



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
DOUTORADO EM SAÚDE INTEGRAL

DONATO DA SILVA BRAZ JÚNIOR

**PACIENTES COM COVID-19 HOSPITALIZADOS EM UNIDADES DE TERAPIA
INTENSIVA SOB SUPORTE VENTILATÓRIO: PERFIL
CLÍNICO/EPIDEMIOLÓGICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO ANTES E
APÓS O PROGRAMA DE VACINAÇÃO NO BRASIL**

Recife

2024

DONATO DA SILVA BRAZ JÚNIOR

**PACIENTES COM COVID-19 HOSPITALIZADOS EM UNIDADES DE TERAPIA
INTENSIVA SOB SUPORTE VENTILATÓRIO: PERFIL
CLÍNICO/EPIDEMIOLÓGICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO ANTES E
APÓS O PROGRAMA DE VACINAÇÃO NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde Integral.

Linha de pesquisa:

Orientadores: Prof. Dr. Guilherme Jorge Costa

Profª. Dra. Maria Julia Gonçalves de Mello

Recife

2024

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Elaborada por Camila Florencio CRB-4/2295

B827p Braz Júnior, Donato da Silva

Pacientes com COVID-19 hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva sob suporte ventilatório: perfil clínico/epidemiológico e fatores associados ao óbito antes e após o programa de vacinação no Brasil / Donato da Silva Braz Júnior. -- Recife, 2024.

94 f. : il.

Tese (Doutorado em Saúde Integral) – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, 2024.

Orientadoras: Guilherme Jorge Costa, Maria Julia Gonçalves de Mello.

1. COVID-19. 2. Fatores de risco. 3. Mortalidade. 4. Unidades de Terapia Intensiva. 5. Vacinação. I. Costa, Guilherme Jorge. II. Mello, Maria Julia Gonçalves de. III. Título.

CDD 616.2414

DONATO DA SILVA BRAZ JÚNIOR

PACIENTES COM COVID-19 HOSPITALIZADOS EM UNIDADES DE TERAPIA
INTENSIVA SOB SUPORTE VENTILATÓRIO: PERFIL CLÍNICO/EPIDEMIOLÓGICO E
FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO ANTES E APÓS O PROGRAMA DE
VACINAÇÃO NO BRASIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde Integral.

Data de aprovação: ____/____/____.

Dr. Guilherme Jorge Costa
(Orientador)

Dra. Maria Julia Gonçalves de Mello
(coorientadora)

Dra. Gabrielle Ribeiro Sena - FPS
(Membro da Banca Examinadora)

Dra. Sandra Carolina Farias de Oliveira
(Membro da Banca Examinadora)

Dra. Maria de Fátima Costa Caminha
(Membro da Banca Examinadora)

Dra. Suely Arruda Vidal
(Membro da Banca Examinadora)

Dedico esta obra à minha querida mãe,
sinônimo de pilar; Meu porto seguro: a minha
amada, namorada, esposa, companheira e
amiga; fundamentais para mais um passo em
minha carreira pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Desafio é ser grato as diversas pessoas que me ajudaram a chegar até aqui, resumindo esse tempo de construção e evolução em poucas palavras. Tempo de esforço, dedicação, abdicações, estudo, plantio e colheita, que com certeza, não seria concluído sem o apoio e o estímulo de tantas pessoas especiais.

Aos que tiveram confiança, perseverança e paciência de permanecer ao meu lado nesta aventura acadêmica, especialmente aos meus pais, Donato (ao lado de nosso Deus) e Luzinete, pelo seu amor incondicional, por me incentivarem a buscar caminhos que me realizassem, por acreditarem no meu sonho e oferecerem todo o suporte necessário para que ele se tornasse realidade. A minha irmã Verônica, por ser referência e inspiração, fazendo com que eu buscasse sempre a melhor versão de mim, e por ter criado junto comigo um espaço de autocuidado tão necessário diante das turbulências da vida.

Agradeço imensamente à minha companheira de vida, Sandra, que divide comigo os obstáculos e vitórias, sendo esposa, namorada e amiga. A vida se torna mais leve quando temos alguém para compartilhá-la.

Aos dois grandes incentivadores que tive nessa caminhada, Dra. Maria Júlia e Dr. Guilherme Costa, sem vocês seria impossível concluir essa valiosa etapa. Especialmente naqueles momentos em que desistir foi a primeira palavra do dia, mas vocês mostraram que a paciência e o acolhimento são as verdadeiras maneiras de ensinar a vencer.

Entre os encantos e contratempos do produzir, ficaram os que acreditaram e apostaram em mim e, juntos, crescemos com a troca de experiências e nos tornamos pessoas melhores. Obrigada aos alunos de iniciação científica, que foram fundamentais para a realização deste projeto. À Natalia, Mirela e Vinícius, agradeço pela presteza, sensibilidade, apoio, carinho, risadas, pela amizade que nasceu entre nós e por criarmos um espaço em que vibravmos juntos. Aos colegas de pós-graduação, Juvanier e Valéria, por acreditarem e abraçarem este projeto comigo.

Fica meu sincero agradecimento a Dona Sônia e ao Prof. Roberto Bezerra, pela acolhida singular que tornou possível cada momento em minhas aulas no Ensino e Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco, e aos coautores, Prof. Luiz Claudio Thuler e Prof. Eduardo Jorge, que trouxeram a visão da experiência de anos ensinando os caminhos da educação.

Esse trabalho foi desenvolvido com o apoio do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP, a qual agradeço o interesse no estudo.

Aos meus pacientes, inspiração e motivo desta pesquisa.

“O homem não teria alcançado o possível se,
repetidas vezes, não tivesse tentado o
impossível”.

Max Weber

RESUMO

Introdução: A *Coronavirus Disease - 19* (COVID-19), doença infecciosa respiratória causada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), tem maior mortalidade entre os pacientes críticos com síndrome respiratória aguda grave (SRAG). O perfil clínico/epidemiológico e os fatores associados ao óbito dos pacientes internados em Unidades de terapia Intensiva (UTI) precisaram ser melhor determinados no Brasil, como também, a necessidade de avaliar a mortalidade após o início da vacinação contra COVID-19. **Objetivo:** Analisar o perfil clínico/epidemiológico e determinar os fatores associados ao óbito em pacientes hospitalizados por COVID-19 em UTI no Brasil no início da pandemia e comparar as mudanças na epidemiologia e mortalidade antes e após os primeiros 6 meses do programa de vacinação contra SARS-CoV-2. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo pacientes adultos hospitalizados em UTI com diagnóstico de COVID-19 pelo teste de reação quantitativa em cadeia de polimerase por transcriptase reversa (RT-qPCR) no Brasil. Foram utilizados dados secundários do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) no ano de 2020 (fase pré-vacinal) e 2021 (fase pós-vacinal). Realizou-se uma análise de dados, utilizando medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e distribuição de frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. O teste “t” de Student foi utilizado para comparar as variáveis contínuas e o qui-quadrado para as categóricas. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p foi <0,05. Após análise univariada, as variáveis que exibiram valores de p <0,15 foram testadas, sequencialmente, em um modelo multivariado. **Resultados:** Foram produzidos dois manuscritos: O primeiro denominado “Risco de morte em pacientes com COVID-19 gravemente enfermos submetidos a diferentes suportes respiratórios ao longo do ano de 2020 no Brasil” foi publicado na revista *Respirology* sob a forma de carta ao editor com o título: “Letter from Brazil em 2021”. Este estudo avaliou 116.640 pacientes internados em UTI e identificou que 49,0% de pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI); a mortalidade na UTI foi 58,3%. Pacientes com COVID-19 submetidos à VMI apresentaram pior risco de morte (aOR= 10,24; IC 95% 9,76 - 10,75; p < 0,001). O segundo artigo denominado “Taxa de mortalidade e mudanças epidemiológicas em pacientes graves com a doença causada pelo coronavírus 2019 após programa de vacinação no Brasil”, foi publicado em maio de 2022, sob a forma de carta ao editor no Jornal Brasileiro de Pneumologia. Este estudo observou que comparados com os do período pré-vacinação, os pacientes hospitalizados em UTI após programa de vacinação contra a SARS-CoV-2 eram mais jovens (mediana 65 vs 61 anos, p < 0,001), maior frequência

de ausência de comorbidade (23,5% vs 28,8%, $p < 0,001$), maior necessidade de VMI (49,0% vs 56,8%, $p < 0,001$) e maior taxa de mortalidade na UTI (58,3% vs 66,4%, $p < 0,001$).

Conclusões: Pacientes sob VMI, idosos, admitidos em UTIs e foram os grupos de maior risco de mortalidade, objetivando definir os grupos prioritários para ações de saúde pública. Após 6 meses do programa de vacinação, que foram priorizados profissionais de saúde, pacientes idosos e/ou com comorbidades, houve mudança do perfil clínico/epidemiológico dos pacientes admitidos em UTI para um grupo mais jovens, não-vacinados, assim como, um significativo aumento no uso de VMI e nas taxas de mortalidade.

Palavras-chaves: COVID-19; Fatores de risco; Mortalidade; Terapia intensiva; Vacinação.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus Disease - 19 (COVID-19), an infectious respiratory disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has a higher mortality rate among critically ill patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). The clinical/epidemiological profile and factors associated with the death of patients admitted to Intensive Care Units (ICUs) needed to be better determined in Brazil, as well as the need to assess mortality after the start of vaccination against COVID-19. **Objective:** To analyze the clinical/epidemiological profile and determine the factors associated with death in patients hospitalized for COVID-19 in ICUs in Brazil at the beginning of the pandemic and to compare changes in epidemiology and mortality before and after the first 6 months of the SARS-CoV-2 vaccination program. **Methods:** Cross- sectional study involving adult ICU patients diagnosed with COVID-19 by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-qPCR) in Brazil. Secondary data from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe) in 2020 (pre-vaccination phase) and 2021 (post-vaccination phase) were used. Data was analyzed using measures of central tendency and dispersion for continuous variables and absolute and relative frequency distribution for categorical variables. Student's t-test was used to compare the continuous variables and chi-square for the categorical ones. Differences were considered significant when the p-value was <0.05. After univariate analysis, variables with p-values <0.15 were tested sequentially in a multivariate model. **Results:** Two manuscripts were produced: The first called "Risk of death in critically ill COVID-19 patients undergoing different respiratory supports throughout 2020 in Brazil" was published in the journal Respirology in the form of a letter to the editor with the title: "Letter from Brazil in 2021". This study evaluated 116,640 ICU patients and found that 49.0% of patients required invasive mechanical ventilation (IMV); ICU mortality was 58.3%. Patients with COVID-19 who underwent IMV had a worse risk of death ($aOR= 10.24$; 95% CI 9.76 - 10.75; $p < 0.001$). The second article, entitled "Mortality rate and epidemiological changes in severe patients with coronavirus disease 2019 after vaccination program in Brazil", was published in May 2022 as a letter to the editor in the Brazilian Journal of Pulmonology. This study found that compared to the pre-vaccination period, patients hospitalized in the ICU after the SARS- COV-2 vaccination program were younger (median 65 vs 61 years, $p < 0.001$), had a higher frequency of absence of comorbidity (23.5% vs 28.8%, $p < 0.001$), a higher need for IMV (49.0% vs 56.8%, $p < 0.001$) and a higher ICU mortality rate (58.3% vs 66.4%, $p < 0.001$). **Conclusion:** IMV patients, the elderly, and those admitted to ICUs were the groups most at risk of mortality,

with the aim of defining priority groups for public health actions. After 6 months of the vaccination program, which prioritized healthcare professionals, elderly patients and/or those with comorbidities, there was a change in the clinical/epidemiological profile of patients admitted to the ICU to a younger, non- vaccinated group, as well as a significant increase in the use of IMV and mortality rates.

Keywords: COVID-19; Risk factors; Mortality; Intensive care; Vaccination.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Flowchart of SIVEP-Gripe data used in this study SARS CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RT-PCR: Real time polimerase chain reaction. SIVEP-Gripe: Sistema de informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe.....	48
Figure 2. Temporal distribution Coronavirus Disease 2019 patients admitted to the ICU according to respiratory support: (A) All patients, ; (B) Mortality by respiratory support to the ICU	49
Figure 3. Temporal distribution Coronavirus Disease 2019 patients admitted to the ICU according to age groups: (A) All patients; (B) Mortality by age groups.....	50
Figure 4. Temporal distribution Coronavirus Disease 2019 patients under invasive mechanical ventilation: (A) All patients by mortality; (B) All patients by comorbidity.	51
Figure 5. Risk of mortality of Coronavirus Disease 2019 patients; (A) All patients admitted to the ICU. N=116.640 patients; (B) Patients under invasive mechanical ventilation. N=53.363 patients; (C) Patients without invasive mechanical ventilation. N=43.825 patients..	52
Figure 6. Temporal distribution of COVID-19 patients admitted to the ICU: (A) Frequency of pacients by age groups; (B) Mean of age of COVID-19 patients. (C) ICU-mortality rate ; (D) Frequency of pacients without comorbidity; (E) Frequency of patients under different kind of mechanical ventilation.....	59

LISTA DE TABELAS

Table 1. Demographic characteristics among survivor vs non-survivor and invasive vs non-invasive respiratory support COVID-19 patients, Brazil, 2020	46
Table 2. Symptoms, comorbidities, mortality global, admission to the ICU and respiratory support among survivor vs non-survivor and invasive vs non-invasive respiratory support COVID-19 patients, Brazil.....	47
Table 3. Epidemiological characteristics of critically COVID-19 patients among pre-vaccination versus and pos-vaccination periods in Brazil.....	60

LISTA DE ABREVITATURAS E SIGLAS

CDC = Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CDIN Complacência dinâmica
CEST Complacência estática
COVID-19 do inglês *Coronavírus Disease*, em português, Doença do Coronavírus 2019
DM Diabetes Melitus
DO Declaração de Óbito
DP *Drive pressure* em português Pressão Motriz
DPOC Doença pulmonar obstrutiva crônica
ELISA Ensaio imunoenzimático
FiO₂ Fração inspirada de oxigênio
FR Frequência respiratória
G(A-a)O₂ Gradiente alvéolo arterial de O₂
HAS Hipertensão arterial sistêmica
HCO₃⁻ Bicarbonato
HFNO Terapia de oxigênio nasal de alto fluxo
I/O Índice de oxigenação
IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICTV Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
ICU = *Intensive Care Units*
Lac Lactato
NIV Ventilação não invasiva
OMS Organização Mundial da Saúde
PaCO₂ Pressão parcial de dióxido de carbono PAM: Pressão arterial média
PAD Pressão arterial diastólica
PaO₂ Pressão parcial de oxigênio
PAS Pressão arterial sistólica
PCV Ventilação controlada a pressão
PEEP Pressão positiva ao final da expiração
Ppico Pressão de Pico
Pplat Pressão de platô
PRVC Ventilação com pressão regulada e volume controlado
PSV Pressão de suporte ventilatório

R0 nNúmero reprodutivo
RC-Arpen Registro Civil - Associação Nacional dos Registradores de Pessoas Naturais
RNA Ribonucleic Acid
RT-qPCR Reação quantitativa em cadeia de polimerase por transcriptase reversa
Rva Resistência de via aérea
SARS-CoV-2 Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2
SARS-CoV-2 Síndrome respiratória aguda grave do novo coronavírus – 2
SDRA Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIM Sistema de Informação sobre Mortalidade
SIV EP-Gripe: Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SpO₂ Saturação periférica de oxigênio
SRAG Síndrome Respiratória Aguda Grave
URTIs Infecções do trato respiratório superior
UTI Unidade de Terapia Intensiva
VC Volume corrente
VCV Ventilação controlada a volume
Vm Volume minuto
VMI Ventilação mecânica invasiva
VR Volume residual

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Variáveis de análise	30
--------------------------------------	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Revisão da Literatura.....	17
1.1.1 Epidemiologia da COVID-19	17
1.1.2 Transmissão da COVID-19	19
1.1.3 Manifestações clínicas e gravidade da COVID-19.....	19
1.1.4 Diagnóstico da COVID-19	21
1.1.5 Tratamento na COVID-19	22
1.1.6 Ventilação mecânica na COVID-19	23
1.1.7 Vacina anti-COVID-19	24
1.1.8 Vacina anti-COVID-19	24
2 OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo Geral	26
2.2 Objetivos Específicos.....	26
2.2.1 Objetivos Estudo 1:	26
2.2.2 Objetivo Estudo 2:.....	26
3 MÉTODOS.....	27
3.1 Desenho do Estudo	27
3.3.1 Objetivo 1 – Estudo 1	27
3.3.2 Objetivo 2 – Estudo 2	27
3.2 Local do Estudo	27
3.3 Período do Estudo.....	27
3.3.1 Para o Objetivo 1 – Estudo 1:	27
3.3.2 Para o Objetivo 2 – Estudo 2:.....	27
3.4 População do Estudo	27
3.5 Critérios e Procedimentos para Seleção dos Participantes.....	28
3.6 Critérios de Inclusão	28
3.6.1 Estudo 01	28
3.6.2 Estudo 02:.....	28
3.7 Critérios de Exclusão Para os estudos 01 e 02	28
3.8 Fluxograma de Captação e Acompanhamento dos Participantes.....	28
3.9 Variáveis de Análise	29
3.10 Variáveis Independentes	29

3.11 Coleta de Dados	30
3.12 Processamento e Análise de Dados.....	30
3.13 Aspectos Éticos.....	30
4 RESULTADOS	31
ARTIGO 1	32
1 INTRODUCTION	34
2 METHODS.....	35
2.1 Study Design.....	35
2.2 Statistical analysis	35
3 RESULTS.....	35
4 DISCUSSION.....	39
4.1 Acknowledgement.....	41
4.2 Funding information	41
REFERENCES	42
TABLES	44
FIGURES	46
Figure legend text	50
Colaboradores.....	50
ARTIGO 2.....	52
INTRODUCTION	53
REFERENCE	55
FIGURES	56
TABLES	57
5 CONCLUSÕES.....	58
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
7 SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES	61
7.1 Recomendações para a Prática Clínica	61
7.2 Recomendações para a Pesquisa	61
REFERÊNCIAS	62
APÊNDICES	73
ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 (do inglês *Coronavírus Disease*), doença infecciosa que determinou uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) causada por um novo coronavírus, foi primeiramente identificada em 2019, na cidade de Wuhan, na China. Uma semana após o relato inicial, os pesquisadores confirmaram a identificação de um novo coronavírus (SARS-CoV-2) como o causador da doença naqueles pacientes. Cerca de três meses após, a doença de elevada transmissibilidade, foi declarada uma pandemia no dia 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e naquele momento havia 118.000 casos notificados e 4.291 mortes confirmadas em 114 países¹.

Essa situação emergencial, fez com que gestores, pesquisadores e profissionais da área da saúde buscassem entender aspectos e modos de transmissão do agente etiológico, fatores de risco, gravidade e letalidade dos pacientes. Os primeiros dados obtidos com base no surto chinês indicavam que cerca de 20% das pessoas desenvolveram sintomas moderados a graves que necessitaram de hospitalização. Cerca de 5% ficaram gravemente enfermas, necessitando de suporte em terapia intensiva e 2 a 3% evoluíram ao óbito². Devido à potencial gravidade dos indivíduos infectados e à alta transmissibilidade da doença, logo foi constatado que a COVID-19 poderia provocar um aumento na demanda de atenção à saúde, principalmente, nos 20% que podem necessitar de suporte hospitalar, em ambiente de UTI, durante o curso da doença^{3,4}.

Desta maneira, fez-se necessário entender melhor os fatores que colocam uma pessoa infectada em maior risco de morte, para assim conseguir identificar e intervir com ações de saúde pública. Após quase dois anos de pandemia, diversos fatores foram extensamente estudados por pesquisadores do mundo todo⁵. Entre estes, destacam-se, principalmente os relacionados ao paciente, como idade avançada, sexo masculino, comorbidades cardiovasculares e pulmonares, diabetes mellitus e obesidade^{6,7}. Além disso, outros estudos identificaram variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas que podem se relacionar e até mesmo predizer a gravidade^{8,9}. Todo este conhecimento foi vital para a organização e gestão da pandemia, priorizando proteção e vacinação de grupos prioritários e construindo protocolos e escores que permitiram maior eficiência na identificação precoce dos sinais de deterioração e, consequentemente, no manejo clínico.

Contudo, o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes hospitalizados por COVID-19 em países desenvolvidos pode ser diferente daqueles que vivem a realidade socioeconômica dos países de média e baixa renda¹⁰⁻¹². No Brasil, há uma discrepância na mortalidade por COVID-19 entre regiões do país no nível hospitalar¹³⁻¹⁵. Durante a pandemia, os serviços de saúde

adaptaram-se aumentando sua capacidade de atendimento em um curto período para absorver o enorme acréscimo de demanda. A sobrecarga do sistema de saúde pública, com comprometimento na disponibilidade de insumos e leitos, pode ter afetado a letalidade dos pacientes infectados, principalmente daqueles que precisavam de atendimento mais especializados^{16,17}.

Deste modo, o presente estudo buscou analisar o perfil clínico/epidemiológico para determinar fatores associados ao óbito dos pacientes hospitalizados em suporte ventilatório com COVID-19 em UTI ao longo do ano de 2020, como também, definir as mudanças epidemiológicas e na mortalidade dos pacientes internados em UTI após início do programa de vacinação contra COVID-19 no Brasil. Os produtos desta tese foram desenvolvidos durante a pandemia onde a necessidade de gerar conhecimentos sobre a COVID-19 era imperativa.

1.1 Revisão da Literatura

1.1.1 Epidemiologia da COVID-19

Em 31 de dezembro de 2019, a China reportou à Organização Mundial de Saúde (OMS) a presença de um *cluster* de pneumonia de origem desconhecida. Uma semana após este fato, os pesquisadores confirmaram a identificação de um novo coronavírus como causador de doença naqueles pacientes, de elevada capacidade de transmissão¹⁸. No dia 11 de março de 2020, a OMS classificou a COVID-19 como uma emergência de saúde internacional e declarou a doença como uma pandemia¹⁹.

No Brasil, o primeiro caso foi confirmado na cidade de São Paulo, no dia 26 de fevereiro de 2020. Um homem de 57 anos que havia retornado recentemente da região de Lombardia, Itália, onde um surto da doença estava em curso. Cerca de um mês após, o governo brasileiro declarou transmissão comunitária do vírus em todo país e neste dia, já registrava 2.977 casos da doença e 77 mortes¹⁹. Em 19 de janeiro de 2022, o Brasil era o terceiro país em número acumulado de casos da doença e em número de mortes acumuladas²¹.

Até março de 2024 ocorreram no mundo quase 775 milhões de casos confirmados com mais de 7 milhões de óbitos, letalidade em torno de 0,9%¹⁹. No Brasil, 37.5 milhões de casos foram registrados, sendo mais de 700 mil mortes e 1,86% de taxa de letalidade. Entretanto, este número pode ser até dez vezes maior do que o registrado, devido à subnotificação. Estudos baseados em inquéritos sorológicos reforçam a tese da subnotificação, pois foram identificados

um número de indivíduos com anticorpos para a doença superior ao número de casos reportados no mesmo período²⁰.

1.1.2 Transmissão da COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus altamente transmissível e seu número reprodutivo (R_0), de pessoas que um indivíduo infectado poderia infectar é de, aproximadamente, 2,2¹¹. O R_0 pode ser definido como o número médio de infecções secundárias produzidas quando um indivíduo infectado é introduzido na população. Quando R_0 é maior que um, o surto pode transformar-se em uma epidemia²². Sendo assim, o número de casos de COVID-19 aumentou rapidamente devido à natureza altamente infecciosa do vírus e apesar das medidas de contenção e/ou isolamento que foram ou deveriam ser empregadas²³.

Como toda doença infecciosa respiratória, o vírus é transmitido, principalmente, por gotículas, secreções respiratórias e contato direto. O SARS-CoV-2 pode estar presente na garganta ou nariz alguns dias antes do início dos sintomas. Como também, indivíduos completamente assintomáticos podem ter cargas virais semelhantes às de pacientes sintomáticos, podendo ser possíveis vetores de infecção²³⁻²⁵.

O período de incubação em média é de 1 a 14 dias, no entanto, o período de transmissibilidade é geralmente de 5 a 7 dias após início dos sintomas. Após o período de incubação, os pacientes podem apresentar sintomas respiratórios e sistêmicos, incluindo febre, tosse e mal-estar^{25,26}. Uma pequena porcentagem de pacientes também manifesta sintomas gastrointestinais, como diarreia e vômitos^{26,27}. Embora, relatórios chineses não terem demonstrado nenhuma evidência de transmissão vertical do vírus por produtos sanguíneos ou via fecal-oral²⁸, houve relatos britânicos e de outros países sobre uma baixa taxa de transmissão vertical²⁹.

1.1.3 Manifestações clínicas e gravidade da COVID-19

A sintomatologia da doença é variada, porém, os sintomas mais observados são tosse, mialgia e cefaleia. Em uma avaliação do Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), envolvendo mais de 370.000 indivíduos positivos, os principais sintomas foram²²: tosse (50%), febre relatada ou aferida $> 38,0^{\circ}\text{C}$ (43%); mialgia (36%) cefaleia (34%), dispneia (29%), odinofagia (20%), diarreia (19%), náuseas ou vômitos (12%) e outros como

rinorreia, anosmia, ageusia (< 10%). As manifestações clínicas da COVID-19 ocorrem em um espectro, que pode variar desde infecções assintomáticas à doença grave e morte²².

A infecção assintomática foi descrita, embora a estimativa do percentual de pessoas que não desenvolvem sintomas variou muito entre os estudos, principalmente pela dificuldade em se diferenciar os assintomáticos daqueles que ainda não desenvolveram sintomas (pré-sintomáticos) e da dificuldade em se medir sintomas devido à variação na percepção individual²².

