6ª ed

MEDS

Padrões de utilização de intervenções terapêuticas em doentes com COVID-19 internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

Wallace Leonardo Lopes Leite

MESTRADO EM
EVIDÊNCIA E DECISÃO EM SAÚDE
2º CICLO DE ESTUDOS

DEZ|2022 (12/12/2022)

U. FMUP

6ª ed

MEDS

Padrões de utilização de intervenções terapêuticas em doentes com COVID-19 internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

Wallace Leonardo Lopes Leite

MESTRADO EM
EVIDÊNCIA E DECISÃO EM SAÚDE
2º CICLO DE ESTUDOS

OIENTADORES:
Luís Filipe Ribeiro de Azevedo – MEDCIDS & CINTESIS@RISE
Mariana Martins Siqueira Santos – CINTESIS@RISE

DEZ|2022 (12/12/2022)

FMUP

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais Thalita Lopes e Walter Leite por me criarem para a vida e para que eu aprendesse a dar os meus próprios passos sozinho, sobretudo em outro continente e longe deles.

Agradeço ao professor Luís Filipe Ribeiro de Azevedo pelos ensinamentos e a orientação neste trabalho.

Agradeço à Mariana Santos pela contribuição fundamental na condução deste projeto e todo apoio que dedicou, sem dúvidas ela foi a peça chave na execução deste trabalho.

Agradeço também ao Nelson Cuboia, que ajudou na digitalização das informações dos formulários e seu grande empenho como voluntário neste projeto.

Agradeço aos meus amigos Jorge, Hugo, Miguel, Tiago, Fernando e Renan pela amizade que me ofereceram na minha jornada neste novo país e que foram fundamentais para minha integração.

Sumário

Introdução: A COVID-19, declarada em março de 2020 como pandemia pela Organização Mundial da Saúde, atingiu proporções alarmantes a nível global não só a nível de saúde, mas também social e económico. O desconhecimento desta nova doença, o seu rápido avanço e o seu grande impacto na vida das pessoas e nos serviços de saúde globalmente, sobretudo no que diz respeito à área de Medicina Intensiva, levou a comunidade científica de todo mundo a desenvolver, em tempo recorde, frentes de trabalho como frente de um esforço sem precedentes para estudar, gerar dados e novo conhecimento que nos permitisse enfrentar este enorme desafio. Sobre o doente que é admitido nos cuidados intensivos com COVID-19 pouco se sabia e por isso foi necessário desenvolver todo um trabalho de observação e análise clínica e cientificamente fundadas, durante e após o tratamento destes doentes, a curto, médio e longo prazo.

Objetivo: Estudar a evolução temporal das características clínicas e epidemiológicas, abordagens terapêuticas e resultados clínicos dos doentes internados em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) com diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2, durante o recorte temporal do estudo e avanço da pandemia em Portugal, entre março de 2020 e julho de 2021, através da análise e comparação dos períodos temporais da primeira, segunda e terceira vagas e respetivos períodos entre vagas.

Metodologia: O presente estudo foi desenvolvido no contexto mais amplo de um estudo multicêntrico de coorte em hospitais da região Metropolitana do Porto, com o objetivo de avaliar os resultados a curto e longo prazo dos doentes com COVID-19 internados em unidades de cuidados intensivos. Foi estudada a população de doentes com suspeita ou confirmação do diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2, com ou sem sintomas respiratórios, que estiveram internados em UCI durante pelo menos 24h. Foram colhidas e analisadas as seguintes variáveis: dados sociodemográficos, estado de saúde do doente antes do internamento, comorbilidades, gravidade da doença e risco de morte, características da doença crítica, intervenções terapêuticas aplicadas durante o internamento em UCI farmacológicas e não-farmacológicas (incluindo necessidade e tempo de uso de ventilação mecânica, uso de vasopressores e uso de terapia de reposição renal), tempo de permanência em UCI, mortalidade em UCI e mortalidade hospitalar. Foi feita a análise e comparação dos períodos temporais da primeira, segunda e terceira vagas e respetivos períodos entre vagas, entre março 2020 a julho 2021. As variáveis contínuas são expressas como mediana e intervalo interquartil (IQR). As variáveis categóricas são expressas como contagens e percentagens. A significância estatística considerada foi de $p< 0,05$ e os intervalos de confiança de 95% para todas as comparações. As análises foram feitas com o software SPSS versão 27.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Resultados: Os doentes admitidos no estudo eram maioritariamente idosos, com média de idade de 65.0 anos (57.0 – 72.0), do sexo masculino (67,9%), pouco mais de 1/3 eram obesos e um alto índice de comorbilidades estava presente em 75,9% (índice Charlson ≥2). Os doentes que foram admitidos no período de pico das vagas apresentavam um maior índice de comorbilidades ($p< 0.001$). Ao longo dos períodos temporais analisados encontraram-se

também diferenças estatisticamente significativas relativamente à necessidade de ventilação, necessidade de vasopressores, tratamento farmacológico com antibióticos, hidroxicloroquina, corticosteroides e remdesivir. Embora existissem diferenças relativamente à taxa de mortalidade, estas não foram estatisticamente significativas.

Discussão: A pandemia de COVID-19 constituiu historicamente um dos maiores desafios até hoje para a medicina e a saúde pública a nível global e, muito em particular, para a medicina intensiva. Com este estudo fica documentada a evolução temporal das características clínicas e epidemiológicas e das abordagens terapêuticas e resultados clínicos dos doentes críticos com COVID-19, ao longo das fases iniciais de evolução da pandemia, demonstrando-se as rápidas mudanças e adaptação que tiveram de existir de maneira a gerir da melhor forma uma realidade em constante mudança e caracterizada por um grande desconhecimento e incerteza.

Palavras-chave: doente crítico, SARS-CoV-2, COVID-19, abordagens terapêuticas, evolução temporal

Abstract

Introduction: COVID-19, declared in March 2020 as a pandemic by the World Health Organization (WHO), has reached impacting proportions at a global level, not only in terms of health but also socially and economically. The lack of knowledge about this new disease, its rapid advance, and its great impact on people and health services globally, especially in the area of Intensive Medicine, has led the scientific community around the world to develop, in record time, an unprecedented effort to study, generate data and new knowledge that would allow us to face this enormous challenge. Little was known about the patient admitted to intensive care with COVID-19, which is why extensive work of observation and clinical and scientifically based analysis was required during and after the intensive treatment of these patients in the short, medium, and long term.

Objective: To study the temporal evolution of the clinical and epidemiological characteristics, therapeutic approaches, and clinical outcomes of patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) with a diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia during the time frame of the study and advancement of the pandemic in Portugal, between March 2020 and July 2021, through the analysis and comparison of the time periods of the first, second, and third waves and the respective periods between waves.

Methodology: The present study was developed in the broader context of a multicenter cohort study in hospitals in the Metropolitan Region of Porto, with

the objective of evaluating the short and long-term outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units. The population of patients with a suspected or proven diagnosis of SARS-CoV-2 infection, with or without respiratory symptoms, who were hospitalized in ICU for at least 24 hours was studied. The following variables were collected and analyzed: sociodemographic data, the health status of the patient before being hospitalized, comorbidities, disease severity and risk of death, characteristics of critical illness, therapeutic interventions applied during hospitalization in pharmacological and non-pharmacological ICUs (including need and duration of mechanical ventilation, use of vasopressors and use of renal replacement therapy), length of stay in ICU, ICU mortality and hospital mortality. An analysis and comparison of the time periods of the first, second, and third waves and the respective periods between waves were performed between March 2020 and July 2021. Continuous variables are expressed as medians and interquartile ranges (IQR). Categorical variables are expressed as counts and percentages. Statistical significance was defined as $p<0.05$ and confidence intervals of 95% for all comparisons. Analyses were performed using SPSS software version 27.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Results: Patients admitted to the study were mostly elderly, with a mean age of 65.0 years (57.0 – 72.0), male (67.9%), just over 1/3 were obese, and a high rate of comorbidities was present in 75.9% (Charlson index ≥2). Patients who were admitted during the peak period of vacancies had a higher rate of comorbidities ($p<0.001$). Over the time periods analyzed, statistically significant differences were also found regarding the need for ventilation, need for vasopressors, pharmacological treatment with antibiotics, hydroxychloroquine, corticosteroids, and remdesivir. Although there were differences in the mortality rate, these were not statistically significant.

Discussion: The COVID-19 pandemic has historically constituted one of the greatest challenges to date for medicine and public health at a global level and for intensive care medicine. With this study, the temporal evolution of the clinical and epidemiological characteristics and of the therapeutic approaches and clinical results of critical patients with COVID-19, throughout the initial phases of the evolution of the pandemic, is documented, demonstrating the rapid changes and adaptation that had to exist in order to better manage a reality that is constantly changing and characterized by a great lack of knowledge and uncertainty.

Keywords: critically ill, SARS-CoV-2, COVID-19, therapeutic approaches, temporal evolution

Preâmbulo

A emergência da pandemia de COVID-19 aumentou exponencialmente o volume de doentes e a carga da atividade assistencial nas unidades de cuidados intensivos (UCI) e nos serviços de medicina intensiva. Este novo desafio relançou a relevância da medicina intensiva em todo o mundo. A evolução da doença até então desconhecida assustava e preocupava a todos em especial a como gerir tamanha velocidade de propagação da doença e aumento da demanda por serviços de cuidados emergenciais intensivos que esse avanço gerou. A gestão dos doentes críticos infetados por COVID-19 durante a pandemia foi um dos maiores desafios enfrentados pela Medicina Intensiva desde a sua organização como especialidade médica. Os intensivistas, em colaboração com muitos outros profissionais, tiveram de aumentar drasticamente o número de camas disponíveis e assegurar a qualidade dos serviços prestados, num curtíssimo espaço de tempo e num contexto de clara insuficiência de meios materiais e humanos adequados – o que representou um desafio de atendimento e logística sem precedentes na história da medicina. Mas a este enorme desafio juntaram-se muitas outras dificuldades.

Por se tratar de uma doença nova, o conhecimento e a base de evidência científica sobre o tratamento e gestão clínica dos doentes críticos com COVID-19 eram muito limitados, e isto tornou necessário uma constante atenção aos sintomas, numa tentativa de manejo mais eficaz possível, e uma aguda necessidade de atualização permanente da base de conhecimento dos profissionais e dos protocolos de atuação clínica que servissem como base e

orientação para o cuidado prestado. Este trabalho surge, precisamente, da necessidade de documentar historicamente a evolução da pandemia e contribuir para elucidar sobre o quadro clínico do doente crítico com COVID-19, como foi feita a gestão clínica e abordagem terapêutica destes doentes, quais as intervenções terapêuticas e os procedimentos utilizados e de que forma é que estes impactaram os desfechos clínicos observados.

Índice

Agradecimentos ..... **iii**

Sumário ..... **iv**

Abstract ..... **vii**

Preâmbulo ..... **x**

Índice ..... **xii**

Acrónimos ..... **xiv**

Índice de figuras ..... **xv**

Índice de tabelas ..... **xvi**

Organização da tese ..... **xvii**

Resultados científicos e financeiros ..... **xviii**

1. Introdução / Motivação **1**

2. Objectivo **6**

3. Estado da arte **7**

4. Participantes e Métodos **13**

5. Resultados **20**

6. Discussão **28**

7. Conclusões e recomendações **40**

8. Trabalho futuro **42**

9. Referências **43**

Anexos **58**

Acrónimos

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IQR – Intervalo Interquartil.

MERS – Middle East Respiratory Syndrome.

OMS – Organização Mundial da Saúde.

SAPS II – Simplified Acute Physiology Score.

SARS-CoV-2 – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2.

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório agudo.

TC – Tomografia Computadorizada.

TCLA – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos.

Índice de figuras

Figura 1: Estrutura vírica do SARS-CoV-2. 07
Figura 2: Formas de transmissão do SARS-CoV-2 direta e indireta. 08
Figura 3: Principais sintomas clínicos observados em pacientes com COVID-19 10
Figura 4: Gráfico ilustrativo do uso de fármacos ao longo do tempo com a percentagem de doentes com COVID-19 naquele período que utilizaram cada um dos fármacos avaliados. 26

Índice de tabelas

Tabela 1: Características gerais da amostra estudada 20
Tabela 2: Comparação para as vagas e entre vagas relativamente às variáveis sociodemográficas, estado de saúde pré-admissão e características e resultados da doença crítica. 22
Tabela 3: Uso de fármacos em UCI 25

Organização da tese

Este estudo está dividido em 8 secções.

