

Características clínicas e desfechos de pacientes com COVID-19 admitidos em unidade de terapia intensiva durante o primeiro ano de pandemia no Brasil: um estudo de coorte retrospectivo em centro único

Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit during the first year of the pandemic in Brazil: a single center retrospective cohort study

Thiago Domingos Corrêa¹, Thais Dias Midega¹, Karina Tavares Timenetsky¹, Ricardo Luiz Cordioli¹, Carmen Silvia Valente Barbas¹, Moacyr Silva Júnior¹, Bruno de Arruda Bravim¹, Bruno Caldin Silva¹, Gustavo Faissol Janot de Matos¹, Ricardo Kenji Nawa¹, Fabrício Rodrigues Torres de Carvalho¹, Verônica Neves Fialho Queiroz¹, Roberto Rabello Filho¹, Felipe Maia de Toledo Piza¹, Adriano José Pereira¹, Marcele Liliane Pesavento¹, Raquel Afonso Caserta Eid¹, Bento Fortunato Cardoso dos Santos¹, Andreia Pardini¹, Vanessa Damázio Teich¹, Claudia Regina Laselva¹, Miguel Cendoroglo Neto¹, Sidney Klajner¹, Leonardo José Rolim Ferraz¹

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2021A06739

Como citar este artigo:

Corrêa TD, Midega TD, Timenetsky KT, Cordioli RL, Barbas CS, Silva Júnior M, et al. Características clínicas e desfechos de pacientes com COVID-19 admitidos em unidade de terapia intensiva durante o primeiro ano de pandemia no Brasil: um estudo de coorte retrospectivo em centro único. *einstein* (São Paulo). 2021;19:eAO6739.

Autor correspondente:

Thiago Domingos Corrêa
Avenida Albert Einstein, 627/701,
5º andar – Morumbi
CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 2151-0603
E-mail: thiago.correa@einstein.br

Data de submissão:

8/5/2021

Data de aceite:

3/8/2021

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2021



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

RESUMO

Objetivo: Descrever características clínicas, uso de recursos e desfechos e identificar preditores de mortalidade intra-hospitalar de pacientes com COVID-19 admitidos na unidade de terapia intensiva. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, em centro único, realizado em um hospital privado localizado em São Paulo (SP). Pacientes adultos (≥ 18 anos) admitidos consecutivamente na unidade de terapia intensiva, entre 4 de março de 2020 a 28 de fevereiro de 2021, foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram classificados como sobreviventes e não sobreviventes, de acordo com a alta hospitalar. **Resultados:** Durante o período do estudo, 1.296 pacientes [mediana (intervalo interquartil) de idade: 66 (53-77) anos] com COVID-19 foram admitidos na unidade de terapia intensiva. Destes, 170 (13,6%) pacientes morreram no hospital (não sobreviventes), e 1.078 (86,4%) receberam alta hospitalar (sobreviventes). Comparados aos sobreviventes, os não sobreviventes eram mais idosos [80 (70-88) versus 63 (50-74) anos; $p < 0,001$], apresentavam pontuação mais alta no sistema prognóstico *Simplified Acute Physiology Score 3* [59 (54-66) versus 47 (42-53); pontos $p < 0,001$] e tinham mais comorbidades. Durante a internação na unidade de terapia intensiva, 56,6% dos pacientes usaram ventilação não invasiva, 32,9% usaram ventilação mecânica invasiva, 31,3% usaram cateter nasal de alto fluxo, 11,7% foram submetidos à terapia renal substitutiva, e 1,5% usou oxigenação por membrana extracorpórea. Os preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar foram idade, *Sequential Organ Failure Assessment*, Índice de Comorbidade de Charlson, necessidade de ventilação mecânica, uso de cateter nasal de alto fluxo, uso de terapia renal substitutiva e suporte por oxigenação por membrana extracorpórea. **Conclusão:** Pacientes com quadros graves da COVID-19 admitidos na unidade de terapia intensiva apresentaram considerável mortalidade e morbidade, com alta demanda de terapia de suporte e internação prolongada em unidade de terapia intensiva e hospitalar.

Descritores: Coronavírus; COVID-19; Infecções por coronavírus; SARS-CoV-2; Betacoronavírus; Unidades de terapia intensiva; Respiração artificial; Ventilação não invasiva; Oxigenação por membrana extracorpórea; Resultados de cuidados críticos; Mortalidade

ABSTRACT

Objective: To describe clinical characteristics, resource use, outcomes, and to identify predictors of in-hospital mortality of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit.

Methods: Retrospective single-center cohort study conducted at a private hospital in São Paulo (SP), Brazil. All consecutive adult (≥ 18 years) patients admitted to the intensive care unit, between March 4, 2020 and February 28, 2021 were included in this study. Patients were categorized between survivors and non-survivors according to hospital discharge. **Results:** During the study period, 1,296 patients [median (interquartile range) age: 66 (53-77) years] with COVID-19 were admitted to the intensive care unit. Out of those, 170 (13.6%) died at hospital (non-survivors) and 1,078 (86.4%) were discharged (survivors). Compared to survivors, non-survivors were older [80 (70-88) versus 63 (50-74) years; $p < 0.001$], had a higher Simplified Acute Physiology Score 3 [59 (54-66) versus 47 (42-53) points; $p < 0.001$], and presented comorbidities more frequently. During the intensive care unit stay, 56.6% of patients received noninvasive ventilation, 32.9% received mechanical ventilation, 31.3% used high flow nasal cannula, 11.7% received renal replacement therapy, and 1.5% used extracorporeal membrane oxygenation. Independent predictors of in-hospital mortality included age, Sequential Organ Failure Assessment score, Charlson Comorbidity Index, need for mechanical ventilation, high flow nasal cannula, renal replacement therapy, and extracorporeal membrane oxygenation support. **Conclusion:** Patients with severe COVID-19 admitted to the intensive care unit exhibited a considerable morbidity and mortality, demanding substantial organ support, and prolonged intensive care unit and hospital stay.

