive patients aged over 18 years admitted to the ICU of EBSEH/HC-UFPE with a respiratory condition.

Patients hospitalized from April 18, 2020 to February 28, 2021 were included in the first wave sample; while the second wave included patients from March 1 to August 6, 2021, according to the rise and fall of cases in Pernambuco cataloged in the epidemiological bulletins provided by the Center for Strategic Information on Health Surveillance in Pernambuco².

There were 65 patients excluded from a total of 241 patients; 55 due to negative real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) COVID-19 test using a nasal swab, six due to lack of RT-PCR test, two patients with advanced terminal illness in palliative care, and two patients due to insufficient data in medical record. Our sample consisted of 176 patients, with 95 in the first wave period and 81 in the second one.

Data collection

Demographic data were collected (age in years and gender – male/female), length of stay in the ICU and hospital stay in days, admission vital signs [heart rate (HR in beats per minute – bpm), respiratory rate (RR in breaths per minute - bpm), systolic blood pressure (SBP) and mean arterial pressure (MAP) in mmHg], types and number of comorbidities, body mass index (BMI in Kg/m²), vaccination status for COVID-19, intra-hospital interventions (use and form of oxygen supply, use of non-invasive ventilation (NIV), use and number of days of invasive mechanical ventilation (IMV), tracheostomy, use of vasoactive drugs, need for renal replacement therapy (RRT), performing a prone maneuver (yes or no) or alveolar recruitment maneuver (yes or no), use of corticosteroids (type and cumulative dose in milligram equivalents of dexamethasone), use of heparin (type and dosage used during the first seven days after admission), use of other medications (sedation, neuromuscular blocker, oseltamivir, ivermectin and antibiotics), and mortality. The Simplified Acute Physiology Score III (SAPS 3)¹⁰ prognostic scores were calculated upon admission and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)¹¹ upon admission (24 hours) and 72 hours after admission to the ICU, in order to measure organ dysfunctions (renal, neurological, pulmonary, circulatory, hepatic or coagulation).

The institutional protocol defined the heparin dosage as a prophylactic dose to prevent venous thromboembolism, 40mg enoxaparin per day or 5,000UI of unfractionated heparin 2 to 3 times a day, both administered subcutaneously. The therapeutic dose for venous thromboembolism as 1mg/kg enoxaparin every 12 hours or 250UI/kg of unfractionated heparin every 12 hours, while the intermediate dose would be some dose between these two dosages.

Ethics

The project was approved by the research ethics committee of the hospital center with the following number CAAE: 34736620.6.0008807. Study participants authorized their participation through signing the informed consent form, or their family members authorized it remotely when they were unable to authorize for clinical reasons.

Statistical analysis

The Mann-Whitney test was adopted for comparison of means/medians, Pearson's correlation coefficients were calculated for the study of associations. Comparative analyzes were performed between the waves using possible explanatory variables with a significance level (p-value) lower than 0.05. Statistical analyzes were performed using the SPSS Statistics for Windows version 20.0 software program.

Results

A total of 98 from the 176 selected patients were male (55.7%). The median age was 55.5 years [IQR] [46;58], with no statistical difference in gender and age between the two waves. ICU length of stay was similar in both waves, with a median of 7 days in both IQR (3; 18) vs. (3; 13.5) for the first and second waves, respectively (p=0.335). However, the length of hospital stay was longer in the second wave, 12 IQR [6; 27] vs. 17 days [10; 32.5] (p=0.037).

There was a tendency towards a greater number of comorbidities (≥ 2 comorbidities) in the first wave, and diabetics stood out among these. The number of chronic renal patients (creatinine clearance $< 30\text{mL}/\text{min}$) was statistically higher in the first wave (Table 1).

In the first wave, 9 (5%) patients had SBP <90 mmHg at admission versus 1 (1.2%) in the second wave ($p=0.03$). The mean HR was also statistically higher in the first wave (99 bpm x 92 bpm, 1st and 2nd waves, respectively, $p=0.021$). There was no difference regarding the number of patients with MAP < 65mmHg (0 vs. 5 pts, 1st and 2nd waves, respectively, $p=0.136$) and the mean respiratory rate (29bpm vs. 26bpm, 1st and 2nd waves, respectively, $p=0.284$). The 24-hour and 72-hour SOFA scores had lower values in the second wave ($p=0.001$) (Figure 1). However, the SAPS3 score showed no statistical difference (median of 14.5(8;34.5) in the 1st vs. 15.9 (7.2;20.5) in the 2nd wave ($p=0.326$).

