JÚLIO CÉSAR GARCIA DE ALENCAR

**Contribuições científicas da disciplina de Emergências Clínicas da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o
enfrentamento à Pandemia de COVID-19**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
de título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de Concentração: Processos
Inflamatórias e Alérgicos

Orientador: Prof. Dr. Heraldo Possolo de
Souza

São Paulo

2021

JÚLIO CÉSAR GARCIA DE ALENCAR

**Contribuições científicas da disciplina de Emergências Clínicas da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o
enfrentamento à Pandemia de COVID-19**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
de título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de Concentração: Processos
Inflamatórias e Alérgicos

Orientador: Prof. Dr. Heraldo Possolo de
Souza

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alencar, Júlio César Garcia de
Contribuições científicas da disciplina de
Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para o enfrentamento à
Pandemia de COVID-19 / Júlio César Garcia de
Alencar. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos.
Orientador: Heraldo Possolo de Souza.

Descritores: 1.COVID-19 2.Síndrome do desconforto
respiratório 3.Escore de disfunção orgânica
4.Intubação 5.Medicina de emergência 6.Ultrassom

USP/FM/DBD-230/31

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Este trabalho foi realizado no Serviço de Clínica Médica de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Laboratório de Investigações Médicas da Disciplina de Emergências Clínicas (LIM/51) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, parcialmente subsidiado com o auxílio a pesquisa FAPESP 2016/14.566-4 e 2020/04.738-8.

Dedicatória

Dedico esta tese à avó Darcy,
dona de toda força e coragem,
que nunca secam.

Agradecimentos

Papai e mamãe, obrigado por cada ato de resistência. Aprendi com vocês o valor incondicional da educação, e esse é o primeiro e mais profundo alicerce desta tese.

Ju, obrigado por segurar minha mão e me proteger, enquanto eu finjo cuidar de você.

Alex, obrigado por me mostrar, dia após dia, que o amor pode ter muitas formas, e é a maior e mais bonita coluna de sustentação do ser humano.

Professor Heraldo, desde sempre, trago comigo cada cada café, palavra e ato. Você é minha inspiração desde o primeiro plantão. Meu mais sincero agradecimento pela confiança e pelo exemplo.

Rodrigo, Sabrina e Júlio, obrigado por compartilharem a caminhada comigo. As competências de vocês estão publicadas em artigos e livros, mas tenho a sorte de conhecer a beleza do coração de cada um de vocês, meus amigos.

A cada paciente que atendi, muitos presentes nesses estudos que seguem, obrigado por me permitir tocá-los, por tanto me ensinarem e por me fazerem médico.

Aos meus alunos, essa tese é a forma de agradecê-los por fazer de mim professor.

“Do lugar onde temos razão jamais crescerão flores (...)
Mas dúvidas e amores escavam o mundo como um arado”

Yehuda Amichai

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

1. INTRODUÇÃO.....	22
1.1. COVID-19: uma breve revisão clínica	23
1.2. Disciplina de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: do contexto histórico da especialidade à pandemia de COVID-19.....	28
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	32
3. HIPÓTESES	34
4. OBJETIVOS	36
4.1. Objetivo Geral	37
4.2. Objetivos Específicos	37
5. ESTUDOS SOBRE PROGNÓSTICO	38
5.1. Mortalidade de pacientes admitidos com pneumonia por SARS-CoV-2 em Departamento De Emergência Brasileiro (Anexo I)	39
5.1.1. Introdução	39
5.1.2. Métodos	40
5.1.2.1. <i>Desenho do Estudo</i>	40
5.1.2.2. <i>Análise estatística</i>	40
5.1.3. Resultados.....	41
5.1.4. Discussão	46
5.1.5. Relevância	48
5.2. Validação e aplicabilidade clínica de escores de avaliação de gravidade de pneumonia adquirida na comunidade para pacientes hospitalizados com COVID-19 (Anexo II)	48
5.2.1. Introdução	48
5.2.2. Métodos	49
5.2.2.1. <i>Desenho do estudo</i>	49
5.2.2.2. <i>Escore clínico e pontuações</i>	50
5.2.2.3. <i>Desfechos</i>	58
5.2.2.4. <i>Análise estatística</i>	58
5.2.3. Resultados.....	59
5.2.3.1. <i>Pacientes</i>	59
5.2.3.2. <i>Desempenho para previsão de mortalidade hospitalar em 30 dias</i>	67
5.2.3.3. <i>Desempenho para previsão de admissão em UTI em 7 dias</i>	69
5.2.4. Discussão	72
5.2.5. Relevância	75
5.3. Ultrassonografia pulmonar como ferramenta prognóstica de pacientes com COVID-19 (Anexo III).....	75
5.3.1. Introdução	75
5.3.2. Métodos	76
5.3.2.1. <i>Desenho do Estudo</i>	76
5.3.2.2. <i>O Escore LUS modificado</i>	77
5.3.2.3. <i>Análise estatística</i>	78
5.3.3. Resultados.....	79

