

Correlação entre complacência do sistema respiratório e fenótipos da Covid-19 e os desfechos clínicos em uma UTI do estado de Pernambuco

Correlation between respiratory system compliance and Covid-19 phenotypes and clinical outcomes in an ICU in the state of Pernambuco

Correlación entre el cumplimiento del sistema respiratorio y los fenotipos y resultados clínicos del Covid-19 en una UCI del estado de Pernambuco

Recebido: 19/08/2022 | Revisado: 26/08/2022 | Aceito: 27/08/2022 | Publicado: 04/09/2022

Isabelle Caroline Verissimo de Farias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8450-2758>

Maternidade Escola Assis Chateaubriand, Brasil

E-mail: belleverissimo@hotmail.com

Washington José dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2291-8563>

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: washingtonfisio@gmail.com

Diogo Fabrício Aprígio de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4273-8268>

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: diogoandrade00@yahoo.com.br

Renata Baltar da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8441-4478>

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: renatabaltar@hotmail.com

Daniele Ferreira Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8142-0175>

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: daniele-fisio@hotmail.com

Marçal Durval Siqueira Paiva Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5137-6951>

Universidade Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: marcaljunior@yahoo.com.br

Lucas Dantas de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4096-1773>

Universidade Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: lucaddantas__@hotmail.com

Resumo

Introdução: A doença do SARS-CoV-2 pode levar a falência respiratória e necessidade de ventilação mecânica. A pneumonia causada pelo Covid-19 se apresenta com 2 fenótipos que cursam com diferentes fisiopatologias, o tipo 1 e o tipo 2. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi de correlacionar o perfil fenotípico de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo diagnosticados com Covid-19 e os seus desfechos. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal retrospectivo analítico, que utilizou os dados clínicos de pacientes da UTI do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Os dados foram descritos em frequências simples. A correlação entre variáveis do internamento e da fisiologia pulmonar com o desfecho clínico foram testadas utilizando Odds ratio (OR) e o Teste qui-quadrado de Pearson. Para as variáveis com associação significativa, foi realizada a regressão logística com o desfecho alta da UTI, sendo os resultados apresentados com OR. **Resultados:** Foi observada associação entre o óbito e pacientes com idade > 60 anos ($p=0,003$), tempo de internamento ≤ 11 dias ($p=0,001$) e a complacência estática ≤ 35 ml/cmH₂O ($p=0,045$). A regressão logística múltipla com o desfecho alta encontrou valores significativos para complacência ≤ 35 ml/H₂O (p -valor= $0,029$) e tempo de internamento ≤ 11 dias ($p=0,014$). **Conclusão:** no presente estudo observou-se que os fatores idade maior que 60 anos, menor tempo de internamento e menor complacência pulmonar apresentaram associação com o desfecho óbito em pacientes com Covid-19.

Palavras-chave: Ventilação mecânica; Complacência pulmonar; Cuidados intensivos; Síndrome do desconforto respiratório.

Abstract

Background: SARS-CoV-2 disease can lead to respiratory failure and the need for mechanical ventilation. Pneumonia caused by Covid-19 presents with 2 phenotypes that course with different pathophysiology, type 1 and type 2. Aim: The objective of the study was to correlate the phenotypic profile of patients with acute respiratory distress syndrome diagnosed with Covid-19 and their outcomes. **Methods:** This is an analytical retrospective cross-sectional study, which used clinical data from ICU patients at Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco. Data were described in simple frequencies. The correlation between hospitalization and pulmonary physiology variables with clinical outcome was tested using Pearson's chi-square test. For variables with a significant association, logistic regression was performed with the outcome of ICU discharge, and the results were presented with odds ratio. **Results:** An association was observed between death and patients aged > 60 years ($p=0.003$), length of stay ≤ 11 days ($p=0.001$) and static compliance ≤ 35 ml/cmH₂O ($p=0.045$). Multiple logistic regression with the high outcome found significant values for compliance ≤ 35 ml/H₂O ($p\text{-value}=0.029$) and length of stay ≤ 11 days ($p=0.014$). **Conclusion:** in the present study, it was observed that the factors age greater than 60 years, shorter hospital stay and lower lung compliance were associated with the outcome of death in patients with Covid-19.