Em uma revisão sistemática que avaliou quatro estudos populacionais transversais, uma mediana de 45,6% (43,0 – 76,5%) dos pacientes não apresentavam sintomas no momento da pesquisa, enquanto na avaliação de 14 estudos longitudinais, aproximadamente, 72% das que testaram positivo permaneceram sem sintomas. Os autores concluíram que a proporção de assintomáticos seria em torno de 33%²³.

Dos casos sintomáticos, o espectro de gravidade varia entre casos leves a casos graves e óbito. Os centros de prevenção de doenças da China e dos Estados Unidos da América (EUA) encontraram a seguinte distribuição dos casos conforme gravidade²⁴⁻²⁹:

- Casos leves (81%): definidos como casos sintomáticos, sem evidência clínica ou radiológica de pneumonia e sem necessidade de suporte hospitalar durante o curso da doença.
- Casos moderados (14%): são casos que evoluem com sinais e sintomas de gravidade, como dispneia e hipóxia ou com evidência clínica ou radiológica de acometimento pulmonar maior que 50% do parênquima pulmonar.
- Casos graves (5%): casos de insuficiência respiratória ou choque circulatório com necessidade de suporte em terapia intensiva.
- Óbito (2 a 3%).

A lesão pulmonar na COVID-19 é caracterizada pelo acometimento do parênquima pulmonar. Alguns pacientes apresentam quadro de hipoxemia ou desconforto respiratório durante o curso da afecção, devido ao aumento da permeabilidade vascular e extravazamento de líquido para o espaço intersticial e alvéolos, resultando em edema intersticial e pulmonar³⁰⁻³⁵. Consequentemente, quando há células alveolares danificadas, menos surfactante é produzido e os alvéolos podem entrar em colapso facilmente, resultando em oxigenação prejudicada ou hipoxemia. O surfactante pulmonar é um líquido que reduz de forma significativa a tensão superficial dentro do alvéolo pulmonar, prevenindo o colapso durante a expiração³⁶⁻⁴³.

A diminuição dos níveis de oxigênio no sangue estimula os quimiorreceptores no centro cardiopulmonar do cérebro, o que causa um aumento da taxa inspiratória para aumentar os níveis de oxigênio no sangue e faz o coração bombear mais rápido para fornecer oxigênio ao

corpo⁴⁴⁻⁴⁸. Diante disso o indivíduo com tecido alveolar lesado, acúmulo de líquido, incompatibilidade ventilação/perfusão e hipoxemia, apresenta todos esses aspectos relacionados à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), considerada a principal causa de mortalidade na COVID-19^{49,50}.

As estimativas de mortalidade chinesas e norte-americanas se baseiam nos casos que foram documentados e testados (*case fatality rate*). Como uma parcela significativa dos casos são assintomáticos ou oligossintomáticos, é provável que estas estimativas estejam superestimadas, além disso, muitos países enfrentaram dificuldades na implementação de programas de testagem em massa para identificação dos casos²⁵. Estudos de soroprevalência e de rastreamento de contatos, que permitem a identificação de casos leves e assintomáticos, demonstraram uma taxa de letalidade por infecção (*infection fatality rate*) entre 0,15% e 1%^{51,52}.

Dados de mortalidade variaram muito entre diferentes faixas etárias. Uma revisão sistemática de 27 estudos sobre o tema estratificou a letalidade por infecção conforme a idade, e demonstrou um aumento conforme o avanço na faixa etária. Assim, taxa de letalidade foi mais baixa em crianças e em adultos jovens (por exemplo, 0,002% aos 10 anos e 0,01% aos 25 anos), porém foi bem mais significativa em adultos de meia idade (0,4% aos 55 anos) e entre os idosos (1,4% aos 65 anos, 4,6% aos 75 e 15% aos 85 anos)⁵².

1.1.4 Diagnóstico da COVID-19

Os testes diagnósticos laboratoriais receberam muita atenção na pandemia pelo SARS-CoV-2. Um entendimento do papel e limitações dos métodos utilizados foi fundamental para a compreensão das análises do curso da pandemia^{52,53}. Em abril de 2020, já havia orientações que o controle efetivo da pandemia dependia da implantação de medidas de isolamento social dos casos suspeitos e/ou infectados. Assim, a testagem deveria ser de forma extensiva, visto que as medidas de isolamento poderiam reduzir transmissão e, consequentemente, mortes pela COVID-19⁵⁴⁻⁶⁰.

Há duas modalidades de testes amplamente utilizadas^{61,62}:

1. Para identificar a presença do RNA viral;
2. Para detecção dos anticorpos formados pelo ser humano contra o vírus.

O tipo de teste mais utilizado para a identificação do material genético do SARS-CoV-2 foi o da Reação Quantitativa em Cadeia de Polimerase por Transcriptase Reversa (RT-qPCR), considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da doença. O teste positivo indicava que a pessoa testada está com material viral presente no seu organismo⁶³.

Para a detecção de anticorpos séricos humanos contra o vírus SARS-CoV-2, foram utilizados os testes imunocromatográficos em cartucho em larga escala, comumente designado por teste rápido, porém, outras técnicas como o ensaio imunoenzimático (ELISA) e a imunoquimioluminescência também foram utilizadas⁶⁴⁻⁶⁶.

A OMS recomendou a realização de teste de diagnóstico para controle da disseminação do vírus SARS-CoV2 e foram desenvolvidos vários testes de realização rápida. Para o desenvolvimento de testes imunológicos foi necessário obter antígenos virais ou recombinantes. Os principais antígenos imunogênicos que são utilizados por fabricantes são da nucleoproteína e *spike*⁶⁷.

1.1.5 Tratamento na COVID-19

As discussões em torno da utilização de hidroxicloroquina e azitromicina no tratamento da COVID-19 foram extensas. A cloroquina e seus derivados que são imunossupressores que auxilia em infecções foram, inicialmente, desenvolvidos para tratar malária, doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e lúpus. A azitromicina é um antibiótico do grupo dos macrolídeos e utilizada nas infecções bacterianas putativas⁶⁸. Dentre as principais complicações com o uso dos fármacos, principalmente, a cloroquina estão a repolarização ventricular, prolongamento do intervalo QT e aumento do risco de *torsades de pointes*⁶⁹.

Por outro lado, fármacos como dexametasona, remdesivir e soro convalescente apresentaram uma efetividade no tratamento da doença, reduzindo significativamente as complicações, como o número de internações. A dexametasona, um tipo de corticoide, mostrou-se importante para tratar lesões pulmonares, por aliviar o processo inflamatório. O remdesivir, antiviral, foi criado para combater o vírus Ebola, mas testado durante a COVID-19 foi observada inibição da replicação do vírus SARs – CoV2. A terapia com soro convalescente obtém-se a partir do plasma de doadores doentes que apresentam recuperação da doença^{70,71}.

Na ausência de quaisquer opções de tratamento clinicamente comprovadas, o tratamento sintomático e o manejo clínico incluiu a prevenção de infecção e medidas de controle, bem como cuidados de suporte^{72,73}. As estratégias, apresentadas de forma simplificada, para o tratamento de pacientes com COVID-19 dependeram da gravidade dos sintomas dos pacientes⁷⁴⁻⁷⁶:

1. Casos leves (níveis de SpO₂ de 94% – 97% no ar ambiente)
 - Isolamento em casa;
 - Tratamento sintomático;

- Internação hospitalar, se a condição piorar;
 - Terapia de O₂ via cânula nasal.
2. Casos moderados (níveis de SpO₂ de 90% - 94% no ar ambiente)
- Admissão hospitalar;
 - Terapia de O₂ via cânula nasal;
 - Terapia de oxigênio nasal de alto fluxo (HFNO) ou ventilação não invasiva (NIV), em caso de não melhora.
3. Casos graves (níveis de SpO₂ ≤ 90% em ar ambiente ou pacientes com SDRA)
- Admissão hospitalar;
 - Terapia de O₂ via HFNO / NIV com capacete;
 - Transferir para UTI;
 - Ventilação invasiva por intubação endotraqueal para pacientes com SDRA em casos de queda dos níveis de SpO₂.

1.1.6 Ventilação mecânica na COVID-19

Aproximadamente 33% dos pacientes hospitalizados foram encaminhados à UTI no Brasil⁷⁸. Estudos da Europa e América do Norte relataram cerca de 10-20% dos pacientes admitidos no hospital passaram por alguma forma de suporte ventilatório mecânico devido à falha respiratória aguda de característica hipoxêmica, tanto na enfermaria quanto na UTI⁷⁹. Alguns modelos fisiopatológicos propostos para a SDRA associada à COVID-19 foram revisitados e investigados. Os pacientes com SDRA viral possuíam estratégia ventilatória diferente da SDRA bacteriana “típica” pela menor taxa de recrutabilidade alveolar, necessidade de aferição níveis de pressão expiratória no final da expiração (PEEP) “ideal” para cada paciente e uma maior necessidade de pronação (decúbito ventral) dos pacientes com índices de oxigenação mais baixos⁸⁰.

O entendimento da fisiopatologia da COVID-19 dependia da individualização dos casos, principalmente os de maior gravidade, com o objetivo de definir condutas terapêuticas mais apropriadas. Os pacientes com maior risco de letalidade estavam sob ventilação mecânica, uma preocupação maior sobre como desenvolver terapêuticas mais eficientes⁷⁷. Assim como, tempo para a intubação adequada e a estratégia ventilatória protetora utilizadas para pacientes admitidos em UTI sob ventilação mecânica invasiva foram documentadas¹¹⁷.

1.1.7 Vacina anti-COVID-19

As vacinas contra a COVID-19 foram disponibilizadas com uma velocidade nunca vista devido a anos de pesquisa básica e aplicada, avanços tecnológicos e plataformas que permitem o rápido desenvolvimento de candidatas (por exemplo, mRNA), financiamento significativo, execução de vários ensaios em paralelo e agências reguladoras trabalhando em um ritmo extraordinário⁸².

Em setembro de 2020, a OMS divulgou o consórcio Covax, que tinha como objetivo possibilitar a equidade no acesso à vacinação aos países com maior vulnerabilidade, unindo governos, pesquisadores, cientistas, organizações globais de saúde, sociedade civil, entre outros.⁸³ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou no dia 17 de janeiro de 2021 o uso emergencial da vacina Coronavac (vírus inativado), do Instituto Butantan, contra a COVID-19, marcando o início da vacinação no Brasil⁸⁴.

A vacinação no país ocorreu pelo critério de idade, começando pelos grupos prioritários dos idosos, profissionais de saúde, portadores de comorbidades crônicas, povos indígenas ou de comunidades tradicionais quilombolas, pessoas com deficiência permanente grave, pessoas em situação de rua, população privada de liberdade, entre outros^{85,86}. Assim, a partir de junho de 2021 já se constatava o avanço na cobertura vacinal no Brasil, o país apresentava 12,3% da população vacinada com segunda dose ou dose única⁸⁷⁻⁸⁹.

Até ao final de 2021, quatro vacinas contra a COVID-19 foram aprovadas na União Europeia: duas vacinas de mRNA, BNT162b2 (BioNTech/Pfizer, Alemanha, Mainz/Nova Iorque, NY, EUA) e mRNA-1273 (Moderna, Cambridge, MA, EUA), administradas em duas doses com 21 e 28 dias de intervalo, respectivamente, bem como duas vacinas de vetor adenoviral: AZD1222 (Oxford/AstraZeneca, Reino Unido/Suécia), administrada em duas doses com 4–12 semanas de intervalo, e Ad26.COV2.S Janssen/Johnson & Johnson, Leiden, Holanda/New Brunswick, NJ, EUA), administrado em dose única. Mais de 750 milhões de doses de vacinas de mRNA e quase 200 milhões de doses de vacinas de vetor adenoviral foram utilizadas em 2021 na Europa^{90,91}.

1.1.8 Vacina anti-COVID-19

O Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) foi implantado desde o ano de 2000 para monitoramento do vírus influenza no país, a partir de uma rede de vigilância sentinel da síndrome gripal. Em 2009, com a pandemia pelo vírus Influenza

A foi implantada a vigilância da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e, a partir disso, o Ministério da Saúde vem fortalecendo a vigilância dos vírus respiratórios⁹².

Em março de 2020 foi declarada a transmissão comunitária da Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) em todo o território nacional. Com isso, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde realizou a adaptação do Sistema de Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas, visando orientar o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde para a circulação simultânea do novo coronavírus, Influenza e outros vírus respiratórios no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional⁹³.

O SIVEP-Gripe (Anexo 01) registra e divulga a base de casos de SRAG, que, baseada nos diagnósticos laboratoriais, clínicos e de imagens (tomografias), classifica os pacientes infectados por COVID-19, dando preferência aos resultados laboratoriais⁹². Essa base de dados é atualizada semanalmente e apresenta informações de sexo, idade, local de óbito, local de residência, notificação e internação do paciente, assim como detalhes sobre atendimento, diagnóstico e evolução dos casos. Informações que estarão na Ficha de Registro Individual – Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave Hospitalizado (Anexo 02)^{94,95}.

Um relatório nominal dos casos SRAG hospitalizados notificados no sistema é de acesso público (<http://sivepgripe.saude.gov.br/sivepgripe>).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar o perfil clínico/epidemiológico e determinar os fatores associados ao óbito dos pacientes hospitalizados por COVID-19 em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de acordo com suporte ventilatório, antes e após programa de vacinação no Brasil.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Objetivos Estudo 1:

Descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes hospitalizados em UTI com COVID-19 no ano de 2020;

Determinar a frequência dos tipos de ventilação mecânica utilizados e a letalidade de acordo com o tipo de suporte respiratório;

Determinar os fatores associados ao óbito entre pacientes com COVID-19 que foram admitidos em UTI.

2.2.2 Objetivo Estudo 2:

Comparar o perfil epidemiológico e as taxas de letalidade dos pacientes críticos com COVID-19 antes e depois do programa de vacinação contra SARS-CoV-2 no Brasil.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

3.3.1 Objetivo 1 – Estudo 1

Estudo transversal de dados secundários provenientes do sistema SIVEP-Gripe no Brasil.

3.3.2 Objetivo 2 – Estudo 2

Estudo de corte transversal dos dados provenientes do sistema SIVEP-Gripe.

3.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado a partir de bancos de dados secundários das unidades hospitalares do território nacional entre os anos de 2020 e 2021 fornecidos pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe).

3.3 Período do Estudo

3.3.1 Para o Objetivo 1 – Estudo 1:

- 1º de março a 31 de dezembro de 2020.

3.3.2 Para o Objetivo 2 – Estudo 2:

- 1º de março a 31 de dezembro de 2020 (antes do período de vacinação).
- 1º de janeiro a 26 de junho de 2021 (após início do programa vacinação).

3.4 População do Estudo

Foram estudados pacientes hospitalizados com RT-PCR positivo para COVID-19 em unidades hospitalares nos anos de 2020 e 2021 notificados no sistema SIVEP-Gripe.

3.5 Critérios e Procedimentos para Seleção dos Participantes

Foram selecionados pacientes com COVID-19 internados em UTI, sendo incluídos os que preencheram os critérios de elegibilidade.

3.6 Critérios de Inclusão

3.6.1 Estudo 01

- Pacientes com 20 anos ou mais internados na UTI com COVID-19,
- Confirmados por teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR),
- Entre 1º de março e 31 de dezembro de 2020.

3.6.2 Estudo 02:

- Pacientes com 20 anos ou mais internados na UTI com COVID-19,
- Confirmados por teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR),
- Entre 1º de março a 31 de dezembro de 2020 (antes do período de vacinação) e 1º de janeiro a 26 de junho de 2021 (após vacinação).

3.7 Critérios de Exclusão Para os estudos 01 e 02

- Gestantes;
- Residentes fora do Brasil;
- Sem dados sobre a evolução.

3.8 Fluxograma de Captação e Acompanhamento dos Participantes

O SIVEP-Gripe divulga a base de casos de SRAG, que, baseada nos diagnósticos laboratoriais, clínicos e de imagens (tomografias), classifica os pacientes infectados por COVID-19, dando preferência aos resultados laboratoriais.

Essa base de dados é atualizada semanalmente e apresenta informações de sexo, idade, local de óbito, local de residência, notificação e internação do paciente, assim como detalhes sobre atendimento, diagnóstico e evolução dos casos.

3.9 Variáveis de Análise

As variáveis obtidas no SIVEP- gripe foram agrupadas no quadro 1 abaixo:

Quadro 1. Variáveis de análise.

VARIÁVEL DEPENDENTE	VARIÁVEL INDEPENDENTES	
	Variáveis sociodemográficas	Variáveis clínicas
Mortalidade hospitalar	Idade; Sexo; Nível de instrução; Raça/Cor; Regiões do Brasil.	Sintomas; Comorbidades; Tempo de permanência hospitalar Tempo de permanência na UTI; Suporte ventilatório; Tempo de ventilação mecânica

Fonte: próprio autor.

Mortalidade hospitalar: variável categórica nominal dicotômica epla ocorrência de óbito durante perência hospitalar, categorizada como sim ou não.

3.10 Variáveis Independentes

Idade: variável numérica contínua expressa em anos foi categorizada em faixas etárias.

Sexo: variável categórica nominal dicotômica (masculino/feminino).

Escolaridade: variável categórica nominal policotômica, referente ao último ano concluído de estudo realizado pelo paciente (ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, ensino superior incompleto, ensino superior incompleto, especialização, mestrado, doutorado).

Raça/Cor: variável categórica nominal policotômica referente aos atributos adotados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE categorizada em brancos, negros, pardos, indígena e amarelo.

Procedência ou estado da Federação: variável categórica nominal policotômica referente ao local geográfico de residência do paciente categorizada nas diferentes regiões brasileiras: norte, nordeste, sudeste, sul e centro-oeste.

Comorbidades: variável categórica nominal policotômica referentes as enfermidades referidas pelo paciente ou familiar.

Suporte ventilatório: variável categórica nominal dicotômica (sim / não), consiste em um método de suporte para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada.

Tipo de suporte ventilatório: classificação do método que foi utilizado para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada. Categorizado como ventilação mecânica invasiva (intubado), ventilação mecânica não-invasiva (uso de máscara sob pressão positiva), oxigenoterapia (uso de suporte de oxigênio) e sem suporte.

Tempo de ventilação mecânica: é tempo em dias, entre a data da intubação e extubação do paciente.

Tempo de permanência na UTI: tempo em dias, entre a data de internação e a data da saída da unidade de terapia intensiva.

Tempo de hospitalização: tempo em dias, entre a data de admissão e da saída hospitalar.

3.11 Coleta de Dados

Os dados foram obtidos do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Esse sistema é utilizado pela vigilância epidemiológica de Estados e Municípios para inserir informações dos prontuários dos casos de SRAG atendidos em hospitais e unidades de pronto atendimento (UPAs) que irão alimentar as informações obrigatórias na ficha de registro individual – casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizado.

3.12 Processamento e Análise de Dados

Os dados foram analisados no programa SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versão 27.0. A estatística descritiva das variáveis categóricas foi apresentada em tabelas com distribuição das frequências absoluta e relativa, enquanto as variáveis contínuas foram apresentadas como medidas de tendência central. Para verificação da existência de associação entre variáveis categóricas foram usados o teste de Qui- Quadrado e o Teste Exato de Fisher. Para avaliar risco de óbito na UTI uma análise uni e multivariada foi realizada. Variáveis com um valor $p < 0,15$ na univariada, além de variáveis clinicamente significativas, foram selecionados para o modelo de regressão logística. Para todas as análises foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

3.13 Aspectos Éticos

Os dados secundários do SIVEP Gripe são de domínio público, sendo dispensada realização de TCLE e submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP).

4 RESULTADOS

Os resultados desta tese de doutorado estão apresentados na forma de artigos.

Artigo 1: Risk of death in critically ill COVID-19 patients submitted to different respiratory supports throughout the year 2020 in Brazil, foi publicado na revista *Respirology* em 2021, fator de impacto 6,175, com o título “Letter from Brazil” (Apêndice 01).

Artigo 2: Mortality rate and epidemiological changes in critically ill coronavirus disease 2019 patients after vaccination program in Brazil, no Jornal Brasileiro de Pneumologia em 2022, fator de impacto 2.678 (Apêndice 02).

ARTIGO 1

Title

Risk of death in critically ill COVID-19 patients submitted to different respiratory supports throughout the year 2020 in Brazil

Authors

Donato da Silva Braz Junior, DPT^{1,7}; Maria Júlia de Gonçalves Mello, PhD²; Nathália Alves de Barros e Lyra, BS^{3,4}; Mirela Muniz Arantes Viana, BS^{3,4}; Vinícius Santos Borba, BS^{3,4}; Luiz Claudio Santos Thuler, PhD⁵; Guilherme Jorge Costa, PhD^{6,7}.

Institutions

¹Department of Physical Therapy, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, Pernambuco;

²Department of Clinical Reserch, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco, Brazil;

³Scientific Initiation Program, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco, Brazil;

⁴Undergraduate Medical Students, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Pernambuco, Brazil;

⁵Clinical Epidemiology Program, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil;

⁶Department of Education and Research, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, Pernambuco;

⁷Department of Intensive Care, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

Correspondence

Guilherme Jorge Costa

Department of Education and Research

Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife

1597, Cruz Cabugá Avenue

50010-000 Recife, Pernambuco, Brazil

E-mail: guibacosta03@gmail.com

ABSTRACT

Background and objective: To evaluate the risk factors of mortality among COVID-19 patients admitted to the ICU and placed under various methods of respiratory support.

Methods: Retrospective analysis of national secondary data evaluating critically ill patients with COVID-19 in Brazil, between March 1st and December 31th, 2020. **Results:** 116,640 critically ill COVID-19 patients were evaluated. Forty nine percent of patients needed IMV; the in-ICU mortality was 58.3%. COVID-19 patients submitted to IMV had the worst risk of death (aOR= 10.24; 95% CI 9.76 - 10.75; p < 0.001). In patients receiving IMV, age group greater than 70 years had the highest risk of death (aOR = 5.26 95% CI 4.93 - 5.61; p < 0.001), followed by patients aged between 60 – 69 years old (aOR = 2.36 95% CI 2.21 - 2.52; p < 0.001), and patients with kidney disease (aOR = 2.06 95% CI 1.83 - 2.33; p < 0.001. In patients under non-IMV, patients older than 70 years old also had the highest risk of death (aOR = 6.46; 95% CI 5.97 - 6.99; p < 0.001), followed by patients aged between 60 – 69 years old (aOR = 3.49; 95% CI 3.34 - 3.65; p < 0.001), and those with cancer (aOR = 2.26; 95% CI 1.94 - 2.63; p < 0.001).

Conclusion: Brazilian critically ill COVID-19 patients have a high mortality and multiple risk factors influence the outcome of death. **Short Title:** Risk of death in critically ill COVID-19 patients in Brazil.

Keywords: Keywords: COVID-19; Intensive care unit; risk factors; mortality; Brazil.

Summary at a glance

This population-based study conducted in Brazil identified that need invasive mechanical ventilation was the worst risk factor of death, and patients who needed non-invasive mechanical ventilation had mortality rate increase. Even overcoming all disparities, Brazilian patients admitted to ICUs who need respiratory support lack better ventilatory strategies to improve outcomes.

List of abbreviations

ARDS = Acute respiratory distress syndrome;

ANVISA = Brazilian Health Surveillance Authorities;

COVID-19 = Coronavirus disease 2019;

IBGE = Brazilian Institute of Geography and Statistics;

INCA = Instituto Nacional de Câncer;

IMV = invasive mechanical ventilation;

NIMV non-invasive mechanical ventilation;
RT- PCR = real-time polymerase chain reaction;
SARS-CoV-2 = Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2;
SPSS = The Statistical Package for the Social Sciences;
WHO = World Health Organization.

1 INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become one the most common and lethal diseases worldwide. Up to December 31st, 2020, Brazil reported more than 7.6 million confirmed cases and almost 195,000 deaths (2.5%). (1) Respiratory support, including invasive mechanical ventilation (IMV) and non-invasive mechanical ventilation (NIMV), has been used often to support COVID-19 patients admitted to the intensive care unit (ICU) who develop severe acute respiratory syndrome (SARS).

Severe symptoms have resulted from COVID-19 infection very frequently. Estimates suggest that 15% - 20% of COVID-19 cases will require hospitalization, while 3% - 5% will require admission to an ICU. However, individual countries have different levels of infrastructure and, thus, varying capacities to assist severe COVID-19 cases, likely resulting in different mortality rates and/or risk factors. (2,3) Furthermore, mortality rates of COVID-19 patients have ranged from 23% - 83% of cases in studies (2,4-7).

Utilizing data from hospitalized cases, various risk factors of mortality have been identified in COVID-19 patients; currently identified risk factors include being elderly, of male sex, or suffering from pre-existing chronic pulmonary disease, cardiovascular disease, or diabetes. (8-10) A study evaluating critically ill COVID-19 patients in Italy identified being elderly, of male sex, requiring a high fraction of inspired oxygen (FiO₂) or high positive end-expiratory pressure, having a low PaO₂/FiO₂ ratio on admission, and pre-existing chronic pulmonary disease, hypercholesterolemia, or diabetes as important risk factors of mortality. (4) Recently, three Brazilian studies using a large nationwide surveillance database showed higher in-hospital mortality from COVID-19 in patients admitted to the ICU, especially those submitted to IMV. (2,7,11) However, these studies did not evaluate the clinical and epidemiological profiles of the patients, nor the risk of mortality specifically in COVID-19 patients admitted to the ICU or respiratory support. Therefore, this study aimed to identify clinical and epidemiological profiles among critically ill COVID-19 patients, as well as evaluate the risk factors of mortality among COVID-19 patients admitted to the ICU and analyze this mortality risk according to age, gender, comorbidities, and the various methods of respiratory support utilized.