5.3.4. Discussão	84
5.3.5. Relevância	86
6. ESTUDOS DE TRATAMENTO DA COVID-19.....	87
6.1. Análise de desfechos de intubação de pacientes com COVID-19 realizadas por médicos emergencistas (Anexo IV).....	88
6.1.1. Introdução	88
6.1.2. Métodos	88
6.1.2.1. <i>Desenho do Estudo</i>	88
6.1.2.2. <i>Protocolo de Intubação</i>	89
6.1.2.3. <i>Análise Estatística</i>	90
6.1.3. Resultados.....	91
6.1.4. Discussão	94
6.1.5. Relevância	97
6.2. Tratamento com n-acetilcisteína para reduzir necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19 grave (Anexo V)	97
6.2.1. Introdução	98
6.2.2. Métodos	101
6.2.2.1. <i>Participantes</i>	101
6.2.2.2. <i>Desenho do Estudo</i>	102
6.2.2.3. Resultados.....	103
6.2.2.4. <i>Análise Estatística</i>	103
6.2.3. Resultados.....	104
6.2.3.1. <i>Participantes</i>	104
6.2.3.2. <i>Desfechos</i>	107
6.2.4. Discussão	108
6.2.5. Relevância	110
7. CONCLUSÕES	111
8. SUGESTÕES PARA ESTUDOS FUTUROS.....	113
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115

LISTA DE SIGLAS

ABRAMEDE	Associação Brasileira de Medicina de Emergência
ACEP	<i>American College of Emergency Physicians</i>
AngII	Angiotensina 2
ATR1	Receptor de angiotensina 2 do Tipo 1
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BIPAP	<i>Bilevel positive airway pressure</i>
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina II
CAM	<i>Confusion Assessment Method</i>
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
COR	Característica de Operação do Receptor
COVID-19	Doença do Coronavírus 19
DE	Departamento de Emergência
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
EPAP	<i>Expiratory positive airway pressure</i>
EPI	Equipamento de proteção individual
ERO	Espécies reativas de oxigênio
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina II
IFEM	<i>International Federation for Emergency Medicine</i>
IIQ	Intervalo interquartil
IPAP	<i>Inspiratory positive airway pressure</i>
LUS	<i>Lung Ultrasound Score</i>
ME	Medicina de Emergência
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio

MICE	Imputação múltipla por equações em cadeia
MNR	Máscara não reinalante
NAC	N-acetil-cisteína
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kB
NEWS	<i>National Early Warning Score</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PaO ₂ :FiO ₂	Razão entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio
PCR	Parada cardiorrespiratória
Proteína S	Proteína <i>Spike</i>
PSI	<i>Pneumonia Severity Index</i>
qSOFA	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
REA-ICU	<i>Risk of Early Admission to ICU index</i>
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RNA	Ácido ribonucleico
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real
SARA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SAMU 192	Serviços de Atendimento Móvel de Urgência
SCAP	<i>Severe Community Acquired Pneumonia</i>
SDMOS	Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
SI	<i>Shock index</i>
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SOD	Superóxido dismutase
SRI	Sequência rápida de intubação

SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TSR	Terapia de substituição renal
UER	Unidade de Emergência Referenciada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTN	<i>Universal Trial Number</i>
VNI	Ventilação não invasiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e resultados de exames laboratoriais dos 506 pacientes com pneumonia por COVID-19 admitidos na UER HC – FMUSP	41
Tabela 2 – Desfechos de internação	44
Tabela 3 – Escore PSI.....	51
Tabela 4 – Escores CURB e CURB 65	52
Tabela 5 – Escore IDSA/ATS <i>Minor Criteria</i>	53
Tabela 6 – Escore qSOFA	53
Tabela 7 – Escore SMART-COP.....	53
Tabela 8 – Escore SCAP.....	54
Tabela 9 – Escore REA-ICU	55
Tabela 10 – Escore COVID-GRAM.....	55
Tabela 11 – Escore CALL	56
Tabela 12 – Escore 4C.....	57
Tabela 13 – Características e desfechos dos pacientes com dados imputados por país	59
Tabela 14 – Características dos pacientes e porcentagem de dados imputados	62
Tabela 15 – Distribuições de escores por países	65
Tabela 16 – Desempenho dos escores em prever mortalidade hospitalar	67
Tabela 17 – Desempenho dos escores em prever internação em UTI em 7 dias.....	69
Tabela 18 – Número de intervenções evitáveis para diferentes limiares de probabilidades de mortalidade nos escores estudados	72
Tabela 19 – Características demográficas, clínicas, sinais vitais e resultados de exames dos pacientes na admissão no Departamento de Emergência	80
Tabela 20 – LUS e desfechos de internação em pacientes com COVID-19	82
Tabela 21 – Sensibilidade e especificidade do Escore LUS.....	83
Tabela 22 – Características clínicas dos pacientes submetidos a intubação.....	91
Tabela 23 – Procedimento de intubação.....	92
Tabela 24 – Desfechos dos pacientes intubados por Médicos Emergencistas	93
Tabela 25 – Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes	106
Tabela 26 – Desfechos dos pacientes em análise por protocolo.....	107

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mediana de dias e evolução da COVID-19	45
Figura 2 – Mortalidade hospitalar em 30 dias de acordo com a pontuação do escore proposto	67
Figura 3 – Curva de tomada de decisão.....	71
Figura 4 – Escore LUS modificado. As imagens em A e B demonstram as seis regiões avaliadas no pulmão direito: anterossuperior (1), anteroinferior (2), látero-superior (3), látero-inferior (4), póstero-superior (5) e póstero-inferior (6). As áreas pulmonares são delimitadas pelas linhas paraesternal (PSL), axilar anterior (AAL), axilar posterior (PAL) e paravertebral (PVL). Em C, imagem de pulmão com aeração normal (0 pontos) e em D imagem de pulmão com perda de aeração com 6 linhas B em espaço intercostal (2 pontos). Adaptada de Xia et al. (2019) [127]	79
Figura 5 – Correlação entre LUS e mortalidade intra-hospitalar por todas as causas.....	84
Figura 6 – Correlação em LUS e necessidade de admissão em UTI.....	84
Figura 7 – Fluxo de pacientes no estudo N-acetilcisteína	105

RESUMO

Alencar JCG. *Contribuições científicas da disciplina de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o enfrentamento à Pandemia de COVID-19*