A introdução faz uma revisão breve da evolução da pandemia da Covid-19 em contexto mundial e contexto de Portugal, mencionando desde o seu surgimento na China, a declaração do status pandêmico pela Organização Mundial da Saúde (OMS), as medidas adotadas para conter o avanço da doença, as vagas, picos de número de casos e temporalidade. O objetivo explicita a intenção de observar as diferenças encontradas nos doentes internados nas Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infeção por SARS-CoV-2 durante o recorte temporal do estudo. O estado da arte busca trazer uma visão geral sobre o coronavírus responsável por causar a COVID-19 e a fisiopatologia da doença. Os materiais e métodos citam o tipo de desenho do estudo, a população alvo, os critérios de inclusão e exclusão, o tamanho da amostra, a colheita dos dados e variáveis, assim como o tratamento estatístico e considerações éticas. Os resultados e a discussão são duas secções distintas, mas complementares, onde a última contextualiza os achados deste estudo junto a outros artigos da literatura que sirvam de complemento à discussão e reflexão, além de descrever as principais limitações do estudo. Por último, as conclusões e o trabalho futuro, onde são feitas ponderações sobre como os dados obtidos devem contribuir para linhas de investigação futuras.

Resultados científicos e financeiros

É intenção do investigador que esta tese dê origem à publicação de um artigo e cujo manuscrito será submetido à avaliação para publicação para as seguintes revistas científicas:

- PLOS ONE.
- Revista Brasileira de Terapia Intensiva.

1. Introdução / Motivação

Em 31 de dezembro de 2019, a Representação da OMS na República Popular da China emitiu a primeira notificação sobre casos de uma "pneumonia viral" com características diferentes das conhecidas para o quadro até então, em Wuhan, cidade identificada como o local de onde se originou a epidemia. Dias depois, em 9 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram que o surto teria sido causado por um novo coronavírus e em 11 de janeiro é relatada a primeira morte associada à infeção por COVID-19 *(coronavírus disease 19)*. (1)

Posteriormente, e apesar das extensas medidas de contenção, a doença avançou e atingiu um grande número de países na Ásia, Médio Oriente e Europa. Em 11 de março, o COVID-19 foi declarada uma pandemia numa conferência de imprensa global da responsabilidade da OMS. (2)

Neste contexto e com base nos primeiros dados que surgiram sobre a propagação da doença, todos os países europeus tomaram medidas com o objetivo de conter a transmissão da doença e "achatar a curva epidemiológica de crescimento dos novos casos de COVID-19". Tais medidas consistiram, principalmente, em restrições de circulação de pessoas e mercadorias entre cidades e países (encerramento de fronteiras e restrições nos diferentes meios de transporte de passageiros), encerramento de locais públicos que favorecessem a circulação de um grande número de pessoas, como cafés e restaurantes, encerramento de escolas e o apelo das autoridades pelo isolamento

voluntário. Posteriormente, as restrições de movimentos foram regulamentadas e tornaram-se obrigatórias pelas autoridades a nível mundial, sendo o bloqueio e confinamento compulsório total o último recurso adotado pelos governos. (3)

Desde que surgiu, em dezembro de 2019, o vírus espalhou-se pelo mundo, infetando mais de 593 milhões de pessoas (aproximadamente 42% dos indivíduos infetados foram diagnosticados na Europa) e levou a quase 6,5 milhões de mortes até 22 de agosto de 2022. (4)

A transmissão do SARS-CoV-2 em Portugal ter-se-á iniciado entre fevereiro e março de 2020, uma vez que esta crise sanitária começou oficialmente no país a 2 de março de 2020, com a confirmação de dois casos importados de Itália e Espanha. Os casos de contágio naturalmente multiplicaram-se nos dias que se seguiram, e a 18 de março foi decretado pelas autoridades o Estado de Emergência em todo o país, o mecanismo constitucional mais restritivo dos direitos, liberdades e garantias individuais e coletivas. (5) Na sequência disto foi instituído, pela primeira vez na história, o primeiro período de confinamento geral obrigatório no nosso país.

Em Portugal, desde o seu surgimento, a doença já afetou mais de 5,3 milhões de pessoas, tendo sido responsável por 24.775 mortes, até 22 de agosto de 2022. (4) De março de 2020 até março de 2021, Portugal passou por 3 períodos críticos em relação à evolução do número de novos casos de COVID-19, nos quais as autoridades contabilizaram aumentos expressivos e abruptos na incidência de COVID-19 na população portuguesa, períodos estes denominados vagas de aumento de casos da doença. A primeira vaga começou em março de 2020 e manteve-se até o início de maio, quando o confinamento geral instituído foi abrandado de forma gradativa pelas autoridades. Durante o verão houve um período entre as vagas de aumento de novos casos em que se pode observar a redução momentânea no número de novos casos,

provavelmente como resultado da grande adesão da população geral às políticas restritivas de combate à propagação da doença e, em outubro, durante o outono, teve início a segunda vaga, quando foi registado novo aumento abrupto da incidência da doença na população portuguesa, altura em que o governo decretou a obrigatoriedade do uso de máscara nas ruas e em locais fechados e públicos.

A segunda vaga durou até dezembro de 2020, altura em que houve uma pequena redução no número registado de novos casos de doença. No entanto, a partir de dezembro de 2020, teve início uma terceira vaga, que apontou um retrocesso de todos os indicadores positivos anteriormente observados e colocou o país à beira do colapso, especialmente no que diz respeito à capacidade de resposta dos serviços de saúde a nível nacional e, em particular, das equipes e serviços de Urgência e de Medicina Intensiva. Nesse período, os doentes mais graves internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) representaram cerca de 12,5% do total dos internamentos registados, um número sem precedentes no país. Em 21 de janeiro de 2021, teve início o segundo confinamento e, após duas semanas, os seus efeitos começaram a ser observados no controlo da pandemia e achatamento da curva de crescimento de novos casos de COVID-19, mas foi só no início de março, após uma tendência de queda para a incidência da doença, que os números registados para novos casos confirmados de COVID-19 ficaram abaixo da barreira dos 1.000 casos diários. As restrições foram mantidas até 15 de março de 2021, altura na qual Portugal iniciou um desconfinamento da população e a flexibilização das demais políticas de combate ao vírus de forma lenta e gradual. (6-10)

Em relação aos doentes críticos, é possível observar que durante as diferentes vagas de COVID-19, algumas estatísticas como mortalidade apresentaram valores diferentes. (11) Um estudo que descreveu dados de doentes no Reino Unido internados em UCI revelou que os pacientes com COVID-19

apresentaram taxas de mortalidade mais altas do que os pacientes com outras pneumonias virais. (12) Outro estudo feito no Reino Unido, também cita que o tempo de permanência em cuidados intensivos e da hospitalização também foi maior no grupo com pneumonia da COVID-19 do que no grupo com outras pneumonias virais. (13)

Na Holanda, por exemplo, o estudo de Dongelmans e colaboradores descreve que nas vagas subsequentes da pandemia foi observada uma mudança favorável nas características do tratamento com menor tempo de permanência na UCI, menos reinternamentos e menos necessidade de ventilação mecânica. Isso indica um atendimento mais eficiente aos doentes com COVID-19 internados em UCI. (14)

Contou e colaboradores afirmam que pode legitimamente supor-se que a experiência adquirida durante a primeira vaga pode ter contribuído para uma melhor gestão e resultados entre os criticamente doentes com COVID-19 internados durante as vagas subsequentes. (15) Da mesma forma, a disponibilidade de dados sobre os diferentes tratamentos utilizados em regime experimental durante esse período podem ter contribuído para uma abordagem diferente destes doentes críticos, com a consequente modificação dos resultados clínicos observados. (16) Um exemplo disto é um estudo da Alemanha que descreve como o tratamento medicamentoso precoce com dexametasona, mesmo antes do internamento em UCI, permitiu obter melhorias relevantes para o sucesso do tratamento destes doentes. (17) Da mesma forma, outro estudo que analisou doentes em cuidados intensivos em Espanha, Andorra e Irlanda, durante as 3 primeiras vagas (fevereiro de 2020 até março de 2021), também descreve níveis de severidade da doença (APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) mais reduzidos na segunda e terceira vaga, aumento na prescrição de corticosteroides para até 95,9% dos casos, e redução do tempo de internamento em UCI e hospitalar. (18)

O trabalho aqui apresentado tem como objectivo descrever as diferentes características clínicas dos doentes críticos acometidos por COVID-19 em Portugal durante a maior parte da pandemia e verificar as diferenças que puderam ser observadas no tocante à epidemiologia da doença. Foram objectivos deste estudo ainda avaliar a gestão clínica, dos casos pelos serviços de Cuidados Intensivos, as diferentes abordagens terapêuticas que foram empregadas durante o período de pandemia e os resultados clínicos obtidos com os diferentes tratamentos adotados para o cuidado dos doentes críticos com COVID-19. Os doentes participantes foram internados em UCIs em 3 centros hospitalares da região Metropolitana do Porto, entre março de 2020 e julho de 2021. Os resultados foram obtidos através da análise e comparação dos períodos temporais da primeira, segunda e terceira vagas e respetivos períodos entre vagas.

2. Objectivo

2.1 Objetivo principal

Avaliar a evolução temporal das características clínicas e epidemiológicas, abordagens terapêuticas e resultados clínicos dos doentes internados em UCI com suspeita ou confirmação do diagnóstico de infecão por SARS-CoV-2, com ou sem sintomas respiratórios, internados entre março de 2020 e julho de 2021, através da análise e comparação dos períodos temporais da primeira, segunda e terceira vagas e respetivos períodos entre vagas.

Deste modo pretende-se:

- Identificar as características sociodemográficas e condições de saúde prévias dos doentes com COVID-19 internados em UCI no Norte de Portugal;

- Caracterizar o perfil do doente crítico com COVID-19 tratado no Norte de Portugal, relativamente à gravidade dos casos tratados em UCI, com base nas características da doença crítica aguda, tais como a necessidade de ventilação mecânica, o tempo de ventilação, a necessidade do uso de vasopressores e a necessidade de terapia de reposição renal.

- Avaliar o impacto dos diferentes tratamentos farmacológicos adotados ao longo do período de pandemia para manejo do doente crítico com COVID-19 sobre o tempo de internamento e a mortalidade destes doentes.

3. Estado da arte

Os vírus circulam causando endemias e epidemias sazonais e surtos pandémicos ocasionais em diversas populações. No século passado, o mundo enfrentou cinco doenças respiratórias pandémicas causadas por diferentes subtipos do vírus Influenza. (19) Os coronavírus (CoVs) são um grande grupo de vírus comuns entre muitos animais, incluindo humanos. Assim como o vírus Influenza, eles podem causar doenças respiratórias em humanos. Estruturalmente são formados por RNA de cadeia simples positiva, contendo um nucleocapsídeo e proteínas spike ou espículas – que conferem aparência de coroa solar (Corona em latim). Por se tratar de uma doença nova, causada por um vírus também ele totalmente novo, têm sido recorrentes as especulações e dúvidas sobre a origem do SARS-CoV-2 e da COVID-19. (20, 21)

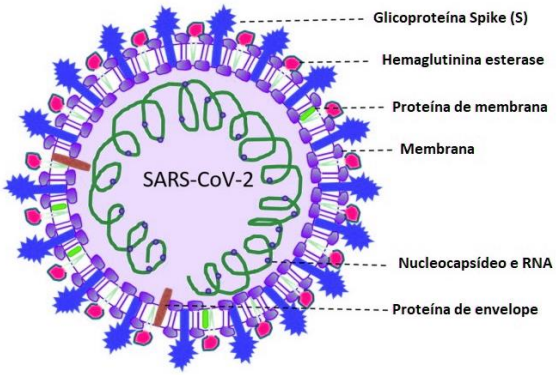


Figura 1. As proteínas de superfície viral, glicoproteína Spike, envelope e membrana, são incorporadas em uma bicamada lipídica. O RNA viral de cadeia simples de sentido positivo está associado ao nucleocapsídeo. (19)

O SARS-CoV-2 pode transmitir-se tanto por meios diretos (gotículas e transmissão de humano para humano) quanto por contato indireto (objetos contaminados e contágio por via aérea). (22) A disseminação de pessoa para pessoa do SARS-CoV-2 deve ocorrer principalmente por meio de gotículas respiratórias, quando um doente tosse, espirra ou até quando fala. As gotículas normalmente não podem atravessar mais de dois metros e permanecem no ar por um tempo limitado. No entanto, o SARS-CoV-2 permanece intacto e contagioso nessas gotículas (menos de cinco mícrons de diâmetro) e pode estar suspenso no ar durante períodos de até três horas. (23) A COVID-19, doença resultante da infeção por SARS-CoV-2, pode ocorrer se uma pessoa tocar uma superfície contaminada e, em seguida, as mãos entrarem em contacto direto com membranas mucosas, como olhos, nariz ou boca. (24) Alguns estudos apontam para a possibilidade de o SARS-CoV-2 poder persistir durante períodos de até 96 horas em superfícies. (25)