2 METHODS

2.1 Study Design

Ethics committee approval was not required for the present study, as only secondary data, which is available on the internet, was used. This study analyzed the data of adult COVID patients admitted to ICUs in Brazil throughout the year 2020. The data was provided by the Influenza Epidemiological Surveillance Information system, which is available online (<https://COVID.saude.gov.br>); the data used in the current study were retrieved on January 17th, 2021.

Patients were included in the study if COVID-19 infection was confirmed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) testing, and they were admitted to the ICU between March 1st and December 31st, 2020. Patients less than 20 years old, living outside of Brazil, or either had no evolution data or had evolution data after December 31st, 2020, were excluded from analysis (Figure 1).

The following demographic, epidemiological, and clinical variables were evaluated: age, sex, self-referred ethnicity/skin color (according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics - IBGE), self-referred level of education, symptoms, comorbidities, mortality, need of respiratory support (NIMV vs. IMV), time spent in ICU, length of hospital stay, and hospital mortality.

2.2 Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS version 27.0. The analysis was performed considering valid data only. A descriptive analysis of the study population was performed, using mean and standard deviation measures for continuous variables, and absolute and relative frequency distribution for categorical variables. The t-test was used to compare continuous variables, while the chi-square test was performed to compare categorical variables. Differences were considered significant when the p-value was < 0.05 . A logistic regression analysis was used to explore the association between the comorbidities, with an emphasis on risk of death. The variables whose association with outcomes in a univariate analyses exhibited values of $p < 0.15$ were sequentially tested in a multivariate model, starting with the variable most strongly associated with the risk of death and continuing until no other variable reached significance. (12) Variables with $p < 0.05$ were maintained in the final model.

3 RESULTS

The notifications of cases from the year 2020 SIVEP-gripe database are shown in Figure 1. Out of a total of 322,817 adult patients hospitalized with COVID-19 in Brazil throughout the year 2020, this study evaluated 116,640 (36.13%) patients that were admitted to the ICU, of which 68,052 (58.3%) died. Most of the patients were male (58.5%), while the mean age was 63 ± 16 years old. When comparing survivors of

COVID-19 to those that died, the patients that did not survive were older (median 70 vs. 57 years) and the majority of them were of white ethnicity and possessed a lower level of education, up to a high school level (Table 1).

Regarding symptoms related to COVID-19 in patients admitted to the ICU, the most frequent were dyspnea (84.9%), hypoxemia (79.0%) cough (77%), hypoxemia (79.0%) and respiratory distress (74.1%), especially in the non-survivors (Table 2). COVID-19 survivors showed a higher frequency of non-respiratory symptoms, including odinophagy (20.1% vs. 18.4%, $p < 0.001$), diarrhea (18.5% vs. 15.4%, $p < 0.001$), loss of taste (14% vs. 9.8%, $p < 0.001$), and loss of smell (14.6% vs. 9.8%, $p < 0.001$).

The presence of no comorbidities was found in 23.5% of total cases and was more frequent among survivors (31.6% vs. 17.7%, $p < 0.001$) and those receiving NIMV (23.8% vs. 19.4%, $p < 0.001$). The most prevalent comorbidities in non-survivors were chronic heart disease (71% vs. 65.3%, $p < 0.001$), diabetes (56.4% vs. 50.8%, $p < 0.001$), renal disease (16.1% vs. 8.9%, $p < 0.001$), pulmonary disease (13.6% vs. 8.5%, $p < 0.001$), neurological disease (12.8% vs. 7.9%, $p < 0.001$), immunosuppression (8.6% vs. 5.6%, $p < 0.001$), and liver disease (1.7% vs. 3.3%, $p < 0.001$) (Table 2).

Considering all patients admitted to the ICU, 49.0% were submitted to IMV. Non survivors were more frequently submitted to IMV than NIMV (68.3% vs. 26.8%, $p < 0.001$). Survivors of COVID-19 had longer lengths of hospital stay (16.4 vs. 14.5 days, $p < 0.001$) and shorter lengths of ICU stay (10.2 vs. 11.7 days, $p < 0.001$) than non- survivors. Meanwhile, patients under IMV had longer lengths of both hospitals stay (16.9 vs. 14.3 days, $p < 0.001$) and ICU stay (13.3 vs. 9.2 days, $p < 0.001$) than those receiving NIMV (Table 2). However, trends towards a reduction in both IMV use and mortality, as well as trends towards increased NIMV use and mortality, were observed throughout the year 2020 ($p < 0.001$) (Figure 2A and 2B). The frequency of use of NIMV was 40.2% for all patients admitted to the ICU and was more frequent among survivors than non- survivors (59.1% vs. 26.8%, $p < 0.001$) (Table 2). Patients older than 70 years of age were a group more frequent and with higher mortality rate when evaluated by age (Supplement document). Trends towards a reduced frequency of survivors submitted to IMV

(Figure 3A) and towards stability in the mortality rate of patients with at least one comorbidity were also seen throughout the year 2020 ($p < 0.001$) (Figure 3B).

When analyzing the adjusted risk of mortality for all patients admitted to the ICU, those submitted to IMV had the worst risk of death (aOR= 10.24; 95% CI 9.76 - 10.75; $p < 0.001$) (Figure 4A). COVID-19 patients with at least one comorbidity had a higher risk of mortality (aOR = 1.73; 95% CI 1.65 - 1.82; $p < 0.001$), especially those with pulmonary disease (aOR = 1.63; 95% CI 1.52 - 1.76; $p < 0.001$), oxygen saturations below 95% (aOR = 1.26; 95% CI 1.22 - 1.31; $p < 0.001$), or diabetes (aOR = 1.20; 95% CI 1.15 - 1.25; $p < 0.001$).

When analyzing the adjusted risk of mortality of patients under IMV (Figure 4B), patients older than 70 years of age had the highest risk of death (aOR = 5.26; 95% CI 4.93 - 5.61; $p < 0.001$), followed by patients aged between 60 – 69 years old (aOR = 2.36; 95% CI 2.21 - 2.52; $p < 0.001$), and those with kidney disease (aOR = 2.06; 95% CI 1.83 - 2.33; $p < 0.001$) or cancer (aOR = 1.83; 95% CI 1.55 - 2.16; $p < 0.001$).

When analyzing the adjusted risk of mortality of patients under NIMV, patients older than 70 years old had the highest risk of death (aOR = 6.46; 95% CI 5.97 - 6.99; $p < 0.001$), followed by patients aged between 60 – 69 years old (aOR = 3.49; 95% CI 3.34 - 3.65; $p < 0.001$), and those with cancer (aOR = 2.26; 95% CI 1.94 - 2.63; $p < 0.001$) or kidney disease (aOR = 1.78; 95% CI 1.58 - 2.00; $p < 0.001$) (Figure 4C).

4 DISCUSSION

This study identified that half of the patients admitted to the ICU required IMV. The in-ICU mortality was 58.3%, while patients under IMV displayed a greater than ten-fold chance of death. Furthermore, it was observed temporal trends throughout the year 2020 towards reductions in both the use of IMV and the mortality of patients receiving it, accompanied by increases in both the use and mortality associated with patients receiving NIMV. Additionally, once placed under IMV or NIMV, patients older than 70 years of age had an approximately six-fold greater chance of death.

Analyzing the national data of COVID-19 patients admitted to the ICU in countries other than Brazil, a prospective cohort study, conducted in 138 hospitals in France, Belgium, and Switzerland, identified an in ICU-mortality rate of 31%; 80% of the COVID-19 patients in this data set required IMV.(13) A study of Lombardy, Italy, revealed that 87.3% of COVID-19 patients require IMV, while the associated ICU- mortality is 48.7%.(4) Data from 92 US hospitals revealed that the in-ICU mortality of COVID-19 is 38.7%, while 31.8% of these patients required IMV.(14) The overall, in- hospital mortality of COVID -19 was shown to be 73.7% in México(15). Data from our study show that in-ICU mortality is 58.3%, while 49.0% of COVID-19 patients require IMV and this group has the greater chance of death throughout the year 2020 in Brazil. The high-variability seen in in-ICU mortality rates and use of IMV may be explained by differing levels of infrastructure and capacities of preparedness for response by each national health system, as well as the fact that lower rates of accessibility to ICU care have been correlated with higher COVID-19 lethality rates. (16)

In Brazil, many regional disparities in resources exist among regions, which may clarify observed differences in mortality. (2) Regional heterogeneity has been identified in the national health in terms of financial and social conditions, as well as quality of care.(3) Higher rates of mortality occurred in patients relocated to other cities for upgraded hospital care. States and municipalities, based on household characteristics and the human development index, that had higher socioeconomic vulnerability indices also had improved capacities to expend hospital beds, higher adherence to isolation by their populations, and lower mortality rates.(17) All of these facts, when taken together, may help explain how well a particular region, state, or city performs in regards to facing the COVID-19 pandemic.

There is a tropism of SARS-Cov-2 by the epithelial cells of the respiratory system. Pneumonia has been the most common clinical presentation of COVID-19, while acute respiratory failure (18) and ARDS have been the most complication and the reason of death in

critically ill COVID-19 patients. (19) Our study shows that dyspnea, respiratory distress, and oxygen saturations below 95% are reported more often in both COVID-19 non-survivors and COVID-19 IMV patients. Non-respiratory symptoms were found to be related more with COVID-19 survivors and NIMV patients. These various types of initial presentation may help health professionals differentiate between light and severe illness courses in COVID-19 patients.

Critically ill COVID-19 patients submitted to IMV have been the mainly risk of death, with mortality rates observed between 31% - 80%. (2,13,19) There seems to be no clear difference in terms of respiratory mechanics, gas exchange, and mechanical ventilation settings when dealing with critically ill COVID-19 patients or classical ARDS patients. (20,21) Thus, we are able to infer that the reasons for the higher mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Brazil may be related to regional collapse and/or disparities of health care systems, (2,22) logistics regarding transportation delays of critical cases being admitted to ICU beds, (3) irregular training of healthcare professionals, (23) and, possibly, lower adherence to best practice or guidance for clinical diagnosis and/or treatment (2), as well as social inequality. (11,24)

A weak recommendation exists regarding the use of regular, non-invasive respiratory support in critically ill COVID-19 patients. (25) NIMV has failed in preventing intubation in more than 33% of patients with mild ARDS, as well as 50% of patients moderate and severe ARDS. (26) In severe cases of ARDS, almost 90% of patients require IMV. (27) Meanwhile, in COVID-19 patients, NIMV methods have failed in 47.7% of patients, and it too has been associated with increased mortality. (28) The current study also showed a temporal trend towards more frequent use of NIMV, although this was also associated with an increased mortality rate.

In this study, regarding patients who needed IMV or NIMV, age was the strongest risk factor associated with ventilation and death, even after adjusting for comorbid conditions. Here, patients older than 70, as well as patients older than 60, were two of the more common risk factors related to death, while temporal trends showed that these age groups were the most frequent throughout the year 2020. Aging is associated with increased susceptibility to various types of infections due to multiple changes in T-cell populations, such as impaired thymic output, decreased naive T cells, increased memory phenotype T cells, reduced proliferation, and cytokine production; these factors are considered to be critical contributors to age-associated-immune dysfunction. (29,30)

This study has some limitations. First, the SIVEP-Gripe national data does not have information about- other multiple organ dysfunctions or how patients were ventilated; these

aspects are particularly important to determine prognosis in critically ill COVID-19 patients. Second, the quality of the data on the original forms from which the data were obtained cannot be reassessed. Third, there is no information provided regarding how the comorbidities were defined or the levels of their severity and treatment. However, this register is highly representative of the Brazilian population with COVID- 19 and its evaluation could be especially important to improve knowledge about patients admitted to the ICU.

In conclusion, this Brazilian study showed that critically ill COVID-19 adult patients under IMV had more than a ten-fold increased risk of death compared to non-mechanical ventilation patients. Furthermore, multiple risk factors influenced the outcome of death in critically ill COVID-19 patients throughout the year 2020, even in patients under different respiratory supports. Vaccines need to be taken immediately for all patients, while the use of a mask, social distancing, and rigorous hand hygiene, among other preventive measures, must be seriously maintained during the current COVID-19 pandemic.

4.1 Acknowledgement

We would like to thank the team from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe) for making the utilized database available online and in the public domain; this study would not have been possible without this organization and the data collected from them. We also want to congratulate all health professionals who have worked relentlessly for the recovery of all patients investigated or treated for COVID-19. Finally, we wish to express all our respect and grief for all Brazilian families who have lost dear relatives throughout the pandemic period.

4.2 Funding information

Without financial support.

REFERENCES

1. Why is tobacco a public health priority? World Health Organization. 2004.
2. Ranzani, OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: A retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 9(3), 137-144. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9).
3. de Andrade, C. L. T., de Aguiar Pereira, C. C., Martins, M., Lima, S. M. L., & Portela, M. COVID-19 hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS). *PLoS ONE*, 2020, 15(12), 1-17. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243125>.
4. Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G., et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*, 2020, 180(10), 1345–1355. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>.
5. Auld, S. C., Caridi-Scheible, M., Blum, J. M., Robichaux, C., Kraft, C., Jacob, J. T., et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Critical Care Medicine*, 2020, 48(9), e799–e804. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457>.
6. Palazzuoli, A., Ruberto, F., De Ferrari, G. M., Forleo, G., Secco, G. G., Ruocco, G. M., et al. Inpatient mortality according to level of respiratory support received for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (coronavirus disease 2019) infection: A prospective multicenter study. *Critical Care Explorations*, 2020, 2(9), e0220. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000220>.
7. de Souza, F. S. H., Hojo-Souza, N. S., Batista, B. D. O., da Silva, C. M., Guidoni, D. L. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. *PLoS ONE*, 2021, 16(3), e0248580. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248580>.
8. 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), 1061–1069. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
9. Liang, W. H., Guan, W. J., Li, C. C., Li, Y. M., Liang, H. R., Zhao, Y., et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): A nationwide analysis of China. *European Respiratory Journal*, 2020, 55(6). Doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00562-2020>.
10. Suleyman, G., Fadel, R. A., Malette, K. M., Hammond, C., Abdulla, H., Entz, A., et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Network Open*, 2020, 3(6), e2012270. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>.
11. Baqui, P., Bica, I., Marra, V., Ercole, A., & van der Schaar, M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: A cross-sectional observational

- study. *The Lancet Global Health*, 2020, 8(8), e1018–e1026. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30285-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30285-0).
12. Bursac, Z., Gauss, C. H., Williams, D. K., & Hosmer, D. W. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code for Biology and Medicine*, 2008, 3(17), 1–8. Doi: <https://doi.org/10.1186/1751-0473-3-17>.
 13. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021, 47(1):60–73. Doi: 10.1007/s00134-020-06294-x.
 14. Yehia, B. R., Winegar, A., Fogel, R., Fakih, M., Ottenbacher, A., Jesser, C., et al. Association of race with mortality among patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at 92 US hospitals. *JAMA Network Open*, 2020, 3(8), e2018039. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18039.
 15. Ñamendys-Silva, S. A., Gutiérrez-Villaseñor, A., & Romero-González, J. P. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(11), 2086–2088. Doi: 10.1007/s00134-020-06256-3.
 16. Bauer, J., Brüggmann, D., Klingelhöfer, D., Maier, W., Schwettmann, L., Weiss, D. J., et al. Access to intensive care in 14 European countries: A spatial analysis of intensive care need and capacity in the light of COVID-19. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(11), 2026–2034. Doi: 10.1007/s00134-020-06229-6.
 17. Rocha, R., Atun, R., Massuda, A., Rache, B., Spinola, P., Nunes, L., Lago, M. C. C., Summary, B. Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to COVID-19 in Brazil: A comprehensive analysis. *The Lancet Global Health*, 2021. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00081-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00081-4).
 18. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*, 2020, 324(8), 782–793. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
 19. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
 20. Grasselli, G., Cattaneo, E., Florio, G., Ippolito, M., Zanella, A., Cortegiani, A., et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: A scoping review. *Critical Care*, 2021, 25(1), 1–11. Doi: 10.1186/s13054-021-03536-2.
 21. Ferrando, C., Suarez-Sipmann, F., Mellado-Artigas, R., Hernández, M., Gea, A., Arruti, E., et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(12), 2200–2211. Doi: 10.1007/s00134-020-06192-2.
 22. Castro, M. C., Gurzenda, S., Macário, E. M., & França, G. V. A. Characteristics, outcomes, and risk factors for mortality of 522,167 patients hospitalized with COVID-19 in

- Brazil: A retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2021, 11, e049089. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049089>.
23. Socolovitch, R. L., Fumis, R. R. L., Tomazini, B. M., Pastore, L., Galas, F. R. B. G., de Azevedo, L. C. P., et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in São Paulo, Brazil: A cohort study. *PLoS ONE*, 2020, 15(12), e0243129. Doi: 10.1371/journal.pone.0243269.
24. Peres, I. T., Bastos, L. S. L., Gelli, J. G. M., Marchesi, J. F., Dantas, L. F., Antunes, B. B. P. Sociodemographic factors associated with COVID-19 in-hospital mortality in Brazil. *Public Health*, 2021, 192, 15–20. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.01.005>
25. Alhazzani, W., Evans, L., Alshamsi, F., Møller, M. H., Ostermann, M., Prescott, H. C., et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the management of adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First update. *Critical Care Medicine*, 2021, 49(3), e219–e234. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004997>.
26. Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Madotto, F., Fan, E., Brochard, L., et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: Insights from the LUNG SAFE study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017, 195(1), 67–77. Doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1306OC>.
27. Thille, A. W., Contou, D., Fragnoli, C., Córdoba-Izquierdo, A., & Boissier, F., Brun-Buisson, C. Non-invasive ventilation for acute hypoxic respiratory failure: Intubation rate and risk factors. *Critical Care*, 2013, 17(6), R269. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc13103>.
28. Radovanovic, D., Coppola, S., Franceschi, E., Gervasoni, F., & Duscio, E. Mortality and clinical outcomes in patients with COVID-19 pneumonia treated with non-invasive respiratory support: A rapid review. *Journal of Critical Care*, 2021, 65, 1–8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.05.007>.
29. Lee, K., Shin, K., Kim, G., Song, C., Bae, E., Kim, I., et al. (2016). Characterization of age-associated exhausted CD8+ T cells defined by increased expression of Tim-3 and PD-1. *Aging Cell*, 15(2), 291–300. Doi: <https://doi.org/10.1111/acel.12440>.
30. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., & Serrano, M. Hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.

TABLES

Table 1. Demographic characteristics among survivor vs non-survivor and invasive vs non-invasive respiratory support COVID-19 patients, Brazil, 2020.

Characteristics	All Patients n (%) 116,640 (100)	Survivors		Non-survivors n (%) 68,052 (58.3)	p-value*	All respiratory support n (%) 97,188 (83.3)	Respiratory support n (%) 43,825 (45.1)
		n (%) 48,588 (41.7)	n (%) 68,052 (58.3)			All respiratory support n (%) 97,188 (83.3)	Respiratory support n (%) 43,825 (45.1)
Age (years) (n=116,640)							
Mean	63.7 ± 16	57.3 ± 16	68.3 ± 14.6	< 0.001			62.2 ± 16.8
Median	65	57	70				63
Age groups (years)(n=116,640)				< 0.001	(n=97,188)		
20-39	10,353 (8.9)	7,409 (15.2)	2,944 (4.3)		7,928 (8.2)	4,366 (10.7)	4,366 (10.7)
40-49	13,112 (11.2)	8,438 (17.4)	4,674 (6.9)		10,394 (10.7)	5,534 (12.7)	5,534 (12.7)
50-59	20,050 (17.2)	10,745 (22.1)	9,305 (13.7)		16,568 (17.0)	7,932 (18.0)	7,932 (18.0)
60-69	26,908 (23.1)	10,404 (21.4)	16,504 (24.3)		22,911 (23.6)	9,568 (21.9)	9,568 (21.9)
70-79	25,529 (21.9)	7,204 (14.8)	18,325 (26.9)		21,883 (22.5)	8,648 (19.5)	8,648 (19.5)
≥80	20,688 (17.7)	4,388 (9.0)	16,300 (24.0)		17,504 (18.0)	7,777 (17.7)	7,777 (17.7)
Sex (n=116,633)				0.312	(n=97,183)		
Male	68,255 (58.5)	28,392 (58.4)	39,863 (58.6)		57,028 (58.7)	25,583 (58.7)	25,583 (58.7)
Female	48,378 (41.5)	20,194 (41.6)	28,184 (41.4)		40,155 (41.3)	18,240 (41.3)	18,240 (41.3)
Ethnicity/skin color (n=88,920)				< 0.001	(n= 75,921)		
White	49,697 (55.9)	21,016 (59.7)	28,681 (53.4)		42,978 (56.6)	20,283 (59.5)	20,283 (59.5)
Brown-skinned	32,198 (36.2)	11,597 (32.9)	20,601 (38.4)		26,996 (35.6)	11,315 (33.0)	11,315 (33.0)
Black	5,568 (6.3)	2,044 (5.8)	3,524 (6.6)		4,729 (6.2)	1,968 (5.5)	1,968 (5.5)
Asian	1,264 (1.4)	497 (1.4)	767 (1.4)		1,052 (1.4)	502 (1.4)	502 (1.4)
Indigenous	193 (0.2)	62 (0.2)	131 (0.2)		166 (0.2)	58 (0.2)	58 (0.2)
Level of education (n=40,931)				< 0.001	(n=34,881)		
Illiterate	2,491 (6.1)	569 (3.5)	1,922 (7.8)		2,204 (6.3)	826 (5.9)	826 (5.9)
Up to High school	19,263 (47.1)	5,959 (36.9)	13,304 (53.7)		17,068 (48.9)	7,033 (44.9)	7,033 (44.9)
High school	12,149 (29.7)	5,603 (34.7)	6,546 (26.4)		10,128 (29.0)	4,929 (31.3)	4,929 (31.3)
College or university	7,028 (17.2)	4,010 (24.8)	3,018 (12.2)		5,481 (15.7)	2,904 (18.0)	2,904 (18.0)

Source: Chi-square test.

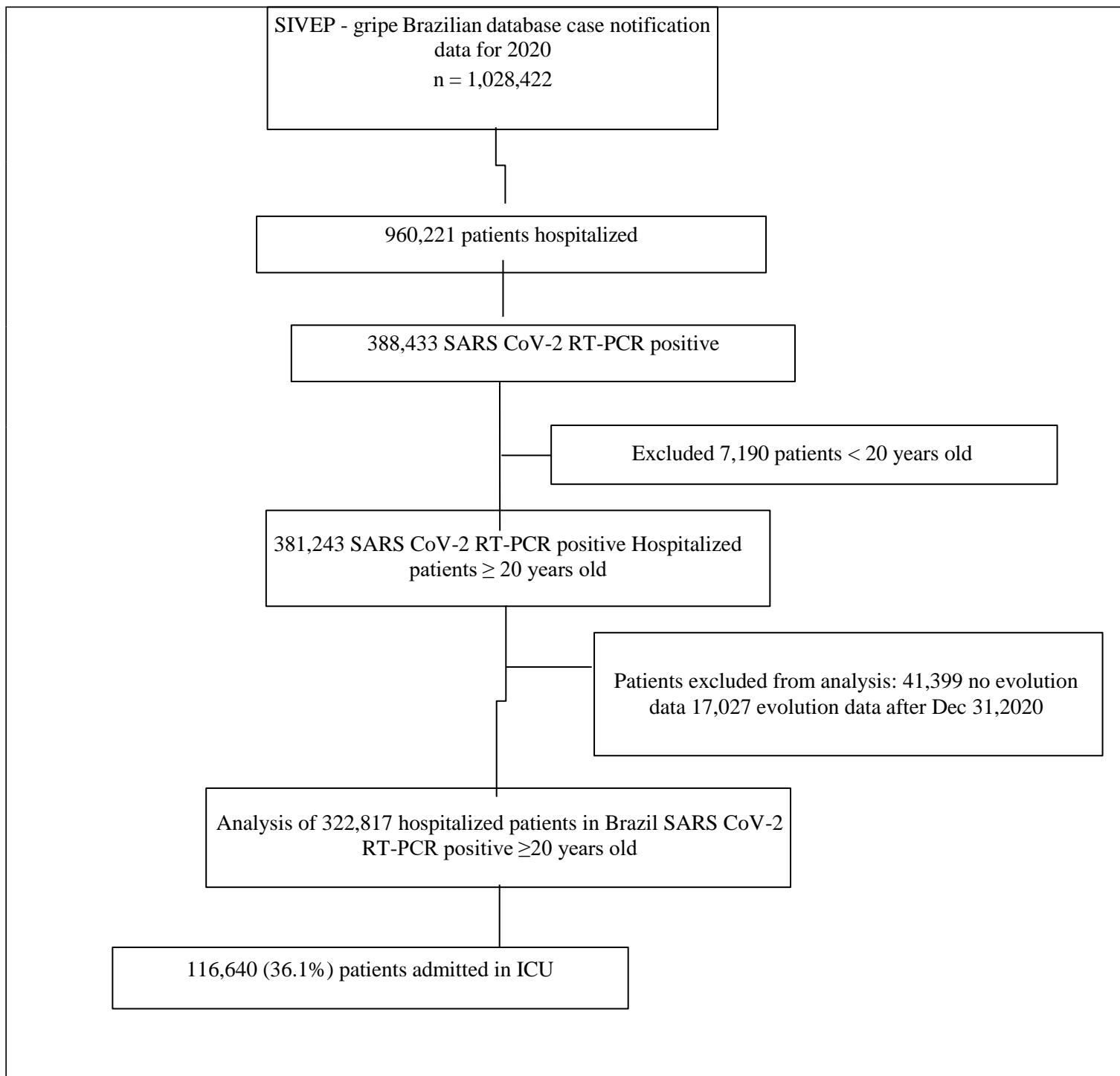
Table 2. Symptoms, comorbidities, mortality global, admission to the ICU and respiratory support among survivor vs non-survivor and invasive vs non-invasive respiratory support COVID-19 patients, Brazil, 2020.