Keywords: Mechanical ventilation; Lung compliance; Critical care; Respiratory distress syndrome.

Resumen

Introducción: La enfermedad por SARS-CoV-2 puede conducir a insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica. La neumonía por Covid-19 se presenta con 2 fenotipos que cursan con diferente fisiopatología, tipo 1 y tipo 2. **Objetivo:** El objetivo del estudio fue correlacionar el perfil fenotípico de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda diagnosticados de Covid-19 y sus resultados. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal analítico retrospectivo, que utilizó datos clínicos de pacientes de la UCI del Hospital das Clínicas de la Universidade Federal de Pernambuco. Los datos se describieron en frecuencias simples. La correlación entre la hospitalización y las variables de fisiología pulmonar con el resultado clínico se probó mediante la razón de probabilidades (OR) y la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Para las variables con asociación significativa se realizó una regresión logística con el desenlace alta de UCI y los resultados se presentaron con OR. **Resultados:** Se observó asociación entre muerte y pacientes con edad > 60 años ($p=0,003$), tiempo de estancia ≤ 11 días ($p=0,001$) y distensibilidad estática ≤ 35 ml/cmH₂O ($p=0,045$). La regresión logística múltiple con el resultado alto encontró valores significativos para el cumplimiento ≤ 35 ml/H₂O (valor de $p = 0,029$) y duración de la estancia ≤ 11 días ($p = 0,014$). **Conclusión:** en el presente estudio se observó que los factores edad mayor de 60 años, menor estancia hospitalaria y menor distensibilidad pulmonar se asociaron con el desenlace de muerte en pacientes con Covid-19.

Palabras clave: Ventilación mecánica; Cumplimiento pulmonar; Cuidados intensivos; Síndrome de dificultad respiratoria.

1. Introdução

A manifestação mais importante da Covid-19 é a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) sendo caracterizada por dificuldade respiratória com hipoxemia grave (Leitzke et al., 2020). Estima-se que cerca de 31% a 67% dos pacientes com Covid-19 evoluem com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e 14% evoluem para um estágio mais grave que requer hospitalização, suporte de oxigênio e, por vezes, ventilação mecânica (VM). Destes, de 5 a 26% dos casos necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) (CDC Weekly, 2020; Zhou et al., 2020).

Atualmente sabe-se que, guardadas algumas diferenças, a fisiopatologia da SDRA associada à Covid-19 se assemelha à ocasionada por outros fatores (Krynyska et al., 2021). Beloncle et al. (2021) observou que inicialmente a SDRA por COVID-19 difere da SDRA clássica por uma Complacência do Sistema Respiratório (Csr) mais elevada, dissociada da oxigenação, contudo esta diferença desaparece com uma semana de evolução, provavelmente devido ao curso natural da SDRA e às diferenças no manejo ventilatório em comparação com a SDRA pulmonar não-COVID-19.

Em contraste, Tsolaki et al. (2020) ressaltam que a Csr estática é significativamente maior em pacientes com SDRA associada à Covid-19 em comparação àqueles com SDRA clássica. Enquanto neste último grupo a Csr correlacionou-se com a gravidade da SDRA de forma quase linear, ou seja, à medida que a hipoxemia piorava, a complacência estática também piorava, na SDRA associada à Covid-19 a Csr permaneceu inalterada, apesar da piora da oxigenação. Desse modo, fortalece-se a hipótese de que a extensão da hipoxemia pode ser afetada por fatores adicionais não relacionados à congestão ou colapso alveolar, as duas principais características da fisiopatologia da SDRA clássica (Krynyska et al., 2021).