[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Em 31 de dezembro de 2019, pacientes com pneumonia de etiologia até então desconhecida, moradores da cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, na China, foram reportados à Organização Mundial de Saúde (OMS). Em sete de janeiro de 2020, pesquisadores chineses identificaram o agente etiológico da doença: um vírus de RNA de fita simples, envelopado, da família *Coronaviridae*. O novo Coronavírus foi denominado de vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). Em 11 de março de 2020, após mais de 118 mil pacientes infectados em 114 países, e 4291 mortes confirmadas, a OMS declarou que o mundo vivenciava uma pandemia. Embora a pandemia seja indubitavelmente responsável por mudanças na assistência à saúde da população do mundo, as competências exigidas dos Médicos Emergencistas, como o planejamento terapêutico adequado e a correta alocação de pacientes, permaneceram indelévels. Objetivos: Descrever e discutir as principais contribuições científicas da Disciplina de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o enfrentamento a Pandemia de COVID-19; identificar os fatores clínicos e epidemiológicos associados a mortalidade de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2; avaliar a relação entre a extensão de acometimento pulmonar avaliado pela ultrassonografia e mortalidade de pacientes com COVID-19; descrever a taxa de sucesso de intubação em primeira tentativa de pacientes com COVID-19 realizada por médicos Emergencistas; e analisar o efeito da N-acetil-cisteína no tratamento de pacientes com COVID-19 grave. Método: Trata-se de tese baseada em compilação de artigos que descreve e discute cinco publicações, sendo 4 estudos de coorte, três prospectivas e uma retrospectiva, e um ensaio clínico randomizado. Os estudos foram realizados no Serviço de Clínica Médica de Emergência HC FMUSP, entre março e junho de 2020, e o maior estudo incluiu 925 pacientes. Resultados: Em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, frequência cardíaca elevada, pressão arterial sistólica baixa e hipoxemia na admissão foram associados a maior mortalidade durante internação. Nesses mesmos pacientes, o aumento da idade, o número de comorbidades e o valor de troponina T à admissão também foram associados a maior mortalidade. O escore PSI, desenvolvido e validado para pneumonia adquirida na comunidade, teve melhor desempenho em prever mortalidade hospitalar em 30 dias do que os escores especificamente desenvolvidos para prever desfechos em pacientes com COVID-19. O escore ultrassonográfico LUS, mensurado na admissão de pacientes com COVID-19, foi capaz de prever mortalidade hospitalar com área sobre a curva ROC de 0.71, além disso, LUS maior do que 25 na admissão apresentou especificidade > 90% para admissão em Unidade de Terapia Intensiva. A taxa de sucesso na primeira tentativa de intubação de pacientes COVID-19 em Departamento de Emergência foi de 82%. No entanto, complicações como hipoxemia, hipotensão e parada cardiorrespiratória tiveram alta incidência, de 52%, 42% e 2%, respectivamente. Por fim, o tratamento com N-acetil-cisteína

em altas doses não reduziu a incidência de necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva quando comparado a placebo em pacientes com COVID-19.

Descritores: COVID-19; Síndrome do desconforto respiratório; Escores de disfunção orgânica; Intubação; Medicina de emergência; Ultrassom.

ABSTRACT

Alencar JCG. *Emergency physicians' scientific contributions in the fight against COVID-19* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

On December 31, 2019, Wuhan Municipal Health Commission reported a pneumonia outbreak in the city to World Health Organization (WHO). On January 7, 2020, Chinese researchers identified a new RNA virus, called Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2). On March 11, 2020, after more than 118,000 patients infected in 114 countries, and 4,291 deaths, WHO declared that the world was experiencing a pandemic. Although the Pandemic is undoubtedly responsible for changes in health systems, Emergency Physicians' competencies, such as treatment planning, therapeutic interventions, and patient allocation, had remained indelible. Objectives: To describe and to discuss the scientific contributions of the "Disciplina de Emergências Clínicas da FMUSP" in the fight against COVID-19; to identify clinical and epidemiological factors associated with mortality in patients with COVID-19 pneumonia; to discuss the relationship between the extent of pulmonary involvement assessed by lung ultrasound and mortality in patients with COVID-19; to describe the first attempt intubation success and complications in patients with COVID-19 performed by Emergency Physicians; and to analyze the effect of treatment with N-acetyl-cysteine in patients with severe COVID-19. Methods: This present thesis is a description and discussion of five publications, four cohort studies, three prospective and one retrospective, and one randomized clinical trial. The studies were performed at the HC FMUSP Emergency Department, between March and June 2020, and the largest study included 925 patients. Results: Increase in heart rate, low systolic blood pressure, and hypoxemia on admission were associated with higher in-hospital mortality rates. Moreover, age, number of comorbidities and cardiac troponin T value at admission were associated with higher mortality. PSI score, developed and validated for community-acquired pneumonia, was better in predicting 30-day in-hospital mortality than scores specifically developed to predict outcomes in patients with COVID-19. The LUS score on admission was able to predict in-hospital mortality accuracy 0.71. In addition, LUS score greater than 25 on admission had > 90% specificity for ICU admission. The first-attempt intubation success in the Emergency Department was 82%. However, complications such as hypoxemia, hypotension and cardiac arrest had a high incidence - 52%, 42% and 2%, respectively. Finally, treatment with N-acetylcysteine did not reduce the incidence of invasive mechanical ventilation when compared to placebo in patients with COVID-19.