Keywords: Coronavirus; COVID-19; Coronavirus infections; SARS-CoV-2; Betacoronavirus; Intensive care units; Respiration, artificial; Noninvasive ventilation; Extracorporeal membrane oxygenation; Critical care outcomes; Mortality

INTRODUÇÃO

A doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença infecciosa emergente que foi registrada pela primeira vez em Wuhan, na China, e, posteriormente, propagou-se para o resto do mundo.⁽¹⁾ Embora a maioria dos indivíduos infectados apresente somente sintomas leves, aproximadamente 15% dos pacientes sintomáticos precisam ser hospitalizados,⁽²⁾ e quase 20% dos hospitalizados precisam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), devido à progressão para insuficiência respiratória aguda (IRA).^(3,4)

Idade avançada, sexo masculino, obesidade, hipertensão sistêmica, *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença cardiovascular são os principais fatores de risco para quadro grave da

COVID-19.⁽⁵⁻⁸⁾ Pacientes com quadro crítico da COVID-19 necessitam de amplo suporte invasivo e internação prolongada em UTI.⁽⁹⁾ Por exemplo: uma revisão sistemática incluindo 16.561 pacientes críticos da COVID-19 demonstrou que aproximadamente 76% dos pacientes com COVID-19 admitidos em UTI apresentaram síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), dois terços receberam ventilação mecânica, e 17% receberam terapia renal substitutiva (TRS).⁽⁹⁾

O primeiro caso da COVID-19 no Brasil foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).⁽²⁾ Até junho de 2021, mais de 16 milhões de casos e 500 mil mortes atribuídas à COVID-19 foram registradas no Brasil.⁽¹⁰⁾ No entanto, há poucos estudos sobre epidemiologia, características clínicas, uso de recursos e desfechos dos pacientes da COVID-19 admitidos em UTI, no Brasil.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

OBJETIVO

Descrever características clínicas, uso de recursos e desfechos e identificar preditores de mortalidade intra-hospitalar de pacientes com COVID-19 admitidos na unidade de terapia intensiva.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo em um único centro. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HIAE com isenção da exigência de consentimento livre e esclarecido (CAAE: 30797520.6.0000.0071, parecer número: 4562815). Este estudo foi reportado de acordo com a declaração da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).⁽¹⁵⁾

Local

Este estudo foi realizado em um hospital privado de atenção quaternária localizado em São Paulo (SP). No momento da pesquisa, o HIAE contava com 634 leitos. Destes, 37 eram leitos abertos médico-cirúrgicos de cuidados intensivos para adultos, e 81 eram leitos de cuidados semi-intensivos. Durante o primeiro ano da pandemia da COVID-19, a capacidade operacional total de UTI foi ampliada, chegando a 81 leitos de UTI para pacientes com quadro grave da COVID-19 com necessidade de cuidados intensivos.

Participantes do estudo

Pacientes adultos (≥ 18 anos) consecutivos admitidos na UTI, de 4 de março de 2020 a 28 de fevereiro de

2021, diagnosticados com COVID-19, qualificaram-se para inclusão neste estudo. A confirmação laboratorial de infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) foi baseada em resultado positivo no teste de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR; Cobas® SARS-CoV-2, Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, Estados Unidos).⁽¹⁶⁾

Manejo dos pacientes

Os critérios para admissão na UTI e o protocolo institucional de manejo de quadro grave de infecção pelo SARS-CoV-2 foram descritos em outras publicações.^(17,18)

Coleta de dados e variáveis do estudo

Todos os dados do estudo foram retirados do sistema Epimed Monitor (Epimed Solutions, Rio de Janeiro, Brasil), uma ficha clínica eletrônica estruturada, na qual os dados dos pacientes são prospectivamente inseridos por gerentes de casos de UTI capacitados para esse fim.⁽¹⁹⁾ As variáveis coletadas incluíram dados demográficos, comorbidades, *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3)⁽²⁰⁾ no momento da admissão na UTI, *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)⁽²¹⁾ no momento da admissão na UTI, Índice de Comorbidade de Charlson,⁽²²⁾ *modified frailty index* (MFI),⁽²³⁾ uso de recursos e terapia de suporte (vasopressores, ventilação não invasiva, cateter nasal de alto fluxo – CNAF –, ventilação mecânica e oxigenação por membrana extracorpórea – ECMO - *extracorporeal membrane oxygenation*), durante a internação em UTI, destino após alta hospitalar, tempo de internação em UTI e hospital e mortalidade em UTI e intra-hospitalar.

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas em frequências absolutas e relativas. Variáveis categóricas são apresentadas como mediana com intervalo interquartil (IIQ). A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Comparações foram feitas entre os sobreviventes e não sobreviventes, com base na mortalidade hospitalar. Variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste do χ^2 ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Variáveis contínuas foram comparadas usando o teste *t* independente, ou o teste U de Mann-Whitney em caso de distribuição não normal. A sobrevida aos 28 dias de todos os pacientes do estudo e a sobrevida estratificada de acordo com o uso de ventilação mecânica,

TRS e ECMO foram analisadas por meio do método Kaplan-Meier. Os pacientes que receberam alta hospitalar antes de 28 dias foram considerados como se ainda estivessem vivos no dia 28.

Análise de regressão logística univariada foi realizada para identificar quais preditores tiveram associação com a mortalidade hospitalar. As análises de regressão logística multivariada com procedimento de eliminação reversa, incluindo todos os preditores com $p < 0,10$ na análise univariada, foi realizada para obtenção da razão de chance (RC) ajustada, bem como do intervalo de confiança de 95% (IC95%), e para definir quais variáveis tiveram associação independente com a mortalidade hospitalar. Testou-se o pressuposto de linearidade das variáveis contínuas incluídas nos modelos de regressão logística, analisando as interações entre cada preditor e seu próprio logaritmo (transformação logarítmica natural).⁽²⁴⁾ Sempre que o pressuposto de linearidade fosse violado, as variáveis contínuas foram categorizadas. A discriminação final (área sob a curva – ASC – Característica de Operação do Receptor) e a calibração (teste estatístico χ^2 de Hosmer-Lemeshow) do modelo de regressão logística multivariada foram reportadas.⁽²⁵⁾

Testes bicaudais foram usados e considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Todas as análises usaram o programa IBM (SPSS) para Macintosh, versão 27.0., e o programa *GraphPad Prism*, versão 9.0 (GraphPad Software, California, Estados Unidos), foi usado para plotagem dos gráficos.