De acordo com Gattinoni et al. (2020), a pneumonia causada pela Covid-19 se apresenta com 2 fenótipos peculiares, com diferentes fisiopatologias. O tipo 1, também chamado de fenótipo L ou não SDRA, é decorrente da pneumonia viral e apresenta complacência pulmonar perto da normalidade (>50 ml/cmH₂O), hipoxemia grave causada por uma regulação ventilação/perfusão (P/F) prejudicada e recrutabilidade alveolar mínima. O tipo 2, chamado de fenótipo H ou SDRA, encontrado em 20-30% dos doentes internados em UTI, é caracterizado por uma hipoxemia grave associada a uma baixa complacência pulmonar (< 40 ml/cmH₂O) e, além da pneumonia viral, esses pacientes provavelmente também apresentam lesão autoinfligida pela ventilação mecânica.

Estudos preliminares demonstraram que os pacientes com fenótipo H, tem parâmetros respiratórios condizentes com indivíduos com SDRA clássica e, portanto, deveriam ser manejados de maneira similar. Por outro lado, os pacientes com fenótipo L tornaram-se uma variável complexa e completamente nova o manejo da assistência ventilatória. Contudo, ressalta-se que este conceito de fenótipos ainda necessita de maior experimentação científica e não deve ser usado de forma isolada como elemento norteador de condutas terapêuticas, já que estes fenótipos descritos podem ser fases da evolução da doença (Martinez et al., 2020).

Diante do exposto, tornou-se necessária a avaliação de performance respiratória e os desfechos associados a esses diferentes fenótipos graves de uma mesma doença. Desta forma, o objetivo desta pesquisa foi correlacionar a complacência estática do sistema respiratório e o perfil fenotípico de acordo com Gatinoni et al. (2020) de pacientes com SDRA diagnosticados com Covid-19 aos seus desfechos clínicos.

2. Metodologia

População e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo analítico (Hochman et al., 2005) realizado entre agosto de 2021 e setembro de 2021 que utilizou os dados e exames clínicos dos pacientes disponíveis nos arquivos da equipe de fisioterapia da UTI do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). O estudo seguiu as recomendações da iniciativa STROBE (Malta et al., 2010). Foram coletados dos prontuários dados de caracterização da amostra, como sexo, idade, história da doença atual, comorbidades, mecânica respiratória e tempo de internamento em UTI.

Participaram do estudo pacientes maiores de 18 anos, internados entre abril de 2020 e junho de 2021 que realizaram Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) para Covid-19 com resultado positivo e que estavam sob uso de ventilação mecânica (VM). Foram excluídos os pacientes que apresentaram ausência de dados de respiratória e oxigenação.

Instrumento de coleta e variáveis

A captação dos dados de prontuário dos pacientes foi realizada no setor de arquivo da UTI COVID do HC-UFPE utilizando uma ficha de coleta de dados contendo as seguintes informações: sexo, idade, tempo de internamento em dias, índice PaO₂/FiO₂ e complacência estática.

Os pacientes foram classificados nos fenótipos da Covid-19 sugeridos por Gatinoni et al. (2020) de acordo com a Csr, sendo tipo 1 com complacência pulmonar >40 ml/cmH₂O e o tipo 2, com baixa complacência pulmonar ≤ 40 ml/cmH₂O.

Uma outra categorização foi realizada em relação a Csr estática de acordo com o observado no estudo de Ziehr et al. (2020) que encontrou média de Csr estática de 35 ml/cmH₂O em pacientes com SDRA por Covid-19. Desse modo, a Csr foi categorizada em dois grupos melhor complacência > 35 ml/cmH₂O e menor complacência ≤ 35 ml/cmH₂O

Os dados relacionados a Csr e oxigenação coletados foram os registrados em até 48 horas do início da ventilação mecânica invasiva e os desfechos clínicos avaliados foram óbito ou alta da UTI.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 22.0. Os dados foram descritos em frequências simples. As variáveis do internamento e da fisiologia pulmonar foram dicotomizadas a fim de testar sua correlação com o desfecho clínico utilizando razão de chances (Odds ratio(OR), com intervalo de confiança(IC=95%) e o Teste qui-quadrado de Pearson ($p < 0,05$).