Descriptors: COVID-19; Respiratory distress syndrome; Organ dysfunction scores; Intubation; Emergency medicine; Ultrasound.

1. INTRODUÇÃO

1.1. COVID-19: uma breve revisão clínica

Em 31 de dezembro de 2019, pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida, epidemiologicamente associados ao mercado Huanan, na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, na China, foram reportados à Organização Mundial de Saúde (OMS). [1] [2] Em sete de janeiro de 2020, pesquisadores chineses identificaram o agente etiológico da doença: um vírus de RNA de fita simples, envelopado, da família *Coronaviridae*. [3] O novo Coronavírus foi inicialmente chamado de nCoV, 2019-nCoV e, posteriormente, denominado de vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). [4] Em 11 de março de 2020, após mais de 118.000 pacientes infectados em 114 países, e 4291 mortes confirmadas, a OMS declarou que o mundo vivenciava uma pandemia. [5]

Os Coronavírus podem infectar mamíferos e aves, e causar doenças respiratórias, neurológicas e gastrointestinais. [6] Até a descoberta do SARS-CoV-2, seis espécies de Coronavírus eram conhecidas por causar doenças em humanos: quatro tipos de Coronavírus Humano - 229E, OC43, NL63 e HKU1 - são prevalentes e geralmente cursam com sintomas de resfriado simples em indivíduos imunocompetentes. [7] [8] Os outros dois – o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) – são de origem zoonótica e têm sido associados a doenças mais graves e potencialmente fatais. [9] Dada a alta prevalência e a ampla distribuição, a grande diversidade genética e a recombinação frequente de seus genomas e o aumento da interação humano-animal, o surgimento periódico de novos Coronavírus com potencial de infecção em humanos era previsto. [9]

Os vírus SARS-CoV e MERS-CoV são transmitidos por gotículas e por contato direto, mecanismos que foram inicialmente propostos para a transmissão do novo Coronavírus. [10] [11] O primeiro relato que sustentou a transmissão humana da doença (e a possibilidade de disseminação do SARS-CoV-2 por transporte aéreo entre cidades) foi a descrição de uma família residente na cidade de Shenzhen, na China, em que cinco de sete membros foram infectados pelo vírus. Nesse estudo, um dos indivíduos não viajou para Wuhan e provavelmente foi infectado após o contato com os familiares que visitaram a cidade. [12] Atualmente, sabe-se que o SARS-CoV-2 é transmitido por gotículas respiratórias, e por uma possível, embora improvável, transmissão fecal-oral. [13] A

possibilidade de transmissão do vírus também por contato direto com fômites foi apoiada por estudos que demonstraram que o vírus poderia permanecer viável e infeccioso em aerossol por horas e em superfícies por dias. [14]

Do ponto de vista fisiopatológico, o SARS-CoV-2 infecta células que expressam a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) em sua superfície, como as células epiteliais das vias aéreas superiores, pneumócitos, células endoteliais e macrófagos. [15] A ligação do vírus à célula hospedeira, por meio de seu receptor-alvo na ECA2, é o primeiro passo da infecção viral, seguido pela fusão do endossomo à membrana celular, endocitose do vírion, e liberação do pacote viral no citoplasma do hospedeiro. [13]