RESULTADOS

Coorte incluída

Entre 4 de março de 2020 e 28 de fevereiro de 2021, 1.296 pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado da COVID-19 foram admitidos na UTI. Destes, 170 (13,6%) morreram no hospital (não sobreviventes), e 1.078 (86,4%) tiveram alta ainda vivos do hospital (sobreviventes). No momento da extração dos dados (9 de março de 2021), 48 pacientes ainda estavam hospitalizados. As características iniciais dos pacientes são apresentadas na tabela 1.

A mediana IIQ de idade de todos os pacientes foi de 66 (53 a 77) anos, 66,5% eram homens e a mediana IIQ do SAPS 3 foi de 49 (42 a 56) pontos. As comorbidades mais comuns foram hipertensão (59,4%), *diabetes mellitus* (35,8%) e obesidade (30,7%). No momento da admissão na UTI, 20,6% dos pacientes estavam usando ventilação não invasiva, 8,6% ventilação mecânica e 6,4% vasopressores.

Tabela 1. Características iniciais dos pacientes estudados de acordo com a mortalidade hospitalar

Características	Todos os pacientes 1.296 (100%)*	Sobreviventes 1.078/1.248 (86,4%)	Não sobreviventes 170/1.248 (13,6%)	Valor de p
Idade, anos	66 (53-77)	63 (50-74)	80 (70-88)	<0,001 [†]
Homens	862/1.296 (66,5)	718/1.078 (66,6)	109/170 (64,1)	0,582 [‡]
SAPS 3	49 (42-56)	47 (42-53)	59 (54-66)	<0,001 [†]
SOFA	1 (0-5)	1 (0-3)	6 (4-9)	<0,001 [†]
ICC	1 (0-1)	0 (0-1)	2 (1-3)	<0,001 [†]
MFI, pontos	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1-3)	<0,001 [†]
Comorbidades				
Hipertensão	607/1.022 (59,4)	484/814 (59,5)	97/164 (59,1)	1,000 [‡]
Diabetes mellitus	366/1.022 (35,8)	286/814 (35,1)	64/164 (39,0)	0,391 [‡]
Obesidade	320/1.043 (30,7)	265/857 (30,9)	47/146 (32,2)	0,834 [‡]
Asma	84/1.022 (8,2)	70/814 (8,6)	10/164 (6,1)	0,363 [‡]
Câncer	80/1.022 (7,8)	55/814 (6,8)	21/164 (12,8)	0,013 [‡]
Insuficiência cardíaca congestiva	74/1.022 (7,2)	46/814 (5,7)	25/164 (15,2)	<0,001 [†]
DPOC	74/1.022 (7,2)	52/814 (6,4)	17/164 (10,4)	0,099 [‡]
Doença renal crônica	56/1.022 (5,5)	32/814 (3,9)	17/164 (10,4)	0,001 [†]
Doença renal crônica com necessidade de TRS	16/1.022 (1,6)	9/814 (1,1)	7/164 (4,3)	0,010 [‡]
Câncer hematológico	40/1.022 (3,9)	27/814 (3,3)	11/164 (6,7)	0,068 [‡]
Câncer metastático	24/1.022 (2,3)	15/814 (1,8)	7/164 (4,3)	0,105 [‡]
Dias de internação até a admissão em UTI	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-1)	0,096 [‡]
Suporte no momento da admissão na UTI				
Ventilação não invasiva	267/1.296 (20,6)	218/1.078 (20,2)	34/170 (20,0)	1,000 [‡]
Ventilação mecânica	111/1.296 (8,6)	82/1.078 (7,6)	20/170 (11,8)	0,091 [†]
Vasopressores	83/1.296 (6,4)	53/1.078 (4,9)	20/170 (11,8)	<0,001 [†]
Terapia renal substitutiva	4/1.296 (0,3)	1/1.078 (0,1)	2/170 (1,2)	0,050 [‡]

Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil) ou n/total n (%).

* No momento da extração dos dados (9 de março de 2021), 48 pacientes ainda estavam hospitalizados; valores de p foram calculados usando o [†] teste U de Mann-Whitney, [‡] teste do χ^2 .

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*; ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; MFI: *modified frailty index*; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; TRS: terapia renal substitutiva; UTI: unidade de terapia intensiva.

Comparados aos sobreviventes, os não sobreviventes eram mais idosos [80 (70-88) versus 63 (50-74) anos; $p < 0,001$], tinham maior SAPS 3 [59 (54-66) versus 47 (42-53) pontos; $p < 0,001$] e maior SOFA [6 (4-9) versus 1 (0-3) pontos; $p < 0,001$] no momento da admissão na UTI. Câncer, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crônica com ou sem necessidade de TRS foram mais frequentes em não sobreviventes comparados aos sobreviventes.

Uso de recursos

Durante a internação em UTI, 56,6% dos pacientes receberam ventilação não invasiva e 32,9% ventilação mecânica; 31,3% usaram CNAF, 11,7% receberam TRS e 1,5% recebeu suporte de ECMO. A mediana IIQ de duração da ventilação mecânica em todos os pacientes do estudo foi de 11 (6 a 24) dias (Tabela 2).

Tabela 2. Uso de recursos

Recurso	Todos os pacientes 1.296 (100%)*	Sobreviventes 1.078/1.248 (86,4%)	Não sobreviventes 170/1.248 (13,6%)	Valor de p
Suporte durante internação em UTI				
Ventilação não invasiva	733/1.296 (56,6)	602/1.078 (55,8)	104/170 (61,2)	0,222 [†]
Ventilação mecânica	426/1.296 (32,9)	257/1.078 (23,8)	133/170 (78,2)	<0,001 [†]
Vasopressores	418/1.296 (32,3)	254/1.078 (23,6)	128/170 (75,3)	<0,001 [†]
Cateter nasal de alto fluxo	406/1.296 (31,3)	308/1.078 (28,6)	72/170 (42,4)	<0,001 [†]
Terapia renal substitutiva	151/1.296 (11,7)	59/1.078 (5,5)	76/170 (44,7)	<0,001 [†]
ECMO	20/1.296 (1,5)	6/1.078 (0,6)	11/170 (6,5)	<0,001 [†]
Traqueostomia	84/1.296 (6,5)	45/1.078 (4,2)	29/170 (17,1)	<0,001 [†]
Duração da VM (dias)	11 (6-24)	9 (5-15)	17 (10-38)	<0,001 [§]

Resultados expressos em n/total n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

* No momento da extração dos dados (9 de março de 2021), 48 pacientes ainda estavam hospitalizados; valores p foram calculados usando [†] teste do χ^2 ; [‡] teste exato de Fisher ou [§] teste U de Mann-Whitney.