Para aquelas variáveis com associação significativa entre variáveis do internamento e da fisiologia pulmonar para o desfecho clínico. Foi realizada a regressão logística destas com o desfecho alta da UTI, sendo os resultados apresentados com OR, com IC=95%, p-valor $< 0,05$.

Aspectos éticos

Este estudo atendeu aos requisitos e às recomendações para pesquisa em seres humanos e à resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) sob o CAAE 47835721.2.0000.5208. O TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) foi dispensado pois a pesquisa foi realizada com dados secundários através de prontuários dos pacientes, não havendo intervenção direta nos mesmos.

3. Resultados

A pesquisa foi composta por 64 indivíduos, dos quais 5 foram excluídos por ausência de dados. Entre os 59 indivíduos incluídos, 31 (52,5%) eram do sexo masculino e 28 (47,4%) do sexo feminino, com média de idade geral de 61,3 (DP=16) anos, média de idade dos homens 62,5 (DP=16,5) anos e média idade das mulheres 60 (DP=15,7) anos. Quanto ao fenótipo da doença, 23 (39%) pacientes foram classificados como tipo 1 e 36 (61%) pacientes como tipo 2.

A análise bivariada entre as características dos pacientes com Covid-19 e o desfecho clínico demonstrou associação entre óbito e pacientes com idade > 60 anos (OR=5,600(IC=1,756-17,855); $p=0,003$), tempo de internamento ≤ 11 dias (OR=0,109(IC=0,030-0,393); $p=0,001$) e a complacência estática ≤ 35 ml/cmH₂O (OR=0,326(IC=0,107-0,996); $p=0,045$), demais resultados são observados na tabela 1. (Tabela 1)

Tabela 1. Análise bivariada entre as características dos pacientes Covid-19 e desfecho clínico em pacientes internados na UTI COVID do HC-UFPE, Recife, 2021.

Variável	Desfecho		OR(IC=95)	P-valor *
	Alta	óbito		
Sexo				
Feminino	10	18	1,101(0,347-2,397)	0,985
Masculino	11	20		
Idade				
≤ 60 anos	14	10	5,600(1,756-17,855)	0,003
> 60 anos	7	28		
Fenótipo COVID				
Tipo 1			0,572(0,193-1,697)	0,312
Tipo 2	11 10	25 13		
Tempo de internação				
≤ 11 dias	4	26	0,109(0,030-0,393)	0,001
> 11 dias	17	12		
Índice P/F				
≤ 200	11	20	0,990(0,341-2,878)	0,985
> 200	10	18		
Comorbidades				
Ausente	1	3	0,583(0,057-5,989)	0,647
Presente	20	35		
Complacência				
≤ 35 ml/cmH ₂ O	7	23	0,326(0,107-0,996)	0,045
> 35 ml/cmH ₂ O	14	15		

* Teste qui-quadrado de Pearson. Fonte: Elaborada pelos autores (2021).

Na Tabela 1, observa-se que a amostra foi composta, prioritariamente, por pacientes idosos, do sexo masculino, com o fenótipo 2 da Covid-19, índice PF<200, baixa complacência e que apresentavam outras comorbidades.

Após regressão logística múltipla entre variáveis entre o desfecho alta e valores de complacência, idade e tempo de internamento, foram encontrando valores significativos para as variáveis complacência ≤ 35 ml/H₂O (OR= 0,207; IC= 0,050-0,851, p-valor= 0,029) e tempo de internamento ≤ 11 dias (OR= 0,158; IC= 0,036-0,691, p-valor= 0,014). Os resultados podem ser verificados na Tabela 2. (Tabela 2).

Tabela 2. Regressão logística múltipla binária entre o desfecho alta e valores de complacência, idade e tempo de internamento, em pacientes internados na UTI Covid do HC-UFPE, Recife, 2021.

Variáveis	Desfecho Alta		p-valor
	Odds ratio	IC95%	
Idade			
≤ 60 anos	3,782	0,883-16,191	0,073
≥ 61 anos	Referência		
Complacência			
≤ 35 ml/cmH ₂ O	0,207	0,050-0,851	0,029
≥ 35 ml/cmH ₂ O	Referência		
Tempo de internação			
≤ 11 dias			0,014
≥ 12 dias	0,158	0,036-0,691	
	Referência		

Fonte: Elaborada pelos autores (2021).