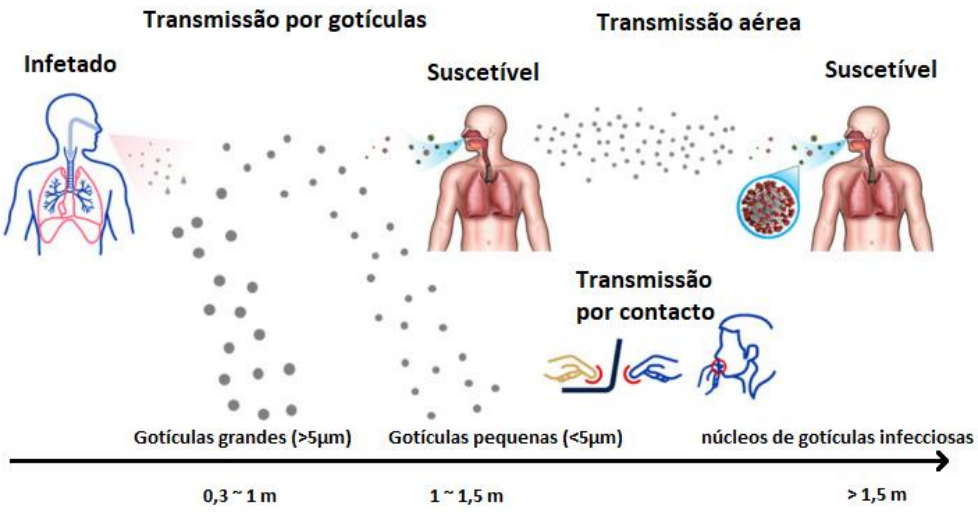


Figura 2. Formas de transmissão do SARS-CoV-2 direta e indireta. (26)

A COVID-19 tem apresentação e evolução clínicas muito variadas, podendo a sua apresentação variar desde a doença completamente assintomática até um conjunto muito diverso de sintomas e com gravidade e consequências clínicas também elas muito variáveis. Foram relatadas taxas de doentes assintomáticos estimadas para infecção por SARS-CoV-2 entre aproximadamente 22% e 35%, com base em revisões sistemáticas e meta-análises de estudos em que houve acompanhamento adequado dos pacientes para excluir o desenvolvimento subsequente de sintomas. Também há outras revisões sistemáticas e meta-análises sobre o período de incubação do COVID-19, calculado a partir do tempo estimado de exposição, que mostram estimativas relativamente consistentes com valores médios variando entre 5 e 7 dias. (27) Após o início dos sintomas, o período médio da doença é de cerca de 14 dias.(28)

As infeções agudas pelo novo coronavírus são muito semelhantes à gripe sazonal, com os sintomas mais comuns de febre, dor de cabeça, falta de ar, tosse, dores musculares e cansaço. (29) Dados epidemiológicos sugerem que cerca de 80% dos afetados pela COVID-19 recuperam-se sem a necessidade de tratamento diferenciado, apenas o manejo dos sintomas gripais, enquanto 20% podem desenvolver uma forma mais grave da doença (20) com quadros que podem evoluir para bronquite, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos. (30) São estes doentes com sintomas mais graves, como a dificuldade respiratória, por exemplo, que precisam de atendimento médico urgente. (31) Os pulmões são o principal local de infeção pelo SARS-CoV-2. Radiografias de tórax convencionais mostram infiltrados bilaterais em pacientes com COVID-19 tratados em UCI. Mesmo nos estágios iniciais da doença, a tomografia computadorizada (TC) pode detetar com segurança opacidades em vidro fosco subpleurais bilaterais típicas e consolidação de áreas em diferentes regiões dos

pulmões, que são relatadas como características padronizadas da pneumonia pelo coronavírus. (32, 33)

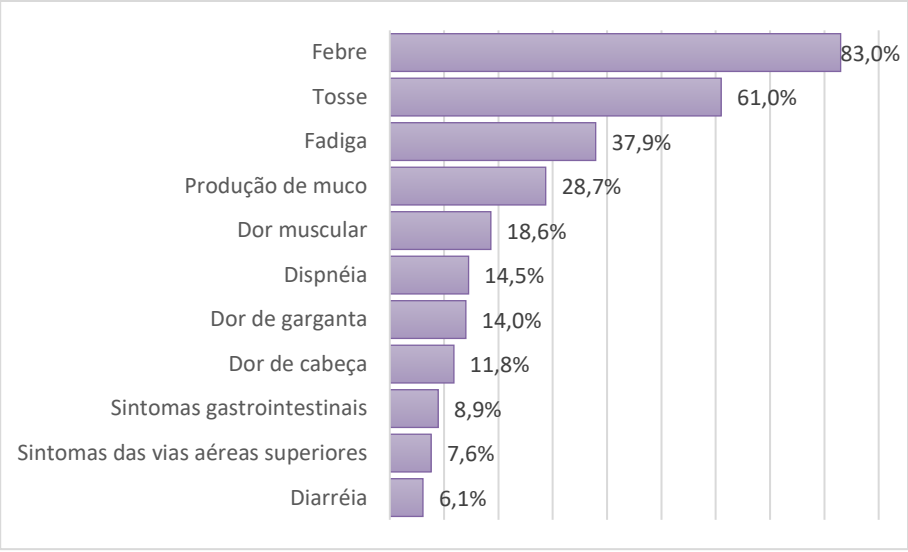


Figura 3. Principais sintomas clínicos observados em doentes com COVID-19 (adaptado) (34)

Dito isto, estudos atuais sugerem que a gravidade da doença está positivamente correlacionada com a idade e doenças subjacentes. (35) Doenças coexistentes, como asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, obesidade, doença renal crónica (36), doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e outras, demonstraram tornar os pacientes mais vulneráveis a desfechos graves do COVID-19, de modo a condicionar as interações vírus-hospedeiro e as respostas imunes, o que resulta em infeções graves. (37) Nos doentes idosos estas comorbilidades são ainda mais preocupantes no que concerne ao risco de óbito. Pois, como as comorbilidades e a idade avançada têm um efeito prejudicial que já é conhecido para o sistema imunológico e também afetam os mecanismos de entrada celular

do SARS-CoV-2, estas condições podem levar a uma proporção maior de manifestações sintomáticas e graves de COVID-19 nesta população em especial. Estes fatores, combinados com a baixa resiliência dos idosos e o aumento da vulnerabilidade da microcirculação envelhecida à lesão relacionada com o SARS-CoV-2 contribuem para que ocorram nesta população manifestações mais graves da doença, o que leva a uma mortalidade elevada. (38)

Ao longo do período de pandemia da COVID-19, o número excecionalmente alto de casos que exigiram hospitalização, levou a que os serviços de urgências e as UCIs ficassem sobrecarregados e houve países onde as UCIs não conseguiram disponibilizar camas e ventiladores suficientes para todos os doentes com dificuldade respiratória. (39) No caso de Portugal, por exemplo, um estudo de 2012 revelou que o país oferecia 4,2 camas em UCI (corrigido para o tamanho da população) por 100 mil habitantes, enquanto que a média europeia era de 11,5. (40) Entretanto, dados publicados pela Direção Geral da Saúde no ano de 2020, reportaram um aumento de 35% na oferta de camas em UCI, de forma a aproximar-se da meta de 11,5, equivalente à média europeia. (41)

A progressão do doente grave com COVID-19 geralmente é rápida e não há uma separação clara entre a doença grave e a doença crítica. Portanto, os doentes dessas duas classes são combinados e considerados como doentes críticos, o que é útil para os profissionais de saúde diagnosticarem e tratarem doentes que venham a precisar de terapia intensiva já no estágio inicial da doença crítica. (42)

No cenário de uma pandemia, em especial para os casos em que o agente causador de doença é pouco ou nada conhecido, grande parte das ações e intervenções é empírica e baseada em achados, muitas vezes, apenas derivados

de estudos *in vitro*, experiências pessoais e isoladas e estudos observacionais pequenos e metodologicamente limitados. Embora isso possa ser compreensível do ponto de vista humanitário e social num contexto de pandemia, tal processo pode levar a excessos no tratamento e uso de medicamentos sem indicação clara e adequada, com consequentes riscos para os doentes inerentes a eventos adversos associados ao tratamento do doente. (43)

Diretrizes, protocolos e recomendações para a prática clínica que sejam objetivas, de alta qualidade e credíveis são sempre essenciais. A orientação metodologicamente rigorosa para os médicos é de suma importância durante uma pandemia mundial. Discernir os tratamentos farmacológicos que ajudam e aqueles que prejudicam os doentes com COVID-19 tem sido uma tarefa hercúlea para os médicos que lidam com doentes graves hospitalizados. (44)

4. Participantes e Métodos

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional retrospetivo. Este estudo explora os dados recolhidos durante o internamento na UCI de doentes com COVID-19 incluídos no contexto mais amplo de um estudo multicêntrico de coorte, realizado com o objetivo de avaliar as consequências a curto e longo prazo da COVID-19 nesta população

4.2 População

Doentes com suspeita ou diagnóstico comprovado laboratorialmente de infeção associada a COVID-19, que estiveram internados na UCI durante pelo menos 24h.

Neste estudo foram incluídos doentes internados nas unidades de cuidados intensivos, pertencentes a três hospitais da região Metropolitana do Porto (Centro Hospitalar Universitário de São João, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho), durante o período entre março de 2020 e julho de 2021.

4.3 Critérios de elegibilidade

Critérios de Inclusão

1. Homens e mulheres com idade superior a 18 anos;

2. Ter sido internado em UCI;
3. Infeção confirmada (ou suspeita) por SARS-CoV-2 com ou sem sintomas respiratórios;

Critérios de Exclusão
1. Recusa em fornecer consentimento para o estudo por parte do paciente ou do seu responsável legal;
2. Internamento na UCI por tempo inferior a 24 horas;
3. Inexistência de contatos telefônicos.

4.4 Tamanho de amostra

Foram incluídos 586 doentes dos 617 doentes avaliados após a alta das UCI participantes do estudo. No contexto do presente estudo foram incluídos respetivamente todos os doentes elegíveis após a alta das UCI participantes durante o período de recrutamento do estudo, pelo que não foi realizado um cálculo para estimativa prévia do tamanho da amostra.

4.5 Colheita de dados

Após a alta da UCI, os doentes foram convidados a participar do estudo, através da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo 1) por meio de um primeiro contacto telefónico, considerando a necessidade de evitar um afluxo ainda maior de pessoas às unidades de saúde. Confirmada a sua vontade em participar do estudo e autorização em cedência dos dados referentes ao período de internamento em UCI (Anexo 2), procedeu-se à recolha destes dados pela equipe do projeto por meio de um contato telefónico, conforme procedimento previamente aprovado pelas Comissões de Ética Médica de cada uma das instituições participantes do estudo, nomeadamente Centro Hospitalar Universitário São João, Centro Hospitalar do

Porto – Hospital Santo António e Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho – Hospital Santos Silva.

4.6 Descritivo de variáveis

Foram colhidas e analisadas as seguintes variáveis: dados sociodemográficos (idade e sexo), estado de saúde do doente antes da admissão na UCI, historial de comorbilidades, gravidade da doença e risco de morte, características da doença crítica, intervenções terapêuticas aplicadas durante o internamento em UCI farmacológicas e não-farmacológicas (incluindo necessidade e tempo de uso de ventilação mecânica, uso de vasopressores e uso de terapia de reposição renal), tempo de permanência em UCI, mortalidade em UCI e mortalidade hospitalar. (Ver Anexo 2)

O estado de saúde do doente e comorbilidades foi avaliado pelo Índice de Comorbilidade de Charlson (ICC) (45) que é um método aplicável prospectivamente para classificar comorbilidades e com isso estimar um risco provável de morte. Tem sido empregue como ferramenta útil para tomada de decisão clínica, além de ser frequentemente utilizado no âmbito da investigação. Para este estudo, o ICC foi dicotomizado para que se pudesse categorizar a variável como baixo (escore 0 ou 1) ou alto grau de comorbilidade (≥ 2).

A gravidade da doença crítica foi avaliada pelo risco de morte na admissão à UCI, que definido como o risco previsto de morte hospitalar nas primeiras 24 horas do internamento na UCI por meio do SAPS II (Simplified Acute Physiology Score). (46)

Índices de gravidade, como o SAPS II, surgiram a partir do final do século passado, a partir da necessidade de avaliar a eficiência e a qualidade do tratamento empregado aos doentes críticos. (47) São maneiras eficientes e

reprodutíveis uniformizar a linguagem, já que esses escores permitem não somente estabelecer a gravidade da doença do doente internado, como também estabelecer um padrão de evolução dos doentes semelhantes submetidos a tratamentos diversos, além de estimar a sobrevida, o tempo de internamento e a utilização de recursos materiais, possibilitando avaliar o desempenho da unidade crítica e antecipar procedimentos. (48) A utilização de índices de gravidade é essencial às equipes assistenciais que atuam em UCI, uma vez que auxilia na análise da qualidade da assistência prestada. (49)

4.7 Análise Estatística

As variáveis contínuas são expressas como mediana e intervalo interquartil (IQR). As variáveis categóricas são expressas como contagem e percentagem.