More oxygen was used in the form of an oxygen catheter (63.2% vs. 40%, $p=0.002$) and a non-rebreathing mask (94.7% vs. 41.3%, $p=0.000$) in the first wave, as more patients were also placed on IMV (68.4% vs. 45.7%, $p=0.002$) and submitted to hemodialysis (49.5% vs. 17.7%, $p=0.000$). However, fewer patients used corticosteroids (86.3% vs. 96.3% $p=0.022$) and NIV (8.4% vs. 72.5%, $p=0.000$) in the 1st wave (**Figure2**).

The median number of days on mechanical ventilation was 11.5 [IQR] [7;19] and there was no statistically significant difference between waves. About 13.7% (n=13) of the patients were tracheostomized in the first wave and 20% (n=16) in the second wave, but without statistical significance (p=0.263). The use of vasoactive drugs was similar between waves (45.3% vs. 42.5%; p=0.714), as well as the percentage of patients who underwent alveolar recruitment and prone maneuvers (52.6% vs. 55% (p=0.754); and 72.6% vs. 65.6% (p=0.12), respectively). The median cumulative equivalent dexamethasone dose was 100mg [IQR] [13;175] and there was no statistical difference between waves (p=0.178). There was a greater use of oseltamivir, ivermectin and sedation in the first wave. The heparin dosage used in the first wave was very similar between the prophylactic and intermediate doses (48.4% and 41.9%, respectively); while the prophylactic dose in the second wave was used much more to the detriment of the intermediate dose (64.1% and 24.4%, respectively), and this difference between the waves tended towards statistical significance (p=0.053) (**Table 2**).

The mortality rate was more than twice as high in the 1st wave compared to the 2nd (p=0.001, Figure 3). Regarding vaccination status, no patient was vaccinated in the first wave, and only 7 (8.6%) patients had complete vaccination for COVID-19 in the 2nd wave.

Discussion

This study provided a comparative representation of the clinical-therapeutic evolution of patients with severe COVID-19 who were admitted to an ICU at a university hospital in northeastern Brazil during the 1st and 2nd waves of the pandemic. There was a reduction in deaths in the second wave by more than half. There was also a tendency for patients to have fewer comorbidities and they evolved with fewer organ dysfunctions during hospitalization. There was also less indication of orotracheal intubation and hemodialysis, however more NIV and corticosteroid therapy were used.

The evolution of the disease in several countries which became the epicenter of COVID-19 was more severe in the first wave of the pandemic, with higher mortality in older adults, in males, and in those with a greater number of comorbidities^{12,13}. However, these data in the literature varied when comparing between the pandemic waves. Hospitalized patients in two US studies were younger in the second wave^{14,15}. The mean age in years in the first study carried out in Florida was 67 in the 1st wave vs. 60 in the second wave ($p < 0.01$) [14]. The other study was in New Jersey, and the mean age was very similar to that of the Florida study (66 vs. 60; 1st and 2nd waves, respectively, $p < 0.01$)¹⁵. The same behavior was shown in a study in Spain, with a mean age very similar to these two American studies¹⁶. However, younger patients were found in the first wave in Saudi Arabia (47.5 vs. 55, respectively, $p < 0.001$)⁸.

In contrast, there were no significant differences between the mean age (59 years) and the percentage of male patients (around 55%) for patients hospitalized with severe COVID-19 during the period of the first two waves of the pandemic in the Brazilian population, as our study showed¹⁷.

The two American studies reported above identified findings similar to ours regarding comorbidities. Specifically, more patients with comorbidities, more immunosuppressed patients and a higher percentage of severe evolution in the first wave was found^{14,15}. The most prevalent comorbidities in patients with severe COVID-19 in Reus, Spain, were cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, and chronic neurological disease, and there was no significant difference in the number of comorbidities between waves¹⁶. There was a statistical tendency in the present study ($p=0.051$) to a greater number of comorbidities (≥ 2) in the first wave. The most prevalent comorbidity in a comparative analysis of data from public ICU in Brazil was cardiovascular disease; however, mortality was higher in patients with chronic kidney disease, ranging from 58% to 62% in the first and second waves. This same study showed a significant increase in mortality in type 2 diabetics in the second wave (49.22%) compared to the first (44.66%)¹⁷. Our study showed a higher prevalence of chronic kidney disease ($p=0.005$) and a statistical trend for diabetics ($p=0.068$) in the first wave. The pandemic arrived later to the African continent, and the opposite was reported in Zambia, namely that there was an increase in the number of patients with comorbidities and more diabetics in the second wave¹⁸.

Regarding admission vital signs, there were a greater number of patients with HR>100bpm and SBP<90mmHg in the first wave, thus denoting the greater severity of these patients, and perhaps justifying the higher mortality observed compared to the second wave. These variables are contained in well-established prognostic models for admission of critically ill patients to the ICU^{10,11}. There are no studies in the literature that compare these data between waves. Patients in the second wave developed fewer organ dysfunctions according to the SOFA score and this probably contributed to the reduction in mortality. The admission SOFA score was analyzed in 13,301 patients in the private sector ICUs in Brazil from February to October 2020, showing a median SOFA of zero and there was no statistical difference in the score over the months³. It is possible that this low number of organ dysfunctions was due to earlier hospitalization and monitoring in units of the Brazilian private sector. There are no comparative studies involving the Brazilian public sector.

