

Rui Antunes Pereira¹, Marta Sousa², José Pedro Cidade³, Luís Melo⁴, Diogo Lopes¹, Sara Ventura⁵, Irene Aragão⁶, Raul Miguel de Freitas Lima Neto⁷, Elena Molinos⁸, Ana Marques⁹, Nelson Cardoso¹⁰, Flávio Marino¹¹, Filipa Brás Monteiro¹², Ana Pinho Oliveira¹³, Rogério C. Silva¹⁴, André Miguel Neto Real¹⁵, Bruno Sarmento Banheiro¹⁶, Renato Reis², Maria Adão-Serrano², Ana Cracium², Ana Valadas², João Miguel Ribeiro², Pedro Póvoa³, Camila Tapadinhas³, Vítor Mendes³, Luís Coelho³, Raquel Maia⁴, Paulo Telles Freitas⁴, Isabel Amorim Ferreira⁴, Tiago Ramires⁴, Luís Silva Val-Flores⁴, Mariana Cascão⁴, Rita Alves⁴, Simão C. Rodeia⁵, Cleide Barrigoto⁵, Rosa Cardiga⁵, Maria João Ferreira da Silva⁶, Bruno Vale⁶, Tatiana Fonseca⁶, Ana Lúcia Rios⁷, João Camões⁸, Danay Pérez⁸, Susana Cabral⁹, Maria Inês Ribeiro¹⁰, João João Mendes^{4,17}, João Gouveia^{4,17}, Susana Mendes Fernandes⁴ para o ICUCOVID19_PT Study Group da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos

- Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central - Lisboa, Portugal.
- Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte - Lisboa, Portugal.
- Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal.
- Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca - Amadora, Portugal.
- Hospital de São José, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central - Lisboa, Portugal.
- Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto - Porto, Portugal.
- Hospital Vila Nova de Gaia-Espinho - Vila Nova de Gaia, Portugal.
- Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos - Matosinhos, Portugal.
- Centro Hospitalar Universitário de Coimbra - Coimbra, Portugal.
- Hospital Espírito Santo de Évora - Évora, Portugal.
- Hospital de Vila Franca de Xira - Vila Franca de Xira, Portugal.
- Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Oriental - Lisboa, Portugal.
- Centro Hospitalar de Tondela-Viseu - Tondela e Viseu, Portugal.
- Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde Alto Minho - Viana do Castelo, Portugal.
- Hospital de Abrantes, Centro Hospitalar do Médio Tejo - Abrantes, Portugal.
- Hospital de Portimão, Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Portimão, Portugal.
- Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos - Lisboa, Portugal.

O que mudou entre os períodos de pico e de platô durante a primeira onda do SARS-CoV-2? Estudo multicêntrico português em unidades de cuidados intensivos

RESUMO

Objetivo: Analisar e comparar as características de pacientes críticos com a COVID-19, a abordagem clínica e os resultados entre os períodos de pico e de platô na primeira onda pandêmica em Portugal.

Métodos: Este foi um estudo de coorte multicêntrico ambispectivo, que incluiu pacientes consecutivos com a forma grave da COVID-19 entre março e agosto de 2020 de 16 unidades de terapia intensiva portuguesas. Definiram-se as semanas 10 - 16 e 17 - 34 como os períodos de pico e platô.

Resultados: Incluíram-se 541 pacientes adultos com mediana de idade de 65 [57 - 74] anos, a maioria do sexo masculino (71,2%). Não houve diferenças significativas na mediana de idade ($p = 0,3$), no *Simplified Acute Physiology Score II* (40 *versus* 39; $p = 0,8$), na pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (139 *versus* 136; $p = 0,6$), na terapia com antibióticos na admissão (57% *versus* 64%; $p = 0,2$) ou na mortalidade aos 28 dias (24,4% *versus* 22,8%; $p = 0,7$) entre o período de pico e platô. Durante o período de pico, os pacientes tiveram menos comorbidades

(1 [0 - 3] *versus* 2 [0 - 5]; $p = 0,002$); fizeram mais uso de vasopressores (47% *versus* 36%; $p < 0,001$) e ventilação mecânica invasiva na admissão (58,1% *versus* 49,2%; $p < 0,001$), e tiveram mais prescrição de hidroxiquina (59% *versus* 10%; $p < 0,001$), lopinavir/ritonavir (41% *versus* 10%; $p < 0,001$) e posição prona (45% *versus* 36%; $p = 0,04$). Entretanto, durante o platô, observou-se maior uso de cânulas nasais de alto fluxo (5% *versus* 16%; $p < 0,001$) na admissão, remdesivir (0,3% *versus* 15%; $p < 0,001$) e corticosteroides (29% *versus* 52%; $p < 0,001$), além de menor tempo de internação na unidade de terapia intensiva (12 *versus* 8 dias; $p < 0,001$).

Conclusão: Houve mudanças significativas nas comorbidades dos pacientes, nos tratamentos da unidade de terapia intensiva e no tempo de internação entre os períodos de pico e platô na primeira onda da COVID-19.

Descritores: COVID-19; Infecções por coronavírus; SARS-CoV-2; Pandemia; Cuidados intensivos; Estado terminal; Corticosteroides; Síndrome do desconforto respiratório; Cânula; Resultados de cuidados críticos

INTRODUÇÃO

O surto da doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) representou um tremendo desafio para os sistemas de saúde no mundo inteiro, particularmente nas unidades de terapia intensiva (UTIs). Após 6 meses da declaração da pandemia da COVID-19, em 11 de março de 2020, tinham sido relatados mais de 28 milhões de casos de infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) e 917 mil mortes.⁽¹⁾ Além disso, estimou-se que aproximadamente 26% dos pacientes internados com COVID-19 necessitavam

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 1º de fevereiro de, 2022

Aceito em 27 de Agosto de 2022

Autor correspondente:

Susana Mendes Fernandes

Hospital de Santa Maria

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

Av. Prof. Egas Moniz 1750-441

Lisboa, Portugal

E-mail: Susanamfernandes@medicina.ulisboa.pt

Editor responsável: Bruno Adler Maccagnan

Pinheiro Besen

DOI: 10.5935/0103-507X.20210037-pt

de internação em UTI.⁽²⁾ Os dados mundiais de taxas de mortalidade entre pacientes graves variavam muito - de 26% a 97%.⁽²⁻¹⁰⁾

Em Portugal, durante os primeiros 6 meses da pandemia da SARS-CoV-2 entre março e agosto, houve 58.012 infecções confirmadas no país, com taxa de mortalidade geral de 3,1%. Na primeira onda, o pico das infecções comunitárias confirmadas ocorreu em 26 de março de 2020 e relacionou-se com o aumento da sobrecarga do sistema de saúde e o risco de escassez de leitos em UTI, consequências do baixo número de leitos de UTI (6,4/100 mil habitantes).⁽¹¹⁾ Um *lockdown* nacional interrompeu a atividade clínica não emergente e aumentou a disponibilidade de leitos de UTI para pacientes gravemente doentes com COVID-19.

A prática clínica e as diretrizes preliminares da COVID-19 eram alteradas à medida que os dados surgiam durante as fases iniciais da pandemia. Como resultado, são escassos dados epidemiológicos que comparem períodos temporais distintos na primeira onda pandêmica.^(3,4,6-8,10) Dados clínicos sobre pacientes graves com COVID-19 na UTI são cruciais para melhorar a assistência, o fluxo de pacientes internados e a organização do sistema de saúde.

Este estudo pretendeu analisar e comparar as características dos pacientes com COVID-19, o manejo clínico e os desfechos entre os períodos de pico e de platô na primeira onda pandêmica em Portugal.

MÉTODOS

Realizamos um estudo de coorte observacional multicêntrico ambispectivo aberto a todas as UTIs entre 1º de março e 31 de agosto de 2020 em Portugal. O estudo foi endossado pela Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos. O *International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium* (ISARIC) foi um parceiro-chave e forneceu a ferramenta padronizada de coleta de dados clínicos utilizada pelos centros participantes antes da fusão final da base de dados para este estudo.⁽¹²⁾

Pacientes com diagnóstico primário de pneumonia confirmada por reação em cadeia da polimerase (PCR) para SARS-CoV-2 admitidos em UTIs entre 1º de março e 31 de agosto de 2020 eram qualificados para este estudo. Os pacientes foram incluídos consecutivamente e acompanhados até a alta hospitalar.

Excluíram-se da análise todos os pacientes sem internação hospitalar completa até o fim do período de estudo e os infectados pelo SARS-CoV-2 admitidos à UTI por outros motivos.

As variáveis do estudo foram coletadas dos registros clínicos e incluíam demografia, dados clínicos, comorbidades, sinais e sintomas, resultados de laboratório, terapêutica, tempo de internação e mortalidade. Essas variáveis foram coletadas à admissão hospitalar, admissão à UTI e alta hospitalar. Valores omissos, ilógicos e aberrantes foram relatados aos investigadores locais para correção. O banco de dados final resultou da combinação do conjunto de dados de cada centro coletados independentemente.

O pico inicial e os períodos de platô seguintes correspondiam às semanas 10 - 16 e 17 - 34 de 2020. Esses períodos foram definidos pela análise histográfica da frequência de admissão de pacientes às UTIs durante a primeira onda pandêmica de SARS-CoV-2, revelando dois períodos claros, com características de pico e platô, correspondendo a um valor de corte de 20 novas admissões de pacientes por semana.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas como números e percentuais. As variáveis dicotômicas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme o caso. Para comparações entre grupos, utilizou-se o teste Kruskal-Wallis não paramétrico para testar se múltiplas categorias dentro de cada variável se originaram da mesma distribuição.

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQ), conforme o caso. Utilizaram-se testes *t* ou análise de variância (ANOVA), para variáveis paramétricas, e testes de Mann-Whitney, para variáveis não paramétricas.

Procedeu-se à análise multivariada utilizando regressão logística, para verificar se idade, sexo e comorbidades previam mortalidade, como descrito em estudo de coorte baseado na população portuguesa, após ajuste da gravidade da doença por meio do *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II).⁽¹³⁾

Realizou-se análise estatística com o *IBM Statistical Package for the Social Science* (SPSS) para Windows, versão 23.0, e RStudio Team.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa Clínica (2020_EO_02) e pelos comitês de ética de cada centro. Dado o caráter observacional deste estudo e o contexto excepcional da pandemia da COVID-19, renunciou-se ao consentimento informado. Este estudo atendeu aos princípios éticos da Declaração de Helsinque. As diretrizes da *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) para o relatório de estudos observacionais foram usadas para este manuscrito.

RESULTADOS

Centros participantes e pacientes

O estudo incluiu dados de 596 pacientes adultos graves com COVID-19 de 16 centros (Tabela 1S - Material suplementar). Excluíram-se sete pacientes com SARS-CoV-2 positivos, porque o diagnóstico primário para admissão à UTI não foi pneumonia, mas síndrome coronariana aguda ou pielonefrite. Além disso, foram excluídos 48 pacientes do período de platô devido à hospitalização contínua quando do fechamento do banco de dados. A análise principal durante o período de 6 meses incluiu 541 pacientes adultos (Figura 1). Os dados clínicos de sete crianças foram fornecidos por UTIs pediátricas e neonatais de quatro centros, tendo sido descritos separadamente (Tabela 2S - Material suplementar).

Epidemiologia

Os pacientes adultos deste estudo foram, em sua maioria, homens (71,2%) com mediana de idade de 65 [57 - 74] anos, e a comorbidade mais comum foi a hipertensão arterial (47,1%). Aproximadamente um terço (32,7%) dos pacientes não tinha comorbidades relatadas, e eles eram mais jovens que os demais (63 [54 - 68] anos *versus* 67 [59 - 76], $p < 0,001$). As características demográficas e comorbidades dos pacientes são detalhadas na tabela 1, e os hospitais que apresentam sintomas são apresentados na tabela 3S (Material suplementar).