Characteristics	All Patients	Survivor	Non-survivor	p-value*	All respiratory support	Non-invasive
	n (%) 116,640 (100%)	n (%) 48,588 (41.7)	n (%) 68,052 (58.3)		n (%) 97,188 (83.3)	n (%) 43,825 (45.1)
Symptoms*						
Cough (n= 103,192)	79,440 (77.0)	34,606 (79.2)	44,834 (75.4)	< 0.001	66,851 (68.8)	31,018 (77.3)
Dyspnea (n=106,149)	90,082 (84.9)	35,621 (81.3)	54,461 (87.4)	< 0.001	78,329 (80.5)	34,412 (84.3)
Fever (n=101,739)	71,659 (70.4)	31,571 (73.2)	40,088 (68.4)	< 0.001	59,822 (61.5)	27,103 (68.6)
Oxygen saturation< 95% (n=101,894)	80,465 (79.0)	30,550 (73.1)	49,915 (83.1)	< 0.001	71,827 (73.9)	31,159 (78.3)
Respiratory distress (n=99,068)	73,373 (74.1)	27,515 (67.9)	45,858 (78.4)	< 0.001	64,555 (66.4)	27,019 (70.7)
Weakness (n=46,445)	12,886 (27.7)	5,403 (27.7)	7,483 (27.8)	0.446	11,627 (12)	5,647 (27.7)
Odinophagy (=84,801)	16,216 (19.1)	7,237 (20.1)	8,979 (18.4)	< 0.001	13,532 (13.9)	5,942 (17.4)
Diarrhea (n=84,822)	14,163 (16.7)	6,657 (18.5)	7,506 (15.4)	< 0.001	11,720 (12)	5,825 (17.1)
Loss of taste (n=44,883)	5,181 (11.5)	2,656 (14.0)	2,525 (9.8)	< 0.001	4,425 (4.5)	2,341 (11.7)
Loss of smell (n=45,090)	5,338 (11.8)	2,795 (14.6)	2,543 (9.8)	< 0.001	4,595 (4.7)	2,444 (12.2)
Vomit (n=83,166)	7,927 (9.5)	3,517 (10.0)	4,410 (9.2)	< 0.001	6,591 (6.8)	3,152 (9.4)
Abdominal pain (n=44,868)	2,903 (6.5)	1,229 (6.5)	1,674 (6.4)	0.366	2,516 (2.6)	1,282 (6.5)
Comorbidities						
No comorbidity (n=116,640)	27,383 (23.5)	15,343 (31.6)	12,040 (17.7)	< 0.001	20,826 (21.4)	10,448 (23.8)
Chronic heart disease (n=74,154)	51,085 (68.9)	17,856 (65.3)	33,229 (71.0)	< 0.001	44,278 (45.5)	19,368 (68.5)
Diabetes (n=69,069)	37,538 (54.3)	12,822 (50.8)	24,716 (56.4)	< 0.001	32,478 (33.4)	13,631 (51.9)
Obesity (n=56,842)	10,588 (18.6)	4,565 (21.3)	6,023 (17.0)	< 0.001	9,500 (9.8)	3,943 (17.5)
Renal disease (n=57,320)	7,711 (13.5)	1,873 (8.9)	5,838 (16.1)	< 0.001	6,694 (6.9)	2,554 (11.5)
Neurological disease (n=56,924)	6,254 (11)	1,666 (7.9)	4,588 (12.8)	< 0.001	5,469 (5.6)	2,321 (10.5)
Pulmonary disease (n=57,021)	6,674 (11.7)	1,798 (8.5)	4,876 (13.6)	< 0.001	5,942 (6.1)	2,304 (10.4)
Immunosuppression (n=55,876)	4,179 (7.5)	1,157 (5.6)	3,022 (8.6)	< 0.001	3,622 (3.7)	1,377 (6.3)
Asthma (n=55,797)	3,355 (6)	1,561 (7.5)	1,794 (5.1)	< 0.001	2,870 (2.9)	1,328 (6.1)
Liver disease (n=55,196)	1,489 (2.7)	340 (1.7)	1,149 (3.3)	< 0.001	1,312 (1.3)	459 (2.1)
Hospitalization						
Mean of length of stay at Hospital (days)	15.3	16.4	14.5	< 0.001		14.3
Mean of length of stay at ICU (days)	11.1	10.2	11.7	< 0.001		9.2
Respiratory support (n=108.910)						
Invasive	53,363 (49)	9,935 (21.9)	43,428 (68.3)	< 0.001		-
Non-invasive	43,825 (40.2)	26,802 (59.1)	17,023 (26.8)			-
Without support	11,722 (10.8)	8,594 (19)	3,128 (4.9)			-

Source: Chi-square test. ICU =Intensive Care Unit.

FIGURES

Figure 1. Flowchart of SIVEP-Gripe data used in this study SARS CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RT-PCR: Real time polymerase chain reaction. SIVEP-Gripe: Sistema de informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe

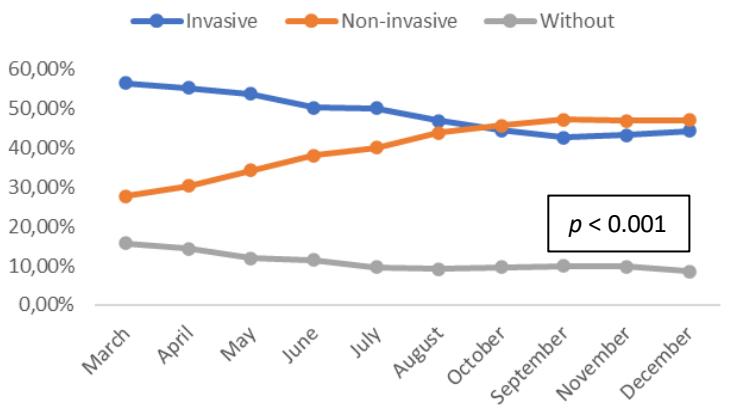


Source:

Figure 2. Temporal distribution Coronavirus Disease 2019 patients admitted to the ICU according to respiratory support: (A) All patients; (B) Mortality by respiratory support to the ICU.

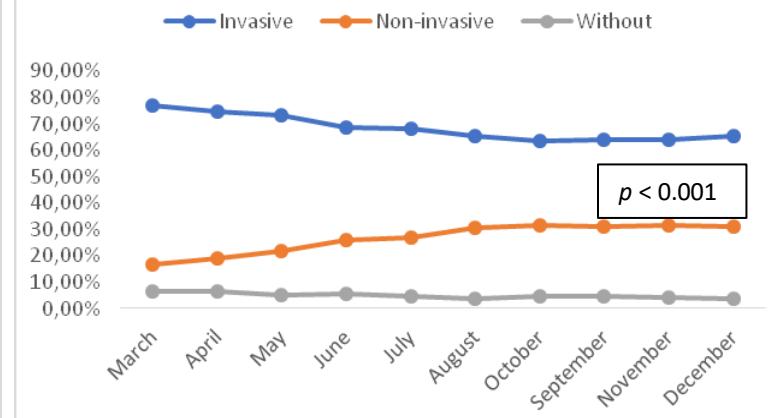
A

Respiratory support



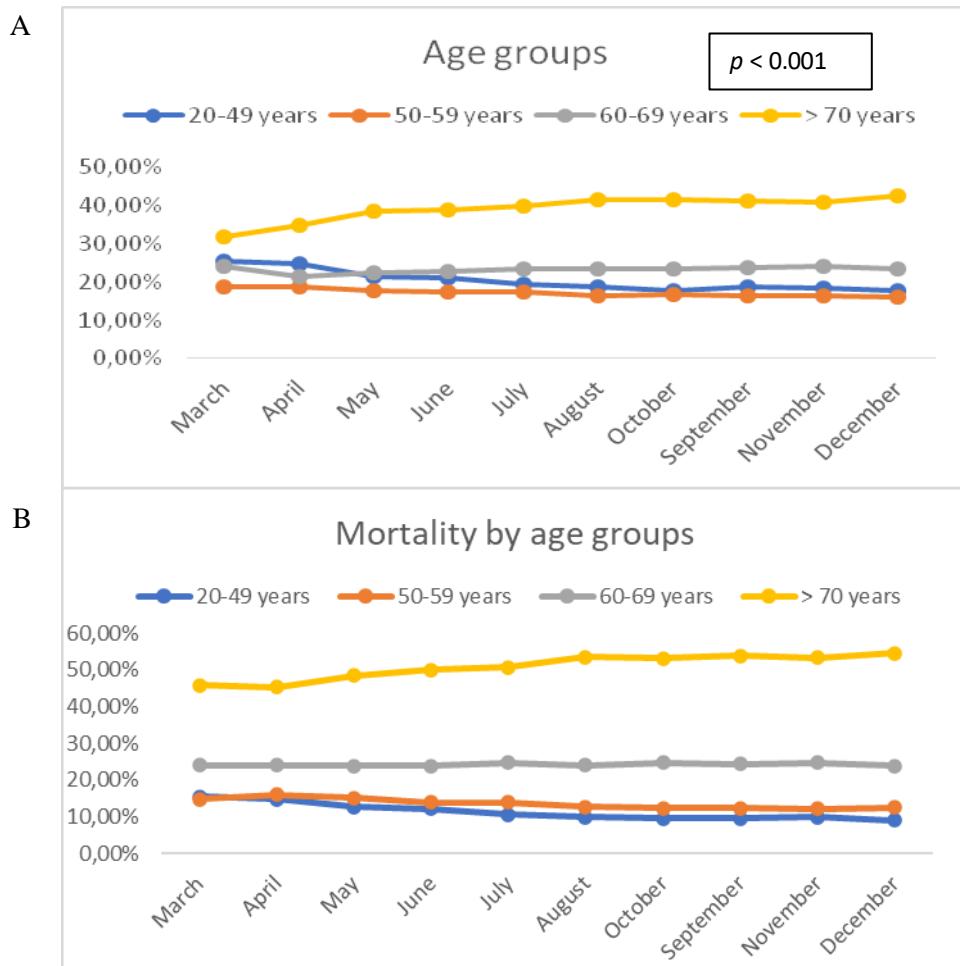
B

Mortality by respiratory support



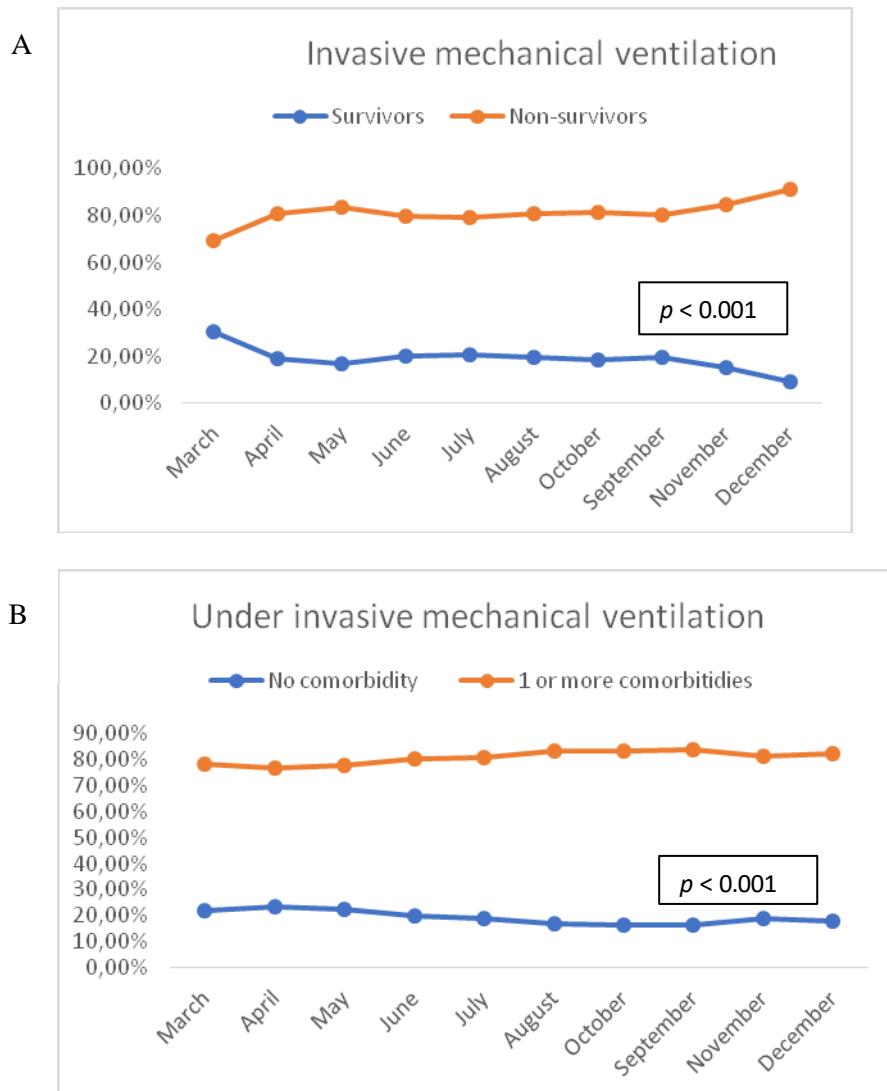
Source:

Figure 3. Temporal distribution Coronavirus Disease 2019 patients admitted to the ICU according to age groups: (A) All patients; (B) Mortality by age groups.



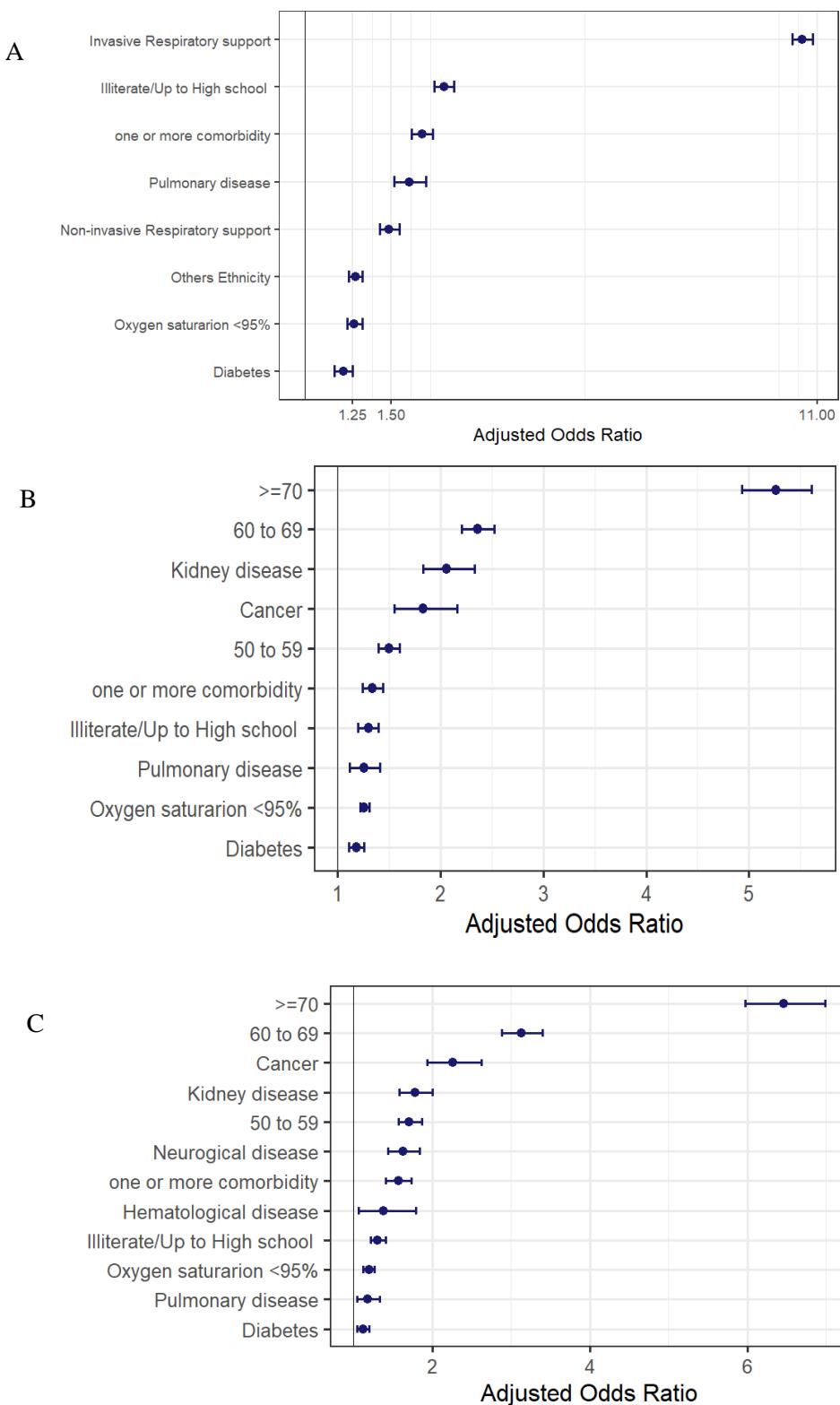
Source:

Figure 4. Temporal distribution Coronavirus Disease 2019 patients under invasive mechanical ventilation: (A) All patients by mortality; (B) All patients by comorbidity.



Source:

Figure 5. Risk of mortality of Coronavirus Disease 2019 patients; (A) All patients admitted to the ICU. N=116.640 patients; (B) Patients under invasive mechanical ventilation. N=53.363 patients; (C) Patients without invasive mechanical ventilation. N=43.825 patients.



Source:

Figure legend text

Figure 1. Flowchart of SIVEP-Gripe data used in this study;

Figure 2. Temporal distribution Coronavirus Disease 2019 patients admitted to the ICU according to respiratory support: (A) All patients; (B) Mortality by respiratory support to the ICU;

Figure 3. Temporal distribution Coronavirus Disease 2019 patients under invasive mechanical ventilation: (A) All patients by mortality; (B) All patients by comorbidity;

Figure 4. Risk of mortality of Coronavirus Disease 2019 patients; (A) All patients admitted to the ICU. N = 116.640 patients; (B) Patients under invasive mechanical ventilation. N = 53.363 patients; (C) Patients without invasive mechanical ventilation. N = 43.825 patients;

Figure 5. Risk of mortality of Coronavirus Disease 2019 patients; (A) All patients admitted to the ICU. N = 116.640 patients; (B) Patients under invasive mechanical ventilation. N = 53.363 patients; (C) Patients without invasive mechanical ventilation. N = 43.825 patients.

Colaboradores

Contribuições do autor: Todos os autores participaram diretamente e escreveram o manuscrito, aprovaram a versão a ser publicada e concordaram em se responsabilizar por todos os aspectos do trabalho. Donato da Silva Braz Junior: pesquisa bibliográfica, análise dos dados, interpretação dos dados, revisão e edição; Maria Júlia de Gonçalves Mello: pesquisa bibliográfica, desenho do estudo, interpretação, revisão e edição dos dados; Nathália Alves de Barros e Lyra: pesquisa bibliográfica, análise e coleta de dados; Mirela Muniz Arantes Viana: pesquisa bibliográfica, análise e coleta de dados; Vinícius Santos Borba: pesquisa bibliográfica, análise e coleta de dados; Luiz Cláudio Santos Thuler: pesquisa bibliográfica, desenho do estudo, interpretação, revisão e edição dos dados; Guilherme Jorge Costa: pesquisa bibliográfica, desenho do estudo, coleta de dados, análise de dados, interpretação de dados e redação.

ARTIGO 2

Title

Mortality rate and epidemiological changes in critically ill coronavirus disease 2019 patients after vaccination program in Brazil

Authors

Donato da Silva Braz Junior, DPT^{1,2}; Guilherme Jorge Costa, PhD^{2,3}; Nathália Alves de Barros e Lyra, BS^{4,5}; Mirela Muniz Arantes Viana, BS^{4,5}; Vinícius Santos Borba, BS^{4,5}; Luiz Claudio Santos Thuler, PhD⁶; Eduardo Jorge da Fonseca Lima - M.D., PhD⁷; Maria Júlia de Gonçalves Mello, PhD⁷.

Institutions

¹Department of Physical Therapy, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, Pernambuco;

² Department of Intensive Care, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil;

³Department of Education and Research, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, Pernambuco;

⁴Scientific Initiation Program, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco, Brazil;

⁵Undergraduate Medical Students, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Pernambuco, Brazil;

⁶Clinical Epidemiology Program, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

⁷Department of Clinical Reserch, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco, Brazil.

Correspondence

Guilherme Jorge Costa

Department of Education and Research, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife 1597, Cruz Cabugá Avenue, 50010-000 Recife, Pernambuco, Brazil

E-mail: guibacosta03@gmail.com

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has emerged as a serious public health problem worldwide.(1) Up to today, more than 31 million cases and almost 669,000 deaths of COVID-19 have been confirmed in Brazil. The highest cost and mortality rate has been attributed to critically ill elderly patients with comorbidities and under invasive mechanical ventilation (IMV).(2) Multiples treatments and preventive measures, such as use of a mask, social distancing, rigorous hand hygiene, medicines and vaccines against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) have been used, but what of them was the best to reduced number of cases and mortality rates?

After vaccination programs were implemented in December in Israel(3) and England,(4) there were significant reduction in the number of symptomatic and asymptomatic cases, hospitalizations, severe disease and death due to COVID-19. In Brazil, the COVID-19 vaccination program was started on January 17, 2021, prioritizing health professionals and the elderly population with comorbidities. Up to June 26, 2021, 11,92% of Brazilian population were completed vaccinated and 33,21% received only one dose and this period was the worst in terms of number of cases and lethality in the year 2021, mainly in younger age group.(5) Thus, in this letter, we aimed to compare the changes in the mortality rate and epidemiology of critically ill COVID-19 patients between before and first 6 months after the vaccination program against SARS-CoV-2 in Brazil.

This retrospective study only analyzed the data of adult COVID patients admitted to intensive care units (ICUs) in Brazil. Patients were included if COVID-19 infection was confirmed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) testing. Ethics committee approval was not required because only the data used were from a national register of the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP- Gripe), which is available online (<https://COVID.saude.gov.br>).

Critically ill COVID-19 patients were divided in two groups according to hospitalization date. Those hospitalized between March 1–December 31, 2020 were categorized as pre-vaccination period, and those admitted between January 1–June 26, 2021 as post-vaccination period. The variables evaluated monthly were mean and/or age groups, and frequency of patients without comorbidity and mortality rate.

Data were analyzed using SPSS version 27.0. A descriptive analysis of the study population was performed, using mean and standard deviation measures as continuous variables, and absolute and relative frequency distribution as categorical variables. The t- test

was used to compare the continuous variables, while the chi-square test was performed to compare the categorical variables. Differences were considered significant when the *P* value was < 0.05.

This study evaluated 116,640 patients that were admitted to the ICU in the pre-vaccination period and 124,153 patients in the post-vaccination period, of which 68,052 (58.3%) and 82,402 (66.4%) died, respectively. After vaccination program against SARS-COV-2, critically ill COVID-19 patients when compared with those in pre-vaccination period. The frequency of infection among patients < 60 years of age increased, and the mean of the age of patients decreased, especially after the vaccination period, when compared to the pre-vaccination period (Figure 1A and 1B). However, there were temporal trends of increase in the ICU mortality rate, frequency of patients without comorbidities and need for IMV (Figure 2A, 2B and 2C).

This study identified consistent changes of age groups profiles in confirmed, critically ill COVID-19 patients after the vaccination program against SARS-COV-2 in

Brazil, observing that patients younger than 60 years old became the more frequent group admitted to the ICU with increased ICU-mortality rate and need of IMV. This strongly suggested that COVID-19 vaccines protected the Brazilian population and need to be widely offered to all population, including children and adolescent.

Some drugs have been benefits to treat critically ill COVID-19 patients. Dexamethasone had a rate ratio of 0.83 (0.75–0.93) for all patients hospitalized and, 0.64 (95% CI, 0.51–0.81) specially for invasive ventilated patients. (6) Interleucine-6 receptor blockers (tocilizumab, sarilumab) also have decreased mortality, (7) albeit its high cost reduced available for treating patients mainly in public health system. Furthermore, better knowledge about COVID-19 specially use of non-invasive and invasive ventilation could improve quality of health assistance. (8)

The World Health Organization and all medical societies have suggested that everyone should be vaccinated as soon as available. Different vaccines against SARS-CoV-2 have been considered efficacious and safe. (3,4)(9) The most important endpoints related to effectiveness of a vaccine are the ability to reduce hospital or critical care admission and/or death.(10) Our study identified changes on frequency of the age groups of critically ill COVID-19 patients after vaccination program, specifically in older vaccinated adults, who had a reduction in frequency of ICU admission. Thus, vaccination program against SARS-COV-2 was the most important measure to control the COVID-19 pandemic.

COVID-19 frequency and mortality rate were much more uncontrolled until 1st semester of 2021 in Brazil. Gamma variant of SARS-COV-2 was predominant in this period and highly related to higher severity and mortality, mainly in younger age group compared to variants B.1.1.28 and B.1.1.33 that were the highest prevalence in year 2020 in Brazil. (5) Our study showed that patients lesser than 60 years of age increased

ICU mortality rate, exactly because elderly people were priority vaccinated. This is concerned because this younger population are economically active and probably responsible for the financial obligations of their families and labor companies. Then, we can infer that Gamma variant had higher capacity to spread than other variants, but it happened especially among younger people because they had not been vaccinated yet.