UTI: unidade de terapia intensiva; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; VM: ventilação mecânica.

Ventilação mecânica, CNAF, vasopressores, TRS e ECMO foram usados com maior frequência entre os não sobreviventes comparados aos sobreviventes. A mediana IIQ dos dias de ventilação mecânica foi mais alta entre os não sobreviventes comparada à dos sobreviventes [17 (10-38) *versus* 9 (5-15) dias; $p < 0,001$].

Desfechos clínicos

Todos os pacientes

A mortalidade em UTI e hospitalar de todos os pacientes foi de, respectivamente, 11,7% (151 de 1.296 pacientes) e 13,6% (170 de 1.248 pacientes) (Tabela 3). A mortalidade mensal em UTI e hospitalar entre março de 2020 e fevereiro de 2021 é mostrada na figura 1. A sobrevida cumulativa de 28 dias de todos os pacientes e a sobrevida estratificada de acordo com o uso de ventilação mecânica, TRS e ECMO são mostradas na figura 2.

A mediana IIQ do tempo de internação em UTI e hospitalar foi de, respectivamente, 7 (4 a 16) dias e 13 (8 a 23) dias. Em comparação aos sobreviventes, os não sobreviventes tiveram tempo mais longo de internação em UTI [15 (9-29) *versus* 7 (3-13) dias; $p < 0,001$] e hospitalar [19 (12-34) *versus* 12 (8-21) dias; $p < 0,001$] (Tabela 3).

Pacientes em ventilação mecânica

Os pacientes que usaram ventilação mecânica tiveram mortalidade hospitalar mais alta em comparação àqueles que não a usaram (34,1% *versus* 4,3%; RC não ajustada de 11,5; IC95%: 7,8-17,0; $p < 0,001$). Os tempos de internação em UTI [20 (13-32) *versus* 5 (2-8) dias; $p < 0,001$] e hospitalar [27 (17-41) *versus* 10 (7-15) dias; $p < 0,001$] foram mais longos em pacientes que usaram ventilação mecânica em comparação aos que não usaram ventilação mecânica.

Tabela 3. Desfechos clínicos

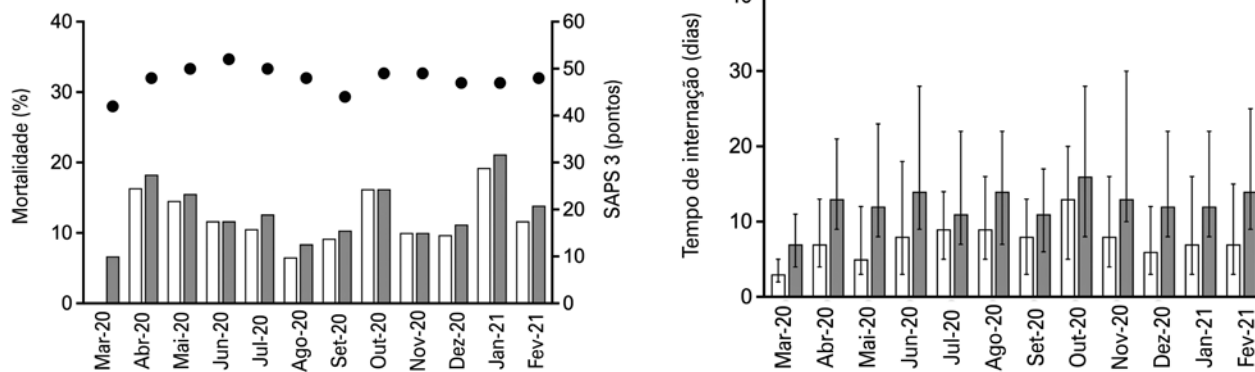
Desfechos	Todos os pacientes 1.296 (100%)*	Sobreviventes 1.078/1.248 (86,4%)	Não sobreviventes 170/1.248 (13,6%)	Valor de p
Destino após alta hospitalar				<0,001 [†]
Domicílio	1.050/1.296 (84,1)	1.050/1.078 (97,4)	0/170 (0,0)	
Assistência domiciliar (<i>home care</i>)	18/1.296 (1,4)	18/1.078 (1,7)	0/170 (0,0)	
Transferência para outro hospital	10/1.296 (0,8)	10/1.078 (0,9)	0/170 (0,0)	
Cuidados paliativos	47/1.296 (3,6)	3/1.078 (0,3)	44/170 (25,9)	<0,001 [†]
Tempo de internação em UTI, dias	7 (4-16)	7 (3-13)	15 (9-29)	<0,001 [‡]
Tempo de internação hospitalar, dias	13 (8-23)	12 (8-21)	19 (12-34)	<0,001 [‡]
De acordo com o uso de VM*				
Pacientes que receberam VM	426 (100,0)	257/390 (65,9)	133/390 (34,1) [§]	
Tempo de internação em UTI, dias	20 (13-32) [§]	19 (13-30) [§]	19 (12-33) [§]	0,892 [‡]
Tempo de internação hospitalar, dias	27 (17-41) [§]	28 (18-41) [§]	24 (14-41) [§]	0,021 [‡]
Pacientes que não receberam VM	870 (100,0)	821/858 (95,7)	37/858 (4,3)	
Tempo de internação em UTI, dias	5 (2-8)	5 (2-8)	7 (3-11)	0,058 [‡]
Tempo de internação hospitalar, dias	10 (7-15)	10 (7-15)	10,0 (6-15)	0,850 [‡]
De acordo com o uso de TRS*				
Pacientes que receberam TRS	151 (100,0)	59/135 (43,7)	76/135 (56,3) [†]	
Tempo de internação em UTI, dias	27 (15-40) [†]	25 (17-37) [†]	26 (13-40) [†]	0,688 [‡]
Tempo de internação hospitalar, dias	33 (22-55) [†]	35 (28-61) [†]	30 (16-49) [†]	0,024 [‡]
Pacientes que não receberam TRS	1.145 (100,0)	1.019/1.113 (91,6)	94/1.113 (8,4)	
Tempo de internação em UTI, dias	7 (3-13)	6 (3-11)	13 (6-17)	<0,001 [‡]
Tempo de internação hospitalar, dias	12 (8-19)	11 (8-19)	15 (9-24)	0,009 [‡]
De acordo com o uso de ECMO*				
Pacientes que receberam ECMO	20 (100,0)	6/17 (35,3)	11/17 (64,7) [¶]	
Tempo de internação em UTI, dias	32 (24-59) [¶]	37 (23-76) [¶]	29 (10-55) [¶]	0,687 [‡]
Tempo de internação hospitalar, dias	48 (29-70) [¶]	49 (33-98) [¶]	31 (12-70)	0,365 [‡]
Pacientes que não receberam ECMO	1.276 (100,0)	1.072/1.231 (87,1)	159/1.231 (12,9)	
Tempo de internação em UTI, dias	7 (3-15)	7 (3-13)	15 (9-28)	<0,001 [‡]
Tempo de internação hospitalar, dias	12 (8-23)	12 (8-21)	18 (12-34)	<0,001 [‡]