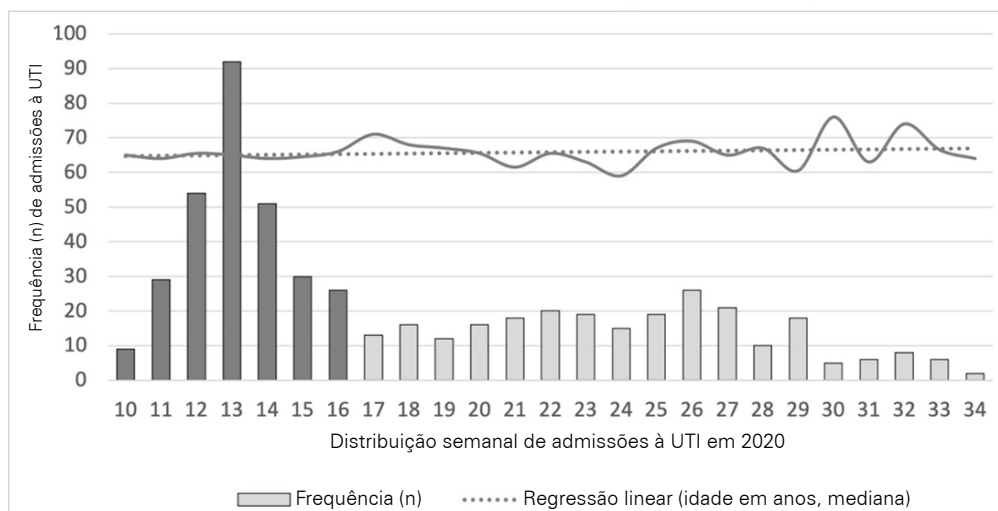


Figura 1 - Admissões em unidades de terapia intensiva e idade mediana dos pacientes com COVID-19.

O período de pico ocorreu durante as semanas 10 - 16: $n = 291$, mediana da idade de 65 [58 - 71] anos e mortalidade aos 28 dias de 24,4%. O período de platô ocorreu durante as semanas 17 - 34: $n = 250$, mediana da idade 66 [57 - 76], mortalidade aos 28 dias de 22,8%. Não houve diferença significativa no escore de idade ou taxa de mortalidade entre os períodos de pico e platô ($p > 0,05$).

UTI - unidade de terapia intensiva.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes graves com COVID-19 e comparação entre o período de pico e platô na primeira onda em 2020

	Total 541	Pico (semanas 10 - 16) 291	Platô (semanas 17 - 34) 250	Valor de p
Idade (anos)	65 [57 - 74]	65 [58 - 71]	66 [57 - 76]	0,3
Sexo masculino	385 (71,2)	206 (70,8)	179 (71,6)	0,9
Número de comorbidades	2 [0 - 4]	1 [0 - 3]	2 [0 - 5]	0,002
Hipertensão	255 (47,1)	126 (43,3)	129 (51,6)	0,07
Obesidade	150 (27,7)	78 (26,8)	72 (28,8)	0,7
Doenças cardiovasculares	81 (15,0)	37 (12,7)	44 (17,6)	0,1
Pneumopatias*	65 (12,0)	27 (9,3)	38 (15,2)	0,048
Nefropatias	55 (10,2)	25 (8,6)	30 (12,0)	0,2
Doenças do sistema nervoso†	26 (4,8)	12 (4,1)	14 (5,6)	0,5
Neoplasia	26 (4,8)	13 (4,5)	13 (5,2)	0,8
Doença hepática	22 (4,1)	12 (4,1)	10 (4,0)	1,0
Asma	15 (2,8)	10 (3,4)	5 (2,0)	0,5
Doenças hematológicas	15 (2,8)	6 (2,1)	9 (3,6)	0,4
Diabetes mellitus	15 (2,8)	15 (5,2)	0	
Demência	8 (1,5)	1 (0,3)	7 (2,8)	0,045
HIV/AIDS	7 (1,3)	3 (1,0)	4 (1,6)	0,8
ECG	15 [15 - 15]	15 [14 - 15]	15 [15 - 15]	0,04
Hemoglobina (mg/dL)	12,6 [11,2 - 13,9]	12,6 [11,2 - 14,1]	12,7 [11,2 - 13,9]	0,7
Leucócitos (10 ⁹ /mL)	8,3 [5,6 - 11,2]	8,3 [5,7 - 11,5]	8,1 [5,5 - 10,9]	0,5
Plaquetas (10 ⁹ /mL)	207 [154 - 280]	213 [166 - 287]	204 [150 - 279]	0,11
Bilirrubina total (mg/dL)	0,5 [0,4 - 0,8]	0,6 [0,4 - 0,9]	0,5 [0,4 - 0,8]	0,048
Creatinina (mg/dL)	1,0 [0,7 - 1,4]	1,0 [0,7 - 1,3]	1,0 [0,7 - 1,4]	0,9
Proteína C-reativa (mg/dL)	158 [100 - 242]	155 [102 - 240]	162 [98 - 244]	0,9
PaO ₂ /FiO ₂	138 [101 - 202]	139 [101 - 209]	136 [101 - 195]	0,6
pH	7,42 [7,34 - 7,46]	7,42 [7,35 - 7,47]	7,41 [7,33-7,46]	0,2
Ácido láctico (mmol/L)	1,4 [1,0 - 8,0]	1,20 [1,0 - 3,0]	1,8 [1,1 - 9,0]	0,001
SAPS II (n = 527)	40 [31 - 52]	40 [31 - 52]	39 [30 - 51]	0,8
VMI‡ (n = 464)	292 (54,0)	169 (58,1)	123 (49,2)	< 0,001
CNAF‡ (n = 404)	55 (10,2)	14 (4,8)	41 (16,4)	< 0,001
VNI‡ (n = 405)	34 (6,3)	14 (4,8)	20 (8,0)	0,3
ECMO‡ (n = 406)	6 (1,1)	3 (1,0)	3 (1,2)	0,9
Vasopressores‡ (n = 464)	226 (41,8)	137 (47,1)	89 (35,6)	< 0,001
TSR‡ (n = 464)	20 (3,7)	6 (2,1)	14 (5,6)	< 0,001
Antibióticos§ (n = 311)	187 (60,1)	99 (57,2)	88 (63,8)	0,2
Início dos sintomas até a internação hospitalar (dias)	6 [4 - 9]	7 [4 - 9]	6 [3 - 8]	0,002
Da admissão ao hospital até a internação à UTI (dias)	1 [0 - 3]	1 [0 - 3]	1 [0 - 3]	0,7