The length of stay in the ICU did not change between waves, but the hospital stay was longer in the second wave (median of 17 days), probably due to the greater number of deaths in the first wave, reducing the length of hospital stay or due to the longer survival in the second wave, thus prolonging the length of stay. A longer hospital stay in days was observed in the first wave in the United States (mean of 14 in the first wave vs. 8 in the second wave, $p<0.01$)¹⁵. There are no comparative studies with this data in Brazil.

Regarding ventilatory support, it was observed that patients hospitalized in the first wave used more oxygen and more IMV. A similar situation was described in the United States in New Jersey and in Reus in Spain^{15,16}. However, there was no statistical difference in the use of IMV between waves in Saudi Arabia⁸. There was a greater need for oxygen support (11.2% vs 88.8%) and IMV in the second wave in India (0.9% vs 24.5%, respectively)⁹.

In the present study, it was possible to observe almost 3 times more need for RRT in the first wave compared to the second. An RRT incidence of 15.7% was identified in patients with severe COVID in private and public ICUs in São Paulo (metropolis and the most populous state in Brazil) in the first wave, and 72.5% of these patients died. It was concluded that needing RRT and developing a greater number of organ dysfunctions are independent factors of mortality in severe COVID-19¹⁹. These numbers were even worse in another study involving only Brazilian public ICUs in Northeast Brazil, as 82% of patients with severe COVID-19 required RRT and 90% of these died²⁰. This difference in data may be related to the regional issue and/or the difference in income¹⁹. Our work was a pioneer in relation to the comparative analysis of the clinical-therapeutic evolution of patients with severe COVID-19 between the first two waves. The Brazilian studies described above report these aspects of patients hospitalized in the first wave, without comparing changes between waves.

The use of corticosteroids in severe COVID-19 has been well established since the publication of the Recovery group study in July 2020, which identified lower 28-day mortality and less need for IMV for hospitalized patients using oxygen therapy who received 6mg of dexamethasone for 10 days ([RR] 0.83, 95%CI 0.75-0.93)²¹. Although the cumulative dose of corticosteroids during hospitalization did not have a significant difference between the waves in the present study, there was earlier use of this medication in the second wave due to the publication of the Recovery study, and this may have influenced the longer survival, as it must have minimized the disease progression, along with less need for IMV compared to the 1st wave group.

NIV was not routinely recommended during the first wave due to the high risk of contamination of the team by aerosols and the lack of knowledge about the evolution of the disease²². An increase in the use of NIV in several Brazilian private sector ICUs was observed over the months in the year 2020. This conduct may have had an impact on the reduction of mortality over time³.

Three randomized studies comparing prophylactic heparin doses versus therapeutic doses suggested that there was no benefit from its routine use in critically ill patients²³. A randomized study comparing the intermediate dose versus the prophylactic dose in the same patient profile also showed no benefit from the intermediate dose²⁴. The reduction in the use of intermediate and full heparin doses in the second wave was probably due to the emergence of this scientific evidence in the literature^{23,24}.

There was a general increase in hospital demand and mortality in the second wave in Brazil^{17,25}. The VOC Gamma variant that emerged at the end of 2020 in Northern Brazil demonstrated greater transmissibility and higher mortality compared to the alpha variant^{7,25}. Some factors may have contributed to this, such as there was a relaxation of non-pharmacological measures in the population and this variant has greater affinity for the ACE-2 receptor and greater resistance to neutralizing antibodies⁷.

A significant finding in this study was that 2.1 times higher mortality was observed in the first wave. Thus, infrastructure and patient care factors need to be evaluated, in addition to viral mutability and host-specific variations. The ICU of the present study needed to be structured more quickly in the first wave in order to increase the number of beds and used the human resources from the most diverse areas. In contrast, the already established structure of the ICU and the well-trained team of intensivists were used in the second wave. This must have had a direct impact on the reduction in mortality in the second wave. It is already known that the lack of equity in access to beds, the great differences between public and private health policies, heterogeneous screening policies, the lack of human resources and the lack of adherence to good practices in treating critically ill patients lead to increased mortality in sepsis and acute respiratory distress syndrome in developing countries²⁶.