O estudo teve por objetivo avaliar a evolução temporal das características clínicas e epidemiológicas, abordagens terapêuticas e resultados clínicos dos doentes com COVID-19 internados em UCI, entre março de 2020 e julho de 2021, através da análise e comparação dos períodos temporais da primeira, segunda e terceira vagas e respetivos períodos entre vagas. Para isto foram utilizados testes estatísticos de hipóteses que permitissem comparar os doentes internados nos diferentes períodos temporais definidos. Neste contexto, para as variáveis categóricas, o teste utilizado para a comparação dos grupos e avaliação da existência de associação entre as variáveis foi o teste de qui-quadrado de Pearson. Para as variáveis contínuas, o teste utilizado para a comparação das médias entre os grupos foi o One-way ANOVA com a correção pelo método de Bonferroni, quando não existiram diferenças significativas entre as variâncias dos vários grupos conforme verificado pelo Teste de Levene. Para as situações nas quais, por meio do Teste de Levene foi possível verificar que não havia homogeneidade das variâncias entre os grupos comparados, ou quando

existiam violações da assunção de normalidade da distribuição das variáveis, optou-se pelo teste não paramétrico análogo para comparação de grupos, o Teste de Kruskal-Wallis.

A análise da evolução temporal realizada considerou os períodos definidos pela dinâmica da transmissão da infeção pelo SARS-Cov-2 e da COVID-19 na população portuguesa, tendo em conta as informações, critérios e recomendações emanados pela Direção Geral de Saúde. Foram considerados os períodos de vagas (picos de aumento rápido da incidência da doença e consequentes internamentos hospitalares e em UCI) e entre vagas, entre março de 2020 e julho de 2021. A escolha destes períodos para descrição e análise da evolução temporal visa captar na análise as diferenças que ocorreram em termos de características dos doentes, quantidade e qualidade de prestação de serviços de saúde e resultados e desfechos clínicos dos doentes. Assim sendo, foram considerados os seguintes períodos de análise:

- 1ª vaga: doentes internados entre 01 de março de 2020 e 31 de maio de 2020;

- 1º período entre vagas: doentes internados entre 01 de junho de 2020 e 30 de setembro de 2020;

- 2ª vaga: doentes internados entre 01 de outubro de 2020 e 30 de novembro de 2020;

- 3ª vaga: doentes internados entre 01 de dezembro de 2020 e 14 de março de 2021;

- 2º período entre vagas: doentes internados entre 15 de março de 2021 e 31 de julho de 2021;

A significância estatística considerada foi $p< 0,05$ e os intervalos de confiança de 95% para todas as comparações. As análises foram feitas com o software SPSS versão 27.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp).

4.8 Considerações éticas

Segundo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Investigação Envolvendo Seres Humanos, nomeadamente o Regulamento (UE), 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de abril de 2016, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE, foi elaborado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que foi apresentado ao doente e/ou seus familiares no momento da entrada do doente no estudo, antes do início da colheita de dados, por meio de um consulta por telefone, ou enviado por correio ou e-mail ao doente e/ou seus familiares sempre que solicitado. Para estes casos, o documento foi devolvido assinado à equipa de investigação pelo mesmo meio (correio ou e-mail).

O TCLE apresenta aos participantes informações acerca dos objetivos do estudo, da metodologia, do processo de colheita e registo dos dados e informações, assegurando-lhes o sigilo e o anonimato. Também é assegurada a possibilidade de desistência de participação em qualquer momento da realização do estudo. É esclarecido que todo o material será utilizado somente para fins desta investigação.

Os riscos para o participante do estudo são mínimos. As colheitas de amostras biológicas e demais avaliações clínicas, procedimentos e tratamento durante o período de internamento do doente na UCI não sofreram nenhuma alteração e

foram definidos pela equipe assistencial, sem interferências decorrentes da sua participação no estudo, uma vez que a entrada do doente voluntário no estudo se dá após a alta da unidade.

Por tratar-se de um estudo observacional, não estavam previstas e não foram realizadas quaisquer intervenções para o tratamento ou outros procedimentos que não os inerentes à coleta de dados. Para a realização deste estudo foram obtidas as aprovações das comissões de ética e respetivos conselhos de administração dos três hospitais participantes (Centro Hospitalar Universitário de São João, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho).

5. Resultados

Tabela 1. Características gerais da amostra estudada

	Total (n=586)
Variáveis sociodemográficas	
Idade, anos – mediana (IQR) (n)	65 (57 – 72) (586)
Idade > 65 anos – n/total n(%)	298/586 (50,9)
Sexo feminino – n/total n(%)	188/586 (32,1)
Estado de saúde pré cuidados intensivos	
Obesidade – n/total n(%)	210/586 (35,8)
Alta comorbilidade (Charlson comorbidity index ≥2) – n/total n(%)	445/586 (75,9)
Características da doença crítica aguda	
Risco de morte na admissão em UCI (SAPS II) – mediana (IQR) (n)	33 (25 – 42) (577)
Sepsis ou choque séptico na admissão em UCI – n/total n(%)	22/586 (3,8)
Necessidade de ventilação mecánica (IMV) – n/total n(%)	318/586 (54,3)
Tempo de ventilação, dias – mediana (IQR) (n)	13 (8 – 22) (318)
Necessidade de vasopressor – n/total n(%)	301/586 (51,4)
Necessidade de terapia de reposição renal – n/total n(%)	56/586 (9,6)
Tempo de permancência em UCI, d – mediana (IQR) (n)	9 (3 – 18) (586)
Mortalidade em UCI, n – n/total n(%)	120/586 (20,5)
Mortalidade hospitalar, n – n/total n(%)	149/586 (25,4)

IQR = intervalo interquartil (p25-p75).

A amostra dos centros hospitalares analisados durante todos os períodos de pico e entre vagas apresentou uma mediana de idade de 65 anos (57 – 72),

sendo mais de 50% pessoas com mais de 65 anos. Desta população vimos que apenas 32,1% era pertencente ao sexo feminino. Na amostra também notamos que quase 36% da população era considerada obesa segundo critérios clínicos. Relativamente ao estado de saúde pré admissão aos cuidados intensivos, é característico observar que os doentes apresentavam alto número de comorbilidades, o que acaba por refletir-se nos valores médios elevados observados para o índice de Charlson, o instrumento de prognóstico aplicado em saúde para medir a gravidade da doença e indicar o estado de saúde do doente avaliado. Foram 445 numa amostra de 577 que tinham score≥ 2. Não foi possível obter as informações sobre comorbilidades de 9 doentes, e estes dados foram tratados como perdidos (*missing data*).

No que diz respeito às características da doença crítica, a gravidade da doença crítica foi avaliada pelo risco de morte na admissão na UTI, definido como o risco previsto de morte hospitalar nas primeiras 24 horas do internamento na UCI por meio do *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) II, para o qual o valor médio observado foi de 33 (25 – 42). Num total para a amostra, 3,8% tinham diagnóstico de sepsis ou choque séptico na entrada na UCI, uma indício de que o perfil dos doentes que eram admitidos com COVID-19 nestas unidades era diferente dos doentes internados sem COVID-19. Mais da metade da população necessitou de ventilação mecânica, numa proporção de 54,3% do total da amostra analisada. E neste contexto observamos uma mediana de 13 dias (8 – 22) no tempo de ventilação dos doentes que necessitaram de ventilação mecânica. A necessidade do uso de vasopressores também acompanhou a tendência e então foi utilizada por mais da metade dos doentes (51,4%), enquanto apenas 9,6% precisou de terapia de reposição renal.

Vale dizer que todos estes valores que estamos a observar são análises feitas no conjunto de todos os períodos, mas é importante lembrar que houve flutuações nestes valores durante as vagas e as entre vagas, que vamos analisar de seguida.

Sendo assim, ao considerarmos todo o período de pandemia de COVID-19 em Portugal, observamos que o tempo de permanência em UCI teve uma mediana de 9 dias (3 – 18). A mortalidade nos cuidados intensivos durante todo o período analisado foi de 20,5% dos doentes internados e a mortalidade hospitalar foi 25,4%.

Tabela 2. Comparação para as vagas e entre vagas relativamente às variáveis sociodemográficas, estado de saúde pré-admissão e características e resultados da doença crítica.

	1ª vaga (n=146)	**1ª entre vagas (n=39)**	**2ª vaga (n=181)**	**3ª vaga (n=135)**	**2ª entre vagas (n=85)**	**Comp. vagas ***	**Comp. todos os períodos ****
Variáveis sociodemográficas							
Idade, anos – mediana (IQR) (n)	65,5 (59 – 74) (146)	68 (54 – 75) (39)	67 (58 – 72) (181)	64 (56 – 72) (135)	58 (50 – 68) (85)	p=0,080	p<0,001
Idade > 65 anos – n/total n(%)	80/146 (54,8)	23/39 (59)	103/181 (56,9)	64/135 (47,4)	28/85 (32,9)	p= 0,228	p= 0,003
Sexo feminino – n/total n(%)	56/146 (38,4)	15/39 (38,5)	55/181 (30,4)	37/135 (27,4)	25/85 (29,4)	p= 0,120	p= 0,264
Estado de saúde pré admissão em cuidados intensivos							
Obesidade – n/total n(%)	46/146 (31,5)	10/39 (25,6)	75/181 (41,4)	51/135 (37,8)	28/85 (32,9)	p= 0,180	p= 0,203
Alta comorbilidade (Charlson comorbidity index ≥2) – n/total n(%)	119/146 (81,5)	30/39 (76,9)	147/181 (81,2)	104/135 (77)	45/85 (52,9)	p= 0,572	p <0,001

Características da doença crítica aguda							
Risco de morte da admissão em UCI (SAPS II) – mediana (IQR) (n)	37 (26 – 47) (137)	31 (22 – 45) (39)	33 (26,5-39,5) (181)	33 (27 – 40) (135)	28 (20 – 38,5) (85)	p= 0,092	p <0,001
Sepsis ou choque séptico na admissão em UCI – n/total n(%)	6/146 (4,1)	2/39 (5,1)	6/181 (3,3)	4/135 (3)	4/85 (4,7)	p= 0,863	p= 0,939
Necessidade de ventilação mecânica invasiva (IMV) – n/total n(%)	97/146 (66,4)	20/39 (51,3)	93/181 (51,4)	75/135 (55,6)	33/85 (38,8)	p= 0,021	p= 0,001
Tempo de ventilação mecânica, dias – mediana (IQR) (n)	10.0 (3 – 22)	8 (3 – 17)	10 (4 – 18,5)	9 (4 – 19)	7 (3 – 13)	p= 0,274	p= 0,025
Necessidade de vasopressor – n/total n(%)	93/146 (63,7)	16/39 (41)	92/181 (50,8)	70/135 (51,9)	30/85 (35,3)	p= 0,043	p <0,001
Necessidade de terapia de reposição renal – n/total n(%)	18/146 (12,3)	1/39 (2,6)	14/181 (7,7)	15/135 (11,1)	8/85 (9,4)	p= 0,359	p= 0,333
Tempo de permanência em UCI, d – mediana (IQR) (n)	10 (3 – 22) (146)	8 (3 – 17) (39)	10 (4 – 18,5) (181)	9 (4 – 19) (135)	7 (3 – 13) (85)	p= 0,810	p= 0,627
Mortalidade de UCI, n – n/total n(%)	35/146 (24)	4/39 (10,3)	35/181 (19,3)	34/135 (25,2)	12/85 (14,1)	p= 0,411	p= 0,104
Mortalidade hospitalar, n – n/total n(%)	45/146 (30,8)	8/39 (20,5)	44/181 (24,3)	37/135 (27,4)	15/85 (17,6)	p= 0,421	p= 0,211

* Comparando a primeira, segunda e terceira vagas de COVID-19.

**Comparação de todos os períodos estudados, incluindo a primeira, segunda e terceira vagas de COVID-19 e os períodos entre vagas

Na comparação dos valores obtidos para as variáveis estudadas em cada um dos períodos que compreenderam a pandemia de COVID-19 em Portugal, optamos por fazer uma análise comparativa das 3 vagas entre si e também uma análise comparando todos os períodos estudados (vagas e entre vagas). Sendo assim, no que diz respeito à população estudada notamos que há uma diferença significativa quando comparamos todos os períodos em relação a idade e também quando olhamos para o extrato dos acima de 65 anos. Já em relação ao sexo, embora exista uma tendência de redução da proporção do sexo feminino, não observamos diferenças significativas.

Quanto à obesidade não foi observada diferença significativa estatisticamente para a amostra deste estudo. Entretanto, para a variável que aponta um maior número comorbilidades prévias, verificada pelo índice de Charlson igual ou maior do que 2, o valor $p < 0.001$ encontrado na comparação de todos os períodos indica que houve uma diferença significativa. Este índice acompanha tendencialmente o SAPS II calculado no momento da admissão dos doentes em cuidados intensivos para indicar o potencial risco de morte, que na mesma comparação também apresenta diferença estatisticamente significativa ($p < 0.001$).