ECG - escala de coma de Glasgow; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; SAPS II - *Simplified Acute Physiology Score II*; VMI - ventilação mecânica invasiva; CNAF - cânula nasal de alto fluxo; VNI - ventilação não invasiva; ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; TSR - terapia de substituição renal; UTI - unidade de terapia intensiva. * Pneumopatias, exceto asma; † doenças do sistema nervoso, exceto demência; ‡ terapias utilizadas durante o dia de internação na unidade de terapia intensiva; § terapia antibiótica iniciada 24 horas antes ou depois da admissão à unidade de terapia intensiva. A frequência (n) é indicada sempre que diferente do total (n = 541). Resultados expressos por n (%) ou mediana [intervalo interquartil].

Gravidade clínica, manejo e mortalidade

Na admissão à UTI, o SAPS II (n = 527) apresentou valor mediano de 40 [31 - 52]. Os tipos de suporte respiratório fornecidos durante a admissão à UTI estão detalhados na tabela 1. Os dados de prescrição de antibióticos (n = 311) mostraram que, em 60,1% (n = 187) dos casos, a prescrição ocorreu durante a admissão (24 horas antes ou depois da admissão à UTI), e, em 70,0% dos casos, prescreveu-se azitromicina isoladamente ou combinada.

Durante toda a internação em UTI, quase dois terços (61,7%) dos pacientes foram relatados como tendo síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave. A tabela 2 apresenta o suporte respiratório, as terapias de UTI e os desfechos.

No total, a taxa de mortalidade aos 28 dias foi de 23,7%; na UTI, de 23,8% e, no hospital, de 27,9% (Tabela 2).

Os pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (VMI) (73,8%) durante internação na UTI apresentaram taxa de mortalidade aos 28 dias comparável aos que receberam qualquer outro tipo de suporte não invasivo de oxigênio (25,3% versus 17,4%, p = 0,09). Não houve relatos de pacientes com VMI fora do ambiente de UTI.

Faixas etárias, comorbidades e taxas de mortalidade associadas à UTI estão representadas na figura 2.

A análise do fator de risco de mortalidade (n = 526) revelou que a idade avançada (razão de chances ajustada [RCa] 1,05; intervalo de confiança [IC95%] 1,03 - 1,07; p < 0,001) estava independentemente associada ao aumento da mortalidade na UTI após o ajuste para o SAPS II (RCa de 1,02; IC95% 1,01 - 1,04; p = 0,002), enquanto o número de comorbidades (RCa 1,09; IC95% 0,90 - 1,06; p = 0,5) e sexo masculino (RCa de 0,8; IC95% 0,50 - 1,24; p = 0,3) não estavam.

Tabela 2 - Gravidade da síndrome do desconforto respiratório agudo na COVID-19, terapias e resultados clínicos durante a internação na unidade de terapia intensiva e comparação entre os períodos de pico e platô na primeira onda em 2020

	Total 541	Pico (semanas 10 - 16) 291	Platô (semanas 17 - 34) 250	Valor de p
SDRA (n = 334)				0,2
Leve	13 (2,4)	5 (1,7)	8 (3,2)	
Moderada	107 (19,8)	63 (21,6)	44 (17,6)	
Grave	214 (39,6)	122 (41,9)	92 (36,8)	
VMI (n = 520)	399 (73,8)	238 (81,8)	161 (64,4)	< 0,001
ECMO (n = 414)	24 (4,4)	11 (3,8)	13 (5,2)	0,4
Vasopressores (n = 409)	296 (54,7)	175 (60,1)	121 (48,4)	< 0,001
TSR (n = 474)	91 (16,8)	47 (16,2)	44 (17,6)	< 0,001
Posição prona (n = 408)	221 (40,9)	130 (44,7)	91 (36,4)	0,04
Antibióticos (n = 403)*	323 (80,1)	185 (63,9)	138 (55,2)	0,006
Antivirais (n = 403)	275 (68,2)	201 (69,1)	74 (29,6)	< 0,001
Hidroxicloroquina	197 (49,1)	172 (59,1)	25 (10,0)	< 0,001
Lopinavir/ritonavir	144 (35,7)	119 (40,9)	25 (10,0)	< 0,001
Remdesivir	38 (9,5)	1 (0,3)	37 (14,8)	< 0,001
Antifúngicos (n = 400)	39 (9,7)	17 (5,8)	22 (8,8)	0,3
Corticosteroides (n = 403)	216 (53,6)	85 (29,2)	131 (52,4)	< 0,001
Traqueostomia (n = 414)	42 (10,1)	22 (7,6)	20 (8,0)	0,5
Sobrevida aos 28 dias	413 (76,3)	220 (75,6)	193 (77,2)	0,7
Sobrevida à UTI	412 (76,2)	215 (73,9)	197 (78,8)	0,2
Sobrevida à internação hospitalar	390 (72,1)	205 (70,4)	185 (74,0)	0,4
Internação na UTI (dias)	10 [5 - 19]	12 [5 - 22]	8 [4 - 16]	0,001
Internação hospitalar (dias)	22 [13 - 37]	23 [14 - 41]	21 [12 - 33]	0,02

SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; VMI - ventilação mecânica invasiva; ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; TSR - terapia de substituição renal; UTI - unidade de terapia intensiva. * Antibióticos prescritos durante toda a internação na unidade de terapia intensiva. Utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para testar se as categorias dentro de cada variável tinham origem na mesma distribuição. Resultados expressos por n (%) ou mediana [intervalo interquartil].