Mortality in the 1st wave (47.4%) is close to the numbers described in Brazilian public ICUs, where the average mortality in patients admitted to ICUs was 55 to 60.5%, while data from the 2nd wave (22.2%) are similar to those from a private ICU^{4,17}. A mortality rate of 14% was identified in a study in private Brazilian ICUs throughout 2020, while a similar average mortality rate was found in another Brazilian cohort of an ICU in a private hospital in São Paulo^{3,5}. These studies suggest that this large difference in mortality is related to earlier hospitalization, monitoring and good hospital practices. In a cross-sectional and comparative study of epidemiological data between the two Brazilian waves in public hospitals, about 66% of patients were admitted to the ICU on the same day of hospital admission, demonstrating how late hospitalization occurred, and it is also observed that there is an inversely proportional relationship between mortality and educational level in COVID-19 in both waves¹⁷. This relationship is already well described in the literature, being that the higher the overall income, the lower mortality related to sepsis in the ICU²⁷.

Similar behavior to our study has been described in Italy, Spain, Japan and Saudi Arabia, with lower mortality and less need for IMV in the second wave^{8,28-30}. However, an increase in mortality in Brazil as a whole was described in the second wave of the pandemic, similarly to what happened in Africa and India^{9,18}.

It is noticeable that the number of vaccinated patients was still very small in the second wave in the present study. The impact of vaccination in reducing mortality was only achieved in the third wave in all regions of Brazil, despite vaccination having started during the second wave²⁵.

This study has some limitations. It is a single center study, however it is possible to make better comparisons when the same center is used, reducing confounding factors. We had a small number of patients, but there was almost no loss of data or follow-up, so it was possible to compare the clinical-therapeutic behavior of virtually all patients hospitalized in the two determined periods. It was not possible to analyze laboratory data, initial symptoms of the disease and there was no collection of the isolated genotype of SARS-COV-2. Finally, because it is not a randomized study, it is not possible to draw direct conclusions about the impact of clinical-therapeutic interventions.

This is the only work with a comparative data analysis of the clinical-therapeutic part between the first two waves in critically ill patients with COVID-19 in Northeast Brazil. So far, to our knowledge, there are no comparative works taking these aspects into account. In this series, there was lower mortality and patients had fewer comorbidities, had fewer organ dysfunctions and less need for IMV and hemodialysis, with greater use of NIV and corticosteroids in the second wave of the pandemic.

Conflict of interests

None of the authors have any conflicts of interest to declare.

References

1. DATASUS M of H. SRAG 2021 a 2023 - Severe acute respiratory syndrome database - including data from COVID-19 [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-a-2023#:~:text=SRAG 2021 a 2023 - Banco de Dados,Brasil%2C desde a pandemia de Influenza A %28H1N1%29pdm09.> [accessed January 07, 2023].
2. CIEVS/SEVS/SES-PE. Coronavirus (COVID-19) Epidemiological Report/Pernambuco. [Internet]. [cited 2022 Oct 27]. Available from: <https://www.cievspe.com/novo-coronavirus-2019-ncov.> [accessed January 05, 2023].
3. Kurtz P, Bastos LSL, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S, et al. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021;47(5):538–48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06388-0>.
4. 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*. 2021;9(4):407–18.
5. Socolovitch RL, Fumis RRL, Tomazini BM, Pastore L, Galas FRBG, de Azevedo LCP, et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: A cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12 December):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243269>.
6. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet*. 2019;394(10195):345–56.
7. Gräf T, Bello G, Naveca FG, Gomes M, Cardoso VLO, da Silva AF, et al. Phylogenetic-based inference reveals distinct transmission dynamics of SARS-CoV-

- 2 lineages Gamma and P.2 in Brazil. *iScience*. 2022;25(4).
8. AlBahrani S, AlAhmadi N, Hamdan S, Elsheikh N, Osman A, Almuthen S, et al. Clinical Presentation and Outcome of Hospitalized Patients With COVID-19 in the First and Second Waves in Saudi Arabia. Vol. 118, *International Journal of Infectious Diseases*. 2022. p. 104–8.
 9. Kapoor M, Panda PK. India's Second COVID Wave: How is it different from the First Wave? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;116(S1–S130). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.121>.
 10. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345–55.
 11. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801–10.
 12. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
 13. 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*. 2020;180(7):934–43.
 14. Bhakta S, Sanghavi DK, Johnson PW, Kunze KL, Neville MR, Wadei HM, et al. Clinical and laboratory profiles of the SARS-CoV-2 Delta variant compared with pre-