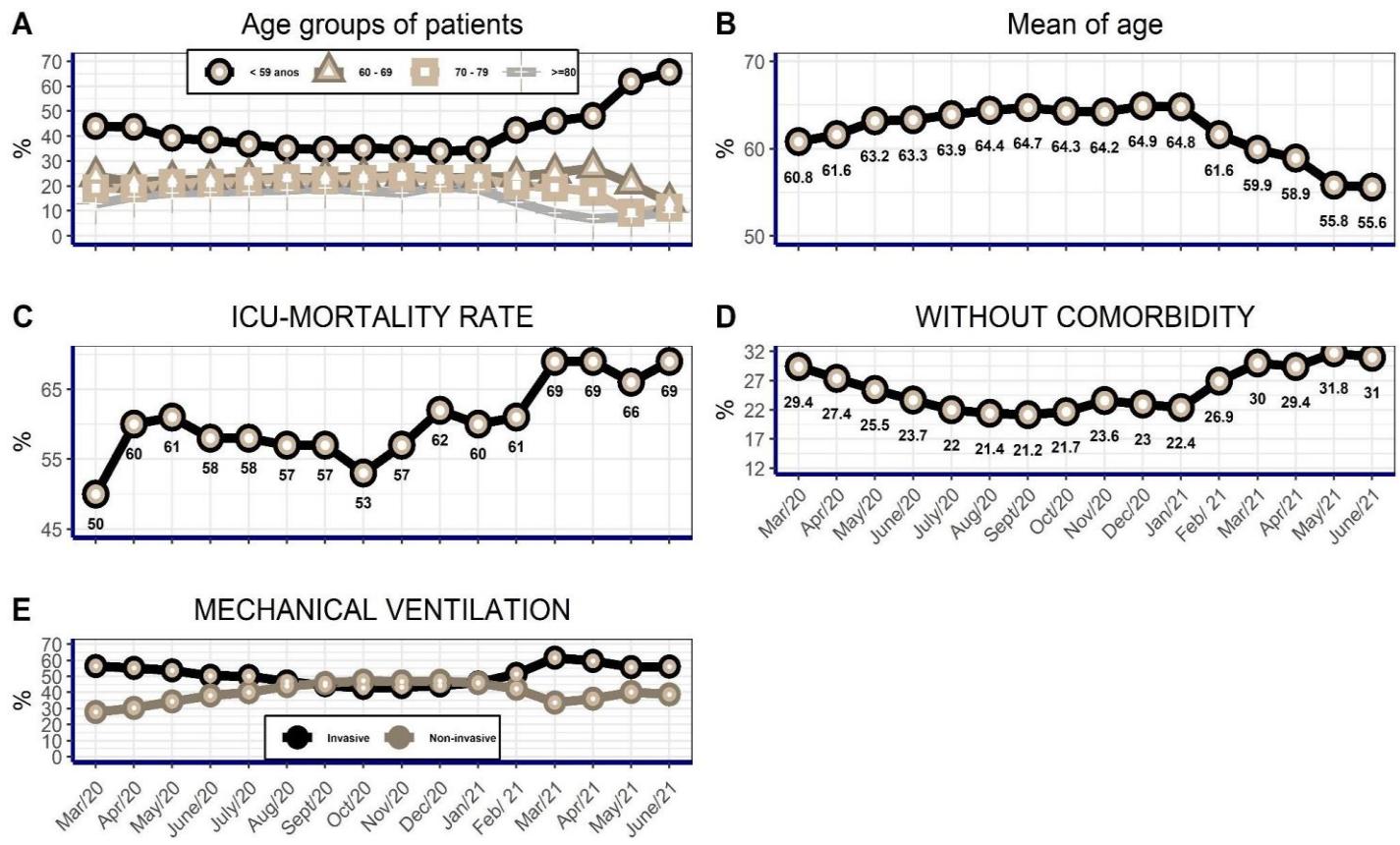
In conclusion, this study identified an important change of age group frequency of critically ill COVID-19 patients, decreasing the older population after initiation of the vaccination program against SARS-CoV-2 in Brazil. Although these findings suggest that distributed vaccines prevented new critical care admissions, especially in priority groups that were vaccinated, there were a concern regarding increased ICU mortality rates and/or need for IMV and this effected mainly younger patients because they had not vaccinated yet. Investing in vaccines against SARS-CoV-2 was quickest and most appropriate way to control this terrible COVID-19 pandemic which, unforgettable, it is not finished yet.

REFERENCE

1. WHO Healt Emergencies Programme. WHO COVID-19 dashboard. From: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
2. Ranzani, O. T., Bastos, L. S. L., Gelli, J. G. M., Marchesi, J. F., Baião, F., Hamacher, S., et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: A retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 9(3), 137-144. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9).
3. Haas, E. J., Angulo, F. J., McLaughlin, J. M., Anis, E., Singer, S. R., Khan, F., et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: An observational study using national surveillance data. *The Lancet*, 2021, 397(10287), 1819–1829. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8).
4. Bernal, J. L., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J., Tessier, E., et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on COVID-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: Test negative case-control study. *BMJ*, 2021, 373, n1088. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>.
5. Zeiser, F. A., Barcellos, N. T., Alegretti, A. P., Ikeda, M. L., Wernz, P., Borba, V. S. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *The Lancet Regional Health - Americas*, 2022, 6, 100117. Doi: [10.1016/j.lana.2021.100107](https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107).
6. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(8), 693–704. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
7. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline (10th ed.). World Health Organization, 2022, 1–128.
8. Braz Júnior, D. S., de Mello, M. J. G., Lyra, N. A. B., Viana, M. M. A., Borba, V. S., Thuler, L. C. S., et al. Letter from Brazil. *Respirology*, 2021, 26(1), 112-114. Doi: [10.1111/resp.14164](https://doi.org/10.1111/resp.14164).
9. Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(5), 403–416. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
10. Hodgson, S. H., Mansatta, K., Mallett, G., Harris, V., Emary, K. R. W., & Pollard, A. J. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21(2), e26–e35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8).

FIGURES

Figure 6. Temporal distribution of COVID-19 patients admitted to the ICU: (A) Frequency of patients by age groups; (B) Mean of age of COVID-19 patients. (C) ICU-mortality rate ; (D) Frequency of patients without comorbidity; (E) Frequency of patients under different kind of mechanical ventilation.



TABLES**Table 3.** Epidemiological characteristics of critically COVID-19 patients among pre-vaccination versus and pos-vaccination periods in Brazil.

Characteristics	Pre-vaccination n (%) 116,640 (100)	Pos-vaccination n (%) 124,153 (100)	p-value
Age (years) (n=116,640)		(n=124,153)	< 0.001**
Mean	63.7 ± 16	59.8 ± 15	
Median	65 (53-76)	61 (49-71)	
Age groups (years)(n=116,640)		(n=124,153)	
≤ 59	43,515 (37.3)	59,060 (47.6)	< 0.001*
60-69	26,908 (23.1)	30,196 (24.3)	< 0.001*
70-79	25,529 (21.9)	22,144 (17.8)	< 0.001*
≥80	20,688 (17.7)	12,753 (10.3)	< 0.001*
Sex (n=116,633)		(n=124,140)	< 0.001*
Male	68,255 (58.5)	70,331 (56.7)	
Female	48,378 (41.5)	53,809 (43.3)	
Comorbidity (n=116,640)		(n=124,153)	< 0.001*
Without comorbidity	27,383 (23.5)	35,774 (28.8)	
Hospitalization(days) (n=115,411)		(n=124,153)	
Mean of length of stay at Hospital	15.3 ± 14.9	14.6 ± 12.05	< 0.001**
Respiratory support (n=108,910)		(n=117,525)	
Invasive	53,363 (49)	66,716 (56.8)	< 0.001*
Non-invasive	43,825 (40.2)	44,725 (38.1)	< 0.001*
Without support	11,722 (10.8)	6,084 (5.2)	< 0.001*
Mortality (n=116,640)		(n=124,153)	
ICU-mortality rate	68,052 (58.3)	82,402 (66.4)	< 0.001*

Suuce: *Two samples proportion test. **Unpaired T-test. ICU =Intensive Care Unit.

5 CONCLUSÕES

Em conclusão, os resultados dos estudos realizados demonstraram que:

1. Pacientes adultos, doentes com COVID-19, tratados com VMI tiveram uma chance de morte 10 vezes maior em comparação com pacientes não ventilados mecanicamente. Além disso, diversos fatores de risco influenciaram a mortalidade em pacientes críticos com COVID-19, mesmo aqueles sob diferentes suportes respiratórios.
2. Após o início do programa de vacinação contra SARS-CoV-2 no Brasil foi identificada uma mudança importante na frequência da faixa etária de pacientes graves com COVID-19, sobretudo redução na população com idade 60+.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta tese, foram analisados os dados de pacientes adultos internados em UTI por complicações da COVID-19 no Brasil durante o ano de 2020 e 2021. Identificou-se que cerca de metade dos pacientes internados na UTI necessitaram de VMI. A mortalidade na UTI foi de 58,3%, enquanto os pacientes sob VMI apresentaram uma chance de morte maior que dez vezes.

Analizando os dados nacionais de pacientes com COVID-19 internados em UTI, em outros países que não o Brasil, um estudo de coorte prospectivo, realizado em 138 hospitais na França, Bélgica e Suíça, identificou uma taxa de mortalidade em UTI de 31%, sendo 80% dos pacientes com COVID-19; neste conjunto de dados necessitaram de VMI, enquanto 37% deste subgrupo necessitaram de VMI na admissão na UTI.⁸⁶

Um estudo na Lombardia, Itália, revelou que 87,3% dos pacientes com COVID- 19 necessitaram de VMI, enquanto a mortalidade associada na UTI foi de 48,7%.²⁰ Dados de 92 hospitais dos EUA revelaram que a mortalidade da COVID-19 na UTI é de 38,7%, enquanto 31,8% desses pacientes necessitaram de VMI.¹⁴

Nosso estudo mostrou que a mortalidade na UTI foi 58,3%, enquanto 49,0% dos pacientes com COVID-19 necessitaram de VMI e este grupo teve maior chance de óbito ao longo do ano de 2020 no Brasil. No Brasil, existem muitas disparidades regionais de recursos entre as regiões, o que poderia esclarecer as diferenças observadas na mortalidade. Poucos estados estabeleceram um método para cálculo de leitos de retaguarda, principalmente no que diz respeito à perspectiva de abertura de hospitais de campanha ou contratação de leitos adicionais de UTI.¹³⁹

Pacientes graves com COVID-19 submetidos à VMI têm sido o principal risco de morte, com taxas de mortalidade observadas entre 31% e 80%.^{2,19,86}

Ventilação protetora com baixos volumes correntes, entre 4 - 8 mL/kg de peso corporal previsto, e pressões de platô inferiores a 30 cmH2O com uma estratégia de PEEP mais alta (ou seja, PEEPs > 10 cm H2O) têm sido as recomendações mais fortes para ventilar a COVID-19 pacientes (ALHAZZANI et al., 2021; POSTON; PATEL; DAVIS, 2020). Parece não haver nenhuma diferença clara em termos de mecânica respiratória, troca gasosa e configurações de ventilação mecânica ao lidar com pacientes gravemente enfermos com COVID-19 ou pacientes com SDRA clássica.^{20,21}

Assim, pode-se inferir que as razões para a maior mortalidade em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica no Brasil podem estar relacionadas ao colapso regional e/ou disparidades dos sistemas de saúde,^{2,22} logística em relação a atrasos no transporte de casos

críticos internados em leitos de UTI,³ formação irregular de profissionais de saúde. Em contrapartida, outro estudo brasileiro avaliando apenas os dados de pacientes com COVID-19 submetidos a VMI em hospitais privados identificou mortalidades em 28 e 60 dias de 16,2% e 19,0%, respectivamente.²³

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e todas as sociedades médicas recomendaram que todos fossem vacinados quando estivessem disponíveis. Diferentes vacinas contra SARS-CoV-2 têm sido consideradas eficazes e seguras⁹ mesmo em pacientes idosos^{3,4}. Os objetivos mais importantes relacionados à eficiência da vacina são prevenir a infecção ou transmissão e reduzir a internação hospitalar ou em cuidados intensivos e/ou morte.¹⁰

Esta tese avaliou indiretamente mudanças de frequência de pacientes graves com COVID-19 em faixas etárias em dois períodos diferentes antes e depois do programa de vacinação, especificamente, naqueles idosos vacinados que tiveram redução na frequência de internações em UTI. Identificou-se mudanças consistentes no perfil das faixas etárias em pacientes críticos confirmados por COVID-19 após programa de vacinação contra COVID-19 no Brasil, observando que pacientes menores de 60 anos tornaram-se grupo mais frequente de internações em UTI com aumento da taxa de mortalidade e pacientes mais jovens apresentam maior probabilidade de óbito porque a taxa de mortalidade e a necessidade de ventilações mecânicas invasivas continuam aumentando durante todo o período avaliado, mesmo este grupo tendo maior frequência de pacientes sem comorbidade.

Concluindo, este estudo verificou-se uma importante mudança na frequência das faixas etárias em pacientes graves com COVID-19 que se tornaram mais jovens após o programa de vacinação contra SARS-CoV-2 no Brasil. Embora sugira que as vacinas distribuídas tenham evitado novas internações em cuidados intensivos, especialmente para os grupos prioritários vacinados, houve um preocupante aumento da taxa de mortalidade na UTI e/ou necessidade de VMI, o que poderia afetar a economia das famílias, das empresas e até mesmo do país.

Investir em vacinas contra o SARS-CoV-2 parece ser a forma mais rápida e adequada de garantir a recuperação da nossa economia nacional o mais rapidamente possível.

7 SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES

7.1 Recomendações para a Prática Clínica

No âmbito assistencial ressalta-se a importância do manejo correto aos pacientes diagnosticados com a COVID-19, especialmente os que evoluem para necessidade de terapia intensiva, além de atenção aos pacientes que possuem fatores de risco para uma chance de morte nas unidades de terapia intensiva.

Salienta-se que as medidas preventivas, como uso de máscara, distanciamento social e higienização rigorosa das mãos, bem como, a vacinação dos grupos prioritários e no geral, devem ser estimuladas.

7.2 Recomendações para a Pesquisa

O presente estudo trouxe resultados relevantes sobre a temática abordada, principalmente na investigação epidemiológica e clínica dos pacientes que evoluíram para necessidade de terapia intensiva.

Considerando o número de internamentos em UTI causados pela COVID-19 e o elevado comprometimento dos pacientes, conhecer e aprimorar o manejo assistencial garante um cuidado seguro e eficaz. O estudo mostra-se relevante para a prática clínica e pode incentivar a elaboração de novas pesquisas relacionadas ao tema, a fim de contribuir para uma assistência baseada em evidências, principalmente em pacientes na UTI.

REFERÊNCIAS

1. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*, 2020, 324(8), 782-793. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
2. Walker, P. G. T., Whittaker, C., Watson, O. J., Baguelin, M., Winskill, P., Hamlet, A., et al. (2020). The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries. *Science*, 369(6502), 413-422. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc0035>.
3. Noronha, K. V. M. S., Guedes, G. R., Turra, C. M., Andrade, M. V., Botega, L., Nogueira, D., et al. The COVID-19 pandemic in Brazil: Analysis of supply and demand of hospital and ICU beds and mechanical ventilators under different scenarios. *Cadernos de Saúde Pública*, 2020, 36(6). Doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00115320>.
4. Alves, L. Brazilian ICUs short of drugs and beds amid COVID-19 surge. *The Lancet*, 2021, 397(10283), 1431-1432. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00836-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00836-9)
5. WHO Healt Emergencies Programme. WHO COVID-19 dashboard. From: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
6. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2020, 81(2), e16–e25. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.
7. Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Lavena Marzio, M. A., Agnoletti, C., Bengolea, A., et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE*, 2020, 15(11), e0241955. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>.
8. Magesh, S., John, D., Li, W. T., Li, Y., Mattingly-App, A., Jain, S., et al. (2021). Disparities in COVID-19 outcomes by race, ethnicity, and socioeconomic status: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(11), e2134147. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34147>.
9. Weled, B. J., Adzhigirey, L. A., Hodgman, T. M., Brilli, R. J., Spevetz, A., Kline, A. M., et al. Critical care delivery: The importance of process of care and ICU structure to improved outcomes: An update from the American College of Critical Care Medicine Task Force on Models of Critical Care. *Critical Care Medicine*, v, 43(7), 1520-1525. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000978>.
10. Sakr, Y., Moreira, C. L., Rhodes, A., Ferguson, N. D., Kleinpell, R., Pickkers, P., et al. The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: Results from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care study. *Critical Care Medicine*, 2015, 43(3), 519-526. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000754>.
11. Soares, M., Bozza, F. A., Angus, D. C., Japiassú, A. M., Viana, W. N., Costa, R., et al. Organizational characteristics, outcomes, and resource use in 78 Brazilian intensive care units: The ORCHESTRA study. *Intensive Care Medicine*, 2015, 41(12), 2149-2160. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4076-7>.

12. Qian, Z., Alaa, A. M., van der Schaar, M., & Ercole, A. Between-centre differences for COVID-19 ICU mortality from early data in England. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(9), 1779-1780. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06150-y>.
13. Danesh, V., & Arroliga, A. Hospital characteristics and COVID-19: Hidden figures in COVID-19 risk models. *Heart & Lung*, 2020, 49(6), 873-874. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.09.003>.
14. Marcolino, M. S., Ziegelmann, P. K., Souza-Silva, M. V. R., do Nascimento, I. J. B., Oliveira, L. M., Monteiro, L. S., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 Registry. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, 107, 300-310. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.019>.
15. Rimmelé, T., Pascal, L., Polazzi, S., & Duclos, A. Organizational aspects of care associated with mortality in critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Medicine*, 2021, 47(1), 119-121. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06249-2>.
16. Taccone, F. S., Van Goethem, N., De Pauw, R., Wittebole, X., Blot, K., Van Oyen, H., et al. The role of organizational characteristics on the outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU in Belgium. *The Lancet Regional Health – Europe*, 2021, 2. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2020.100019>.
17. Churpek, M. M., Gupta, S., Spicer, A. B., Parker, W. F., Fahrenbach, J., Brenner, S. K., et al. Hospital-level variation in death for critically ill patients with COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4547OC>.
18. World Health Organization. COVID-19 Strategic Preparedness and Response Plan. Geneva, Switzerland, p. 28. 2020a. From: <https://www.who.int/publications/i/item/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus>.
19. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2020e. From: <https://COVID19.who.int/>.
20. Mwananyanda, L., et al. COVID-19 deaths in Africa: Prospective systematic postmortem surveillance study. *BMJ*, 2021, 372, n334. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n334>.
21. World Health Organization. COVID-19 Strategic Preparedness and Response Plan. Geneva, Switzerland, p. 28. 2020. From: <https://www.who.int/publications/i/item/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus>.
22. Oran, D. P., & Topol, E. J. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 2021, 174(5), 655-662. Doi: <https://doi.org/10.7326/M20-6976>.
23. Wu, Z., & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020, 323(13), 1239-1242. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
24. World Health Organization. Estimating mortality from COVID-19. 2020. From: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1>.

25. Perez-Saez, J., et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21(4), 0-0. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)305843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)305843-4).
26. Stringhini, S., et al. Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: A multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *The Lancet*, 2017, 389(10075), 1229-1237. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32380-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32380-7).
27. Levin, A. T., et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: Systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European Journal of Epidemiology*, 2020, 35(12), 1123-1138. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>.
28. Kalyanasundaram, S., Krishnamurthy, K., & Sridhar, A., et al. Pandemic novel corona virus and neonatal care: Too early to speculate on impact! *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2020, 1-7. Doi: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00440-8>.
29. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(12), 1177–1179. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
30. Habas, K., Nganwuchu, C., Shahzad, F., et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2020, 4, 1-11. Doi: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1797487>.
31. Yi, Y., Lagniton, P. N. P., Ye, S., et al. What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, 16(10), 1753–1766. Doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.45134>.
32. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Pöhlmann, S., et al. The SARS-CoV-2 spike protein is essential for infection of human lung cells. *Molecular Cell*, 2020, 78(6), 779–784.e5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>.
33. Lin, L., Lu, L., Cao, W., et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: A review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1), 727–732. Doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
34. Astuti, I., & Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2020, 14(4), 407–412. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>.
35. Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 2020, 27(2), taaa021. Doi: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>.
36. Liu, Y., Yan, L. M., Wan, L., et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(6), 656–657. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
37. Wu, Y., Huang, X., Sun, J., et al. Immune injury in COVID-19 patients. *mSphere*, 2020, 5(4), e00491-20. Doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00491-20>.

38. Coccia, E. M., & Battistini, A. Early IFN type I response: Learning from microbial evasion strategies. *Seminars in Immunology*, 2019, 27(2), 85–101. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.03.004>.
39. Hu, G., & Christman, J. W. Alveolar macrophages in lung inflammation and resolution. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10, 2275. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02275>.
- Fahey, E., & Doyle, S. L. Regulation of IL-1 family cytokines in vascular permeability and angiogenesis. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10, 1426. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01426>.
40. Moore, B. B., & Kunkel, S. L. Calling in the cavalry: The discovery of interleukin-8/CXCL8 and the birth of the chemokine field. *The Journal of Immunology*, 2019, 202(1), 3–4. Doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901147>.
41. Felsenstein, S., Herbert, J. A., McNamara, P. S., et al. Immunology and treatment options. *Clinical Immunology*, 2020, 215, 108427. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.
42. Gonzales, J. N., Lucas, R., & Verin, A. D. Acute respiratory distress syndrome: Mechanisms and therapeutic approaches in perspective. *Austin Journal of Vascular Medicine*, 2015, 2(1), 1009.
43. Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*, 2018, 11(5), 627–635. Doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>.
44. Robb, C. T., Goepp, M., Rossi, A. G., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *British Journal of Pharmacology*, 2020, 177(21), 4899–4920. Doi: <https://doi.org/10.1111/bph.15188>.
45. Brinkman, J. E., & Sharma, S. Respiratory drive. *StatPearls*, 2020. Treasure Island, Florida, USA: StatPearls Publishing LLC. Available from: Doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482282/>.
46. Marshall, J. M. Chemoreceptors and cardiovascular control in systemic acute and chronic hypoxia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1998, 31(7), 863–888. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1998000700002>.
47. Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island, Florida, USA: *StatPearls*, 2020. Publishing LLC. From: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/..](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/)
48. Jafarzadeh, A., Nemati, M., Saha, B., et al. Potentials of protective interferon type I and III in COVID-19 patients: Lessons from differential properties of type I and III interferons. *Viral Immunology*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1089/vim.2020.0076>.
49. Effenberger, M., Grander, C., Grabherr, F., et al Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19. *Digestive and Liver Disease*, 2020, 53(2), 158–165. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.07.003>.
50. Fan, W., et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *SSRN*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.356211>. From: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3566211.

51. Foundation for Innovative New Diagnostics - FIND. SARS-COV-2 Molecular Diagnostics. Geneva. 2019. From: <https://www.finddx.org/COVID-19/pipeline/>.
52. He, X., et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 2020, 26(5), 672-675. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
53. Humanity tested. *Nature Biomedical Engineering*, 2020, 4(4), 355-356. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-0553-6>.
54. Sethuraman, N., Jeremiah, S. S., & Ryo, A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020, 323(22), 2249-2251. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
55. Wang, W., et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020, 323(18), 1843-1844. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
56. Wölfel, R., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020, 581(7809), 465-469. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
57. Wyllie, A. L., et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *MedRxiv*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835>. From: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067835v1>. Accessed: 25 apr. 2022.
58. Yan, C., et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020, 26(6), 773-779. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.001>. 25 apr. 2022.
59. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. 2020. From: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
60. Tang, Y. W., et al. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. *Journal of Clinical Microbiology*, 2020, 58(6), e00512-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>. From: <https://jcm.asm.org/content/58/6/e00512-20>.
61. Kucirka, L. M., et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Annals of Internal Medicine*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.7326/M20-1495>. From: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1495>.
62. Zhang, J., et al. Navigating the pandemic response life cycle: Molecular diagnostics and immunoassays in the context of COVID-19 management. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1109/RBME.2020.2991444>. From: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9082158>.
63. Yu, L., et al. Rapid colorimetric detection of COVID-19 coronavirus using a reverse transcriptional loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) diagnostic platform: iLACO. *MedRxiv*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025874>. From: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.20.20025874v1>.
64. Nascimento, C. B. C., Marchiori, M. F., Campo, V. L., & Zini, M. M. C. SARS-CoV-2 e COVID-19: Aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas. *Rise*, 2020, 1(2), 122-158. From: <https://dialogus.baraodemaua.br/index.php/cse/article/view/131>.