Na Tabela 2, foi demonstrado que baixa complacência pulmonar e menor tempo de internamento estiveram associados a maior mortalidade. Em contrapartida, não foi evidenciada associação entre a idade e a mortalidade na amostra estudada.

4. Discussão

Esta pesquisa não evidenciou correlação entre os fenótipos da Covid-19 propostos por Gattinoni et al. (2020) e o desfecho clínico dos pacientes. Entretanto, foi observada uma associação significativa entre o desfecho óbito e piores valores de complacência estática, idade mais avançada e menor tempo de internamento.

Foi observado que indivíduos com Covid-19 com complacência inicial ≤ 35 ml/cmH₂O apresentaram menos chance de alta da UTI, este achado corrobora com estudos realizados com pacientes com SDRA que observaram que menores valores de complacência pulmonar estiveram associados a maior risco de mortalidade (Nuckton et al., 2002).

Em contrapartida, um estudo de coorte retrospectiva avaliou fatores associados a mortalidade em 30 dias de pacientes mecanicamente ventilados e observou, após análise ajustada, que a Driving pressure e volume corrente mais elevados estavam associados a maior mortalidade em pacientes com SDRA, mas não encontrou associação com a complacência do sistema respiratório (Lanspa et al., 2019).

Grieco et al. (2020) relataram haver relação entre a gravidade do estado hipoxêmico e a diminuição da complacência pulmonar, o que sugere que essa redução seja um possível mecanismo de hipoxemia. Assim, a redução da complacência pulmonar está relacionada com a baixa de oxigênio no sangue e agravamento dos sintomas respiratórios.

A literatura atual demonstra que pessoas com mais de 60 anos, especialmente as com condições subjacentes, como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, doença respiratória crônica e câncer apresentam maior risco de desenvolver a forma grave da doença e evoluírem para óbito (World Health Organization, 2020). Entretanto, este estudo não evidenciou associação entre a mortalidade e a presença de comorbidades.

A associação entre a idade avançada e maior mortalidade observada neste estudo parece refletir dados já observados na literatura, visto que resultados similares foram encontrados na população de outros estados do Brasil como Rio de Janeiro (Cavalcante & Abreu, 2020), Espírito Santo (Maciel et al., 2020) e Rio Grande do Norte (Galão et al., 2020), assim como pesquisas internacionais também demonstraram maior mortalidade em pessoas com idade mais avançadas (Chiquete et al., 2020).

G. Grasselli et al. (2020), em um estudo de coorte italiano, já haviam demonstrado que indivíduos com idade > 69 anos em ambiente de UTI tinham mortalidade aproximada de 70%. É importante ressaltar o contexto em que foi realizado o presente estudo, um ambiente de terapia intensiva, dominado por pacientes críticos, o qual por sua própria natureza eleva os níveis de mortalidade em relação a ambientes extra hospitalares. A idade avançada é um importante preditor de mortalidade, considerada um fator-chave nos escores de risco de gravidade clínica (Cecconi et al., 2020).

A associação encontrada entre o maior tempo de internação e menor mortalidade parece reforçar a teoria de que grande parte da mortalidade associada ao Covid-19 pode ser atribuída à fase inflamatória da doença. Sabe-se que nas primeiras 2 semanas de doença da Covid-19 os mecanismos de defesa são desregulados, quando surgem os sintomas extrapulmonares (Feldmann et al., 2020). A gravidade da infecção aumenta assim que as vias inflamatórias que levam a tempestade de citocinas são ativadas (Mehta et al., 2020).

Além disso, um trabalho de Lima e Lima (2020) revelou que a tomografia do tórax de pacientes com Covid-19 evidenciava a doença mais extensa aproximadamente 10 dias após o início dos sintomas. Assim, indivíduos com mais de 11 dias de internamento em UTI podem ter apresentado redução importante na mortalidade por terem superado essas primeiras 2 semanas de tempestade de citocinas e sintomas extrapulmonares graves.