A gravidade da doença causada pelo SARS-CoV-2 deve-se não apenas à infecção viral, mas também à resposta imunológica do hospedeiro ao vírus, o que resulta em um amplo espectro clínico de apresentações. [13] Por exemplo, a replicação viral pode causar piroptose, que é uma forma altamente inflamatória de morte celular programada comumente observada em infecções por vírus citopáticos. [16] Este é um dos gatilhos propostos para a resposta inflamatória subsequente na infecção pelo SARS-CoV-2. [17] Uma resposta imunológica desregulada do hospedeiro poderá cursar com uma superprodução de citocinas pró-inflamatórias e de espécies reativas de oxigênio (ERO), que contribuirão para o agravamento da lesão pulmonar. [13] Juntos, esses mecanismos podem resultar em dano alveolar difuso, que inclui morte de células alveolares e edema pulmonar, que limitará a eficiência das trocas gasosas, causando dispneia e hipoxemia. [18] Alternativamente, uma resposta imune adequada pode eliminar as células infectadas antes que o vírus se espalhe. Além disso, anticorpos neutralizantes podem bloquear a infecção viral, e macrófagos pulmonares podem reconhecer os vírus neutralizados e as células mortas e os eliminar por fagocitose. Esses processos levam à eliminação do vírus com mínimos danos pulmonares. [13]

O período de incubação do vírus é de até 14 dias, com mediana de cinco dias. [19] [20] No entanto, estima-se que 40-45% dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 não desenvolvam sintomas ou sejam oligossintomáticos, o que pode ter contribuído para a rápida disseminação do vírus durante a pandemia, facilitada ainda pela alta carga viral no trato respiratório superior de pacientes infectados. [21] [22] [23] [24] [25]

A doença causada pelo SARS-CoV-2, conhecida como Doença do Coronavírus 19 (COVID-19), foi descrita em séries de casos como uma síndrome febril associada à tosse,

mialgia, fadiga, cefaleia e diarreia. [26] [20] [27] Em pacientes sintomáticos, a COVID-19 pode apresentar-se como um espectro que vai desde doença leve (81% dos casos), até casos graves (14%) e críticos (5%). [28] As formas graves da doença geralmente se desenvolvem uma semana após o início dos sintomas. [29] Dispneia é o sintoma mais comum das apresentações graves e críticas, seguida pela evolução do paciente para insuficiência respiratória progressiva com critérios de síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA). [26] [30] [31]

Para fins clínico-epidemiológicos, COVID-19 grave em adultos é definido como a presença de dispneia, frequência respiratória maior ou igual a 30 incursões respiratórias por minuto (irpm), saturação periférica de oxigênio (SatO₂) menor ou igual a 93%, razão entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio (PaO₂:FiO₂) menor do que 300 mm Hg, ou doença que acometa mais de 50% do parênquima pulmonar. [28] Um termo menos utilizado, COVID-19 crítico, pode ser definido como a doença associada à falência orgânica, tais como choque ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS). [31]

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como fatores de risco para doença grave: idade superior a 60 anos, diabetes, hipertensão, doença cardíaca prévia, doença pulmonar crônica, doença cerebrovascular prévia, doença renal crônica, imunossupressão, câncer e tabagismo ativo. [32]

O diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 é confirmado preferencialmente pela detecção de RNA do vírus por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) em amostras do trato respiratório superior do hospedeiro. [33] Idealmente, todos os indivíduos com suspeita de COVID-19 devem ser testados. [33]

O planejamento terapêutico para a COVID-19 é baseado em conhecimentos que se expandem rapidamente. [34] Como a maioria dos pacientes apresenta uma forma leve da doença, nenhuma intervenção médica, incluindo hospitalização ou medicação, costuma ser necessária. [35] Para esses pacientes, garantia de testagem, medicações sintomáticas (como antitérmicos), isolamento social e garantia de acompanhamento médico, inclusive por meios como a telemedicina, são as abordagens iniciais recomendadas. [36] [37]