- Delta variants. Vol. 120, *International Journal of Infectious Diseases*. 2022. p. 88–95.
15. Alebna PL, Chung J, Rashid M, Hoban D, LaForgia M, Khera S, et al. Interventions and outcomes of COVID-19 patients in a community hospital-A single center study comparing the first and second waves. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(12 December):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0279208>.
 16. Iftimie S, Lopez-Azcona AF, Vallverdu I, Hernandez-Flix S, De Febrer G, Parra 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 March 2021):1–13.
 17. Zeiser FA, Donida B, da Costa CA, Ramos G de O, Scherer JN, Barcellos NT, 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 Heal - Am*. 2022;6(November 2021).
 18. Minchella PA, Chanda D, Hines JZ, Fwoloshi S, Itoh M, Kampamba D, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized With COVID-19 During the First 4 Waves in Zambia. *JAMA Netw open*. 2022;5(12):e2246152.
 19. Samaan F, de Paula EC, de Lima Souza FBG, Mendes LFC, Rossi PRG, Freitas RAP, et al. COVID-19-associated acute kidney injury patients treated with renal replacement therapy in the intensive care unit: A multicenter study in São Paulo, Brazil. *PLoS One*. 2022;17(1 January 2022):1–15.
 20. Bezerra R, Teles F, Mendonca PB, Damte T, Likaka A, Ferrer-Miranda E, et al. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury in COVID-19 infection: an observational study. *Ren Fail* [Internet]. 2021;43(1):911–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1933530>.
 21. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.

22. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973–87.
23. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777–89.
24. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost*. 2021;122(1):131–41.
25. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto IC de HC, Sanchez MN, Santos LMP. Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020–2022. *Rev Saude Publica*. 2022;56:105.
26. Salluh JIF, Lisboa T, Bozza FA. Challenges for the care delivery for critically ill COVID-19 patients in developing countries: The Brazilian perspective. *Crit Care*. 2020;24(1):10–2.
27. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380–6.
28. Coccia M. The impact of first and second wave of the COVID-19 pandemic in society: comparative analysis to support control measures to cope with negative effects of future infectious diseases. *Environ Res* [Internet]. 2021;197(March):111099. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111099>.
29. Saito S, Asai Y, Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, et al. First and

- second COVID-19 waves in Japan: A comparison of disease severity and characteristics. *J Infect* [Internet]. 2021;82(4):84–123. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.033>.
30. Soriano V, Ganado-Pinilla P, Sanchez-Santos M, Gómez-Gallego F, Barreiro P, de Mendoza C, et al. Main differences between the first and second waves of COVID-19 in Madrid, Spain. *Int J Infect Dis*. 2021;105:374–6.

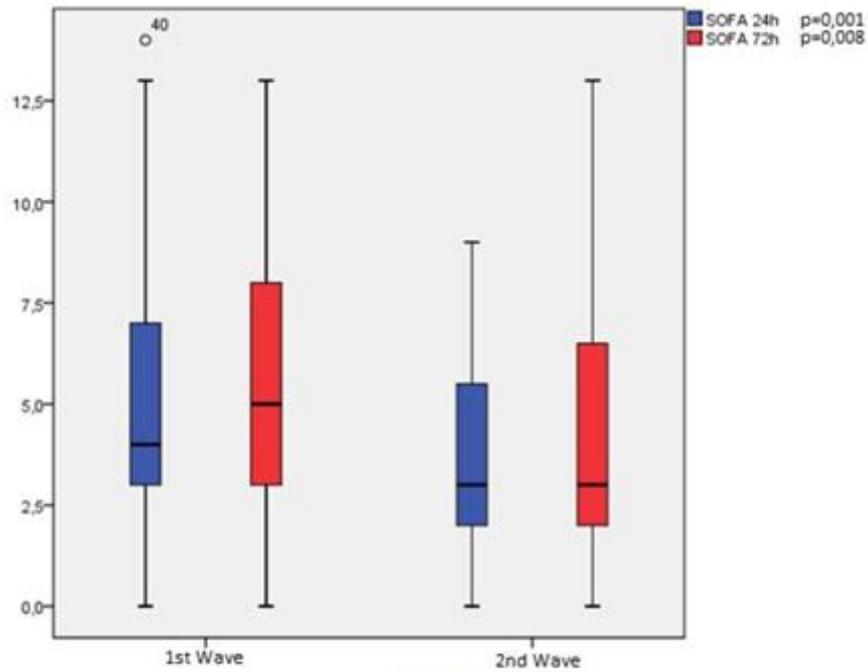


Figure 1. Comparative analysis of the 24-hour and 72-hour SOFA scores between the 1st and 2nd waves of COVID-19 in a public teaching hospital in Northeastern Brazil.