65. Taques, L., et al. Alterações do sistema estomatognático frente à COVID-19 - uma revisão integrativa / Changes in the stomatognathic system in face of COVID-19 - An integrative review. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020, 3(6), 18600-18615. From: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/21587>.
66. World Health Organization. Gestão clínica do COVID-19. Organização Mundial da Saúde: Genebra, p. 18. 2020.
67. Wu, R., et al. Uma atualização sobre as drogas terapêuticas atuais que tratam o COVID-19. *Current Pharmacology Reports*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>. From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184426/>.
68. Stein, C., et al. Associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina para COVID-19: Revisão sistemática rápida. 2020. From: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/associacao-hidroxicloroquina-cloroquina-e-azitromicina-para-COVID-19-revisao-sistematica-rapida/>.
69. Simão, M. C. S. A., et al. Cloroquina e hidroxicloroquina: O risco de prolongamento do intervalo QT no uso da dose recomendada para o tratamento da COVID-19. *REAS*, 2020, 12(10). From: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/4694>.
70. Loja, H. L. A evolução da abordagem farmacológica no tratamento contra a COVID-19. [Tese]. Portugal; 2022.
71. Pepe, V. L. E., Novaes, H. M. D., Osorio-de-Castro, C. G. S. COVID-19 e os desafios para a regulação de medicamentos em tempos de pandemia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2021, 26(10), 4693–4702. Doi: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212610.11472021>.
72. World Health Organization. O impulso para uma vacina COVID-19. 2021. From: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/COVID-19-vaccines>.
73. FDA. Vacina Pfizer-BioNTech COVID-19. 2021. From: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-COVID-19/pfizer-biontech-COVID-19-vaccine>.
74. Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., et al. Cytokine storm in COVID-19: Pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical Rheumatology*, 2020, 39(7), 2085–2094. Doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306121/>.
75. Bimonte, S., Crispo, A., Amore, A., et al. Potential antiviral drugs for treatment of SARS-CoV-2: Preclinical findings and ongoing clinical research. *In Vivo*, 2020, 34(Supplement 3), 1597–1602. From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184426/>.
76. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Preliminary report. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383(10), 992-993. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440/>.
77. Wang, Y., Zhang, D., Du, G., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2020, 395(10236), 1569–1578. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423584/>.

78. Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(24), 2327–2336. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275812/>.
79. Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., et al. Effect of Remdesivir versus standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2020, 324(11), 1048–1057. From: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770257>.
80. World Health Organization. Solidarity Trial Consortium, Pan, H., Peto, R., Am, H. R., et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim results of the WHO Solidarity Trial. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 384(6), 497-511. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264556/>.
81. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(19), 1787–1799. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187464/>.
82. University of Oxford. Avaliação randomizada da terapia COVID-19 (Recuperação). Declaração dos investigadores principais do ensaio de avaliação aleatória da terapia com COVID-19 (Recuperação) sobre lopinavir-ritonavir. Retrieved March 19, 2021. From https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf.
83. Wang, X., Cao, R., Zhang, H., et al. The anti-influenza virus drug, arbidol, is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discovery*, 2020, 6(1), 28. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377370/>.
84. Angus, D. C., Derde, L., Al-Beidh, F., et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020, 324(13), 1317–1329. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876697/>.
85. Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P. E., et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(12). From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31840265/>.
86. Recovery Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary report. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 384(8), 693-704. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>.
87. Kolilekas, L., Loverdos, K., Giannakaki, S., et al. Can steroids reverse the severe COVID-19 induced 'cytokine storm'? *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(11), 2866–2869. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539107/>.
88. Yuan, M., Xu, X., Xia, D., et al. Effects of corticosteroid treatment for non-severe COVID-19 pneumonia: A propensity score-based analysis. *Shock*, 2020, 54(5), 638–643. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889982/>.
89. Yang, Z., Liu, J., Zhou, Y., et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2020, 81(1), e13-e20. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497747/>.

90. European Commission. European Commission authorizes the first treatment for COVID-19. 2021. From: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/mex_20_1266.
91. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. 2021. From: <https://clinicaltrials.gov/>.
92. Horby, P., Mafham, M., Linsell, L., et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.
93. Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383(21), 2041-2052. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>.
94. Furtado, R. H. M., Berwanger, O., Fonseca, H. A., et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): A randomised clinical trial. *The Lancet*, 2020, 396(10256), 959–967. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6).
95. Borba, M. G. S., Val, F. F. A., Sampaio, V. S., et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 2020, 3(4), e208857. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>.
96. Mair-Jenkins, J., Saavedra-Campos, M., Baillie, J. K., et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2015, 211(1), 80–90. Doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>.
97. Wang, Z., Yang, B., Li, Q., et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 71(15), 769–777. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>.
98. Xu, X., Han, M., Li, T., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(20), 10970–10975. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
99. Zhou, Q., Chen, V., Shannon, C. P., et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11, 1061. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.
100. World Health Organization. (2020). Corticosteroids for COVID-19. Living guidance 2. Retrieved March 19, 2021, from <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
101. Monk, P. D., Marsden, R. J., Tear, V. J., et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 9(2), 30511–7. Doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7).
102. Lu, X., Chen, T., Wang, Y., et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Critical Care*, 2020, 24(1), 241. Doi: [10.1186/s13054-020-02964-w](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02964-w).

103. Llitjos, J. F., Leclerc, M., Chochois, C., et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18(7), 1743–1746. Doi: 10.1111/jth.14869.
104. Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(6), 1089–1098.
105. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Van Der Meer, N. J. M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 2020, 191, 145–147. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
106. Wei, X. B., Wang, Z. H., Liao, X. L., et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: An updated meta-analysis. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 868, 172889. Doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172889.
107. Meltzer, D. O., Best, T. J., Zhang, H., et al. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Network Open*, 2020, 3(9). Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
108. World Health Organization. Lo que sabemos sobre el desarrollo de la vacuna contra la COVID-19. 2021. From: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/risk-comms-updates/update37-vaccine-development.pdf?sfvrsn=2581e994_6.
109. World Health Organization. An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19. 2021. From: <https://www.who.int/publications-detail/an-international-randomised-trial-of-candidate-vaccines-against-COVID-19>.
110. Wilder-Smith, A., & Freedman, D. O. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Journal of Travel Medicine*, 2020, 27(2). Doi: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa020>.
111. Cirrincione, L., Plescia, F., Ledda, C., et al. COVID-19 Pandemic: Prevention and Protection Measures to Be Adopted at the Workplace. *Sustainability*, 2020, 12(9), 3603. Doi: <https://doi.org/10.3390/su12093603>.
112. Zhang, R., Li, Y., Zhang, A. L., et al. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117(26), 14857–14863. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2009637117>.
113. World Health Organization (WHO). Mask use in the context of COVID-19. 2021. From: [https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak).
114. Booth, C. M., Clayton, M., Crook, B., et al. Efficacy of surgical masks against influenza bioaerosols. *Journal of Hospital Infection*, 2013, 84(1), 22–26. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.02.007>.
- Bavli, I., Sutton, B., & Galea, S. Public health interventions for COVID-19 should not ignore harm. *BMJ*, 2020, 371. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4074>.**

115. Iwasaki, A., & Grubaugh, N. D. Why does Japan have so few cases of COVID-19? *EMBO Molecular Medicine*, 2020, 12(5). Doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.202012481>.
- Costantino, V., Heslop, D. J., & MacIntyre, C. R. The effectiveness of full and partial travel bans against COVID-19 spread in Australia for travellers from China during and after the epidemic peak in China. *Journal of Travel Medicine*, 2020, 27(5). Doi: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa081>.
116. Wilder-Smith, A., Chiew, C. J., & Lee, V. J. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(5), e107. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30129-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30129-8).
117. Wei, W. E., Li, Z., Chiew, C. J., et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2020, 69(14), 411–415. Doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e1>.
118. Boccia, S., Ricciardi, W., & Ioannidis, J. P. A. What other countries can learn from Italy during the COVID-19 pandemic. *JAMA Internal Medicine*, 2020, 180(7), 927. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1447>.
119. World Health Organization. Tobacco use and COVID-19. 2020. From: <https://www.who.int/news-room/detail/11-05-2020-who-statement-smoking-use-and-COVID-19>.
120. Gattinoni, L., Coppola, S., Cressoni, M., et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020, 201, 1299–1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>.
121. Docherty, A., Harrison, E., Green, C., et al. Features of 20,133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*, 2020, 369. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
122. Richardson, S., Hirsch, J., Narasimhan, M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2020, 323, 2052–2059. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
123. Sinha, P., Calfee, C., Cherian, S., et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: A prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30366-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30366-0).
124. Ziehr, D., Alladina, J., Petri, C. R., et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: A cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020, 201, 1560–1564. Doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1163OC>.
125. Spiezio, L., Boscolo, A., Poletto, F., et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to Intensive Care Unit for acute respiratory failure. *Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 120(6), 998–1000. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
126. Mauri, T., Spinelli, E., Scotti, E., et al. Potential for lung recruitment and ventilation-perfusion mismatch in patients with the acute respiratory distress syndrome from coronavirus disease 2019. *Critical Care Medicine*, 2020, 48(8), 1129–1134. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004386>.

127. Cruz, C. M. B., et al. Vacinas contra a COVID-19: Um panorama dos imunizantes desenvolvidos no cenário mundial. *Revista FSA*, 2021, 18(6). Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/4568>.
128. Domingues, C. M. A. S. Desafios para a realização da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2021, 37(1). Doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00226620>.
129. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). COVID-19: Anvisa autoriza uso emergencial da vacina da Fiocruz. 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/COVID-19-anvisa-autoriza-uso-emergencial-da-vacina-da-fiocruz>.
130. Brasil. Ministério da Saúde. Vacinômetro COVID-19. 2022. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/pt/COVID19/vacin>.
131. Castro-Nunes, P. C., & Ribeiro, G. R. Equidade e vulnerabilidade em saúde no acesso às vacinas contra a COVID-19. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2022, 46. Doi: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.46>.
132. Brasil. Ministério da Saúde. Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a COVID-19 (6^a ed.). Brasília. 2021. Disponível em: <https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/04/Microsoft-Word-Plano-Vacinacao-Convid-ed6-20210426-v2-CGPNI-Francielo-Fontanaajustado.docx>.
133. Oliveira, M. Brazil civil registry data. Github, 2021. Disponível em: <https://github.com/capyvara>.
134. Lima, E. E. C., Gonzaga, M. R., Freire, F. H. M. A., Queiroz, B. L. *Fontes alternativas de informação de óbitos no Brasil: contexto de pandemia COVID-19*, 2021. Ottawa: Centre of Excellence for Civil Registration and Vital Statistics Systems. Doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3779273>.
135. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – COVID-19. 2022. Brasília: Ministério da Saúde.
136. Marinho, M. F. Semelhanças e diferenças na interpretação dos dados sobre SG, SRAG e COVID-19: SIM, SIVEP-Gripe e Cartórios de Registro Civil. In: Santos, A. O., & Lopes, L. T. (Orgs.). *Coleção COVID-19* (Vol. 2: Planejamento e gestão, pp. 112–125). Brasília: Conselho Nacional de Secretários de Saúde, 2021.

APÊNDICES

APÊNDICE A – MANUSCRITO 1 – RISK OF DEATH IN CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS SUBMITTED TO DIFFERENT RESPIRATORY SUPPORTS THROUGHOUT THE YEAR 2020 IN BRAZIL

 Check for update

Received: 15 August 2021 | Accepted: 22 September 2021

DOI: 10.1111/resp.14164

LETTER FROM ASIA-PACIFIC AND BEYOND

Official Journal of the Asian Pacific Society of Respirology®
Respirology  WILEY

Letter from Brazil

Brazil reported its first case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on 25 February 2020 and has been one of the most severely affected countries in terms of number of cases and deaths. Up to 31 December 2020, Brazil reported more than 7.6 million confirmed cases and almost 195,000 deaths (2.5%).¹ Estimates suggest that 15%–20% of COVID-19 cases will require hospitalization, while 3%–5% will require admission to an intensive care unit (ICU).

Respiratory support, including invasive mechanical ventilation (IMV) and non-IMV (NIMV), has been used often to support COVID-19 patients admitted to an ICU with severe acute respiratory syndrome. Different levels of health infrastructure influence different COVID-19 mortality rates and/or risk factors. Also, lower rates of accessibility to ICU care have been correlated with higher COVID-19 lethality rates. Critically ill COVID-19 patients treated with IMV are at risk of death.

Brazil has registered COVID-19 patients' data from the Influenza Epidemiological Surveillance Information system, which is available online at <https://covid.saude.gov.br>. This register is highly representative of the Brazilian population with COVID-19 and its evaluation could be especially important to improve knowledge about patients admitted to the ICU. Retrospective analysis of national secondary data was used in the current analysis to evaluate the risk factors of mortality among COVID-19 patients admitted to the ICU, confirmed by real-time PCR testing and managed with various methods of respiratory support, between 1 March and 31 December 2020. Differences were considered significant when the *p*-value was <0.05. A logistic regression analysis was used to explore the association between comorbidities, with an emphasis on risk of death.

Out of a total of 322,817 adult COVID-19 patients hospitalized in Brazil throughout 2020, this study evaluated 116,640 (36.1%) patients who were admitted to the ICU, of whom 68,052 (58.3%) died. Most of the patients were male (58.5%), with a mean age of 63 ± 16 years. Forty-nine percent of patients needed IMV; the in-ICU mortality was 58.3%.

When analysing the adjusted risk of mortality for all patients admitted to the ICU, those treated with IMV had the highest risk of death (adjusted OR [aOR] = 10.24; 95% CI 9.76–10.75; *p* < 0.001). Trends towards a reduction in both IMV use as well as trends towards increased NIMV use were observed throughout 2020 (*p* < 0.001) (Figure 1A).

In patients not treated with IMV, patients older than 70 years also had the highest risk of death (aOR = 6.46; 95% CI 5.97–6.99; *p* < 0.001), followed by patients aged between 60 and 69 years (aOR = 3.49; 95% CI 3.34–3.65; *p* < 0.001) and those with cancer (aOR = 2.26; 95% CI 1.94–2.63; *p* < 0.001) (Figure 1B).

In this Brazilian analysis of patients who needed IMV or NIMV, age was the strongest risk factor associated with ventilation and death, even after adjusting for co-morbid conditions. Here, patients older than 60 years were at greater risk of death. The current study also showed a temporal trend towards more frequent use of NIMV, although this was also associated with an increased mortality rate. There is limited evidence favouring the use of regular, non-invasive respiratory support in critically ill COVID-19 patients.² NIMV was unsuccessful in preventing intubation in more than 33% of patients with mild ARDS, as well as 50% of patients with moderate and severe ARDS.³ In severe cases of ARDS, almost

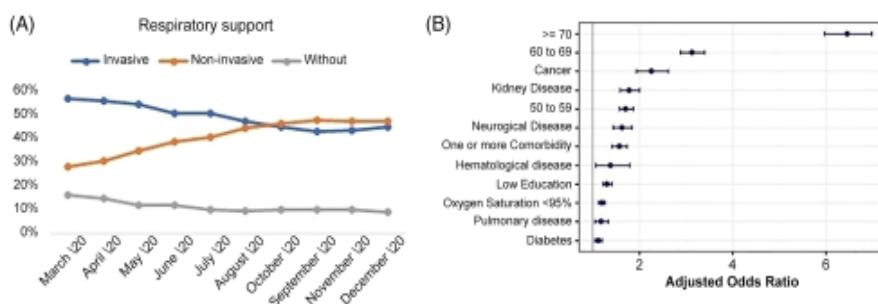


FIGURE 1 (A) Temporal distribution of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) admitted to intensive care units, with or without respiratory support, either as invasive mechanical ventilation or non-invasive ventilation in Brazil ($N = 116,640$ patients). (B) Adjusted risk of mortality of patients with non-invasive ventilation ($N = 43,825$ patients)

90% of patients require IMV. Meanwhile, in COVID-19 patients, NIMV was unsuccessful in 47.7% of patients, and it has also been associated with increased mortality.⁴

In Brazil, many disparities in resources exist among regions, which may explain observed differences in mortality. Regional heterogeneity influences national health in terms of financial and social conditions, as well as quality of care. Higher rates of mortality occurred in patients relocated to other cities for upgraded hospital care. States and municipalities, based on household characteristics and the human development index, that had lower socioeconomic vulnerability indices also had improved capacities to expend hospital beds, higher adherence to isolation by their populations and lower mortality rates.⁵ All these facts, when taken together, may help explain how well a particular region, state or city performs in facing the COVID-19 pandemic.

There seems to be no clear difference in terms of respiratory mechanics, gas exchange and mechanical ventilation settings when dealing with critically ill COVID-19 patients or classical ARDS patients. Thus, we propose that the reasons for the higher mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Brazil may be related to regional collapse and/or disparities of healthcare systems, transportation delays of critical cases being admitted to ICU beds, inconsistent training of healthcare professionals and, possibly, lower adherence to best practice or guidance for clinical diagnosis and/or treatment, as well as social inequality.⁶

In conclusion, this Brazilian study showed that critically ill COVID-19 adult patients treated with IMV had more than a 10-fold increased risk of death compared to non-mechanically ventilated patients. Furthermore, multiple risk factors influenced mortality in critically ill COVID-19 patients throughout 2020, even in patients under different respiratory supports. Vaccines are advised immediately for all patients, while the use of a mask, social distancing and rigorous hand hygiene, among other preventive measures, must be seriously maintained during the current COVID-19 pandemic.

KEYWORDS

COVID-19, critical care medicine, ventilation

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the team from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe) for making the utilized database available online and in the public domain; this study would not have been possible without this organization and the data collected from them. We also want to congratulate all health professionals who have worked relentlessly for the recovery of all patients investigated or treated for COVID-19. Finally, we wish to express all our respect and grief for all Brazilian families who have lost dear relatives throughout the pandemic period.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

ETHICAL APPROVAL

Ethical committee approval was not required as only secondary data available on the internet was used in this study.

Donato da Silva Braz Júnior DPT^{1,2}
 Maria Júlia Gonçalves de Mello MD, PhD³
 Nathália Alves de Barros e Lyra BS^{4,5}
 Mirela Muniz Arantes Viana BS^{4,5}
 Vinícius Santos Borba BS^{4,5}
 Luiz Claudio Santos Thuler MD, PhD⁶
 Guilherme Jorge Costa MD, PhD^{2,7}

¹Department of Physical Therapy, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, Brazil

²Department of Intensive Care, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, Brazil

³Department of Clinical Research, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Brazil

⁴Scientific Initiation Program, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Brazil

⁵Faculdade Pernambucana de Saúde, Undergraduate Medical Students, Recife, Brazil

⁶Clinical Epidemiology Program, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

⁷Department of Education and Research, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, Brazil

ORCID

Donato da Silva Braz Júnior <https://orcid.org/0000-0002-4964-710X>

Maria Júlia Gonçalves de Mello <https://orcid.org/0000-0003-4645-8343>

Nathália Alves de Barros e Lyra <https://orcid.org/0000-0002-0593-3198>

Mirela Muniz Arantes Viana <https://orcid.org/0000-0002-4759-3929>

Vinícius Santos Borba <https://orcid.org/0000-0002-0979-8536>

Luiz Claudio Santos Thuler <https://orcid.org/0000-0003-2550-6537>

Guilherme Jorge Costa <https://orcid.org/0000-0002-3699-0590>

REFERENCES

1. World Health Organization. 2020. Available from: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
2. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Moller 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:e219–34.
3. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(1):67–77.

4. Radovanovic D, Coppola S, Franceschi E, Gervasoni F, Duscio E. Mortality and clinical outcomes in patients with COVID-19 pneumonia treated with non-invasive respiratory support : a rapid review. *J Crit Care.* 2021;65:1–8.
5. Rocha R, Atun R, Massuda A, Rache B, Spinola P, Nunes L, et al. Summary. Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to COVID-19 in Brazil: a comprehensive analysis. *Lancet Glob Health.* 2021;9(6): e782–e792.
6. Ranzani OT, Bastos ISL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med.* 2021;26(0)(20):1–12.

How to cite this article: Braz Júnior DS, de Mello MJG, Lyra NAB, Viana MMA, Borba VS, Thuler LCS, et al. Letter from Brazil. *Respirology.* 2021;26:1085–7. <https://doi.org/10.1111/resp.14164>

APÊNDICE B – MANUSCRITO 2 –TAXAS DE MORTALIDADE E MUDANÇAS EPIDEMIOLÓGICAS EM PACIENTES GRAVES COM A DOENÇA DO CORONAVÍRUS 2019 APÓS UM PROGRAMA DE VACINAÇÃO NO BRASIL

J Bras Pneumol. 2022;48(5):e20220268
<https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20220268>

CARTA AO EDITOR



Taxas de mortalidade e mudanças epidemiológicas em pacientes graves com a Doença do Coronavírus 2019 após um programa de vacinação no Brasil

Donato da Silva Braz Junior¹, Guilherme Jorge Costa²,
 Nathália Alves de Barros e Lyra³, Mirela Muniz Arantes Viana³,
 Vinícius Santos Borba¹, Luiz Cláudio Santos Thuler^{4,5},
 Eduardo Jorge da Fonseca Lima⁶, Maria Júlia Gonçalves de Mello⁶

AO EDITOR,

A Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) surgiu como um grave problema de saúde pública em todo o mundo.^[1] Até o momento, mais de 31 milhões de casos e quase 669.000 mortes por COVID-19 foram confirmados no Brasil. Os maiores custos e taxas de mortalidade foram atribuídos a pacientes idosos gravemente doentes com comorbidades submetidos a ventilação mecânica invasiva (VMI).^[2] Diversos tratamentos e medidas preventivas foram usadas, como o uso de máscaras faciais, o distanciamento social, a higiene rigorosa das mãos, medicamentos, e vacinas contra a síndrome respiratória aguda grave por Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), mas qual delas foi a melhor em reduzir o número de casos e as taxas de mortalidade?

Após a implementação dos programas de vacinação em dezembro em Israel^[3] e Inglaterra,^[4] houve uma redução significativa no número de casos sintomáticos e assintomáticos, internações, doença grave e óbitos por COVID-19. No Brasil, o programa de vacinação contra o SARS-CoV-2 foi iniciado em 17 de janeiro de 2021, priorizando profissionais de saúde e a população idosa com comorbidades. Até 26 de junho de 2021, 11,92% da população brasileira estava completamente vacinada e 33,21% receberam apenas uma dose; esse período foi o pior em termos de número de casos e letalidade em 2021, principalmente nas faixas etárias mais jovens.^[5] Desta forma, na presente carta, objetivamos comparar as mudanças nas taxas de mortalidade e na epidemiologia da COVID-19 em pacientes graves antes e depois dos primeiros 6 meses após o programa de vacinação contra SARS-CoV-2 no Brasil.

Este estudo retrospectivo analisou os dados de pacientes adultos com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) no Brasil. Os pacientes foram incluídos quando a infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada por teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). A aprovação do comitê de ética não foi necessária, pois os dados foram obtidos de um registro nacional do Sistema de Informação da Vigilância

Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), disponível online pelo site <https://covid.saude.gov.br>.

Os pacientes graves com COVID-19 foram divididos em dois grupos de acordo com a data de internação. Aquelas internados entre 1 de março e 31 de dezembro de 2020 foram incluídos no grupo do período pré-vacinação, enquanto os internados entre 1 de janeiro e 26 de junho de 2021 foram incluídos no grupo do período pós-vacinação. As variáveis avaliadas mensalmente foram a média de idade, a frequência de pacientes sem comorbidades e a taxa de mortalidade.

Os dados foram analisados por meio do software SPSS, versão 27.0. Foi realizada uma análise descritiva da população do estudo usando medidas de média e desvio padrão como variáveis contínuas e distribuição de frequência absoluta e relativa como variáveis categóricas. O teste t foi utilizado para comparar variáveis contínuas, enquanto o teste qui-quadrado foi realizado para comparar variáveis categóricas. As diferenças foram consideradas significantes quando o valor de *p* era < 0,05.

Este estudo avaliou um total de 116.640 pacientes internados na UTI no período pré-vacinal e 124.153 pacientes internados no período pós-vacinal, dos quais 68.052 (58,3%) e 82.402 (66,4%) foram a óbito, respectivamente. Após o programa de vacinação contra SARS-CoV-2, os pacientes graves com COVID-19 foram comparados com os do período pré-vacinação. A frequência de infecção entre os pacientes < 60 anos aumentou e a média de idade dos pacientes diminuiu, principalmente após o período vacinal quando comparado ao grupo do período pré-vacinal (Figuras 1A e 1B). No entanto, houve tendências temporais de aumento da taxa de mortalidade na UTI, da frequência de pacientes sem comorbidades e da necessidade de VMI (Figuras 2A, 2B e 2C).

O presente estudo identificou mudanças consistentes nos perfis de faixa etária em pacientes graves confirmados com COVID-19 após o programa de vacinação contra SARS-CoV-2 no Brasil. Pacientes com menos de 60 anos de idade tornaram-se o grupo que foi mais frequentemente internado na UTI, com aumento das taxas de mortalidade na UTI e da necessidade de VMI.

1. Departamento de Terapia Intensiva, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

2. Departamento de Ensino e Pesquisa, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

3. Programa Institucional de Iniciação Científica, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife (PE), Brasil.

4. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

5. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

6. Departamento de Pesquisa Clínica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife (PE), Brasil.

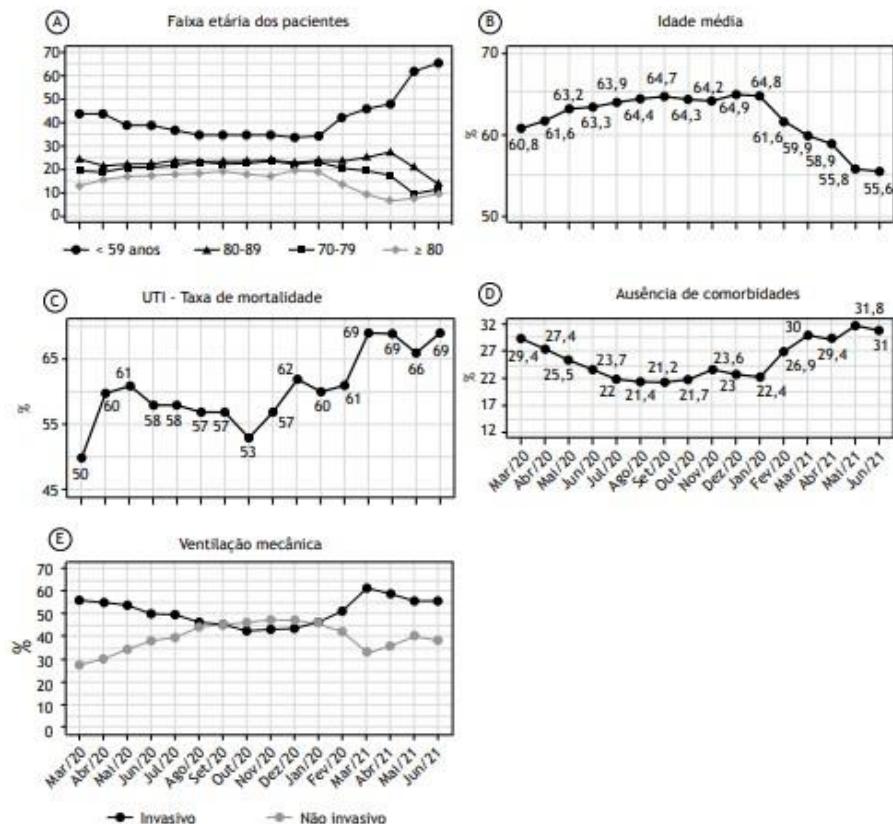


Figura 1. Distribuição temporal dos pacientes com COVID-19 internados na UTI: (A) Frequência de pacientes por faixa etária; (B) Idade média dos pacientes com COVID-19. (C) Taxa de mortalidade na UTI; (D) Frequência de pacientes sem comorbidades; (E) Frequência de pacientes sob diferentes tipos de ventilação mecânica.