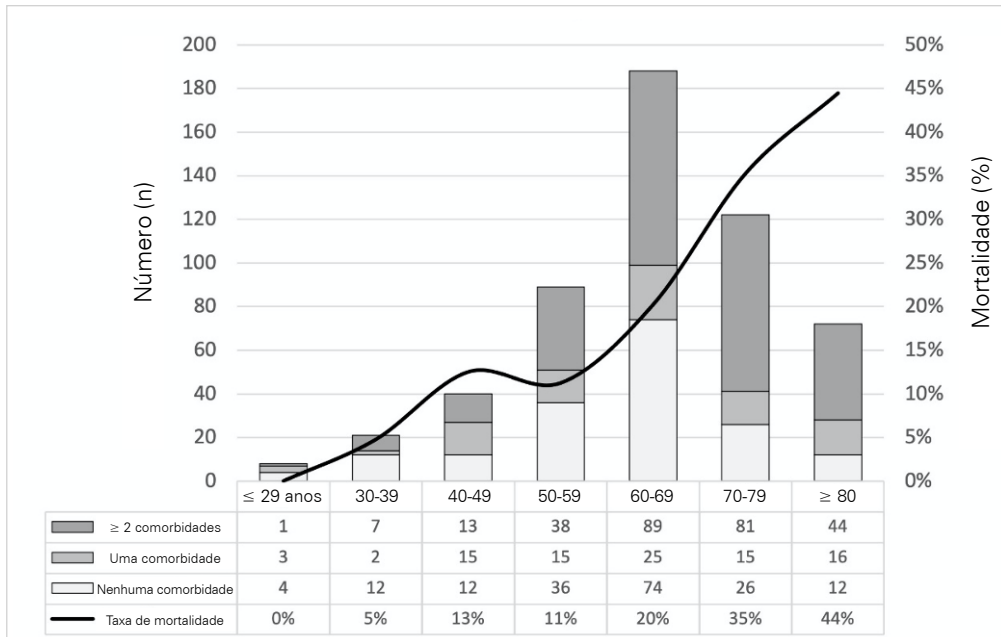


Figura 2 - Faixa etária, comorbidades e taxas de mortalidade associadas à unidade de terapia intensiva em pacientes graves com COVID-19.

Período de pico e platô na primeira onda pandêmica da COVID-19

A distribuição temporal das admissões à UTI, a idade e a taxa de mortalidade entre os períodos de pico e de platô estão representadas na figura 1. O período de pico ocorreu entre as semanas 10 e 16, com aumento abrupto do número de internações na UTI até o máximo de 92 durante a semana 13, seguido por período de platô entre as semanas 17 e 34. Aproximadamente metade dos pacientes (53,8%) incluídos neste estudo foi admitida à UTI durante o período de pico.

As características basais dos pacientes com COVID-19 entre o pico e o platô na primeira onda de SARS-CoV-2 estão detalhadas na tabela 1. O número de dias desde o início dos sintomas até a admissão hospitalar (7 [4 - 9] versus 6 [3 - 8]; $p = 0,002$) ou até a admissão à UTI (9 [6 - 11] versus 7 [5 - 10]; $p = 0,003$) foi maior durante o pico do que no período de platô, e não foram encontradas diferenças em relação ao tempo entre a admissão hospitalar e à UTI, idade ou gravidade da doença, conforme avaliado pelo SAPS II entre os períodos (Tabela 1).

Durante o período de pico, os pacientes apresentavam menos comorbidades (1 [0 - 3] versus 2 [0 - 5]; $p = 0,002$) e significativamente mais uso de vasopressores (47,1% versus 35,6%; $p < 0,001$) e maior frequência de VMI (58,1 versus 49,2%; $p < 0,001$) na admissão à UTI. Em contrapartida, no período de platô, aumentou o uso da cânula nasal de alto fluxo (CNAF) (4,8% versus 16,4%;

$p < 0,001$) na admissão à UTI, embora não houvesse diferenças significativas na relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio relação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; 139 versus 136; $p = 0,6$) entre os períodos (Tabela 2).

Observaram-se diferenças terapêuticas significativas entre os períodos de pico e platô, com redução do uso de hidroxiquina (59,1% versus 10,0%; $p < 0,001$) e lopinavir/ritonavir (40,9% versus 10,0%; $p < 0,001$) e aumento do uso de remdesivir (0,3% versus 14,8%; $p < 0,001$) e corticosteroides (29,2% versus 52,4%; $p < 0,001$). Não houve diferença significativa na proporção de antibióticos prescritos 24 horas antes ou depois da admissão à UTI (Tabela 1), ainda que, durante toda a internação em UTI, observou-se redução na prescrição geral de antibióticos entre os períodos de pico e de platô (Tabela 2). Finalmente, houve redução significativa na mediana (dias) da internação em UTI (12 [5 - 22] versus 8 [4 - 16]; $p < 0,001$) e hospitalar (23 [14 - 41] versus 21 [12 - 33]; $p = 0,02$) e nenhuma diferença significativa na mortalidade aos 28 dias (24,4% versus 22,8%; $p = 0,7$) entre os períodos de pico e platô (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos que as características clínicas e o manejo de pacientes admitidos à UTI durante o período de pico e platô na primeira onda pandêmica da COVID-19 em Portugal eram diferentes, apesar da semelhança de idade, gravidade da doença e taxa de

mortalidade aos 28 dias. Durante o período de pico, os pacientes apresentaram menos comorbidades e utilizaram mais frequentemente VMI, vasopressores, posição prona e hidroxiclороquina e lopinavir/ritonavir. O período de platô caracterizou-se por maiores taxas de uso de CNAF para suporte respiratório, aumento da prescrição de remdesivir e terapia com corticosteroides, além de tempo menor de internação hospitalar e na UTI.