Abbreviation: SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

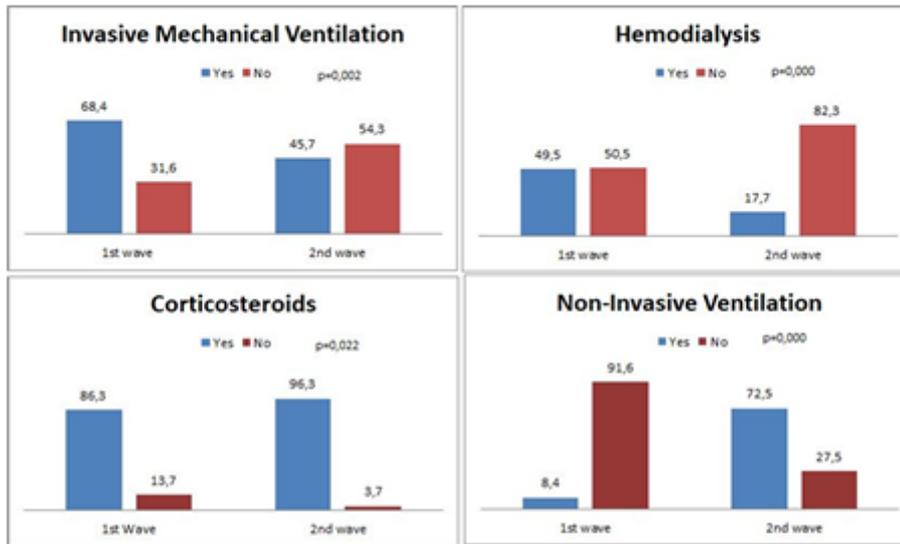


Figure 2. Comparative analysis of the use of mechanical ventilation, hemodialysis, corticosteroids and non-invasive ventilation between the 1st and 2nd waves of COVID-19 in a public teaching hospital in Northeastern Brazil.

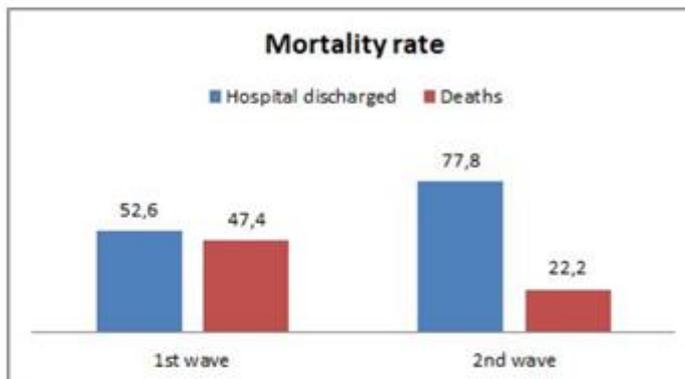


Figure 3. Hospital discharge and mortality rate between the 1st and 2nd waves of COVID-19 in patients hospitalized in an intensive care unit of a university hospital in northeastern Brazil.

Table 1. Characterization of the clinical comorbidities of the study patients hospitalized with severe COVID-19 in an intensive care unit of a university hospital in Northeast Brazil in the 1st and 2nd wave periods of the pandemic.

Comorbidities		Total sample N = 176 (n, %)	1st wave N = 95 (n, %)	2nd wave N = 81 (n, %)	p-value
Obesity (BMI>30kg/m ²)		78(48.8)	34(35.8)	44(54.3)	0.153 (*)
Nutritional classification	<30	82(51.3)	45(57.0)	37(45.7)	0.507(*)
	entre 30-35	44(27.5)	18(22.8)	26(32.1)	
	35-40	19(11.9)	9(11.4)	10(12.3)	
	>40	15(9.4)	7(8.9)	8(9.9)	
Hypertension		99(56.3)	53(55.8)	46(56.8)	0.894(*)
Diabetes		51(29.0)	33(34.7)	18(22.2)	0.068(*)
Chronic obstructive pulmonary disease		7(4)	4(4.2)	3(3.7)	0.864(*)
Asthma		10(5.7)	3(3.2)	7(8.6)	0.117(*)
Other chronic lung diseases		5(2.8)	4(4.2)	1(1.2)	0.236(*)
Chronic kidney disease		25(14.2)	20(21.1)	5(6.2)	0.005(*)
Dyslipidemia		3(1.7)	2(2.1)	1(1.2)	0.656(*)
Previous heart disease		24(13.6)	15(15.8)	9(11.1)	0.367(*)
Quantity of comorbidities	0	55(31.3)	29(30.5)	26(32.1)	0.140(**)
	1	53(30.1)	23(24.2)	30(37.0)	
	2	40(22.7)	24(25.3)	16(19.8)	
	3	21(11.9)	13(13.7)	8(9.9)	
	4	7(4.0)	6(6.3)	1(1.2)	
Quantity of comorbidities	Up to 1	108(66.4)	52(54.7)	56(69.1)	0.051(*)
	≥2	68(36.6)	43(45.3)	25(30.9)	

(*) p-value of Pearson's Chi-squared test of independence (**): p-value of the Mann-Whitney test. BMI: body mass index

Table 2. Characterization regarding the use of medications in study patients hospitalized with severe COVID-19 in an intensive care unit of a university hospital in Northeast Brazil in the 1st and 2nd wave periods of the pandemic.