Tal resultado sugere fortemente que as vacinas contra SARS-CoV-2 protegem a população brasileira e devem ser amplamente oferecidas a todas as faixas etárias, incluindo crianças e adolescentes.

Alguns medicamentos mostraram efeitos benéficos no tratamento de pacientes graves com COVID-19. A dexametasona apresentou uma razão de taxa de 0,83 (IC95%, 0,75-0,93) para todos os pacientes hospitalizados e 0,64 (0,51-0,81), especialmente para pacientes submetidos a ventilação invasiva.⁽⁸⁾ Bloqueadores de receptores de interleucina-6 (tocilizumab, sarilumab) também promoveram uma diminuição da mortalidade,⁽⁷⁾ embora seus altos custos dificultem a disponibilidade para o tratamento de pacientes principalmente no sistema público de saúde. Além disso, mais conhecimento sobre a COVID-19, principalmente o uso de ventilação não invasiva e invasiva, poderia melhorar a qualidade da assistência à saúde.⁽⁸⁾

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e todas as sociedades médicas sugeriram que todos sejam

vacinados o mais rápido possível. Diferentes vacinas contra SARS-CoV-2 têm sido consideradas eficazes e seguras.^(3,4,9) Os desfechos mais importantes relacionados à eficácia de uma vacina são a capacidade de reduzir internações hospitalares ou de cuidados intensivos e/ou o óbito.⁽¹⁰⁾ Nossa estudo identificou mudanças na frequência das faixas etárias de pacientes graves com COVID-19 após o programa de vacinação, especificamente em adultos mais velhos vacinados, que apresentaram redução na frequência de admissão na UTI. Portanto, pode-se inferir que o programa de vacinação contra SARS-CoV-2 foi a medida mais importante para o controle da pandemia de COVID-19.

As taxas de frequência e mortalidade por COVID-19 foram muito mais descontroladas até o 1º semestre de 2021 no Brasil. A variante Gama de SARS-CoV-2 foi predominante nesse período e relacionada a maior gravidade e mortalidade, principalmente em faixas etárias mais jovens quando comparadas às variantes B.1.1.28 e B.1.1.33, que foram as mais prevalentes em 2020 no Brasil.⁽⁵⁾ Nossa estudo mostrou que pacientes

abaixo de 60 anos aumentaram as taxas de mortalidade na UTI devido ao fato de os idosos serem prioridade para a vacinação. Esse achado é preocupante uma vez que a população mais jovem é economicamente ativa e provavelmente responsável pelas obrigações financeiras de suas famílias e empresas trabalhistas. Desta forma, podemos inferir que a variante Gama teve maior capacidade de propagação do que as demais variantes. No entanto, ocorreu principalmente entre os mais jovens, pois ainda não haviam sido vacinados.

Em conclusão, este estudo identificou uma mudança importante na frequência da faixa etária de pacientes graves com COVID-19, diminuindo na população mais velha após o programa de vacinação contra SARS-CoV-2 no Brasil. Embora tais achados sugiram que a distribuição da vacina tenha evitado novas internações em cuidados intensivos, especialmente nos grupos prioritários que foram vacinados, houve preocupação com o aumento das taxas de mortalidade na UTI e/

ou necessidade de VMI, o que afetou principalmente pacientes mais jovens por ainda não terem sido vacinados. Investir em vacinas contra SARS-CoV-2 foi a forma mais rápida e adequada de controlar essa terrível pandemia de COVID-19, que, infelizmente, ainda está em andamento.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa gratidão e respeito a todas as famílias brasileiras que perderam parentes durante a pandemia de COVID-19. Queremos também parabenizar todos os profissionais de saúde que trabalharam incansavelmente pela recuperação de todos os pacientes com COVID-19. Por fim, agradecemos à equipe do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) pela disponibilização da base de dados utilizada online e de domínio público; este estudo não teria sido possível sem esta organização e os dados dela obtidos.

REFERÊNCIAS

- WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard_WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Available from: <https://covid19.who.int/>.
- Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):407-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9).
- Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021;397(10287):1819-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8).
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:n1088. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>.
- Zeiser FA, Donida B, da Costa CA, Ramos GO, Scherer JN, Barcellos NT, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Reg Health Am*. 2022;6:100107. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, McPhane M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. *World Heal Organ*. 2022;10th edit(22 April):1-128.
- Braz Junior DDS, de Mello MJG, Lyra NABE, Viana MMA, Borba VS, Thuler LCS, et al. Letter from Brazil. *Respirology*. 2021;26(11):1085-87. <https://doi.org/10.1111/resp.14164>.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- Hodgeon SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emery KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):e26-e35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8).

ANEXOS

ANEXO A – GUIA RÁPIDO SIVEP GRIPE



GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica

GUIA RÁPIDO SIVEP GRIPE

Atualizado em agosto/2020

SUMÁRIO

1. Introdução [2](#)
2. Cadastro de usuários para ter acesso ao SIVEP GRIPE [3](#)
3. Notificação de casos SRAG [3](#)
4. Acessar o sistema SIVEP GRIPE [3](#)
5. Inserir uma ficha no Sistema [4](#)
6. Digitar os dados da ficha de Registro Individual [4](#)
7. Localizar uma ficha digitada no SIVEP GRIPE para Correção, complementação, encerramento ou exclusão [5](#)
8. Encerramento de casos – conclusão [6](#)
9. Critérios utilizados para confirmação da SRAG por COVID-19 [7](#)
 - 9.1. Critério laboratorial
 - 9.2. Critério clínico-epidemiológico
 - 9.3. Critério clínico
 - 9.4. Critério clínico-imagem
10. Baixar um Relatório nominal dos casos SRAG hospitalizados notificados no sistema [9](#)
11. Abrir o banco em Excel [9](#)



GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica

Orientações para registro da notificação/investigação dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no sistema de informação SIVEP- GRIPE.

1. Introdução

O Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) foi implantado desde o ano de 2000 para monitoramento do vírus influenza no país, a partir de uma rede de vigilância sentinel da síndrome gripal (SG). Em 2009, com a pandemia pelo vírus Influenza A(H1N1) pdm09 foi implantada a vigilância da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e, a partir disso, o Ministério da Saúde vem fortalecendo a vigilância dos vírus respiratórios.

Em 20 de março de 2020 foi declarada a transmissão comunitária da Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) em todo o território nacional. Com isso, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) realizou a adaptação do Sistema de Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas, visando orientar o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde para a circulação simultânea do novo coronavírus (SARS-CoV-2), Influenza e outros vírus respiratórios no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) (Portaria GM 188/2020).

No Estado da Bahia o sistema é gerido pela Coordenação de Imunização e Vigilância Epidemiológica das Doenças Imunopreveníveis, da Diretoria de Vigilância Epidemiológica. O Grupo de Trabalho da Influenza trabalha com a gestão do sistema SIVEP GRIPE e vigilância epidemiológica da SRAG.

Este guia tem por objetivo orientar os operadores do sistema SIVEP GRIPE sobre a notificação e encerramento de casos no SIVEP GRIPE de acordo com as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

2. **Cadastro de usuários para ter acesso ao SIVEP GRIPE:** O cadastro de usuários deverá ser realizado conforme orientações contidas na Nota Técnica nº 01/2019 sobre a descentralização e operacionalização do sistema de informação SIVEP-GRIPE e os procedimentos operacionais padrão (POP) para cadastro de usuários no SIVEP-GRIPE.
3. **Notificação de casos SRAG:** Todo caso de SRAG hospitalizado ou óbito por SRAG mesmo sem hospitalização, que se enquadre na definição de caso (Quadro 1), deve ser notificado imediatamente no SIVEP GRIPE, em até 24 horas, pelas unidades cadastradas.

Quadro 1.

<u>Definição de Caso de SRAG</u>
<p>Indivíduo com *SG que apresente: Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O2 menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto.</p> <p>*SG: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos).</p> <p>* Para efeito de notificação no Sivep-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização.</p>

4. **Acessar o sistema SIVEP GRIPE:** Acessar o endereço <http://sivepgripe.saude.gov.br/sivepgripe> e digitar o login e senha e clicar em **ENTRAR**.



- 5. Inserir uma ficha no Sistema:** Posicione o mouse em notificação individual e clique em entrada de dados - Ficha individual - SRAG HOSPITALIZADO.

SIVEP Gripe
Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe

DASHBOARD → ENTRADA DE DADOS → CONSULTA → RELATÓRIOS → INFORMAÇÃO →

Ficheiro Principal → FICHA INDIVIDUAL → SO QUE COLETOU AMOSTRA → BRASIL → BRASIL HOSPITALIZADO

O Sistema de Informação da Gripe é implantado desde o ano de 2000 para monitorar os casos epidemiológicos da gripe notificada no Brasil. Em 2013, o sistema foi implantado em todos os 26 estados e Distrito Federal, monitorando os casos de SRAG notificados nas Unidades de Treinamento (UTT), nos Estados, Municípios, Distritos Federais e na União. Para mais informações, entre em contato com o Núcleo de Vigilância Epidemiológica da Gripe (NVE-Gripe) pelo telefone (011) 3235-3000 ou pelo e-mail nvegripe@ms.gov.br.

Documentation

NOTA: Acessar ao site www.saude.gov.br/nivep/gripe para obter mais informações sobre a notificação da gripe.

- PECHAS DE ADERENTES SEMANAL - ATENDEDORES POR SENSIBILIDADE DA UNIDADE SISTEMA A GRIPE;
- PECHAS DE ADERENTES SEMANAL - ATENDEDORES POR SENSIBILIDADE DA UNIDADE SISTEMA A GRIPE, VENDO ANTES;
- PECHAS DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME GRIPEIRA QUE REALIZAM COLETA DE AMOSTRA;
- PECHAS DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME GRIPEIRA QUE REALIZAM COLETA DE AMOSTRA, VENDO ANTES;
- PECHAS DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME GRIPEIRA QUE REALIZAM COLETA DE AMOSTRA;
- Documentos de Dados PECHAS DE ADERENTES SEMANAL - ATENDEDORES POR SENSIBILIDADE DA UNIDADE SISTEMA A GRIPE;
- Documentos de Dados PECHAS DE REGISTRO INDIVIDUAL - ATENDEDORES POR SENSIBILIDADE DA UNIDADE SISTEMA A GRIPE, VENDO ANTES;
- Documentos de Dados PECHAS DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME GRIPEIRA QUE REALIZAM COLETA DE AMOSTRA;
- Documentos de Dados PECHAS DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE INTERMITENTE (SRAG);
- Documentos para Preenchimento FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME GRIPEIRA QUE REALIZAM COLETA DE AMOSTRA;
- Documentos para Preenchimento FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE INTERMITENTE (SRAG);
- Relatório de Classificação das Unidades de Treinamento.

- 6. Digitar os dados da ficha de Registro Individual:** Aparecerá a tela abaixo, onde deverão ser digitados os dados. Após a digitação da ficha clicar em salvar.

SIVEP Gripe
Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe

DASHBOARD → ENTRADA DE DADOS → CONSULTA → RELATÓRIOS → INFORMAÇÃO →

Ficheiro Principal → FICHA INDIVIDUAL → SO QUE COLETOU AMOSTRA → BRASIL → BRASIL HOSPITALIZADO

Ficha de registro individual - Caso de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) Hospitalizado

Caso de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) Hospitalizado

Este formulário deve ser preenchido com base no que é visto no momento da coleta de amostra ou morte da amostra. Se houver alguma dúvida na utilização de CNE 06, entre em contato com a sua unidade responsável ou seu médico para obter orientações de orientação.

1 - Data do Preenchimento da Ficha de Registro	2 - Data de Falecimento da Amostra
3 - Endereço	4 - Município
5 - Cidade (CNE 06)	
Dados do Paciente	
6 - CNE do Cidadão	
7 - Nome	8 - Sexo
9 - Data de nascimento	10 - Mês
11 - Ano	12 - Gênero
13 - Até qual	14 - Se sim, qual etapa?
15 - Examinado	

Observações sobre a navegação no site:

- Para navegar entre os campos, utilizar a tecla TAB;
- Quando digitar o município de residência, automaticamente aparecerá o código do IBGE.
- Quando não aparece o nome do município é porque nenhuma unidade de saúde desse município foi cadastrada. Caso isso ocorra, Informe para o Núcleo Regional os nomes e CNES para fazer o cadastro, com cópia para divep.influenza@saude.ba.gov.br.
- Quando digitar o nome da Unidade de Saúde, será aberta uma tela para escolher a unidade e automaticamente aparecerá o código CNES.
- Ao final da digitação, clicar no botão **Salvar**. Em seguida vai aparecer a mensagem: a ficha foi salva com sucesso.

7. Localizar uma ficha digitada no SIVEP GRIPE para Correção, complementação, encerramento ou exclusão:

Escolher a opção **Consulta** → SRAG HOSPITALIZADO. A pesquisa poderá ser feita usando o número da notificação ou nome do paciente. Posteriormente clicar em pesquisar. Quando aparecer a ficha é necessário selecionar no canto inferior esquerdo a opção editar para que possa alterar algum dado dessa ficha. Posteriormente clique em ALTERAR, vai aparecer a mensagem: ficha salva com sucesso.

The screenshot shows the SIVEP Grippe interface. At the top, there's a navigation bar with links like 'Home', 'Ajuda', 'Sobre', 'Logout', and 'Acessos'. Below the navigation, there's a breadcrumb trail: 'DASHBOARD' → 'INFRAESTRUTURA' → 'CONSULTAS' → 'SRAG HOSPITALIZADO' → 'SRAG COLETOU AMOSTRA' → 'SRAG HOSPITALIZADO'. The main area has a search form with fields for 'Número Ficha' (Case number), 'Data do Preenchimento' (Date filled), and 'UF', 'Município', 'Bairro', 'CEP'. There are also dropdowns for 'Unidade Básica' (Basic Unit) and 'CNPJ'. At the bottom of the form, there are buttons for 'Consultar' (Search) and 'Excluir' (Delete). The 'SRAG HOSPITALIZADO' button is specifically highlighted with a red box.

Preencher os campos referentes aos dados laboratoriais:

- No campo 64: Resultado RT-PCR. Se for positivo, assinalar "Detectável", se for negativo, "Não Detectável". Para Influenza, escolher qual Influenza e qual o subtipo. Preencher o campo 62 "Data do resultado" (obrigatório). Se for outro vírus respiratório, assinalar "SIM" no campo "...outros vírus" e marcar a opção em seguida. O campo para COVID-19 está em outros vírus respiratório SARS CoV-2;
- Os casos de SRAG com resultados positivos para COVID e não testou para influenza, pode encerrar com a classificação final SRAG por COVID-19. Resultado negativo para COVID aguardar o RT PCR para Influenza. Caso não tenha realizado RT PCR encerrar por outros critérios.

8. Encerramento de casos - conclusão

- Preencher o campo 72 (classificação final do caso) na ficha SRAG/SIVEPGRPE:

1. **SRAG por Influenza** – Quando o resultado do RT-PCR for positivo para influenza, independentemente do subtipo viral (Influenza A H1N1pdm, Influenza A/H1 Sazonal, Influenza A/H3 sazonal, Influenza B ou Influenza A não subtipado) ou história de contato com caso confirmado laboratorialmente para Influenza;
2. **SRAG por outros vírus respiratórios** – Quando forem identificados outros vírus respiratórios (Adenovírus, Parainfluenza, Sincicial, Metapneumovírus e outros);
3. **SRAG por outro agente etiológico** – Quando forem identificados outros vírus, bactérias ou fungos, devendo ser especificado o agente identificado;
4. **SRAG não especificada** – Caso de **SG** ou de **SRAG** para o qual não houve identificação de nenhum outro agente etiológico OU que não foi possível coletar/processar amostra clínica para diagnóstico laboratorial, OU que não foi possível confirmar por critério clínico-epidemiológico, clínico-imagem ou clínico;
5. **COVID-19** – Casos confirmados para Coronavírus SARS CoV-2 de acordo com os critérios de confirmação disponíveis para encerramento

estabelecidos (laboratorial, clínico-epidemiológico, clínico e clínico imagem).

Obs: Caso haja divergência nos resultados, com identificação de agentes etiológicos diferentes, priorizar o RT-PCR. Por exemplo, se o exame sorológico for positivo para COVID-19 e o RT-PCR for positivo para Influenza deve-se considerar o resultado do PCR e confirmar o caso como SRAG POR INFLUENZA.

Essa orientação não se aplica ao mesmo agente etiológico com metodologias diferentes. Exemplo: Sorologia positiva para COVID-19 e PCR negativo para COVID-19, o caso de SRAG será encerrado como COVID-19.

9. Critérios utilizados para confirmação da SRAG por COVID-19

9.1- Por critério laboratorial:

- Casos de SRAG com teste de BIOLOGIA MOLECULAR: resultado DETECTÁVEL para SARS-CoV-2 realizado pelo método RT-PCR em tempo real.
 - I. IMUNOLÓGICO: resultado REAGENTE para IgM, IgA e/ou IgG* realizado pelos seguintes métodos:
 - II. Ensaio imunoenzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA);
 - III. Imunocromatografia (teste rápido) para detecção de anticorpos; Imunoensaio por Eletroquimioluminescência (ECLIA);
 - IV. Pesquisa de antígeno: resultado REAGENTE para SARS-CoV-2 pelo método de Imunocromatografia para detecção de antígeno.

9.2- Por critério clínico-epidemiológico:

Caso suspeito da COVID-19 com histórico de contato próximo ou domiciliar, nos últimos 14 dias antes do aparecimento dos sintomas, com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19 e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica.

9.3- Por critério clínico: SRAG associado a anosmia (disfunção olfativa) OU ageusia (disfunção gustatória) aguda sem outra causa pregressa, e que não foi possível encerrar por outro critério de confirmação.

9.4- Clínico-Imagem: SRAG ou óbito por SRAG que não foi possível confirmar por critério laboratorial E que apresente pelo menos uma (1) das seguintes alterações tomográficas:

- OPACIDADE EM VIDRO FOSCO periférico, bilateral, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis ("pavimentação"), OU
- OPACIDADE EM VIDRO FOSCO multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis ("pavimentação"), OU
- SINAL DE HALO REVERSO ou outros achados de pneumonia em organização (observados posteriormente na doença).

Para encerrar pelo critério clínico imagem, observar o preenchimento do Campo 53, referente ao aspecto da Tomografia do Tórax e marcar a opção conforme impressão radiológica do laudo:

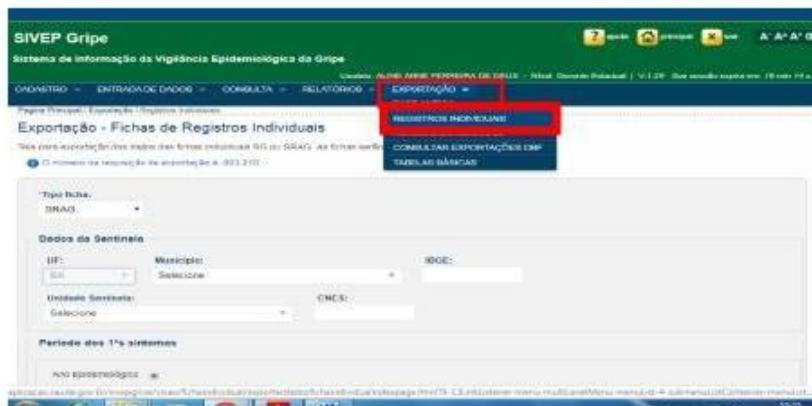
1. Típico COVID-19
2. Indeterminado COVID-19
3. Atípico COVID-19
4. Negativo para Pneumonia
5. Outro
6. Não Realizado
9. Ignorado

Obs: O campo "evolução do caso" poderá ser preenchido a qualquer momento na ficha do SIVEPGRYPE, não havendo impedimento para sua digitação e encerramento. No entanto, caso não se disponha desse dado de imediato, a vigilância deverá ficar atenta para a complementação dessa informação.

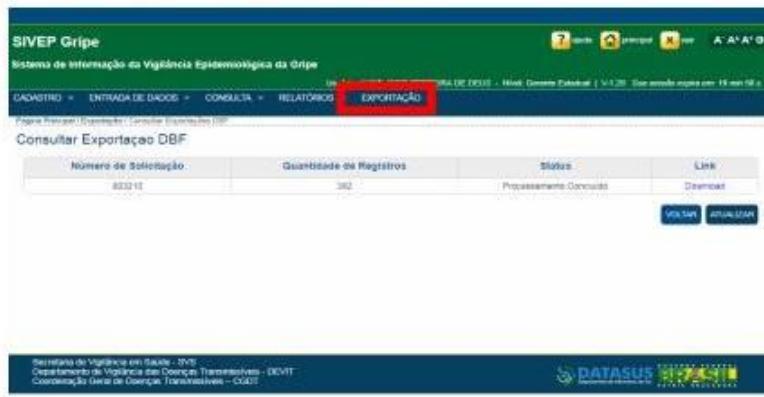
10. Baixar um Relatório nominal dos casos SRAG hospitalizados notificados no sistema:

Posicione o mouse em EXPORTAÇÃO e clique em menu REGISTROS INDIVIDUAIS. Escolhe tipo de ficha = SRAG HOSPITALIZADO. Clicar na parte

inferior direito e ativar a opção **EXPORTAR DADOS DO PACIENTE**. Na parte superior vai aparecer o número da exportação realizada.



11. Abrir o banco em Excel: Posteriormente positione o mouse em exportação para consultar exportação DBF. Vai aparecer o número da exportação e o a palavra DOWNLOAD. Caso não apareça a palavra DOWNLOAD na coluna do link, clicar em atualizar até que apareça e clica em DOWNLOAD para baixar o arquivo. O arquivo dever ser aberto em Excel.