Como o doente com COVID-19 admitido em UCI tem um perfil diferente dos doentes sem COVID-19, o quantitativo de doentes com quadros de sepsis ou choque séptico foi baixo e sem diferenças em quantidade que despertasse algum tipo de alerta. A gravidade da doença também foi comparada e daí foi observado que houve uma diferença estatisticamente significativa na necessidade de ventilação mecânica ao longo de todo o período estudado, o que também se refletiu no tempo de ventilação e necessidade de vasopressores que acompanharam a tendência.

O que por sua vez, não se refletiu nas demais variáveis, como a necessidade de terapia de reposição renal e o tempo de permanência em cuidados intensivos. Relativamente à mortalidade em UCI e hospitalar, embora exista uma tendência clara de redução da mortalidade nos períodos entre vagas e uma maior mortalidade na primeira e terceira vagas, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas.

Tabela 3. Uso de fármacos em UCI

Tratamento farmacológico	**Total n=586**	**1ª vaga (n=146)**	**1ª entre vagas (n=39)**	**2ª vaga (n=181)**	**3ª vaga (n=135)**	**2ª entre vagas (n=85)**	**Comp. vagas ***	**Comp. todos os período s****
Uso de antibióticos (qualquer), n – n/total n(%)	395/586 (67,4)	106/146 (72,6)	25/39 (64,1)	126/181 (69,6)	93/135 (68,9)	45/85 (52,9)	p= 0,763	p= 0,031
Ceftriaxona, n – n/total n(%)	150/586 (25,6)	30/146 (20,5)	13/39 (33,3)	53/181 (29,3)	45/135 (33,3)	9/85 (10,6)	p= 0,048	p< 0,001
Azitromicina, n – n/total n(%)	140/586 (23,9)	48/146 (32,9)	9/39 (23,1)	36/181 (19,9)	37/135 (27,4)	10/85 (11,8)	p= 0,027	p= 0,003
Ceftriaxona + azitromicina, n – n/total n(%)	85/586 (14,5)	20/146 (13,7)	7/39 (17,9)	22/181 (12,2)	30/135 (22,2)	6/85 (7,1)	p= 0,038	p= 0,021
Amoxicillina – ácido clavulânico, n – n/total n(%)	117/586 (20)	35/146 (24)	7/39 (17,9)	28/181 (15,5)	22/135 (16,3)	25/85 (29,4)	p= 0,108	p= 0,045
Piperacillina-tazobactam, n – n/total n(%)	210/586 (35,8)	58/146 (39,7)	10/39 (25,6)	73/181 (40,3)	51/135 (37,8)	18/85 (21,2)	p= 0,895	p= 0,014
Hidroxicloroquina, n – n/total n(%)	107/586 (18,3)	106/146 (72,6)	0/39 (0,0)	1/181 (0,6)	0/135 (0,0)	0/85 (0,0)	p< 0,001	p< 0,001
Corticosteroides (qualquer), n – n/total n(%)	437/586 (74,6)	55/146 (37,7)	28/39 (71,8)	161/181 (89)	119/135 (88,1)	74/85 (87,1)	p< 0,001	p< 0,001
Dexametasona, n – n/total n(%)	352/586 (60,1)	7/146 (4,8)	25/39 (64,1)	152/181 (84)	112/135 (83)	56/85 (65,9)	p< 0,001	p< 0,001
Remdesivir, n – n/total n(%)	104/586 (17,7)	4/146 (2,7)	10/39 (25,6)	68/181 (37,6)	21/135 (15,6)	1/85 (1,2)	p< 0,001	p< 0,001

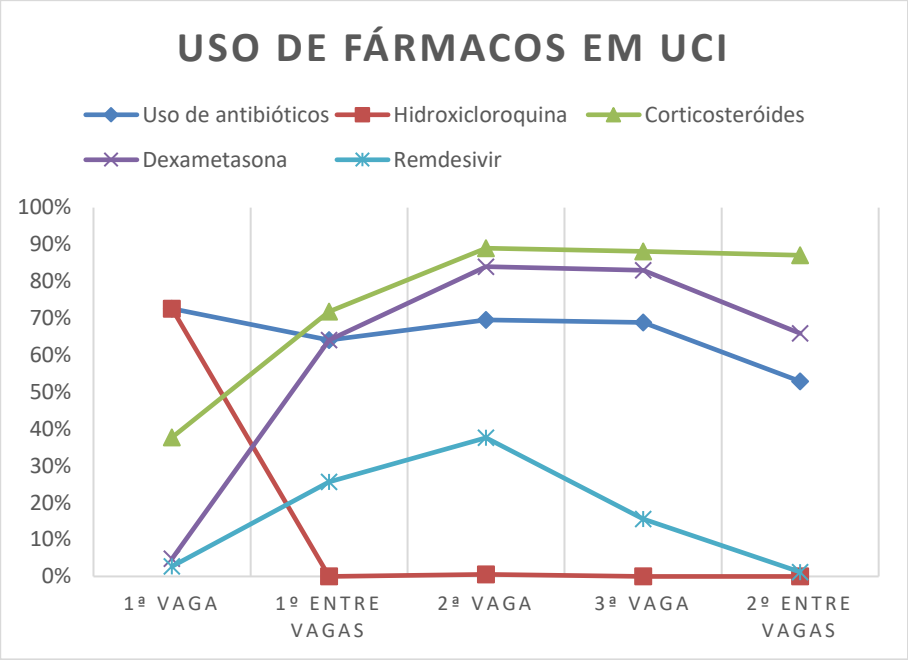


Figura 4. Gráfico ilustrativo do uso de fármacos ao longo do tempo com a percentagem de doentes com COVID-19 naquele período que utilizaram cada um dos fármacos avaliados.

O uso de fármacos foi uma estratégia utilizada pela comunidade para tentar melhorar o tratamento dos doentes com sintomas respiratórios causados pelo vírus SARS-CoV-2, muito embora empiricamente. E durante todo o período vimos que houve flutuações no uso dos mesmos.

O uso de antibióticos sempre se manteve alto pela inerência do ambiente hospitalar e dos cuidados intensivos. Entretanto, observou-se um uso bastante expressivo de hidroxicloroquina durante a primeira vaga, que foi, no entanto, reduzido à medida que surgiram dúvidas sobre a eficácia e alertas de segurança relativamente a esta intervenção neste contexto clínico.

Em contraste a esta tendência, o uso de corticosteroides, com maior destaque para a dexametasona, da primeira entre vaga em diante representou um avanço importante no tratamento destes doentes e teve considerável uso, como pode-se observar no gráfico (Figura 4), indo ao encontro da evidência que sugeria e que confirmava a eficácia desta intervenção.

E o remdesivir, um antivírico de amplo espectro, que mostrou grande eficácia *in vitro* contra o SARS-CoV-2 (50), mas a evidência clínica que suportava o uso no contexto de cuidados intensivos e para o tratamento dos casos graves de COVID-19 não foi tão clara. Assim, apesar da alta taxa de utilização deste medicamento durante o período da segunda vaga, o uso acaba por ser aos poucos reduzido ao longo do tempo.

6. Discussão

Este estudo recolheu dados dos registos médicos de 586 doentes críticos com suspeita ou diagnóstico comprovado laboratorialmente de infeção associada a COVID-19, que estiveram internados na UCI durante pelo menos 24h em 3 centros hospitalares da região Metropolitana do Porto, no Norte de Portugal, com o objetivo de estudar a evolução temporal das características clínicas e epidemiológicas, abordagens terapêuticas e resultados clínicos nesta população durante o recorte temporal do estudo e avanço da pandemia em Portugal, entre março de 2020 e julho de 2021.

Nas características sociodemográficas, a amostra revelou uma tendência observada em outros estudos de doentes críticos, na qual a mediana de idades dos doentes é um pouco avançada, 65 anos (57 – 72). Numa revisão ampla e global de Huang e colaboradores (51), é citado um intervalo para os valores médios da idade dos doentes críticos com COVID-19 entre 58 e 70 anos de idade, em 21 publicações que estudaram doentes críticos no continente Americano e Europa. Nota-se ainda que esta mediana, ao final da terceira vaga em diante, tem uma redução para 58 anos (50 – 68), uma diferença estatisticamente significativa ($p< 0,001$) quando se comparam todos os períodos entre si. A percentagem dos doentes internados acima dos 65 anos, que no início da pandemia representava mais de 50% dos doentes nos vários períodos, cai a partir da terceira vaga, tendo o último período analisado uma percentagem de 32,9%. Podemos verificar, para a amostra do estudo, que a partir do primeiro trimestre de 2021, os doentes internados nas UCI no norte

de Portugal eram mais jovens, na comparação com os doentes com COVID-19 internados inicialmente nos serviços de medicina intensiva. Tal efeito para a nossa amostra possivelmente seria atribuído ao número excessivo de casos observados durante a primeira e a segunda vagas, o que provavelmente obrigou uma seleção dos casos mais graves para a admissão nos serviços por parte dos profissionais de saúde, sendo a idade fator importante na classificação dos doentes, em especial para o pior prognóstico ou risco de morte, de acordo com o SAPS II e outra ferramentas para a estimativa de risco de morte consideradas à admissão nos cuidados intensivos. Uma possível explicação alternativa seria o aumento da gravidade da doença nos indivíduos mais novos, eventualmente condicionada por características próprias das variantes do vírus SARS-CoV-2 mais frequente em cada fase e que foram variando ao longo da evolução da pandemia.

Os participantes deste estudo eram maioritariamente do sexo masculino (67,9%), enquanto o sexo feminino representa um total de 32,1%, o que é um facto interessante de observar na epidemiologia da doença. Viveiros e colaboradores (52) mencionam que dados epidemiológicos e estudos observacionais da epidemia original de SARS-CoV-1 e da mais recente pandemia de COVID-19 têm uma característica comum: os homens são mais propensos a apresentar maior gravidade e mortalidade da doença do que as mulheres. Além de outros artigos que também observam a peculiaridade e tentam formular hipóteses para justificar. (53-55)

Já no que diz respeito ao estado de saúde do doente pré internamento e as suas comorbilidades associadas, nota-se uma proporção considerável (35,8%) de doentes considerados obesos, mantendo-se estável ao longo de todos os períodos analisados. Este resultado está de acordo com estudos de revisão sistemática e meta-análises publicados reportando que a obesidade e o sobrepeso representam um importante fator de risco para infeção e para a

doença grave, sendo o risco crescente quanto maior o índice de massa corporal (56, 57), particularmente em doentes com mais de 65 anos. (58)

O Índice de Comorbilidade de Charlson é um método validado, simples e prontamente aplicável para estimar a quantidade e peso das comorbilidades no estado de saúde dos indivíduos e tem sido amplamente utilizado como preditor de prognóstico e sobrevivência a longo prazo. (45) O índice de Charlson tendo como ponto de referência ≥ 2 já significa alto grau de comorbilidades na admissão do doente aos cuidados intensivos. Na nossa amostra total, 75,9% dos doentes tinham índice ≥ 2. Quando comparamos tão somente as três vagas, o grau de comprometimento/comorbilidades dos doentes não há muita discrepância. No entanto, quando comparamos todos os períodos analisados notamos uma diferença estatisticamente significativa, denotando que no período entre as vagas havia menos doentes com altos índices de comorbilidade e nos períodos das 1ª, 2ª e 3ª vagas havia mais doentes nessas circunstâncias. (59) No preenchimento das vagas até a lotação, foi necessário selecionar aqueles que eram mais graves e isto também poder-se-á impactar na mortalidade ao final, como observado no estudo de Comoglu & Kant (60) onde os doentes que morreram tinham índices de comorbilidade maiores do que o grupo sobrevivente. Tendência que também se observa em outro estudo de Gutierrez-Camacho *et al.* (61) onde valores foram maiores para as ferramentas de avaliação do risco de morte à entrada na UCI para os doentes que morreram por complicações da COVID-19 (37,5 ± 28,2) quando comparados aos observados para os que sobreviveram (15,7 ± 18,2), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Durante os períodos entre vagas o número de doentes com comorbilidades foi menor. A primeira vaga tinha 81,5% dos doentes com índice ≥ 2,0 e já na 1ª entre vaga este valor diminui para 76,9%. É compreensível que o doente crítico seja previsivelmente mais complicado e que tenha mais comorbilidades, tendo

sido nos períodos das vagas onde foram observados maiores níveis de comorbilidade. Observou-se também um risco de morte superior nos doentes com mais comorbilidades.