Embora a maioria dos pacientes hospitalizados e com infecção confirmada por SARS-CoV-2 fosse do sexo feminino (59% e 55%) em Portugal, nesta coorte de pacientes graves com COVID-19 houve preponderância de homens, o que está de acordo com outros estudos que relatam até 60% - 80% dos pacientes do sexo masculino neste cenário.⁽¹³⁻¹⁸⁾ As respostas imunes específicas para cada sexo poderiam possivelmente explicar esses achados.⁽¹⁹⁾

Em nosso estudo, alta proporção de pacientes apresentou comorbidades, embora o número de comorbidades não estivesse associado à mortalidade aos 28 dias.^(13,15,20) Destaca-se que observamos pacientes com mais comorbidades no platô, sugerindo um viés de admissão para pacientes mais aptos no pico. Especulamos que isso pode ter sido decorrente de critérios menos rigorosos para admissão à UTI, resultantes de maior disponibilidade de leitos após o período de *lockdown* e redução da taxa de admissão à UTI no período de platô, mas nossos dados não permitem essas conclusões.

Verificou-se maior frequência no uso de VMI quando da admissão à UTI durante o período de pico, embora a gravidade clínica (SAPS II e PaO₂/FiO₂) na admissão à UTI tenha sido semelhante em ambos os períodos. Essas diferenças poderiam resultar do atraso entre o início dos sintomas até o primeiro encontro hospitalar no serviço de emergência, levando à necessidade de decisões urgentes para “entubar e ventilar” por iminente insuficiência respiratória grave devido à COVID-19 durante o período de pico. Além disso, as recomendações iniciais para a COVID-19 consideravam que a CNAF e a ventilação não invasiva (VNI) poderiam ser prejudiciais para pacientes hipoxêmicos e resultar no aumento da dispersão de partículas virais em aerosol, com risco potencialmente maior para profissionais da saúde, resultando em entubação e ventilação do paciente nos serviços de emergência e enfermarias, para maior segurança na transferência para a UTI.⁽²¹⁾ Com o surgimento de dados de segurança, essas recomendações foram atualizadas para incluir VNI e CNAF no manejo clínico de pacientes hipoxêmicos, protelando a decisão de “intubar e ventilar” no último período de platô da pandemia.

Observaram-se grandes diferenças em relação ao uso compassivo de terapias *off-label* da COVID-19, incluindo

três reposicionamentos de medicamentos (hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir e remdesivir) e corticosteroides entre os períodos, em paralelo com novos dados.⁽²²⁾ O uso de hidroxiclороquina e lopinavir/ritonavir no tratamento da COVID-19 foi inicialmente sugerido devido à sua inibição *in vitro* da infecção pelo SARS-CoV-2.^(23,24) Esses medicamentos não mostraram benefício clínico em ensaios clínicos randomizados (ECRs) e levantaram preocupações sobre reações adversas, como distúrbios gastrintestinais e cardiotoxicidade, com prolongamento do intervalo QT corrigido, particularmente no caso da hidroxiclороquina administrada com azitromicina.^(23,25-27) O remdesivir inibiu a replicação do SARS-CoV-2 em células epiteliais humanas, e os ECRs duplo-cego controlados por placebo relataram redução no tempo de melhora clínica em pacientes internados com COVID-19, bem como redução significativa na mortalidade aos 28 dias em pacientes que necessitam de suporte de oxigênio.⁽²⁸⁻³²⁾ Entretanto, o ensaio SOLIDARITY, o maior ECR aberto, não mostrou qualquer benefício clínico quanto à hidroxiclороquina, ao lopinavir/ritonavir ou remdesivir em pacientes ventilados ou não ventilados. Atualmente, essas terapias de uso compassivo contra a COVID-19 não são formalmente recomendadas no tratamento de pacientes graves.^(33,34)

A terapia antibiótica foi sistematicamente prescrita na admissão à UTI durante todo nosso estudo. Isso refletiu preocupações de coinfeção bacteriana. Entretanto, sua incidência foi relatada como baixa (8,1 - 14%) em pacientes com COVID-19 na UTI.⁽³⁵⁻³⁷⁾ Além disso, as propriedades imunomoduladoras da azitromicina não demonstraram nenhum benefício clínico, e o uso rotineiro de antibióticos em pacientes com COVID-19 não foi cientificamente confirmado.⁽³⁸⁾

Nosso estudo apresentou grande proporção de pacientes com COVID-19 tratados com corticosteroides, com aumento significativo durante o período de platô. Esse aumento coincidiu com os resultados preliminares do ensaio RECOVERY, disponível após 16 de junho de 2020, que mostrou redução significativa na mortalidade aos 28 dias em pacientes hospitalizados que estavam recebendo apenas VMI ou oxigênio e foram tratados com dexametasona.⁽³⁹⁾ Esses resultados foram posteriormente corroborados pelo ensaio CoDEX.⁽⁴⁰⁾ O aumento da terapia com corticosteroides entre os períodos de nossa coorte mostra como a prática clínica mudou rapidamente para incorporar os dados disponíveis a partir desses ECRs.

Finalmente, mudanças dinâmicas na comunidade, políticas nacionais, sistemas de saúde e abordagem clínica poderiam ajudar a explicar as diferenças nas características e nos desfechos dos pacientes observadas entre o período de

pico e platô na primeira onda de COVID-19. Em Portugal, o pico de admissão de pacientes com COVID-19 à UTI ocorreu entre as semanas 10 e 16 de 2020, enquanto um estado de emergência nacional foi declarado entre as semanas 12 e 14 (19 de março e 2 de abril) devido à alta taxa de infecção comunitária, evitando-se efetivamente a escassez de leitos hospitalares e de profissionais de saúde. Tanto o número nacional de infecções confirmadas do SARS-CoV-2 quanto o número de internações em UTI atingiu o pico durante a semana 13, o que significa que o *lockdown* nacional conteve efetivamente a propagação da doença e reduziu o número de pacientes graves com COVID-19 e a demanda do sistema de saúde.