Expediente

Márcia São Pedro Leal Souza
Diretoria de Vigilância Epidemiológica/SESAB-Ba

Vânia Rebouças B. Vanden Broucke
Coordenação de Imunizações e Vigilância das Doenças Imunopreveníveis

Ramon Saavedra
CIEVS-Ba

Aline Anne Ferreira e Ada Tittoni
Grupo Técnico da Influenza

Colaboração: Gabriel Alves Costa (residente)

ANEXO 2 – FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL – CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO

		Nº																																																																																																																																																																																																																																																						
 MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE																																																																																																																																																																																																																																																								
SIVEP-Gripe - SISTEMA DE INFORMAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO - 10/02/2023.																																																																																																																																																																																																																																																								
<p>CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO): Indivíduo com SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto.</p> <p>Para efeito de notificação no SIVEP-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização.</p>																																																																																																																																																																																																																																																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td> <td>Data do preenchimento da ficha de notificação:</td> <td style="width: 15%;">2</td> <td>Data de 1^ºs sintomas</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>UF: _____</td> <td>4</td> <td>Município: _____</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td colspan="3">Unidade de Saúde: _____</td> </tr> <tr> <td rowspan="10" style="vertical-align: top; width: 5%; text-align: center;">Dados do Paciente</td> <td>6</td> <td>Tem CPF? __ 1-Sim 2-Não</td> <td>7</td> <td>CPF: _____</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Estrangeiro __ 1-Sim 2-Não</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9</td> <td colspan="3">Cartão Nacional de Saúde (CNS): _____</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td colspan="3">Nome: _____</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td>Sexo: __ 1- Mas. 2- Fem. 9- Ign</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>Data de nascimento:</td> <td style="width: 15%;">13</td> <td>(Ou) Idade: __ </td> <td>14</td> <td>Gestante: __ </td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1-Dia 2-Mês 3-Ano __ </td> <td></td> <td>1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>Raça/Cor: __ 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4-Idade Gestacional (Ignorada 5-Não)</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td colspan="3">Se indígena, qual etnia?</td> <td></td> <td>6-Não se aplica 9-Ignorado</td> </tr> <tr> <td>17</td> <td colspan="3">É membro de povo ou comunidade tradicional? __ 1-Sim 2-Não</td> <td>18</td> <td>Se sim, qual? _____</td> </tr> <tr> <td>19</td> <td>Escolaridade: __ 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1º a 5º série) 2-Fundamental 2º ciclo (6º a 9º série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>Ocupação: _____</td> <td>21</td> <td colspan="3">Nome da mãe: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>22</td> <td>CEP: __ __ __ - __ </td> <td></td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>23</td> <td>UF: __ 24 Município: _____</td> <td style="width: 15%;">Código (IBGE): __ __ __ </td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>25</td> <td>Bairro: _____</td> <td style="width: 15%;">26 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____</td> <td style="width: 5%;">27</td> <td>Nº: _____</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>28</td> <td>Complemento (apto, casa, etc...): _____</td> <td style="width: 15%;">29 (DDD) Telefone: __ - __ __ __ __ __ </td> <td></td> <td></td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>30</td> <td>Zona: __ 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">31 País: (se residente fora do Brasil) _____</td> <td></td> <td></td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>32</td> <td colspan="3">Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>33</td> <td colspan="3">Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? __ 1-Sim, aves e/ou suínos 2-Não, nenhum __ 3-Sim, outros, qual? 9-Ignorado</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>34</td> <td colspan="3">Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado __ Febre: __ Toss: __ Dor de Garganta: __ Dispneia: __ Desconforto Respiratório: __ Saturação O₂ 95% __ Diarréia __ Vômito __ Dor abdominal __ Fadiga __ Perda do olfato __ Perda do paladar __ Outros</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>35</td> <td colspan="3">Possui fatores de risco/comorbidades? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, quais? (Marcar X)</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td></td> <td> __ Puerpera (até 45 dias do parto) __ Doença Cardiovascular Crônica __ Doença Hematológica Crônica</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td></td> <td> __ Síndrome de Down __ Doença Hepática Crônica __ Asma</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td></td> <td> __ Diabetes mellitus __ Doença Neurológica Crônica __ Outra Pneumopatia Crônica</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td></td> <td> __ Imunodeficiência/Imunodepressão __ Doença Renal Crônica __ Obesidade, IMC __ </td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td></td> <td> __ Tabagismo __ Outros</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>36</td> <td>Recebeu vacina COVID-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">37</td> <td colspan="2">Data da dose vacina COVID-19: Data da 1^ª dose: __ Data da dose reforço: __ Data da 2^ª dose: __ Data da 3^ª dose reforço: __ Data da dose adicional: __ </td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>38</td> <td>Fabricante vacina COVID-19: Fabricante 1^ª dose: _____ Fabricante 2^ª dose: _____ Fabricante dose reforço: _____ Fabricante dose adicional: _____</td> <td style="width: 15%;">39</td> <td colspan="2">Lote da vacina COVID-19: Lote 1^ª dose: _____ Lote 2^ª dose: _____ Lote dose reforço: _____ Lote dose adicional: _____</td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>40</td> <td>Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">41</td> <td colspan="2">Data da vacinação: __ __ </td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <p>Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data: __ __ </p> <p>a mãe amamenta a criança? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</p> <p>Se >= 6 meses e <= 8 anos: Data da dose única 1/1: __ __ __ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores)</p> <p>Data da 1^ª dose: __ __ __ (1^ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)</p> <p>Data da 2^ª dose: __ __ __ (2^ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)</p> </td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>42</td> <td>Usou antiviral para gripe? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">43</td> <td>Qual antiviral? __ 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especificar:</td> <td style="width: 15%;">44</td> <td>Data início do tratamento: __ __ </td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>45</td> <td>Recebeu tratamento antiviral para covid-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">46</td> <td>Qual antiviral? __ 1- Nirmatrevir/ritonavir (Paxlovid®) 2- Baricitinibe (Olumiant®) 3- Outro, especificar:</td> <td style="width: 15%;">47</td> <td>Data início do tratamento: __ __ </td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>48</td> <td>Houve internação? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">49</td> <td>Data da internação por SRAG: __ __ </td> <td style="width: 15%;">50</td> <td>UF de internação: __ __ </td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>51</td> <td>Município de internação: _____</td> <td></td> <td colspan="3">Código (IBGE): __ __ __ </td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>52</td> <td>Unidade de Saúde de internação: _____</td> <td></td> <td colspan="3">Código (CNES): __ __ __ </td> </td></tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <td>53</td> <td>Internado em UTI? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">54</td> <td>Data da entrada na UTI: __ __ </td> <td style="width: 15%;">55</td> <td>Data da saída da UTI: __ __ </td> </td></tr> </table>			1	Data do preenchimento da ficha de notificação:	2	Data de 1 ^º s sintomas	3	UF: _____	4	Município: _____	5	Unidade de Saúde: _____			Dados do Paciente	6	Tem CPF? __ 1-Sim 2-Não	7	CPF: _____	8	Estrangeiro __ 1-Sim 2-Não			9	Cartão Nacional de Saúde (CNS): _____			10	Nome: _____			11	Sexo: __ 1- Mas. 2- Fem. 9- Ign	12	Data de nascimento:	13	(Ou) Idade: __	14	Gestante: __				1-Dia 2-Mês 3-Ano __		1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre	15	Raça/Cor: __ 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado				4-Idade Gestacional (Ignorada 5-Não)	16	Se indígena, qual etnia?				6-Não se aplica 9-Ignorado	17	É membro de povo ou comunidade tradicional? __ 1-Sim 2-Não			18	Se sim, qual? _____	19	Escolaridade: __ 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1º a 5º série) 2-Fundamental 2º ciclo (6º a 9º série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado					20	Ocupação: _____	21	Nome da mãe: _____			<td>22</td> <td>CEP: __ __ __ - __ </td> <td></td>			22	CEP: __ __ __ - __		<td>23</td> <td>UF: __ 24 Município: _____</td> <td style="width: 15%;">Código (IBGE): __ __ __ </td>			23	UF: __ 24 Município: _____	Código (IBGE): __ __ __	<td>25</td> <td>Bairro: _____</td> <td style="width: 15%;">26 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____</td> <td style="width: 5%;">27</td> <td>Nº: _____</td>			25	Bairro: _____	26 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____	27	Nº: _____	<td>28</td> <td>Complemento (apto, casa, etc...): _____</td> <td style="width: 15%;">29 (DDD) Telefone: __ - __ __ __ __ __ </td> <td></td> <td></td>			28	Complemento (apto, casa, etc...): _____	29 (DDD) Telefone: __ - __ __ __ __ __			<td>30</td> <td>Zona: __ 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">31 País: (se residente fora do Brasil) _____</td> <td></td> <td></td>			30	Zona: __ 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado	31 País: (se residente fora do Brasil) _____			<td>32</td> <td colspan="3">Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td>			32	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			<td>33</td> <td colspan="3">Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? __ 1-Sim, aves e/ou suínos 2-Não, nenhum __ 3-Sim, outros, qual? 9-Ignorado</td>			33	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? __ 1-Sim, aves e/ou suínos 2-Não, nenhum __ 3-Sim, outros, qual? 9-Ignorado			<td>34</td> <td colspan="3">Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado __ Febre: __ Toss: __ Dor de Garganta: __ Dispneia: __ Desconforto Respiratório: __ Saturação O₂ 95% __ Diarréia __ Vômito __ Dor abdominal __ Fadiga __ Perda do olfato __ Perda do paladar __ Outros</td>			34	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado __ Febre: __ Toss: __ Dor de Garganta: __ Dispneia: __ Desconforto Respiratório: __ Saturação O ₂ 95% __ Diarréia __ Vômito __ Dor abdominal __ Fadiga __ Perda do olfato __ Perda do paladar __ Outros			<td>35</td> <td colspan="3">Possui fatores de risco/comorbidades? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, quais? (Marcar X)</td>			35	Possui fatores de risco/comorbidades? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, quais? (Marcar X)			<td></td> <td> __ Puerpera (até 45 dias do parto) __ Doença Cardiovascular Crônica __ Doença Hematológica Crônica</td>				__ Puerpera (até 45 dias do parto) __ Doença Cardiovascular Crônica __ Doença Hematológica Crônica	<td></td> <td> __ Síndrome de Down __ Doença Hepática Crônica __ Asma</td>				__ Síndrome de Down __ Doença Hepática Crônica __ Asma	<td></td> <td> __ Diabetes mellitus __ Doença Neurológica Crônica __ Outra Pneumopatia Crônica</td>				__ Diabetes mellitus __ Doença Neurológica Crônica __ Outra Pneumopatia Crônica	<td></td> <td> __ Imunodeficiência/Imunodepressão __ Doença Renal Crônica __ Obesidade, IMC __ </td>				__ Imunodeficiência/Imunodepressão __ Doença Renal Crônica __ Obesidade, IMC __	<td></td> <td> __ Tabagismo __ Outros</td>				__ Tabagismo __ Outros	<td>36</td> <td>Recebeu vacina COVID-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">37</td> <td colspan="2">Data da dose vacina COVID-19: Data da 1^ª dose: __ Data da dose reforço: __ Data da 2^ª dose: __ Data da 3^ª dose reforço: __ Data da dose adicional: __ </td>			36	Recebeu vacina COVID-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	37	Data da dose vacina COVID-19: Data da 1 ^ª dose: __ Data da dose reforço: __ Data da 2 ^ª dose: __ Data da 3 ^ª dose reforço: __ Data da dose adicional: __		<td>38</td> <td>Fabricante vacina COVID-19: Fabricante 1^ª dose: _____ Fabricante 2^ª dose: _____ Fabricante dose reforço: _____ Fabricante dose adicional: _____</td> <td style="width: 15%;">39</td> <td colspan="2">Lote da vacina COVID-19: Lote 1^ª dose: _____ Lote 2^ª dose: _____ Lote dose reforço: _____ Lote dose adicional: _____</td>			38	Fabricante vacina COVID-19: Fabricante 1 ^ª dose: _____ Fabricante 2 ^ª dose: _____ Fabricante dose reforço: _____ Fabricante dose adicional: _____	39	Lote da vacina COVID-19: Lote 1 ^ª dose: _____ Lote 2 ^ª dose: _____ Lote dose reforço: _____ Lote dose adicional: _____		<td>40</td> <td>Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">41</td> <td colspan="2">Data da vacinação: __ __ </td>			40	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	41	Data da vacinação: __ __		<p>Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data: __ __ </p> <p>a mãe amamenta a criança? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</p> <p>Se >= 6 meses e <= 8 anos: Data da dose única 1/1: __ __ __ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores)</p> <p>Data da 1^ª dose: __ __ __ (1^ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)</p> <p>Data da 2^ª dose: __ __ __ (2^ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)</p>						<td>42</td> <td>Usou antiviral para gripe? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">43</td> <td>Qual antiviral? __ 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especificar:</td> <td style="width: 15%;">44</td> <td>Data início do tratamento: __ __ </td>			42	Usou antiviral para gripe? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	43	Qual antiviral? __ 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especificar:	44	Data início do tratamento: __ __	<td>45</td> <td>Recebeu tratamento antiviral para covid-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">46</td> <td>Qual antiviral? __ 1- Nirmatrevir/ritonavir (Paxlovid®) 2- Baricitinibe (Olumiant®) 3- Outro, especificar:</td> <td style="width: 15%;">47</td> <td>Data início do tratamento: __ __ </td>			45	Recebeu tratamento antiviral para covid-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	46	Qual antiviral? __ 1- Nirmatrevir/ritonavir (Paxlovid®) 2- Baricitinibe (Olumiant®) 3- Outro, especificar:	47	Data início do tratamento: __ __	<td>48</td> <td>Houve internação? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">49</td> <td>Data da internação por SRAG: __ __ </td> <td style="width: 15%;">50</td> <td>UF de internação: __ __ </td>			48	Houve internação? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	49	Data da internação por SRAG: __ __	50	UF de internação: __ __	<td>51</td> <td>Município de internação: _____</td> <td></td> <td colspan="3">Código (IBGE): __ __ __ </td>			51	Município de internação: _____		Código (IBGE): __ __ __			<td>52</td> <td>Unidade de Saúde de internação: _____</td> <td></td> <td colspan="3">Código (CNES): __ __ __ </td>			52	Unidade de Saúde de internação: _____		Código (CNES): __ __ __			<td>53</td> <td>Internado em UTI? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">54</td> <td>Data da entrada na UTI: __ __ </td> <td style="width: 15%;">55</td> <td>Data da saída da UTI: __ __ </td>			53	Internado em UTI? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	54	Data da entrada na UTI: __ __	55	Data da saída da UTI: __ __
1	Data do preenchimento da ficha de notificação:	2	Data de 1 ^º s sintomas																																																																																																																																																																																																																																																					
3	UF: _____	4	Município: _____																																																																																																																																																																																																																																																					
5	Unidade de Saúde: _____																																																																																																																																																																																																																																																							
Dados do Paciente	6	Tem CPF? __ 1-Sim 2-Não	7	CPF: _____																																																																																																																																																																																																																																																				
	8	Estrangeiro __ 1-Sim 2-Não																																																																																																																																																																																																																																																						
	9	Cartão Nacional de Saúde (CNS): _____																																																																																																																																																																																																																																																						
	10	Nome: _____			11	Sexo: __ 1- Mas. 2- Fem. 9- Ign																																																																																																																																																																																																																																																		
	12	Data de nascimento:	13	(Ou) Idade: __	14	Gestante: __																																																																																																																																																																																																																																																		
				1-Dia 2-Mês 3-Ano __		1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre																																																																																																																																																																																																																																																		
	15	Raça/Cor: __ 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado				4-Idade Gestacional (Ignorada 5-Não)																																																																																																																																																																																																																																																		
	16	Se indígena, qual etnia?				6-Não se aplica 9-Ignorado																																																																																																																																																																																																																																																		
	17	É membro de povo ou comunidade tradicional? __ 1-Sim 2-Não			18	Se sim, qual? _____																																																																																																																																																																																																																																																		
	19	Escolaridade: __ 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1º a 5º série) 2-Fundamental 2º ciclo (6º a 9º série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado																																																																																																																																																																																																																																																						
20	Ocupação: _____	21	Nome da mãe: _____																																																																																																																																																																																																																																																					
<td>22</td> <td>CEP: __ __ __ - __ </td> <td></td>			22	CEP: __ __ __ - __																																																																																																																																																																																																																																																				
<td>23</td> <td>UF: __ 24 Município: _____</td> <td style="width: 15%;">Código (IBGE): __ __ __ </td>			23	UF: __ 24 Município: _____	Código (IBGE): __ __ __																																																																																																																																																																																																																																																			
<td>25</td> <td>Bairro: _____</td> <td style="width: 15%;">26 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____</td> <td style="width: 5%;">27</td> <td>Nº: _____</td>			25	Bairro: _____	26 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____	27	Nº: _____																																																																																																																																																																																																																																																	
<td>28</td> <td>Complemento (apto, casa, etc...): _____</td> <td style="width: 15%;">29 (DDD) Telefone: __ - __ __ __ __ __ </td> <td></td> <td></td>			28	Complemento (apto, casa, etc...): _____	29 (DDD) Telefone: __ - __ __ __ __ __																																																																																																																																																																																																																																																			
<td>30</td> <td>Zona: __ 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">31 País: (se residente fora do Brasil) _____</td> <td></td> <td></td>			30	Zona: __ 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado	31 País: (se residente fora do Brasil) _____																																																																																																																																																																																																																																																			
<td>32</td> <td colspan="3">Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td>			32	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado																																																																																																																																																																																																																																																				
<td>33</td> <td colspan="3">Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? __ 1-Sim, aves e/ou suínos 2-Não, nenhum __ 3-Sim, outros, qual? 9-Ignorado</td>			33	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? __ 1-Sim, aves e/ou suínos 2-Não, nenhum __ 3-Sim, outros, qual? 9-Ignorado																																																																																																																																																																																																																																																				
<td>34</td> <td colspan="3">Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado __ Febre: __ Toss: __ Dor de Garganta: __ Dispneia: __ Desconforto Respiratório: __ Saturação O₂ 95% __ Diarréia __ Vômito __ Dor abdominal __ Fadiga __ Perda do olfato __ Perda do paladar __ Outros</td>			34	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado __ Febre: __ Toss: __ Dor de Garganta: __ Dispneia: __ Desconforto Respiratório: __ Saturação O ₂ 95% __ Diarréia __ Vômito __ Dor abdominal __ Fadiga __ Perda do olfato __ Perda do paladar __ Outros																																																																																																																																																																																																																																																				
<td>35</td> <td colspan="3">Possui fatores de risco/comorbidades? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, quais? (Marcar X)</td>			35	Possui fatores de risco/comorbidades? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, quais? (Marcar X)																																																																																																																																																																																																																																																				
<td></td> <td> __ Puerpera (até 45 dias do parto) __ Doença Cardiovascular Crônica __ Doença Hematológica Crônica</td>				__ Puerpera (até 45 dias do parto) __ Doença Cardiovascular Crônica __ Doença Hematológica Crônica																																																																																																																																																																																																																																																				
<td></td> <td> __ Síndrome de Down __ Doença Hepática Crônica __ Asma</td>				__ Síndrome de Down __ Doença Hepática Crônica __ Asma																																																																																																																																																																																																																																																				
<td></td> <td> __ Diabetes mellitus __ Doença Neurológica Crônica __ Outra Pneumopatia Crônica</td>				__ Diabetes mellitus __ Doença Neurológica Crônica __ Outra Pneumopatia Crônica																																																																																																																																																																																																																																																				
<td></td> <td> __ Imunodeficiência/Imunodepressão __ Doença Renal Crônica __ Obesidade, IMC __ </td>				__ Imunodeficiência/Imunodepressão __ Doença Renal Crônica __ Obesidade, IMC __																																																																																																																																																																																																																																																				
<td></td> <td> __ Tabagismo __ Outros</td>				__ Tabagismo __ Outros																																																																																																																																																																																																																																																				
<td>36</td> <td>Recebeu vacina COVID-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">37</td> <td colspan="2">Data da dose vacina COVID-19: Data da 1^ª dose: __ Data da dose reforço: __ Data da 2^ª dose: __ Data da 3^ª dose reforço: __ Data da dose adicional: __ </td>			36	Recebeu vacina COVID-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	37	Data da dose vacina COVID-19: Data da 1 ^ª dose: __ Data da dose reforço: __ Data da 2 ^ª dose: __ Data da 3 ^ª dose reforço: __ Data da dose adicional: __																																																																																																																																																																																																																																																		
<td>38</td> <td>Fabricante vacina COVID-19: Fabricante 1^ª dose: _____ Fabricante 2^ª dose: _____ Fabricante dose reforço: _____ Fabricante dose adicional: _____</td> <td style="width: 15%;">39</td> <td colspan="2">Lote da vacina COVID-19: Lote 1^ª dose: _____ Lote 2^ª dose: _____ Lote dose reforço: _____ Lote dose adicional: _____</td>			38	Fabricante vacina COVID-19: Fabricante 1 ^ª dose: _____ Fabricante 2 ^ª dose: _____ Fabricante dose reforço: _____ Fabricante dose adicional: _____	39	Lote da vacina COVID-19: Lote 1 ^ª dose: _____ Lote 2 ^ª dose: _____ Lote dose reforço: _____ Lote dose adicional: _____																																																																																																																																																																																																																																																		
<td>40</td> <td>Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">41</td> <td colspan="2">Data da vacinação: __ __ </td>			40	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	41	Data da vacinação: __ __																																																																																																																																																																																																																																																		
<p>Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data: __ __ </p> <p>a mãe amamenta a criança? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</p> <p>Se >= 6 meses e <= 8 anos: Data da dose única 1/1: __ __ __ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores)</p> <p>Data da 1^ª dose: __ __ __ (1^ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)</p> <p>Data da 2^ª dose: __ __ __ (2^ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)</p>																																																																																																																																																																																																																																																								
<td>42</td> <td>Usou antiviral para gripe? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">43</td> <td>Qual antiviral? __ 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especificar:</td> <td style="width: 15%;">44</td> <td>Data início do tratamento: __ __ </td>			42	Usou antiviral para gripe? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	43	Qual antiviral? __ 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especificar:	44	Data início do tratamento: __ __																																																																																																																																																																																																																																																
<td>45</td> <td>Recebeu tratamento antiviral para covid-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">46</td> <td>Qual antiviral? __ 1- Nirmatrevir/ritonavir (Paxlovid®) 2- Baricitinibe (Olumiant®) 3- Outro, especificar:</td> <td style="width: 15%;">47</td> <td>Data início do tratamento: __ __ </td>			45	Recebeu tratamento antiviral para covid-19? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	46	Qual antiviral? __ 1- Nirmatrevir/ritonavir (Paxlovid®) 2- Baricitinibe (Olumiant®) 3- Outro, especificar:	47	Data início do tratamento: __ __																																																																																																																																																																																																																																																
<td>48</td> <td>Houve internação? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">49</td> <td>Data da internação por SRAG: __ __ </td> <td style="width: 15%;">50</td> <td>UF de internação: __ __ </td>			48	Houve internação? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	49	Data da internação por SRAG: __ __	50	UF de internação: __ __																																																																																																																																																																																																																																																
<td>51</td> <td>Município de internação: _____</td> <td></td> <td colspan="3">Código (IBGE): __ __ __ </td>			51	Município de internação: _____		Código (IBGE): __ __ __																																																																																																																																																																																																																																																		
<td>52</td> <td>Unidade de Saúde de internação: _____</td> <td></td> <td colspan="3">Código (CNES): __ __ __ </td>			52	Unidade de Saúde de internação: _____		Código (CNES): __ __ __																																																																																																																																																																																																																																																		
<td>53</td> <td>Internado em UTI? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</td> <td style="width: 15%;">54</td> <td>Data da entrada na UTI: __ __ </td> <td style="width: 15%;">55</td> <td>Data da saída da UTI: __ __ </td>			53	Internado em UTI? __ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	54	Data da entrada na UTI: __ __	55	Data da saída da UTI: __ __																																																																																																																																																																																																																																																

	56 Uso de suporte ventilatório: 1-Sim 2-Não, não invasivo 3- Não 9-Ignorado	57 Raio X de Tórax: 1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: 6-Não realizado 9-Ignorado	58 Data do Raio X: _____ _____ _____
	59 Aspecto Tomografia: 1-Típico covid-19 3-Atípico covid-19 5-Outro 6-Não realizado 9-Ignorado	2-Indeterminado covid-19 4-Negativo para Pneumonia	60 Data da tomografia: _____ _____ _____
	61 Coleteou amostra ____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	62 Data da coleta: _____ _____ _____	63 Tipo de amostra: ____ 1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Bronco-alveolar 3-Tecido post-mortem 4-Outra, qual? _____ 5-LCR 9-Ignorado
Dados Laboratoriais	64 Nº Requisição do GAL: _____	65 Tipo do teste para pesquisa de抗igenos virais: 1-Imunofluorescência (IF) 2-Teste rápido antigenico	
	66 Data do resultado da pesquisa de抗igenos: _____ _____ _____	67 Resultado da Teste antigenico: ____ 1-positivo 2- Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	
	68 Laboratório que realizou o Teste antigenico:	Código (CNES): _____ _____ _____ _____ _____	
	69 Agente Etiológico - Teste antigenico: Positivo para Influenza? ____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? ____ 1-Influenza A 2-Influenza B Positivo para outros vírus? ____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) ____ SARS-CoV-2 ____ Virus Sincicial Respiratório ____ Parainfluenza 1 ____ Parainfluenza 2 ____ Parainfluenza 3 ____ Adenovírus ____ Outro vírus respiratório, especifique: _____		
	70 Resultado da RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: ____ 1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4- Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	71 Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: ____ _____ _____	
	72 Agente Etiológico - RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza? ____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? ____ 1-Influenza A 2-Influenza B Influenza A, qual subtipo? ____ 1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A(H3N2) 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____		
	73 Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular:	Código (CNES): _____ _____ _____ _____ _____	
	74 Tipo de amostra sorológica para SARS-CoV-2: ____ 1-Sangue/plasma/soro 9-Ignorado 2-Outra, qual?	75 Data da coleta: _____ _____ _____	
	76 Tipo de Sorologia para SARS-CoV-2: ____ 1-Teste rápido 2-Elisa 3-Químiluminescência 4- Outro, qual? Resultado do Teste Sorológico para SARS-CoV-2: ____ IgG ____ IgM ____ IgA ____ 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguarda resultado 9-Ignorado	77 Data do resultado: _____ _____ _____	
	Conclusão	78 Faz parte de uma cadeia de surto de SG? ____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	79 É um caso de co-detecção? ____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
80 Classificação final do caso: ____ 1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual? 4-SRAG não especificado 5-SRAG por covid-19		81 Critério de Encerramento: ____ 1-Laboratorial 2-Clinico Epidemiológico	
82 Evolução do Caso: ____ 1-Cura 2-Óbito 83 Data da alta ou 3-Óbito por outras Causas 9-Ignorado		84 Data do Encerramento: _____ _____	
85 Número D.O.: ____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____			
86 OBSERVAÇÕES:			
87 Profissional de Saúde Responsável:	88 Registro Conselho/Matricula: _____ _____ _____ _____ _____ _____		
SARS-CoV-2: Vigilância Genômica Epidemiológica e Reinfecção (campos a serem preenchidos pelas equipes de vigilância, conforme fluxo local):			
89 Designação da variante (OMS): ____ 1-Ómicron 2-Delta 3-Alfa 4-Beta 5-Gama 6- Recombinante (Exemplos: Kappa, XF, XQ, XS,...) 7-Outra, especifique: _____	90 Linhagem da variante: _____ _____ _____ _____ _____	91 Método laboratorial mais recente: ____ 1-Sequenciamento genômico completo 2-Sequenciamento genômico parcial 3-RT-PCR em tempo real de inferência 4-Outro, especifique:	
92 Norme do laboratório: _____	93 Código (CNES) do laboratório: _____ _____ _____ _____ _____	94 Data do resultado: _____ _____	
95 Encerramento do caso (para VOC, VOI ou VUM): ____ 1-Confirmado por Sequenciamento genômico completo 2-Provável por Sequenciamento genômico parcial 3-Sugestivo por RT-PCR de inferência 4-Sugestivo por vínculo epidemiológico 5-Descurtado	96 Possível caso de reinfecção por covid-19? ____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
97 Profissional responsável pelo preenchimento: _____	98 Estabelecimento responsável pelo preenchimento: _____	Código (CNES): _____ _____ _____ _____ _____	