O SAPS II (Escore de Fisiologia Aguda Simplificado) é uma ferramenta conhecida que visa fornecer um método para converter o escore em probabilidade de mortalidade hospitalar, avaliando, dessa forma, a gravidade clínica do doente crítico à entrada na UCI. (46) Neste estudo tivemos uma mediana de score de 33 (25 – 42), que comparativamente na primeira vaga tinha um score mais elevado 37 (26 – 47) do que no último período registado, que foi de 28 (20.0 – 38.5), ou seja, os doentes admitidos na UCI ao início da pandemia tinham uma probabilidade maior de morte (valor de $p<0,001$) e pode-se afirmar que eram doentes críticos em estado mais severo quando comparados com os períodos subsequentes. (62) Verificamos que o nível de gravidade clínica dos doentes críticos à entrada na UCI foi maior durante os períodos das 1ª, 2ª e 3ª vagas e foi menos acentuado nos períodos entre vagas. Os valores observados são semelhantes aos encontrados por Schmidt e seus colaboradores (63) num estudo de coorte prospetivo multicêntrico realizado em 138 hospitais na França, Bélgica e Suíça, e também num trabalho de revisão de Khan. (64) Tal efeito pode ser atribuído a uma necessidade por parte dos profissionais de saúde de selecionar os casos mais graves para a admissão na UCI num momento em que os serviços de saúde tentavam ainda adaptar os recursos para absorver o enorme número de casos de uma nova doença, efeito este que acabou por ser estabilizado, em parte pelo aumento no número de leitos e de profissionais dedicados ao cuidado dos doentes graves e ainda pelo controle da progressão da doença como resposta aos esforços dos governos para controlar o aumento no número de novos casos. (65, 66)

No que diz respeito às disfunções de órgãos em resposta à infeção nos doentes admitidos em UCI, observam-se números às vezes altos de casos de sepsis

e/ou choque séptico, (67) todavia esta amostra não é uma população de UCI usual. São doentes com infeção por SARS-CoV-2, que maioritariamente apresentam sintomatologia indicativa de comprometimento respiratório, sendo admitidos em UCI de forma direta. Assim sendo, o número de casos de sepsis neste estudo foi mais baixo na admissão na UCI, porque o perfil do doente admitido foi muito diferente do doente crítico sem COVID-19. Neste estudo apenas 3,8% do total foi diagnosticado com sepsis, sem diferenças estatisticamente significativas em comparação a todos os períodos. A prevalência de sepsis na admissão foi ainda menor do que a registada em outros estudos para esta mesma avaliação. Como exemplo disto, no estudo que avaliou dados de 87 hospitais nos Estados Unidos de dezembro de 2019 até novembro de 2020 onde apenas 10% ($p< 0.00001$) dos doentes admitidos em UCI com COVID-19 foram diagnosticados com sepsis à entrada. (68)

Relativamente às características da doença crítica aguda, quando se compara o uso de ventilação mecânica invasiva, em média 54,3% da amostra total precisou de ventilação invasiva, com especial destaque para a primeira vaga da pandemia onde este valor era 66,4% dos doentes e depois há uma diferença para o período pós terceira vaga (38,8%) já em 2021, que corresponde ao período onde também há diminuição na mediana de idade dos doentes em UCI. Na comparação do uso de ventilação invasiva temos para as vagas ($p= 0,021$) e entre todos os períodos ($p= 0,001$) diferenças estatisticamente significativas. Esta observação também foi referenciada por Haase e colaboradores em um estudo observacional a nível nacional conduzido na Dinamarca. (69) Similarmente, doentes que evoluem para COVID-19 grave podem desenvolver rapidamente insuficiência respiratória tipo 1, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e, portanto, requerem suporte ventilatório. (70, 71) No Reino Unido, estima-se que dois terços dos doentes que necessitaram de internamento em UCI durante a primeira vaga da doença foram intubados e

ventilados mecanicamente dentro de 24 horas após a admissão. (72) Após a primeira vaga observou-se uma redução progressiva da frequência de utilização da ventilação mecânica nestes doentes, acompanhando a observação e constatação que foram sendo feitas relativamente ao aparente pior desfecho destes doentes quando sujeitos a ventilação mecânica. Uma possível justificativa para tal observação é o fato de os doentes críticos admitidos nas segundas e terceiras vagas terem sido menos complexos à entrada na UCI (18) e ainda pode ser atribuído a um melhor entendimento da doença ao longo do tempo, o que salvaguarda a evolução no tratamento por meio de recomendações e diretrizes para o tratamento do doente baseadas em evidências, que promoveriam uma melhor evolução do doente internado por COVID-19, travando a escalada em gravidade dos casos, em especial para aqueles doentes com menos fatores de risco para maior severidade de doença.

A necessidade de vasopressores também é um parâmetro com diferença estatisticamente significativa quando se analisa apenas as vagas e também na análise que considera todo o período, muito porque os vasopressores estão bastante associados com o uso de ventilação mecânica para um grande percentual dos doentes críticos. (73) Ou seja, quando o doente é sedado e neurobloqueado, ele muito provavelmente irá precisar de um vasopressor para manter a tensão sanguínea. (74) Neste presente estudo, em média 51,4% dos doentes necessitaram de vasopressores, valores estes que foram reduzidos durante o período entre vagas e que acompanha tendências já mencionadas anteriormente. As diferenças observadas entre os momentos de pico das vagas e o comparativo de todos os períodos são significativas ($p= 0,043$ e $p< 0,001$, respetivamente).

As variáveis como o tempo de ventilação e a necessidade de ventilação, mostram a criticidade do doente enquanto internado, pois são marcadores de característica de doença crítica. Isto porque o doente que é admitido na UCI

não necessariamente precisa de ventilação. Entretanto, quanto maior o número de pessoas que requerem estas condições, como no período de picos das vagas, mais crítica será a situação clínica média dos doentes naquele período. E no caso dos doentes aqui analisados, a mediana foi de 13 dias (8 – 22) em uso de suporte ventilatório invasivo (69), valor este compatível com os achados (16 dias (±9.2)) de outro grupo de estudo do Hospital São João que analisou esta mesma variável de março a agosto de 2020. (75) E quando se comparam todos os períodos, vê-se uma diferença estatisticamente significativa (p= 0,025) provavelmente influenciada pela população admitida após a terceira vaga, onde este número diminui para 7 dias (3 – 13) em uso de suporte ventilatório invasivo. O tempo de permanência em UCI mediano foi de 9 dias (3 – 18) o qual não teve grande variabilidade ao longo de todo o período (p= 0.627), semelhante ao registado para outras populações, como no estudo observacional dinamarquês que avaliou 1.374 doentes internados em UCI com COVID-19, dos quais 326 foram admitidos durante a primeira vaga, onde foi observado um tempo de permanência na UCI médio de 11 dias (5 – 21, p= 0.003)(69), e também no estudo de Martins *et al.*, que mostrou um tempo médio para o período de 9 dias (3 – 21). (75).

A mortalidade durante os cuidados intensivos (20,5% dos doentes) e a mortalidade hospitalar (25,4% dos doentes) tiveram variação ao longo do pico das vagas e também durante as entre vagas, porém esta variação não foi significativa (para a mortalidade em UCI, observou-se um p= 0.411 para a comparação dos períodos de vagas e p= 0.104 na comparação entre todos os períodos e para a mortalidade hospitalar, observaram-se p= 0.421 e p= 0.211, respetivamente, para estas mesmas comparações). Os resultados relativos à mortalidade têm de ser interpretados com muita precaução, pois as limitações deste estudo, nomeadamente, o modesto tamanho da amostra e o número baixo de eventos observados, não permitem retirar conclusões firmes.

Neste estudo, as variáveis idade, obesidade e comorbilidades prévias, quando avaliados de forma isolada, não são variáveis que nos permitam inferir definitivamente sobre o impacto esperado na mortalidade, mas parecem ter um papel importante para um pior prognóstico da doença, em especial para os casos mais graves de COVID-19. Considerando a prevalência de obesidade na população avaliada, não se observou diferenças nos desfechos quando comparados os grupos (obesos e não obesos).

Diferentemente de outros estudos como por exemplo, Mughal *et al.* (76) que compara as diferentes vagas nos Estados Unidos num estudo unicêntrico e descreve que a mortalidade foi maior na primeira vaga do que na segunda (15.5% vs 5.9% p=0.0230) e atribui, após regressão logística multivariada que maiores chances de mortalidade foram associadas a maior idade e pico elevado de lactato desidrogenase. De um modo geral, ao assumir-se a hipótese de que a amostra deste nosso estudo, em média, era de doentes menos graves, com menor risco de morte, observou-se que estes doentes precisaram de menos ventilação, estiveram menos tempo intubados, e menos dependentes do suporte de vasopressores.

Por último e não menos importante, também se registou informações com relação aos tratamentos farmacológicos dos doentes incluídos no estudo. Cabe ressaltar que no cenário inicial de uma pandemia, grande parte das ações e intervenções poderá ter que ser empírica e baseada em achados, muitas vezes, apenas derivados de estudos *in vitro*, experiências pessoais e isoladas e estudos observacionais pequenos e metodologicamente limitados. (43)

A hidroxicloroquina, surge no início da pandemia como uma terapia promissora. Originalmente utilizada para tratar a malária, tem sido usada no tratamento de doenças reumatológicas e imunológicas devido à sua função na inibição da imunidade e de citocinas pró-inflamatórias. Também tem efeitos

antimicrobianos e é usada para tratar infeções por bactérias e vírus. Na altura, foi referida como eficaz para o tratamento da infeção por SARS-CoV-2 em ensaios baseados em células. Todavia, ao longo da evolução da pandemia, novos dados e resultados que foram sendo divulgados puseram em causa e refutaram mesmo a efetividade do seu uso. (77-80) Neste estudo, observou-se a sua utilização na primeira vaga por 72,6% dos doentes, mas logo no período seguinte, teve seu uso descontinuado, provavelmente por ter sido considerada na época pouco eficaz com grande potencial para eventos adversos para o doente, o que se comprova ainda em avaliações posteriores e mais atualizadas. (81, 82)

Por sua vez, o uso de antibióticos como estratégia de terapia para o combate da COVID-19 é incerta. Durante todo o período estudado, 67,4% dos doentes utilizaram antibióticos. Porém a recomendação é de que devem ser utilizados somente na presença ou suspeita de infeção bacteriana associada, não devendo ser utilizados como rotina no doente com COVID-19. Não há base para uso de rotina de antibióticos nestes doentes se não há suspeita de infeção bacteriana associada, uma vez que a coinfeção é incomum. O início neste caso deve ser baseado em julgamento clínico, fatores de risco e epidemiologia local. (83, 84)

No presente estudo, piperalicina com tazobactam (35,8%), ceftriaxona (25,6%) e azitromicina (23,9%), foram os antibióticos mais usados. Nota-se que este uso foi diminuindo ao longo do tempo, isto é, no último período entre vagas temos: piperalicina com tazobactam (21,2%), ceftriaxona (10,6%) e azitromicina (11,8%). Em média o uso de antibióticos teve queda estatisticamente significativa ($p= 0,031$) e melhor gestão do uso nas UCIs.

Uma revisão sistemática de 2021 cita, após incluir na análise final 38 estudos selecionados, um uso de antibióticos por 71% dos doentes. Também 36,8% dos doentes usaram cefalosporinas de terceira geração, seguido de 34,2% de

azitromicina, ou seja, mais da metade dos doentes em UCI com COVID-19 receberam antibióticos e o número de prescrições foi significativamente maior do que a frequência estimada de coinfeção bacteriana.(85)

Os corticosteroides, com particular destaque para a dexametasona, tiveram especial destaque na gestão clínica dos doentes com COVID-19. O estudo RECOVERY foi de fulcral importância no avanço destas recomendações. (86, 87) (88) A Figura 4 mostra um aumento considerável no uso de corticosteroides desde a primeira vaga, com aproximadamente 40% dos doentes a fazer uso, chegando até valores de 89%, com o avançar da pandemia e da linha do tempo deste estudo. O ponto crucial aqui é que os corticosteroides supostamente são úteis na prevenção do dano alveolar/pulmonar induzido pela tempestade de citocinas e quimiocinas. E também, no passado, foram usados no tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo causada pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS)-CoV e SARS-CoV-1, ambas caracterizadas por uma inflamação pulmonar histológica e por um dano alveolar difuso. Tendo então seu benefício hipotético na função respiratória e, consequentemente, seu efeito potencial na redução do número de doentes que necessitam de procedimentos invasivos (ou seja, ventilação ou intubação). (89-91)

O remdesivir, também teve seu uso recomendado durante as vagas de COVID-19 como opção terapêutica para casos específicos de doença grave, de acordo com os critérios inerentes ao tempo de início de sintomas de COVID-19, entre outras condições (92, 93). Muito embora, nenhum medicamento antiviral específico provou ser eficaz para o tratamento de doentes com a forma grave da doença, o remdesivir que é um pró-fármaco análogo de nucleosídeo, tem efeitos inibitórios ao SARS-CoV-2 *in vitro*, e inibe o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio, SARS-CoV-1 e replicação de SARS-CoV-2 em modelos animais. (94) Apenas 17,7% da amostra utilizou o fármaco,

que teve por sua vez maior emprego durante a primeira entre vaga (25,6%) e a segunda vaga (37,6%), entretanto chegando a (1,2%) durante a segunda entre vagas. Algum benefício marginal pode ser obtido com o uso de remdesivir, contudo as incertezas em relação a custo-efetividade são pontos a discutir. (95) Melanie *et al.* por exemplo, cita em estudo publicado em maio deste ano que com as evidências atuais disponíveis, o preço do remdesivir é muito alto para se alinhar aos ganhos de saúde esperados para pacientes hospitalizados com COVID-19. (96) Contudo em Portugal, segundo informações do Infarmed, seu uso ainda está disponível através de Programa de Acesso Precoce. (97)

As limitações deste estudo impactam em especial a avaliação de desfechos clínicos. Cabe destacar que não foram avaliados geneticamente os microrganismos causadores da infeção por COVID-19 nos doentes incluídos no estudo. Ao longo do período pandémico, o surgimento de novas variantes do vírus da COVID-19 determinou diferenças significativas relativas à gravidade da doença, resistência aos tratamentos empregados e a letalidade, aspetos que, quando comparados no tocante às novas variantes do vírus geradas a partir de mutações naturais verificadas ao longo do período avaliado no estudo, têm impacto direto sobre os desfechos mortalidade e dos parâmetros que nos permitem avaliar a gravidade da doença crítica. (98)

Há ainda outros aspetos que devem ser considerados como limitações do estudo, já que são fatores que também não foram controlados, mas que podem ter algum impacto sobre a gravidade dos casos, como a implementação do esquema de vacinação contra a COVID-19 (99), que parece ter influenciado a gravidade e mortalidade para os novos casos graves de COVID-19 (100). Para o estudo, não foi verificado se os participantes haviam ou não sido vacinados antes do início de sintomas da doença, embora a variável "data de início de sintomas" seja conhecida.