Limitações

Nosso estudo apresentou algumas limitações. A ausência de dados sobre a capacidade estrutural das UTIs e hospitais durante todo o período do estudo nos impediu de afirmar se a capacidade de atendimento foi de fato excedida. Mesmo assim, os centros de estudo não relataram casos de pacientes ventilados mecanicamente fora da UTI. As restrições do protocolo do estudo não permitiram comparar os centros e, embora houvesse clara diferença entre as taxas de admissão entre os centros (Tabela 1S - Material lementar), nenhum número mínimo de pacientes foi definido para incluir todos os centros dispostos a colaborar. Excluímos pacientes com desfechos hospitalares incompletos para obter um panorama completo de nossa coorte e evitamos grupos de pacientes que ainda estavam na UTI ou no hospital com dados omissos de desfechos, como observado em publicações anteriores. Isso pode ter introduzido um viés de seleção em nossos resultados. Portanto, acompanhamos esses pacientes posteriormente, e a taxa geral de mortalidade hospitalar foi baixa (5 de 48), sem afetar significativamente nossos resultados.

Este foi um estudo ambispectivo com dados relevantes omissos para algumas variáveis que caracterizam a gravidade do paciente, como o relatório de critérios para SDRA ou o uso de alguns medicamentos, tais como antibióticos. Abordamos isso estatisticamente, mas ainda é uma limitação relevante. Finalmente, nosso estudo não teve o objetivo de avaliar se terapias específicas foram benéficas ou não, portanto é preciso ter cuidado ao interpretar e comparar nossos resultados com a literatura.

CONCLUSÃO

Durante a primeira onda da COVID-19, as características dos pacientes e o manejo clínico em terapia intensiva mudaram entre os períodos de pico e platô. Durante o período de pico,

verificou-se taxas mais altas de ventilação mecânica invasiva, de posição prona e de uso de vasopressores, hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir. Os pacientes no período de platô tiveram mais comorbidades, receberam maior suporte respiratório com cânula nasal de alto fluxo, remdesivir e terapia com corticosteroides e permaneceram menos tempo na unidade de terapia intensiva. A taxa de mortalidade foi semelhante em ambos os períodos. Este estudo contribui para a compreensão da dinâmica da pandemia da COVID-19 e para as políticas de saúde e a assistência ao paciente, estabelecendo uma estrutura para pesquisas futuras.

Contribuições dos autores

R. A. Pereira e S. M. Fernandes foram os coordenadores nacionais do estudo, inscreveram os centros participantes, analisaram os dados e redigiram o manuscrito. J. Gouveia e J. J. Mendes analisaram os dados e revisaram o manuscrito. Todos os autores coletaram dados e aprovaram o manuscrito final.

RECONHECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer e reconhecer a todos os colaboradores do grupo ICUCOVID19_PT: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte: Susana Mendes Fernandes, Marta Sousa, Renato Reis, Maria Adão-Serrano, Ana Cracium, Ana Valadas, João Valente, Fábio Rato, Nuno Gaibino, Ria Lakhani, Dulce Correia, Inês Neves, João Ribeiro; Francisco Abecasis (UTI pediátrica). Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental: José Pedro Cidade, Pedro Póvoa, Camila Tapadinhas, Vítor Mendes, Luís Coelho, David Nora, Maria Carolina Paulino, António Tralhão, Rui Morais, Pedro Fidalgo, Patrícia Moniz, Rita Santos, Vasco Costa, Luís Maia Morais, Juvenal Morais, Ivo Castro. Hospital Fernando Fonseca: Luís Melo, Ana Raquel Maia, Paulo Telles Freitas, Isabel Amorim Ferreira, Tiago Ramires, Nuno Martins, Mónica Anselmo, Priscila Diaz, Lisete Nunes, Raquel Silva, Liliana Antunes, Isabel Serra. Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central: Rui Pereira, Diogo Lopes, Luís Val-Flores, Mariana Cascão, Rita Alves, João Teixeira, Ana Martins, Filipe Sousa Cardoso, Jorge Pelicano Paulos, Carla Maravilha, André Roberto, Filipa Cardoso, António Mesquita, Claudina Cruz, Hugo Inácio, Diogo Borges, João Crisóstomo, Catarina Pires, Joana Ferrão, Mário Ferraz, Pedro Xavier, Maria Amaral, César Vieira, Tiago Duarte, Nuno Germano. Hospital de São José, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central: Sara Ventura, Simão Rodeia, Cleide Barrigoto, Rosa Cardiga, Lúcia Proença, João Oliveira, Marta Torre, Filipa Marujo, Joana Martins,