Um estudo no México com pacientes de covid-19, observou que o intervalo entre os primeiros sintomas até a morte foi em média de 9 dias (variando de 5 a 13 dias) e da admissão hospitalar até a morte foi em média de 4 dias (variou de 2 a 8 dias)¹⁸. Os resultados destas pesquisas levam a acreditar que os pacientes que sobrevivem a fase inflamatória mais crítica da doença têm mais chances de alta, contudo é necessário um estudo mais direcionado para comprovar tal suposição.

Observa-se que pacientes com Covid-19 mostram um amplo espectro de apresentação clínica, sendo a hipoxemia o indicador de gravidade e, conseqüentemente, a complacência pulmonar. Assim, diferentes estratégias de tratamento devem ser personalizadas para cada apresentação clínica, a fim de otimizar as terapias e melhorar os resultados (Walter & Wunderink, 2018).

5. Considerações Finais

No presente estudo observou-se que indivíduos com mais de 60 anos, menor tempo de internamento e menor complacência pulmonar foram fatores que tiveram associação com o desfecho óbito em pacientes com Covid-19.

Este estudo teve como limitação a quantidade reduzida de pacientes incluídos devido à perda de dados que atribuímos à dificuldade de manejo dos pacientes com Covid-19, aos novos protocolos de biossegurança e ao caótico período pandêmico.

Novos estudos com outras populações são necessários para determinar um modelo preditivo de prognóstico e para que esses achados possam ser extrapolados para população em geral.

Referências

- Beloncle, F., Studer, A., Seegers, V., Richard, J.-C., Desprez, C., Fage, N., Merdji, H., Pavlovsky, B., Helms, J., Cunat, S., Mortaza, S., Demiselle, J., Brochard, L., Mercat, A., & Meziani, F. (2021). Longitudinal changes in compliance, oxygenation and ventilatory ratio in COVID-19 versus non-COVID-19 pulmonary acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03665-8>
- Cavalcante, J. R., & Abreu, A. de J. L. de. (2020). COVID-19 no município do Rio de Janeiro: análise espacial da ocorrência dos primeiros casos e óbitos confirmados. *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, 29(3). <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000300007>
- CDC Weekly, C. (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*, 2(8), 113–122. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>
- Cecconi, M., Piovani, D., Brunetta, E., Aghemo, A., Greco, M., Ciccarelli, M., Angelini, C., Voza, A., Omodei, P., Vespa, E., Pugliese, N., Parigi, T. L., Folci, M., Danese, S., & Bonovas, S. (2020). Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1548. <https://doi.org/10.3390/jcm9051548>
- Chiquete, E., Alegre-Díaz, J., Ochoa-Guzmán, A., Toapanta-Yanchapaxi, L. N., González-Carballo, C., Garcilazo-Ávila, A., Santacruz-Benitez, R., Ramírez Reyes, R., Wong-Chew, R. M., Guerrero, G., Schmulson, M., Berumen, J., Sandoval-Rodríguez, V., Ruiz-Ruiz, E., & Cantú-Brito, C. (2020). Ethnicity and other COVID-19 death risk factors in Mexico. *Archives of Medical Science*. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.101443>
- Feldmann, M., Maini, R. N., Woody, J. N., Holgate, S. T., Winter, G., Rowland, M., Richards, D., & Hussell, T. (2020). Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *The Lancet*, 395(10234), 1407–1409. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30858-8)
- Galvão, M. H. R., Roncalli, A. G., Galvão, M. H. R., & Roncalli, A. G. (2020). Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200106>
- Gattinoni, L., Chiumello, D., & Rossi, S. (2020). COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z>
- Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G., Bonanomi, E., Cabrini, L., Carlesso, E., Castelli, G., Cattaneo, S., Cereda, D., Colombo, S., Coluccello, A., Crescini, G., Forastieri Molinari, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G. A., & Langer, T. (2020). Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*, 180(10), 1345. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
- Grieco, D. L., Bongiovanni, F., Chen, L., Menga, L. S., Cutuli, S. L., Pintaudi, G., Carelli, S., Michi, T., Torrini, F., Lombardi, G., Anzellotti, G. M., De Pascale, G., Urbani, A., Bocci, M. G., Tanzarella, E. S., Bello, G., Dell'Anna, A. M., Maggiore, S. M., Brochard, L., & Antonelli, M. (2020). Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03253-2>
- Hochman, B., Nahas, F. X., Oliveira Filho, R. S. de, & Ferreira, L. M. (2005). Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 20, 2–9. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502005000800002>
- Krynytska, I., Marushchak, M., Birchenko, I., Dovgalyuk, A., & Tokarsky, O. (2021). COVID-19, associated acute respiratory distress syndrome versus classical acute respiratory distress syndrome (a narrative review). *Iranian Journal of Microbiology*. <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i6.8072>
- Lanspa, M. J., Peltan, I. D., Jacobs, J. R., Sorensen, J. S., Carpenter, L., Ferraro, J. P., Brown, S. Walter, J. M., & Wunderink, R. G. (2018). Testing for Respiratory Viruses in Adults With Severe Lower Respiratory Infection. *Chest*, 154(5), 1213–1222. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.06.003>
- Leitzke, M., Stefanovic, D., Meyer, J.-J., Schimpf, S., & Schönknecht, P. (2020). Autonomic balance determines the severity of COVID-19 courses. *Bioelectronic medicine*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s42234-020-00058-0>
- Lima, C. M. A. de O., & Lima, C. M. A. de O. (2020). Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiologia Brasileira*, 53(2), V–VI. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>