Variable		Total sample N = 176 (n, %)	1st wave N = 95 (n, %)	2nd wave N = 81 (n, %)	p-value
Medications					
Used antibiotics		169(96)	93(97.9)	76(93.8)	0.169(*)
Used oseltamivir		55(31.3)	54(56.8)	1(1.3)	0.000(*)
Used ivermectin		51(29)	43(45.3)	8(10)	0.000(*)
Used sedation		95(54)	60(63.2)	35(43.8)	0.010(*)
Used a neuromuscular blocker		78(44.3)	48(50.5)	30(37.5)	0.084(*)
Heparin dose	Prophylactic dose	95(55.6)	45(48.4)	50(64.1)	0.053(**)
	Intermediate dose	58(33.9)	39(41.9)	19(24.4)	
	Therapeutic dose	18(10.5)	9(9.7)	9(11.5)	

(*) p-value of Pearson's Chi-squared test of independence. (**) p-value of the Mann-Whitney test.

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO NA CCS**Preview (CCSCI-2024-0036)****From:** ccs@amib.org.br**To:** nessinha_borba@hotmail.com, vanessinhaborba@gmail.com**CC:** nessinha_borba@hotmail.com, vanessinhaborba@gmail.com, sbrandaonuclearufpe@gmail.com, luciakordeiro.endo@gmail.com, micheleggodoy@gmail.com, cristina@de.ufpe.br, romero.coimbra@ufpe.br, gabiniomarina@gmail.com, esdraslins@uol.com.br, emmanuelle.mgodoi@ufpe.br**Subject:** Critical Care Science - Manuscript ID CCSCI-2024-0036**Body:** 01-Feb-2024

Dear Dr. Borba:

Your manuscript entitled "COMPARATIVE PICTURE OF THE CLINICAL-THERAPEUTIC EVOLUTION OF SEVERE COVID-19 BETWEEN THE FIRST AND SECOND WAVES IN NORTHEASTERN BRAZIL" has been successfully submitted online and will be evaluated for publication in the Critical Care Science.

Your manuscript ID is CCSCI-2024-0036.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/ccsci-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/ccsci-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Critical Care Science.

Sincerely,
Critical Care Science Editorial Office

Date Sent: 01-Feb-2024

ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA COVID-19 GRAVE

Pesquisador: Simone Cristina Soares Brandão

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34736620.6.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.165.300

Apresentação do Projeto:

Embora muitos aspectos da doença ainda não foram elucidados, o pior prognóstico da COVID-19 está intimamente relacionado à faixa etária avançada e à presença de comorbidades. A obesidade e a síndrome metabólica têm sido associadas a quadros graves, inclusive em pacientes jovens, observando-se aumento da admissão hospitalar e de cuidados intensivos.

A obesidade está associada a um estado de inflamação crônica e depressão da imunidade. Dessa maneira, pode-se sugerir que a obesidade atua como fator de risco independente para quadros graves de COVID-19. A hipótese do estudo é que há associação entre obesidade e pior prognóstico de pacientes com COVID-19.

Trata-se de estudo prospectivo, analítico, observacional, multicêntrico em que serão estudados pacientes hospitalizados com COVID-19 nos serviços do HC-UFPE, IMIP, HBL e HAM e comparados desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem (radiológicos e de ultrasonografia) de acordo com a presença ou não de obesidade. Também haverá uma parte retrospectiva, onde serão acessadas informações em prontuário dos pacientes que foram hospitalizados nas instituições participantes.

Critérios de inclusão

Pacientes adultos (a partir de 18 anos) admitidos com quadro respiratório nas unidades terapia intensiva ou enfermarias devido à COVID-19.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.165.300

Pacientes com diagnóstico clínico de acúmulo excessivo de gordura, enquadrando-se no critério de sobrepeso (IMC>25kg/m²) e obesidade (IMC>30kg/m²).

Não está claro se serão incluídos pacientes não obesos pois nas premissas consta a comparação entre indivíduos obesos e não obesos.

Crítérios de exclusão

Pacientes com quadro comprovado de outras doenças inflamatórias ou infecciosas pulmonares não associados a pneumoni viral por SARS-CoV-2; Gestantes; Pacientes menores de 18 anos.

Serão analisados:

Sinais vitais admissionais e no seguimento do paciente

Dados clínicos e de comorbidades

Uso de medicação

Marcadores bioquímicos hemáticos de inflamação

Gasometria arterial e exames bioquímicos de sangue

Exames de imagem - ultrasonografia de abdome e para avaliação do Complexo Médio Intimal de carótidas e tomografia computadorizada de tórax

Escores prognósticos.

A maioria dos exames é realizada de rotina no atendimento de pacientes a serem incluídos.

Os autores declaram que pretendem estudar 100 pacientes (metade internados em enfermaria e metade em UTI) mas que não há cálculo amostral pois a duração da coleta de dados por um ano a partir do início da pesquisa é o marco definidor da amostra.