Resultados expressos como n/total n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

* No momento da extração dos dados (9 de março de 2021), 48 pacientes ainda estavam hospitalizados. Destes, 36 pacientes estavam recebendo VM, 16 TRS e 3 ECMO; Valores de p foram calculados usando [†] teste do χ^2 ; [‡] teste U de Mann-Whitney U;

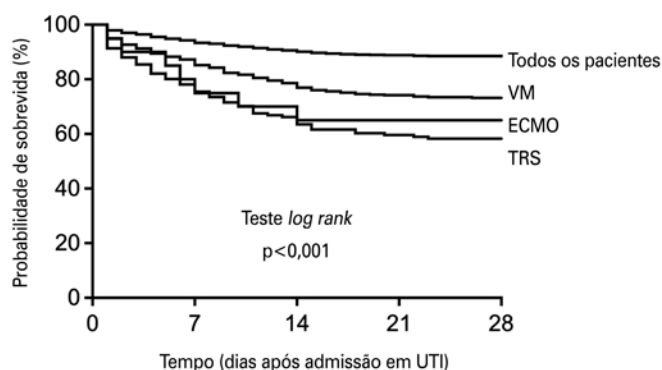
[§] $p < 0,001$ *versus* pacientes que não receberam VM; [†] $p < 0,001$ *versus* pacientes que não receberam TRS; [¶] $p < 0,001$ *versus* pacientes que não receberam ECMO; [‡] $p = 0,039$ *versus* pacientes que não receberam ECMO.

UTI: unidade de terapia intensiva; VM: ventilação mecânica; TRS: terapia renal substitutiva; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.



SAPS 3: Simplified Acute Physiology 3.

Figura 1. Tempo de internação em unidade de terapia intensiva e hospitalar por mês, mortalidade em unidade de terapia intensiva e hospitalar e escore *Simplified Acute Physiology 3*, de março de 2020 a fevereiro de 2021



VM: ventilação mecânica; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; TRS: terapia renal substitutiva; UTI: unidade de terapia intensiva.

Figure 2. Sobrevida cumulativa de 28 dias de todos os pacientes e de acordo com a necessidade de terapia de suporte

Pacientes que receberam terapia renal substitutiva

Os pacientes que receberam TRS tiveram maior mortalidade hospitalar em comparação àqueles que não a receberam (56,3% versus 8,4%; RC não ajustada, 14,0; IC95%: 9,4-20,8; $p < 0,001$). Ventilação mecânica foi necessária em 143 de 151 (94,7%) pacientes que receberam TRS. Os tempos de internação em UTI [27 (15-40) versus 7 (3-13) dias; $p < 0,001$] e hospitalar [33 (22-55) versus 12 (8-19) dias; $p < 0,001$] foram mais longos entre pacientes que receberam TRS do que naqueles que não receberam TRS.

Pacientes que receberam oxigenação por membrana extracorpórea

Os pacientes que usaram ECMO tiveram mortalidade hospitalar mais alta comparados ao que não receberam ECMO [64,7% versus 12,9%; RC não ajustada 12,4; IC95%: 4,5-33,9; $p < 0,001$] (Tabela 3). Todos os pacientes que usaram ECMO receberam ventilação mecânica, e 13 de 20 (65,0%) pacientes também receberam TRS. Os tempos de internação em UTI [32 (24-59) versus 7 (3-15) dias; $p < 0,001$] e hospitalar [48 (29-70) versus 12 (8-23) dias; $p < 0,001$] foram mais longos nos pacientes que usaram ECMO do que naqueles que não usaram.

Preditores de mortalidade hospitalar

A análise univariada dos fatores associados à mortalidade hospitalar está descrita na tabela 4. Após ajuste para fatores de confusão, os preditores independentes de mortalidade hospitalar incluíram idade (RC: 1,08; IC95%: 1,06-1,10; $p < 0,001$); SOFA (RC: 1,18; IC95%: 1,08-1,29; $p < 0,001$); Índice de Comorbidade de Charlson (RC: 1,28; IC95%: 1,15-1,43; $p < 0,001$); necessidade de ventilação mecânica (RC: 4,45; IC95%: 2,43-8,16; $p < 0,001$); necessidade de CNAF (RC: 1,64; IC95%: 1,04-2,58; $p = 0,033$); TRS (RC: 3,42; IC95%: 1,96-5,98; $p < 0,001$) e suporte de ECMO (RC: 8,18; IC95%: 2,48-27,05; $p < 0,001$) (Tabela 4). O modelo multivariado final apresentou ASC Característica de Operação do Receptor (IC95%) de 0,93 (0,91-0,94) e Hosmer-Lemeshow χ^2 de 8.844 ($p = 0,356$).