M., Berry, J. G., Srivastava, R., & Grissom, C. K. (2019). Driving pressure is not associated with mortality in mechanically ventilated patients without ARDS. *Critical Care*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2698-9>

Maciel, E. L., Jabor, P., Goncalves Júnior, E., Tristão-Sá, R., Lima, R. de C. D., Reis-Santos, B., Lira, P., Bussinguer, E. C. A., & Zandonade, E. (2020). Fatores associados ao óbito hospitalar por COVID-19 no Espírito Santo, 2020. *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, 29, e2020413. <https://doi.org/10.1590/s1679-49742020000400022>

Malta, M., Cardoso, L. O., Bastos, F. I., Magnanini, M. M. F., & Silva, C. M. F. P. da. (2010). STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Revista de Saude Publica*, 44(3), 559–565. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102010000300021>

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

Martinez, B. P., Andrade, F. M. D. de, Roncalli, Â., Martins, J. A., Ribeiro, D. D. C., Pianezzola, E. M., Forgiarini Júnior, L. A., Lima, W. A., Cavalheiro, L. V., Matte, D. L., & Karsten, M. (2020). Indicação e uso da ventilação não-invasiva e da cânula nasal de alto fluxo, e orientações sobre manejo da ventilação mecânica invasiva no tratamento da insuficiência respiratória aguda na COVID-19. *ASSOBRAFIR Ciência*, 11(Supl1), 101. <https://doi.org/10.47066/2177-9333.ac20.covid19.010>

Nuckton, T. J., Alonso, J. A., Kallet, R. H., Daniel, B. M., Pittet, J.-F., Eisner, M. D., & Matthay, M. A. (2002). Pulmonary Dead-Space Fraction as a Risk Factor for Death in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 346(17), 1281–1286. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012835>

Tsolaki, V., Zakyntinos, G. E., Mantzarlis, K., Vazgiourakis, V., & Makris, D. (2020). Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30506-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30506-3)

World Health Organization. (2020). -China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (World Health Organization, Ed.; WHO) [Review of -China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)]. WHO. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)

Ziehr, D. R., Alladina, J., Petri, C. R., Maley, J. H., Moskowitz, A., Medoff, B. D., Hibbert, K. A., Thompson, B. T., & Hardin, C. C. (2020). Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(12), 1560–1564. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1163le>