Não obstante, as características e perfil sociodemográfico dos doentes podem ter influenciado algumas observações ao longo do tempo no que diz respeito à gravidade da doença e parâmetros da doença crítica. A população ao final do período do estudo é consideravelmente mais jovem, e talvez por isso tenhamos observado menores valores de gravidade e risco de morte para a amostra, em especial na terceira vaga. Claro que também, ainda que não mencionado como uma das intervenções terapêuticas avaliadas ao longo deste trabalho, mas de notável importância é de destacar que populações mais idosas começaram a ser vacinadas a 27 de dezembro de 2020 e isto pode ter influenciado de alguma maneira, os desfechos observados no ano de 2021.

7. Conclusões e recomendações

Os resultados do estudo indicam que não houve diferenças na mortalidade na UCI e na mortalidade hospitalar, quando comparadas as três vagas e respetivos períodos de entre as vagas de COVID-19. Não se observa diferenças para estas mesmas comparações considerando somente os períodos de pico de número de novos casos (vagas). Há, no entanto, o aumento dos números absolutos de óbitos a registar no estudo durante as vagas de COVID-19, que é acompanhado pelo aumento em números absolutos para os internamentos nas UCIs nestes mesmos períodos.

Considerando o surgimento das diferentes variantes do SARS-CoV-2 ao longo da pandemia, e uma vez que esta não foi uma variável considerada no estudo, outros estudos que avaliem este dado parecem ser relevantes para a verificação da mortalidade do doente crítico com COVID-19, bem como a avaliação de critérios que permitam inferir sobre a gravidade da doença crítica para estes doentes.

O tratamento farmacológico como uma tentativa de melhorar o prognóstico do doente seguiu o fluxo natural do cenário da pandemia, conforme discutido anteriormente, baseando-se nas recomendações internacionais. Tendo, portanto, empregado terapias que ao longo do tempo se mostraram como tendo fraca recomendação e tiveram, por isso, o uso descontinuado, como a

hidroxicloroquina, enquanto outras como os antibióticos, necessários no contexto de cuidados intensivos, e os corticosteroides que tiveram seu uso aumentado progressivamente e mantido como uma boa terapia adjuvante na gestão destes doentes. Neste estudo não se procurou avaliar especificamente o impacto do uso dos medicamentos nos parâmetros clínicos da amostra.

Através deste trabalho foi possível descrever o padrão de evolução das características dos doentes críticos com COVID-19 e da sua gestão e desfechos clínicos, assim como estabelecer uma base de comparação com outros estudos e informações publicadas, de maneira a melhorar o entendimento que temos sobre a doença, seu perfil epidemiológico, e também servir de alicerce para estudos futuros e decisões tomadas para melhor gestão clínica destes doentes.

8. Trabalho futuro

Este trabalho é uma parte do projeto desenvolvido pelo grupo de investigação que tem como principais objetivos a avaliação da mortalidade e qualidade de vida a longo prazo entre adultos sobreviventes de UCI, após diagnóstico de infeção associada ao vírus SARS-CoV-2.

As informações obtidas servem como base, ainda, para a elaboração de protocolos de pesquisa que se proponham a avaliar parâmetros inerentes a gestão clínica do doente crítico acometido pelo vírus durante o período de internamento e possíveis desfechos clínicos após a alta dos cuidados intensivos. O projeto servirá também para estudar as necessidades de tratamento para os sobreviventes quando na ocorrência de sequelas específicas observadas para os doentes recuperados dos casos mais graves de COVID-19.

9. Referências

1. World-Health-Organization. Timeline: WHO's COVID-19 response 2019 [Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#!

2. Ferrer R. COVID-19 Pandemic: the greatest challenge in the history of critical care. Medicina intensiva. 2020;44(6):323.

3. Mavragani A. Tracking COVID-19 in Europe: infodemiology approach. JMIR public health and surveillance. 2020;6(2):e18941.

4. World-Health-Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2022 [Available from: https://covid19.who.int/.

5. Correia T. A gestão política da Covid-19 em Portugal: contributos analíticos para o debate internacional. Saúde em Debate. 2021;44:62-72.

6. Coutinho MC. As três vagas no primeiro ano de covid-19 em Portugal: Jornal de Notícias; 2022 [Available from: https://www.jn.pt/nacional/infografias/as-tres-vagas-no-primeiro-ano-de-covid-19-em-portugal-13375415.html.

7. Diretoria-Geral-de-Saúde. Estado Epidemiológico COVID19 Portugal 2022 [Available from: https://covid19estamoson.gov.pt/estado-epidemiologico-covid19-portugal/.

8. Esteves M, Curvelo P. O pico da terceira vaga de covid-19 ficou para trás: cinco gráficos: Jornal de Negócios; 2022 [Available from: https://www.jornaldenegocios.pt/economia/coronavirus/detalhe/o-pico-da-terceira-vaga-de-covid-19-ficou-para-tras-cinco-graficos.

9. da Costa JCP. Os impactos da COVID-19 no acesso à saúde em Portugal: Uma cartografia dos resultados registados durante a segunda vaga da pandemia. 2021.

10. Ferraz M. Portugal freia pandemia depois de 2 meses de lockdown severo: Poder 360; 2022 [Available from: https://www.poder360.com.br/internacional/portugal-freia-pandemia-depois-de-2-meses-de-lockdown-severo/.

11. Domingo P, Pomar V, Mur I, Castellví I, Corominas H, de Benito N. Not all COVID-19 pandemic waves are alike. Clin Microbiol Infect. 2021;27(7):1040.e7-.e10.

12. Richards-Belle A, Orzechowska I, Gould DW, Thomas K, Doidge JC, Mouncey PR, et al. COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. Intensive Care Med. 2020;46(11):2035-47.

13. Dadhwal K, Stonham R, Breen H, Poole S, Saeed K, Dushianthan A. Severe COVID-19 pneumonia in an intensive care setting and comparisons with historic severe viral pneumonia due to other viruses. Clinical Respiratory Journal. 2022;16(4):301-8.

14. Dongelmans DA, Termorshuizen F, Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Arbous MS, de Lange DW, et al. Characteristics and outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU: a nationwide cohort study on the comparison between the first and the consecutive upsurges of the second wave of the COVID-19 pandemic in the Netherlands. Annals of Intensive Care. 2022;12(1).

15. Contou D, Fraissé M, Pajot O, Tirolien JA, Mentec H, Plantefève G. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: no prognostic improvement during the second wave? Critical Care. 2021;25(1).

16. González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. First and second wave of coronavirus-19 disease: A comparative study in patients hospitalized in an ICU of a third-level university hospital. Medicina Intensiva. 2022;46(3):166-8.

17. Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, Welte T, Busse R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;9(5):e47-e8.

18. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, et al. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. The Lancet Regional Health - Europe. 2021;11.

19. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. J Biomol Struct Dyn. 2021;39(9):3409-18.

20. De Almeida J, de Oliveira V, Avelar J, Moita B, Lima L. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. Rev Virtual Quim ISSN. 2020;12(6):1464-97.

21. Alanagreh La, Alzoughool F, Atoum M. The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. Pathogens. 2020;9(5):331.

22. Yuan L, Zhi N, Yu C, Ming G, Yingle L, Kumar GN, et al. Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. BioRxiv. 2020.

23. 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. New England journal of medicine. 2020;382(16):1564-7.

24. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate Hirsch MS Bloom. 2020;5(1):23-7.

25. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 2006;6:130.

26. Zhao X, Liu S, Yin Y, Zhang TT, Chen Q. Airborne transmission of COVID-19 virus in enclosed spaces: An overview of research methods. Indoor Air. 2022;32(6):e13056.

27. Kiely P, Hoad VC, Seed CR, Gosbell IB. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Blood Safety: An Updated Review. Transfus Med Hemother. 2022;5:1-11.

28. Singh N, Singh P, Singh V, Krishna A, Singh S. Comprehensive study on clinical responses and socioeconomic characteristics of COVID-19 patients during outbreak. J Family Med Prim Care. 2021;10(11):4002-8.

29. Rettner R. How does the new coronavirus compare with the flu. Live Science. 2020;25.

30. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. SN Comprehensive Clinical Medicine. 2020;2(8):1069-76.

31. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. Biological Procedures Online. 2020;22(1):19.

32. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. Radiology. 2020.

33. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2020;115(3):111-4.

34. Fang Z, Yi F, Wu K, Lai K, Sun X, Zhong N, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): An Updated Systematic Review. medRxiv. 2020:2020.03.07.20032573.

35. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. Archives of Iranian medicine. 2020;23(4):268-71.

36. Mattey-Mora PP, Begle CA, Owusu CK, Chen C, Parker MA. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics

and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. Reviews in Medical Virology. 2022;32(3).

37. Bigdelou B, Sepand MR, Najafikhoshnoo S, Negrete JAT, Sharaf M, Ho JQ, et al. COVID-19 and Preexisting Comorbidities: Risks, Synergies, and Clinical Outcomes. Front Immunol. 2022;13:890517.

38. Péterfi A, Mészáros Á, Szarvas Z, Pénzes M, Fekete M, Fehér Á, et al. Comorbidities and increased mortality of COVID-19 among the elderly: A systematic review. Physiol Int. 2022.

39. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-81.

40. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. Intensive Care Medicine. 2012;38(10):1647-53.

41. Diretoria-Geral-de-Saúde. Número de camas nos cuidados intensivos aumentou de 528 para 713 2020 [Available from: https://www.portugal.gov.pt/pt/gc22/comunicacao/noticia?i=numero-de-camas-nos-cuidados-intensivos-aumentou-de-528-para-713.

42. Li L, Li R, Wu Z, Yang X, Zhao M, Liu J, et al. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. Annals of Intensive Care. 2020;10(1):45.

43. Falavigna M, Stein C, Amaral J, Azevedo LCP, Belli KC, Colpani V, et al. Brazilian Guidelines for the pharmacological treatment of patients

hospitalized with COVID-19: Joint guideline of Associação Brasileira de Medicina de Emergência, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Reumatologia. Rev Bras Ter Intensiva. 2022;34(1):1-12.

44. Davidson KW, Alfano CM, Hill-Briggs F. Trustworthy Clinical Practice Guidelines of Pharmacological Treatments for Hospitalized Patients With COVID-19—A Scarce Resource. JAMA Network Open. 2021;4(12):e2138621-e.

45. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of chronic diseases. 1987;40(5):373-83.

46. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA. 1993;270(24):2957-63.

47. Andrei AM, Moura Junior D, Almeida F, Lagudis S. Índices prognósticos em terapia intensiva. Knobel E Condutas no paciente grave 3ª ed São Paulo: Atheneu. 2006:2055-79.

48. Jones AE, Fitch MT, Kline JA. Operational performance of validated physiologic scoring systems for predicting in-hospital mortality among critically ill emergency department patients. Critical care medicine. 2005;33(5):974-8.

49. Silva LCd, Nogueira LdS, Settervall CHC, Sousa RMCd, Padilha KG. Desempenho de índices de gravidade para estimar risco de morte em Unidades

de Terapia Intensiva. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2012;46:846-50.

50. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. J Biol Chem. 2020;295(20):6785-97.

51. Huang C, Soleimani J, Herasevich S, Pinevich Y, Pennington KM, Dong Y, et al. Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19: A Scoping Review. Mayo Clin Proc. 2021;96(1):183-202.

52. Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, Mulvagh SL, Yip CYY, Norris CM, et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2021;320(1):H296-H304.

53. Gomez JMD, Du-Fay-de-Lavallaz JM, Fugar S, Sarau A, Simmons JA, Clark B, et al. Sex differences in COVID-19 hospitalization and mortality. Journal of Women's health. 2021;30(5):646-53.

54. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biology of Sex Differences. 2020;11(1):29.

55. Penna C, Mercurio V, Tocchetti CG, Pagliaro P. Sex-related differences in COVID-19 lethality. British Journal of Pharmacology. 2020;177(19):4375-85.

56. de Siqueira JVV, Almeida LG, Zica BO, Brum IB, Barceló A, de Siqueira Galil AG. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review. Obesity Research & Clinical Practice. 2020;14(5):398-403.

57. Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway JP, Pursell K, Ash D, Patel B, et al. Obesity is Associated with Increased Risk for Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19. Obesity. 2020;28(10):1806-10.

58. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Lin MC, Jian W-S, Hsu M-H, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Medicine. 2021;8.

59. Ghio D, Bignami-Van Assche S, Stilianakis NI. Demographics of COVID-19 hospitalisations and related fatality risk patterns. Health Policy. 2022.

60. Comoglu S, Kant A. Does the Charlson comorbidity index help predict the risk of death in COVID-19 patients? North Clin Istanb. 2022;9(2):117-21.

61. Gutierrez-Camacho JR, Avila-Carrasco L, Murillo-Ruíz-Esparza A, Garza-Veloz I, Araujo-Espino R, Martinez-Vazquez MC, et al. Evaluation of the Potential Risk of Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients According to the Charlson Comorbidity Index. Healthcare. 2022;10(2):362.

62. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, et al. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. The Lancet Regional Health-Europe. 2021;11:100243.

63. 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 Medicine. 2021;47(1):60-73.

64. Khan W, Safi A, Muneeb M, Mooghal M, Aftab A, Ahmed J. Complications of invasive mechanical ventilation in critically Ill Covid-19 patients - A narrative review. Ann Med Surg (Lond). 2022;80:104201.

65. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. bmj. 2020;370.

66. Mousavi SF, Ebrahimi M, Moghaddam SAA, Moafi N, Jafari M, Tavakolian A, et al. Evaluating the characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection admitted during COVID-19 peaks: A single-center study. Vacunas. 2022.

67. Vincent J-L, Atalan HK. Epidemiology of severe sepsis in the intensive care unit. British Journal of Hospital Medicine (2005). 2008;69(8):442-3.

68. Sundaram SS, Melquist S, Kalgotra P, Srinivasan S, Parasa S, Desai M, et al. Impact of age, sex, race, and regionality on major clinical outcomes of COVID-19 in hospitalized patients in the United States. BMC Infectious Diseases. 2022;22(1).

69. Haase N, Plovsing R, Christensen S, Poulsen LM, Brøchner AC, Rasmussen BS, et al. Changes over time in characteristics, resource use and outcomes among ICU patients with COVID-19—A nationwide, observational study in Denmark. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2022.

70. Estella Á, Vidal-Cortés P, Rodríguez A, Ojeda DA, Martin-Loeches I, Díaz E, et al. Management of infectious complications associated with coronavirus infection in severe patients admitted to ICU. Medicina Intensiva (English Edition). 2021;45(8):485-500.

71. Serrano-Martínez J, Machado-Casas J, Redondo-Orts M, Manzano-Manzano F, Castaño-Pérez J, Pérez-Villares J. Characteristics and results of a series of 59 patients with severe pneumonia due to COVID-19 admitted in the ICU. Medicina Intensiva. 2020;44(9):580.

72. Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. British Medical Journal Publishing Group; 2020.

73. Ling L, So C, Shum HP, Chan PK, Lai CK, Kandamby DH, et al. Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study. Critical Care and Resuscitation. 2020;22(2):119-25.

74. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. New England Journal of Medicine. 2020;382(21):2012-22.

75. Martins A, Mouro M, Caldas J, Silva-Pinto A, Santos AS, Xerinda S, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill COVID-19 patients admitted to an Infectious Diseases Intensive Care Unit in Portugal. Critical Care & Shock. 2021;24(1).

76. Mughal MS, Kaur IP, Wang C, Alhashemi R, Buemio A, Patton CD, et al. Variation in clinical characteristics, outcomes, and mortality of hospitalized patients with COVID-19 during the second wave of the pandemic: a single-

center experience. Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research. 2021;69(8):1479-82.

77. Group RC. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(21):2030-40.

78. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LC, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(21):2041-52.

79. Furtado RH, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. The Lancet. 2020;396(10256):959-67.

80. Faíco-Filho KS, Conte DD, de Souza Luna LK, Carvalho JMA, Perosa AHS, Bellei N. No benefit of hydroxychloroquine on SARS-CoV-2 viral load reduction in non-critical hospitalized patients with COVID-19. Brazilian Journal of Microbiology. 2020;51(4):1765-9.

81. Hernandez AV, Ingemi III J, Sherman M, Pasupuleti V, Barboza JJ, Piscoya A, et al. Efficacy of early treatment with hydroxychloroquine in people with mild to moderate COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Archives of medical science: AMS. 2022;18(4):939.

82. Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. BJGP open. 2020;4(2).

83. National-Institute-for-Health-and-Care-Excellence-(NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 2022 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations.

84. Davido B, Boussaid G, Vaugier I, Lansaman T, Bouchand F, Lawrence C, et al. Impact of medical care, including use of anti-infective agents, on prognosis of COVID-19 hospitalized patients over time. International journal of antimicrobial agents. 2020;56(4):106129.

85. Abu-Rub LI, Abdelrahman HA, Johar A-RA, Alhussain HA, Hadi HA, Eltai NO. Antibiotics prescribing in intensive care settings during the covid-19 era: a systematic review. Antibiotics. 2021;10(8):935.

86. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.

87. RECOVERY-Collaborative-Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2021;384(8):693-704.

88. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. Jama. 2020;324(13):1330-41.

89. Solinas C, Perra L, Aiello M, Migliori E, Petrosillo N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. Cytokine & growth factor reviews. 2020;54:8-23.

90. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Neuraz A, Alvarado JM, et al. Dexamethasone use and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A multicentre retrospective observational study. British journal of clinical pharmacology. 2021;87(10):3766-75.

91. Mehta J, Rolta R, Mehta BB, Kaushik N, Choi EH, Kaushik NK. Role of dexamethasone and methylprednisolone corticosteroids in COVID-19 hospitalized patients: A review. Frontiers in Microbiology. 2022:46.

92. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. bmj. 2020;370.

93. Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. bmj. 2020;370.

94. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet. 2020;395(10236):1569-78.

95. CONITEC. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 2022 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/relatorio_diretrizesbrasileiras_tratamentohopitalar_pacientecovid_capitulo2.pdf.

96. Whittington MD, Pearson SD, Rind DM, Campbell JD. The cost-effectiveness of remdesivir for hospitalized patients with COVID-19. Value in Health. 2022;25(5):744-50.

97. Infarmed. Terapêuticas farmacológicas disponíveis para a COVID-19 2022 [Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/terapeuticas-farmacologicas-disponiveis-para-a-covid-19.

98. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B. 1.1. 529) and delta (B. 1.617. 2) variants in England: a cohort study. The Lancet. 2022;399(10332):1303-12.

99. Chen J, Lu H. New challenges to fighting COVID-19: Virus variants, potential vaccines, and development of antivirals. Bioscience trends. 2021.

100. Mohammed I, Nauman A, Paul P, Ganesan S, Chen K-H, Jalil SMS, et al. The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. Human vaccines & immunotherapeutics. 2022;18(1):2027160.

Anexos

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE

Avaliação de resultados clínicos de longo prazo em pacientes com pneumonia associada à infecção pelo vírus SARS-Cov2, sobreviventes de internamento em unidades de cuidados intensivos: estudo de coorte prospectivo multicêntrico.

Este estudo é desenvolvido por uma equipa multidisciplinar, e decorrerá em pelo menos 3 hospitais públicos, Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ), Centro Hospitalar Universitário do Porto (Hospital Geral de Santo António (HGSA)) e o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho. Neste hospital o investigador responsável é a Professora Doutora Cristina Granja da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP).

O objetivo deste estudo é avaliar a qualidade de vida e a ocorrência de outros desfechos clínicos após o período de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos, para tratamento da doença provocada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). As informações necessárias para a avaliação serão obtidas a partir dos seu registo clínico e por meio de entrevistas por telefone, não envolvendo nenhum procedimento invasivo, nenhuma alteração da conduta clínica para o tratamento, nem riscos para a saúde do participante.

O período de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos pode ter consequências a longo prazo sobre a saúde e o bem-estar do doente. A infeção por SARS-CoV-2 pode trazer algumas outras consequências para o doente nos

meses seguintes à recuperação e que ainda são desconhecidas. Verificar esta hipótese abrirá caminho para novas abordagens terapêuticas.
A participação no estudo é voluntária e não está prevista remuneração para a mesma. O participante tem o direito de, a qualquer momento, desistir do estudo, sem prejuízo para o seu estado de saúde, não necessitando apresentar qualquer justificação. Este estudo mereceu parecer favorável da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João / FMUP.
O período de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos pode ter consequências a longo prazo sobre a saúde e o bem-estar do doente. A infeção por SARS-CoV-2 pode trazer algumas outras consequências para o doente nos meses seguintes à recuperação e que ainda são desconhecidas. Verificar esta hipótese abrirá caminho para novas abordagens terapêuticas.
A participação no estudo é voluntária e não está prevista remuneração para a mesma. O participante tem o direito de, a qualquer momento, desistir do estudo, sem prejuízo para o seu estado de saúde, não necessitando apresentar qualquer justificação. Este estudo mereceu parecer favorável da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João / FMUP.

PROTEÇÃO DE DADOS/CONFIDENCIALIDADE E ANONIMATO:

Todos os dados serão anonimizados e devidamente guardados e protegidos, sendo somente utilizados para as finalidades do estudo. De forma a garantir o seu anonimato e a confidencialidade de dados, ser-lhe-á atribuído um código cuja chave de identificação será apenas conhecida pela equipa de investigação deste estudo. A sua identificação nunca será tornada pública e todos os contactos serão efetuados em ambiente de privacidade e sigilo profissional.
Os seus dados serão conservados durante 5 anos após o final do estudo, sendo tornados irreversivelmente anónimos, com destruição da chave de

descodificação, impossibilitando, por qualquer forma, a identificação do titular dos dados pessoais e conservados para efeitos de investigação.

De acordo com os limites legais e quando aplicável, os titulares dos dados têm o direito de retirar o consentimento, solicitar a retificação dos dados, a eliminação, a limitação do tratamento, a oposição ao tratamento, a portabilidade dos dados, bem como apresentar reclamação à entidade competente. Sempre que o titular dos dados quiser exercer qualquer um dos direitos mencionados, deve solicitá-lo ao investigador que o acompanha.

Este estudo cumpre a legislação aplicável, nomeadamente o Regulamento (UE), 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de abril de 2016, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE.

Investigador responsável: Cristina Granja, Professora da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Anexo 2 – Dados do internamento na UCI

Dados a serem colhidos	Fonte do dado	Tipo de dado
1. CRITÉRIO DE INCLUSÃO CLÍNICO	Registo clínico	Retrospectivo
- COVID-19 Clinical Characterization Protocol (CCP) – ISARIC/WHO	Registo clínico	Retrospectivo
- Diagnóstico de Infecção por SARS-Cov-2	Registo clínico	Retrospectivo
- Fatores epidemiológicos	Registo clínico/entrevista	Retrospectivo
2. Dados demográficos	Registo clínico	Retrospectivo
3.Comorbilidades	Registo clínico	Retrospectivo
4. Fatores de risco	Registo clínico	Retrospectivo
- Avaliação da severidade da doença na admissão (APACHE-II e SAPS-3)	Registo clínico	Retrospectivo
5. Tempo de internamento	Registo clínico	Retrospectivo
6. Descrição dos sintomas de SARS-Cov-2 ANTES do internamento	Registo clínico /entrevista	Retrospectivo
7. Sinais e sintomas na admissão HOSPITALAR	Registo clínico	Retrospectivo
8. Dados da transferência para a UCI	Registo clínico	Retrospectivo
9. Descritivo dos testes de patógenos realizados (exames laboratóriais)	Registo clínico	Retrospectivo
10. Principais complicações e desfechos DURANTE o internamento na UCI	Registo clínico	Retrospectivo
11. Procedimentos aos quais o doente foi submetido DURANTE o internamento na UCI	Registo clínico	Retrospectivo
12. Dados da alta do internamento da UCI	Registo clínico	Retrospectivo
- Terapias não medicamentosas prescritas após a alta da UCI	Registo clínico	Retrospectivo
- Tratamento medicamentoso prescrito após a alta da UCI	Registo clínico	Retrospectivo