Tabela 4. Regressão logística univariada e multivariada de fatores de risco para mortalidade hospitalar

Preditores	Tipo de análise Análise univariada			Análise multivariada		
	RC	IC95%	Valor de p	RC	IC95%	Valor de p
Idade, anos	1,07	1,06-1,08	<0,001	1,08	1,06-1,10	<0,001
SAPS 3*						
≤42	Referência					
43-49	2,93	1,04-8,23	0,041			
50-55	9,77	3,75-25,46	<0,001			
≥56	41,80	16,79-104,07	<0,001			
SOFA	1,46	1,38-1,54	<0,001	1,18	1,08-1,29	<0,001
Índice de Comorbidade de Charlson	1,39	1,29-1,51	<0,001	1,28	1,15-1,43	<0,001
MFI	1,72	1,53-1,95	<0,001			
Comorbidade						
Câncer	2,03	1,19-3,46	0,009			
Insuficiência cardíaca congestiva	3,00	1,79-5,05	<0,001			
DPOC	1,70	0,95-3,01	0,072			
Doença renal crônica	2,83	1,53-5,22	<0,001			
Doença renal crônica com necessidade de TRS	3,99	1,46-10,87	0,007			
Câncer hematológico	2,10	1,02-4,31	0,045			
Câncer metastático	2,38	0,95-5,92	0,063			
Dias de internação até a admissão em UTI	1,00	0,99-1,02	0,534			
LRA no momento da admissão na UTI	3,41	1,86-6,26	<0,001			
Suporte durante a internação em UTI						
Ventilação mecânica	11,48	7,77-16,97	<0,001	4,45	2,43-8,16	<0,001
Vasopressores	9,89	6,79-14,40	<0,001			
Cateter nasal de alto fluxo	1,84	1,32-2,56	<0,001	1,64	1,04-2,58	0,033
Terapia renal substitutiva	11,96	9,36-20,84	<0,001	3,42	1,96-5,98	<0,001
ECMO	12,36	4,51-33,89	<0,001	8,18	2,48-27,05	<0,001

* O SAPS 3 foi categorizado de acordo com os percentis, já que o pressuposto de linearidade foi quebrado. O modelo multivariado apresentou área sob a curva Característica de Operação do Receptor (IC95%) de 0,93 (0,91-0,94) e Hosmer-Lemeshow χ^2 de 8,844 ($p=0,356$).

RC: razão de chance; IC95%: intervalo de confiança de 95%; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*; MFI: *modified frailty index*; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; TRS: terapia renal substitutiva; UTI: unidade de terapia intensiva; LRA: lesão renal aguda; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

DISCUSSÃO

Neste estudo de coorte retrospectivo em centro único, identificou-se que um em cada sete pacientes admitidos em UTI por quadro grave da COVID-19 morreu no hospital. Os não sobreviventes eram mais idosos; tinham quadro mais grave, com base no SAPS 3 e no SOFA; tinham mais comorbidades, como câncer, insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal crônica, e maior tempo de internação em UTI e hospitalar, em comparação aos sobreviventes. Finalmente, idade mais avançada, pontuação mais alta no SOFA e no índice de comorbidade de Charlson, necessidade de ventilação mecânica, CNAF, TRS e ECMO foram preditores independentes de mortalidade hospitalar.

A associação entre idade avançada e maior risco de morte em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 já foi

relatada por diferentes autores.^(3,26-28) Além disso, a associação entre a presença de comorbidades e a gravidade da COVID-19 foi comprovada em diversos estudos.^(9,26,29,30) Por exemplo, pacientes com COVID-19 e com hipertensão, doenças cardiocerebrovasculares e *diabetes mellitus* tiveram mais risco de apresentar sintomas graves e precisar de cuidados intensivos do que pacientes sem essas comorbidades.⁽³⁰⁾ Também diagnóstico de câncer locorregional foi mais prevalente nos não sobreviventes em comparação aos sobreviventes. De fato, foi demonstrado, em um grande estudo de caso-controle, que pacientes com câncer com COVID-19 têm maior risco de piores prognósticos clínicos.⁽³¹⁾ Embora maior mortalidade já tenha sido registrada em pacientes com câncer hematológico,⁽³²⁾ essa associação não foi constatada neste estudo.

Curiosamente, nesta coorte, a mortalidade hospitalar foi mais baixa, tanto entre os pacientes admitidos na UTI quanto entre aqueles que usaram ventilação mecânica, em comparação a outros estudos conduzidos no Brasil⁽¹⁴⁾ e em outros países.^(6,33,34) Em estudo de coorte envolvendo 254.288 pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil, Ranzani et al., demonstraram taxa de mortalidade hospitalar de aproximadamente 60% entre os pacientes admitidos na UTI e de cerca de 80% entre aqueles que receberam ventilação mecânica.⁽¹⁴⁾ Em uma metanálise de um total de 28 estudos e 12.437 pacientes admitidos na UTI com COVID-19 em todo o mundo, a mortalidade dos pacientes admitidos em UTI e mecanicamente ventilados foi de 28,3% e 43%, respectivamente.⁽⁴⁾

A discrepância entre a taxa de mortalidade observada neste estudo e em outras casuísticas pode ser explicada por diferenças nos hospitais (privados comparados aos públicos); limiares adotados para internação em hospital e/ou UTI; disponibilidade de recursos, como leitos de UTI, e oferta limitada de suporte respiratório avançado fora da UTI, ou em UTIs com recursos limitados; características da equipe de UTI; estratégias de ventilação, como uso de ventilação não invasiva ou CNAF, e estratégias para suporte extrapulmonar. Além disso, apesar dos diferentes momentos da pandemia da COVID-19 no Brasil, a estabilidade mensal observada nos desfechos (tempo de internação e mortalidade) de pacientes da COVID-19 reflete a organização dos hospitais e das UTIs para oferecer a melhor qualidade de atendimento aos pacientes.

Pacientes com lesão renal aguda (LRA) que receberam TRS tiveram aumento de 14 vezes no risco de mortalidade hospitalar, comparados aos pacientes da COVID-19 que não receberam TRS. Essa observação condiz com a de outros estudos, em que foi relatada associação significativa entre insuficiência renal aguda e maior risco de mortalidade em pacientes com quadro grave da COVID-19.^(4,35,36) Além disso, quase metade dos pacientes não sobreviventes recebeu TRS, o que também se assemelha a outros estudos.^(34,37,38) A avaliação dos fatores de risco para LRA e o uso de TRS nos primeiros 207 pacientes graves da COVID-19 admitidos nesta UTI foram descritos em outras publicações.⁽³⁹⁾

A maior taxa de mortalidade hospitalar neste estudo ocorreu no subgrupo de pacientes que recebeu ECMO (aproximadamente 65%). A mortalidade registrada entre pacientes da COVID-19 submetidos à ECMO venovenosa variou amplamente.⁽⁴⁰⁾ Por exemplo: a mortalidade hospitalar registrada 90 dias após o início da ECMO em 1.035 pacientes do registro *Extracorporeal*

Life Support Organization (ELSO) foi de 37%.⁽⁴¹⁾ É importante ressaltar que aproximadamente um terço dos pacientes incluídos neste estudo ainda estava hospitalizado ou tinha sido transferido para outro hospital ou para um centro de cuidados de longo prazo no momento em que os desfechos foram avaliados.⁽⁴¹⁾ Portanto, a mortalidade bruta dos pacientes da COVID-19 que receberam ECMO pode ter sido subestimada.