Luís Bento. Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto: Irene Aragão, Maria João Ferreira da Silva, Bruno Vale, Patrícia Campos, Rita Pereira. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho: Raul Neto, Tatiana Fonseca, Ana Lúcia, Diana Adrião. Hospital Pedro Hispano: Elena Molinos, João Camões, Danay Pérez. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra: Ana Marques, Susana Cabral, Catarina Silva, Ana Catarino, João Francisco, João Alves; Andrea Dias (UTI pediátrica). Hospital do Espírito Santo de Évora: Nelson Cardoso, Maria Inês Ribeiro, Ana Sousa, Sílvia Lourenço, Manuel Chantre Lima. Hospital Vila Franca de Xira: Flávio Marino. Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental: Filipa Brás Monteiro, Pedro Santos, Francisco Coelho, João Torres, Marta Rebelo, Gabriela Almeida, Tomás Lamas, Isabel Gaspar, Isabel Simões, Eduarda Carmo. Centro Hospitalar Tondelaviseu: Ana Pinho Oliveira, Carla Eira, Luís Patrão, Carla Rebelo. Hospital Santa Luzia: Rogério Corga da Silva. Hospital de Abrantes, Centro Hospitalar Médio Tejo: André Miguel Neto Real, Rui Assis, João Cardoso, David Ferreira, Nuno Catorze. Hospital de Portimão, Centro Hospitalar Universitário do Algarve: Bruno Sarmento Banheiro. Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central: Filipa Marujo, Joana Martins (UTI pediátrica). Centro Hospitalar Universitário de São João: Carolina Batista (UTI pediátrica) e Cristina Sousa da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update- 14 September 2020. [cited 2020 Dec 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update--14-september-2020>
- Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of intensive care unit admission and outcomes among patients with coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235653.
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020;323(16):1545-6.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. 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.
- Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung recruitability in SARS-CoV-2 Associated acute respiratory distress syndrome: a single-center, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1294-7.
- 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. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-22.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
- Zhang J, Liu P, Wang M, Wang J, Chen J, Yuan W, et al. The clinical data from 19 critically ill patients with coronavirus disease 2019: a single-centered, retrospective, observational study. *Z Gesundh Wiss*. 2022;30(2):361-4.
- International Severe Acute and Emerging Infections Consortium, Hall M, Pritchard M, Dankwa EA, Baillie JK, Carson G, Citarella BV, et al. ISARIC Clinical Data Report 20 November 2020. medRxiv. 2020.07.17.20155218;doi:<https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20155218> [cited 2020 Dec 21]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20155218v5>
- Nuñez D, Gouveia J, Almeida e Souza JP, Paiva JA, Bento L, Moreira P, et al. Atualização da Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referênciação - Medicina Intensiva. Available from: http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/10/RNERH_Medicina-Intensiva_v2020.pdf
- ISARIC. COVID-19 Clinical Research Resources. [cited 2020 Jun 19]. Available from: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/>
- Cardoso FS, Papoila AL, Machado RS, Fidalgo P. Age, sex, and comorbidities predict ICU admission or mortality in cases with SARS-CoV2 infection: a population-based cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):465.
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, Bonanomi E, Cabrini L, Carlesso E, Castelli G, Cattaneo S, Cereda D, Colombo S, Coluccello A, Crescini G, Forastieri Molinari A, Foti G, Fumagalli R, Iotti GA, Langer T, Latronico N, Lorini FL, Mojoli F, Natalini G, Pessina CM, Ranieri VM, Rech R, Scudeller L, Rosano A, Storti E, Thompson BT, Tirani M, Villani PG, Pesenti A, Cecconi M; COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-55.
- Halvatsiotis P, Kotanidou A, Tzannis K, Jahaj E, Magira E, Theodorakopoulou M, et al. Demographic and clinical features of critically ill patients with COVID-19 in Greece: the burden of diabetes and obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108331.
- Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, Adalia R, Zattera L, Ramasco F, Monedero P, Maseda E, Martínez A, Tamayo G, Mercadal J, Muñoz G, Jacas A, Ángeles G, Castro P, Hernández-Tejero M, Fernandez J, Gómez-Rojo M, Candela Á, Ripollés J, Nieto A, Bassas E, Deiros C, Margarit A, Redondo FJ, Martín A, García N, Casas P, Morcillo C, Hernández-Sanz ML; de la Red de UCI Española para COVID-19. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: a prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(8):425-37.
- Herrmann J, Adam EH, Notz Q, Helmer P, Sonntagbauer M, Ungemach-Papenberg P, et al. COVID-19 Induced acute respiratory distress syndrome - A multicenter observational study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:599533.
- Roedl K, Jarczak D, Thasler L, Bachmann M, Schulte F, Bein B, et al. Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: a multicentric study in Germany. *Aust Crit Care*. 2021;34(2):167-75.
- Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315-20.
- Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, et al. Features of severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13378.

21. João JM, Mergulhão P, Froes F, Paiva JA, Gouveia J. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para a abordagem do COVID-19 em medicina intensiva. [cited 2020 May 11]. Available from: https://www.spci.pt/media/covid-19/COVID_19_R.pdf
22. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.
23. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849.
24. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-6.
25. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-40.
26. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
27. Dorward J, Gbinigie O, Cai T, Roberts NW, Garrett N, Hayward G, et al. The protease inhibitor lopinavir, boosted with ritonavir, as treatment for COVID-19: a rapid review. *Antivir Ther.* 2020;25(7):365-76.
28. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kaili AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26.
29. 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. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78.
30. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LYA, Roestenberg M, Tsang OTY, Bernasconi E, Le Turnier P, Chang SC, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wang H, Gaggar A, Brainard DM, McPhail MJ, Bhagani S, Ahn MY, Sanyal AJ, Huhn G, Marty FM; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-57.
31. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):eaal3653.
32. Pizzorno A, Padey B, Julien T, Trouillet-Assant S, Traversier A, Errazuriz-Cerda E, et al. Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia. *Cell Rep Med.* 2020;1(4):100059.
33. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Möller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: first update. *Crit Care Med.* 2021;49(3):e219-34.
34. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. [cited 2021 Jun 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>
35. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266-75.
36. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622-9.
37. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoja P, Metzeldard M, Du Cheyron D, Lambiotte F, Tamion F, Labruyere M, Boule Geronimi C, Nieszkowska A, Nyunga M, Pouly O, Thille AW, Megarbane B, Saade A, Diaz E, Magira E, Llitjos JF, Cilloniz C, Ioannidou I, Pierre A, Reigner J, Garot D, Kreitmann L, Baudel JL, Fartoukh M, Plantefevre G, Beurton A, Asfar P, Boyer A, Mekontso-Dessap A, Makris D, Vinsonneau C, Floch PE, Weiss N, Ceccato A, Artigas A, Bouchereau M, Duhamel A, Labreuche J, Nseir S; coVAPid Study Group. Early bacterial identification among intubated patients with COVID-19 or influenza pneumonia: a european multicenter comparative cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(5):546-56.
38. De Waele JJ, Derde L, Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? *Intensive Care Med.* 2021;47(1):104-6.
39. The RECOVERY Collaborative Group, 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 Feb 25;384(8):693-704.
40. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307-16.