Objetivo da Pesquisa:

Geral

Avaliar o impacto da obesidade na evolução clínica de pacientes com quadros graves de COVID-19

Específicos

Avaliar se a obesidade é um fator de risco independente de morte na COVID-19.

Associar o grau do IMC com desfechos clínicos, tipo morte, necessidade de ventilação mecânica, hemodiálise, uso de drogas vasoativas, insulina e eventos tromboembólicos, em pacientes com COVID-19 hospitalizados.

Correlacionar a gravidade e a evolução da SRAG nos pacientes obesos com COVID-19 através de dados clínicos, laboratoriais e de imagem.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.165.300

Avaliar associação de disfunções orgânicas nos pacientes obesos com COVID-19 através do cálculo de escores de gravidade como o Simplified Acute Physiology Score III (SAPS3) e o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Correlacionar os achados clínicos, laboratoriais e os escores (ISTH escore e o H-escore) com o estado pró-inflamatório e pró-coagulante da infecção por COVID-19 e sua relação com a obesidade visceral.

Demonstrar, através de exames de imagem e laboratoriais, possíveis correlações envolvendo a deposição de gordura visceral e subcutânea com quadros graves de COVID-19.

Caracterizar, através de tomografia computadorizada e ultrassonografia, a presença de possíveis alterações abdominais relacionadas a COVID-19, incluindo manifestações hepáticas, biliares, linfáticas e de alças intestinais, bem como derrames cavitários e outros possíveis achados e comparar a frequência destas alterações de acordo com o IMC.

Correlacionar os achados tomográficos de SRAG de acordo com as fases da COVID-19.

Sugerir protocolos e outras ferramentas que possam incluir os avanços tecnológicos em prol de tornar mais fácil, precoce e exato o diagnóstico das patologias envolvidas.

Estabelecer o perfil sociodemográfico dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva/enfermaria com COVID-19.

Avaliar através de exames laboratoriais as características da coagulação dos pacientes obesos com COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Serão analisados os dados referentes às aquisições de imagem e exames laboratoriais já previamente solicitados pelo médico assistente no manejo clínico, além de dados de prontuários. A ultrassonografia oferecida aos pacientes que aceitarem participar do estudo prospectivo é considerada inócua e não utiliza radiação. Os pacientes envolvidos não serão expostos a riscos pela equipe de pesquisa.

Benefícios para os indivíduos

A participação no estudo ajudará no desenvolvimento de novos conhecimentos, que poderão eventualmente beneficiar o paciente e outras pessoas no futuro.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephcupe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.165.300

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1588292.pdf	16/07/2020 13:49:44		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.pdf	16/07/2020 13:47:15	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEIMPACTOCOVIDajust.doc	16/07/2020 13:46:10	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOIMPACTOCOVIDajust.doc	16/07/2020 13:42:03	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIARADIOHC.pdf	16/07/2020 13:41:22	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	FormularioEBSERH.doc	07/07/2020 12:24:35	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	CartadeapresentacaoCOVIDSIMONE.pdf	07/07/2020 12:23:45	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	FICHADEPEQUISA.docx	07/07/2020 12:20:13	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	FORMULARIOUSG.docx	07/07/2020 12:18:44	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	cartaSAMESimoneassinada.pdf	07/07/2020 12:16:51	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	TERMODECOMPROMISSOSIMONE.pdf	07/07/2020 12:13:25	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	TermodecompromissoeconfidencialidadeCOVID.pdf	07/07/2020 12:11:25	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAHAM.pdf	07/07/2020	Simone Cristina	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephcupe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.165.300

Outros	ANUENCIAHAM.pdf	12:09:38	Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAHBL.pdf	07/07/2020 12:08:31	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAIMPCOVID.pdf	07/07/2020 12:07:56	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAUTIHC.pdf	07/07/2020 12:07:14	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAENFERMARIAHC.pdf	07/07/2020 12:06:37	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOassinada.pdf	07/07/2020 12:05:37	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	curriculoEsdras.pdf	03/07/2020 00:52:20	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesGabriela.pdf	03/07/2020 00:50:59	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesGustavo.pdf	03/07/2020 00:49:54	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesJulia.pdf	03/07/2020 00:49:19	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesThais.pdf	03/07/2020 00:48:55	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesLucia.pdf	03/07/2020 00:48:29	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesVanessa.pdf	03/07/2020 00:47:46	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesEmmanuelle.pdf	03/07/2020 00:42:56	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesAlice.pdf	03/07/2020 00:42:29	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesSimone.pdf	03/07/2020 00:38:46	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesCamila.pdf	03/07/2020 00:38:17	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.165.300

RECIFE, 21 de Julho de 2020

Assinado por:
José Ângelo Rizzo
(Coordenador(a))