Este estudo tem limitações. Primeiro, foi realizado em uma única UTI, localizada em um hospital quaternário privado no Brasil. Portanto, os resultados podem não ser generalizáveis para outras UTIs do Brasil ou de outros países em desenvolvimento, porque os sistemas de saúde e as características dos pacientes podem variar amplamente em relação às da presente coorte. Segundo, não foram coletados dados detalhados sobre estratégias de ventilação não invasiva ou invasiva. Já foi comprovado que o suporte ventilatório em pacientes com IRA tem impacto importante nos desfechos.^(42,43) Terceiro, pressupõe-se que pacientes que receberam alta hospitalar antes de 28 dias ainda estariam vivos no dia 28. Entretanto, após a alta, esses pacientes podem ter sido reinternados em outro estabelecimento ou morrido após a alta. Finalmente, não se avaliaram se as novas variantes do SARS-CoV-2 influenciaram nos desfechos desta coorte de pacientes, em comparação às variantes que já circulavam no Brasil.^(44,45)

CONCLUSÃO

Pacientes com quadro grave da COVID-19 admitidos na unidade de terapia intensiva apresentaram considerável mortalidade e morbidade, com alta demanda de terapia de suporte e internação prolongada unidade de terapia intensiva e hospitalar. O volume e a gravidade dos pacientes da COVID-19 admitidos em unidade de terapia intensiva representam grande ônus para o sistema de saúde brasileiro. Portanto, os resultados deste estudo podem ser usados como referência, ou em apoio a decisões relativas à prestação de serviços de saúde e prognóstico de pacientes da COVID-19 que necessitem de cuidados intensivos.

AGRADECIMENTOS

Aos intensivistas, à equipe de enfermagem, aos fisioterapeutas e a todos os membros da equipe multidisciplinar do Hospital Israelita Albert Einstein, que prestaram atendimento aos pacientes durante a pandemia de SARS-CoV-2; à Helena Spalic, pelo trabalho de revisão deste manuscrito.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Thiago Domingos Corrêa e Thais Dias Midega: tiveram acesso aos dados do estudo e foram os responsáveis pela integridade dos dados e acurácia da análise dos dados. Thiago Domingos Corrêa, Thais Dias Midega, Karina Tavares Timenetsky e Ricardo Luiz Cordioli: conceito e desenho do estudo. Thiago Domingos Corrêa, Thais Dias Midega, Andreia Pardini, Karina Tavares Timenetsky e Ricardo Luiz Cordioli: análise dos dados. Thiago Domingos Corrêa, Thais Dias Midega e Verônica Neves Fialho Queiroz: redação do manuscrito. Thiago Domingos Corrêa e Thais Dias Midega: análise estatística. Carmen Silvia Valente Barbas, Moacyr Silva Júnior, Bruno de Arruda Bravim, Bruno Caldin Silva, Gustavo Faissol Janot de Matos, Ricardo Kenji Nawa, Fabrício Rodrigues Torres de Carvalho, Verônica Neves Fialho Queiroz, Roberto Rabello Filho, Felipe Maia de Toledo Piza, Adriano José Pereira, Marcele Liliane Pesavento, Raquel Afonso Caserta Eid, Bento Fortunato Cardoso dos Santos, Andreia Pardini, Vanessa Damázio Teich, Claudia Regina Laselva, Miguel Cendoroglo Neto, Sidney Klajner e Leonardo José Rolim Ferraz: revisão crítica do manuscrito e adição de partes significativas.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Corrêa TD: <http://orcid.org/0000-0001-9546-3910>
 Midega TD: <http://orcid.org/0000-0002-1010-3711>
 Timenetsky KT: <http://orcid.org/0000-0002-4176-2445>
 Cordioli RL: <http://orcid.org/0000-0001-7521-399X>
 Barbas CS: <http://orcid.org/0000-0002-3922-6256>
 Silva Júnior M: <http://orcid.org/0000-0002-6479-1708>
 Bravim BA: <http://orcid.org/0000-0001-8290-8554>
 Silva BC: <http://orcid.org/0000-0001-9568-0974>
 Matos GF: <http://orcid.org/0000-0001-9996-7040>
 Nawa RK: <http://orcid.org/0000-0002-0852-7013>
 Carvalho FR: <http://orcid.org/0000-0001-8712-269X>
 Queiroz VN: <http://orcid.org/0000-0001-5213-0147>
 Rabello Filho R: <http://orcid.org/0000-0001-7018-224X>
 Piza FM: <http://orcid.org/0000-0002-7729-9579>
 Pereira AJ: <http://orcid.org/0000-0002-9467-6516>
 Pesavento ML: <http://orcid.org/0000-0001-7391-8208>
 Eid RA: <http://orcid.org/0000-0002-8241-3241>
 Santos BF: <http://orcid.org/0000-0002-4662-1959>
 Pardini A: <http://orcid.org/0000-0002-9810-0100>
 Teich VD: <http://orcid.org/0000-0002-8539-6037>
 Laselva CR: <http://orcid.org/0000-0001-8285-9633>
 Cendoroglo Neto M: <http://orcid.org/0000-0002-8163-4392>
 Klajner S: <http://orcid.org/0000-0003-4120-1047>
 Ferraz LJ: <http://orcid.org/0000-0003-1822-1568>

REFERÊNCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;.
- Teich VD, Klajner S, Almeida FA, Dantas AC, Laselva CR, Torritesi MG, et al. Epidemiologic and clinical features of patients with COVID-19 in Brazil. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eAO6022.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
- Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246318.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. Erratum in: *JAMA*. 2021;325(20):2120.
- Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2020;65(5):533-46.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1031.
- Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global impact of coronavirus disease 2019 infection requiring admission to the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159(2):524-36.
- Brasil. Ministério da Saúde. COVID-19. Painel Coronavírus. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [citado 2021 Jun 27]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- Santos MM, Lucena EE, Lima KC, Brito AA, Bay MB, Bonfada D. Survival and predictors of deaths of patients hospitalised due to COVID-19 from a retrospective and multicentre cohort study in Brazil. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e198.
- Socolovitch RL, Furnis RR, Tomazini BM, Pastore L, Galas FR, de Azevedo LC, et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: a cohort study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243269.
- Sousa GJ, Garces TS, Cestari VR, Florêncio RS, Moreira TM, Pereira ML. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e123.
- Ranzani OT, Bastos LS, Gelli JG, Marchesi JF, Baiao 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;9:407-18.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; Iniciativa STROBE. [The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies]. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(3):251-9. Spanish.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045. Erratum in: *Euro Surveill*. 2020;25(14): Erratum in: *Euro Surveill*. 2020;25(30): Erratum in: *Euro Surveill*. 2021;26(5).
- Corrêa TD, Matos GF, Bravim BA, Cordioli RL, Garrido AG, Assuncao MS, et al. Intensive support recommendations for critically-ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eAE5793.
- Corrêa TD, Matos GF, Bravim BA, Cordioli RL, Garrido AG, Assuncao MS, et al. Comment to: Intensive support recommendations for critically-ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eCE5931.

19. Soares M, Bozza FA, Angus DC, Japiassú AM, Viana WN, Costa R, et al. Organizational characteristics, outcomes, and resource use in 78 Brazilian intensive care units: the ORCHESTRA study. *Intensive Care Med.* 2015;41(12):2149-60.
20. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345-55. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2006;32(5):796.
21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
23. Velanovich V, Antoine H, Swartz A, Peters D, Rubinfeld I. Accumulating deficits model of frailty and postoperative mortality and morbidity: its application to a national database. *J Surg Res.* 2013;183(1):104-10.
24. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression.* Nova Jersey: Wiley & Sons; 2013. p. 203-22.
25. Ottenbacher KJ, Ottenbacher HR, Tooth L, Ostir GV. A review of two journals found that articles using multivariable logistic regression frequently did not report commonly recommended assumptions. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(11):1147-52. Review.
26. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1763-70.
27. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. Erratum for: *BMJ.* 2020;368:m1295.
28. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, Brenner SK, Leonberg-Yoo A, Schenck EJ, Radbel J, Reiser J, Bansal A, Srivastava A, Zhou Y, Sutherland A, Green A, Shehata AM, Goyal N, Vijayan A, Velez JC, Shaefi S, Parikh CR, Arunthamajun J, Athavale AM, Friedman AN, Short SA, Kibbelaar ZA, Abu Omar S, Admon AJ, Donnelly JP, Gershengorn HB, Hernán MA, Semler MW, Leaf DE; STOP-COVID Investigators. Factors associated with death in critically ill patients with Coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1436-47. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1555.
29. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6049-57.
30. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-8. Review.
31. Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of risk, racial disparity, and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection. *JAMA Oncol.* 2021;7(2):220-7.
32. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, Angelucci E, Krampera M, Cairoli R, Della Porta MG, Fracchiolla N, Ladetto M, Gambacorti Passerini C, Salvini M, Marchetti M, Lemoli R, Molteni A, Busca A, Cuneo A, Romano A, Giuliani N, Galimberti S, Corso A, Morotti A, Falini B, Billio A, Gherlinzoni F, Visani G, Tisi MC, Tafuri A, Tosi P, Lanza F, Massaia M, Turrini M, Ferrara F, Gurrieri C, Vallisa D, Martelli M, Derenzini E, Guarini A, Conconi A, Cuccaro A, Cudillo L, Russo D, Ciambelli F, Scattolin AM, Luppi M, Selleri C, Ortu La Barbera E, Ferrandina C, Di Renzo N, Olivieri A, Bocchia M, Gentile M, Marchesi F, Musto P, Federici AB, Candoni A, Venditti A, Fava C, Pinto A, Galieni P, Rigacci L, Armiento D, Pane F, Oberti M, Zappasodi P, Visco C, Franchi M, Grossi PA, Bertù L, Corrao G, Pagano L, Corradini P; ITA-HEMA-COV Investigators. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(10):e737-e45.
33. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1430-4.
34. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefe J, Falzon L, Gitlin J, Hajjzadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. Erratum in: *JAMA.* 2020;323(20):2098.
35. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Investig Med.* 2020;68(7):1261-70.
36. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38.
37. Lowe R, Ferrari M, Nasim-Mohi M, Jackson A, Beecham R, Veighey K, Cusack R, Richardson D, Grocott M, Levett D, Dushianthan A; University Hospital Southampton Critical Care Team and the REACT COVID investigators. Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):92.
38. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e26.
39. Dohér MP, Torres de Carvalho FR, Scherer PF, Matsui TN, Ammirati AL, Caldin da Silva B, et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy in critically ill COVID-19 patients: risk factors and outcomes: a single-center experience in Brazil. *Blood Purif.* 2020;50(4-5):520-30.
40. Huang S, Zhao S, Luo H, Wu Z, Wu J, Xia H, et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill patients with COVID-19: a narrative review. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):116. Review.
41. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, Bartlett RH, Tonna JE, Hyslop R, Fanning JJ, Rycus PT, Hyer S, Anders MM, Agerstrand CL, Hryniewicz K, Diaz R, Lorusso R, Combes A, Brodie D; Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet.* 2020;396(10257):1071-8. Erratum in: *Lancet.* 2020;396(10257):1070.
42. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
43. Guérin C, Reigner J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-68.
44. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science.* 2021;372(6544):815-21.
45. Resende PC, Gräf T, Paixão AC, Appolinario L, Lopes RS, Mendonça AC, et al. A Potential SARS-CoV-2 Variant of Interest (VOI) Harboring Mutation E484K in the Spike Protein Was Identified within Lineage B.1.1.33 Circulating in Brazil. *Viruses.* 2021;13(5):724.