O Ministério da Saúde do Brasil, em consonância com sociedades internacionais, como o norte-americano *National Institutes of Health* (NIH) e a OMS, indica internação

hospitalar para os pacientes que apresentam dispneia, hipoxemia, extenso acometimento pulmonar em exames de imagem ou piora de condições clínicas pré-existentes. [34] [38] Para pacientes com indicação de internação hospitalar, suplementação de oxigênio com alvo de $\text{SatO}_2 > 90\text{-}92\%$ estão indicados, e devem ser atingidos através de suporte ventilatório não invasivo ou invasivo. [32] [39] [38]

Além do suporte ventilatório, tratamentos medicamentosos têm sido propostos para a COVID-19. Considerando que os dois principais processos fisiopatológicos da COVID-19 são a replicação viral e a resposta imunológica desregulada a infecção, prevê-se que as terapias antivirais teriam maior efeito no início da doença, enquanto as terapias imunossupressoras ou anti-inflamatórias seriam provavelmente mais benéficas em fases posteriores [38]. Até junho de 2021, os tratamentos medicamentosos indicados pelo NIH para o tratamento da COVID-19, com suas respectivas indicações eram [38] [40] [41] [42] [43] [44]:

- Pacientes não hospitalizados: está indicada a combinação de Bamlanivimab e Etesevimab ou de Casirivimab e Imdevimab para pacientes com fator de risco para desenvolver doença grave (recomendação forte). Pacientes sem fator de risco para doença grave devem receber apenas medicações sintomáticas e monitorização de sintomas (recomendação forte);
- Pacientes hospitalizados sem necessidade de oxigenioterapia suplementar: os dados são insuficientes para indicar quaisquer terapias medicamentosas. Remdesivir pode ser indicado para pacientes com fator de risco para desenvolver doença grave (nível de recomendação não definido);
- Pacientes hospitalizados que requerem oxigenioterapia suplementar: utilizar uma das três opções: 1. Remdesivir em monoterapia, indicado para pacientes que requerem mínima suplementação de oxigênio (recomendação moderada), 2. Dexametasona em combinação com Remdesivir para pacientes que requerem aumento da quantidade de oxigênio (recomendação moderada), 3. Dexametasona em monoterapia quando a combinação com Remdesivir não estiver disponível (recomendação moderada);

- Pacientes hospitalizados que requerem altos fluxos de oxigênio suplementar (especificamente, ventilação não invasiva ou cateter nasal de alto fluxo): utilizar uma das duas opções: 1. Dexametasona (recomendação forte) ou 2. Dexametasona em combinação com Remdesivir (recomendação moderada). Adicionar Tocilizumab às opções anteriores se: hospitalização recente, aumento rápido da necessidade de oxigênio e inflamação sistêmica (recomendação moderada);
- Pacientes hospitalizados em ventilação mecânica invasiva ou em oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO): utilizar uma das duas opções: 1. Dexametasona em monoterapia ou 2. Combinação de Dexametasona e Tocilizumab, indicada para pacientes admitidos há menos de 24 horas em Unidade de Terapia Intensiva.

Por fim, a taxa de letalidade da infecção por SARS-CoV-2 é estimada entre 0,2 e 1,6%, com grande variabilidade entre estudos, atribuída, principalmente, às diferentes faixas etárias analisadas e às disparidades socioeconômicas dos locais estudados, incluindo o grau de preparação dos sistemas de saúde e o número proporcional de pacientes com COVID-19 admitidos para internação. [45] [46] [47] [48]

1.2. Disciplina de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: do contexto histórico da especialidade à pandemia de COVID-19

Medicina de Emergência (ME) é a especialidade médica dedicada ao diagnóstico e ao tratamento de pacientes que necessitem de atendimento médico por uma doença ou por uma lesão não previstas. [49]

Embora as tentativas de se fornecer cuidados médicos para pacientes com doenças agudas sejam indiscutivelmente tão antigas quanto a própria Medicina, a história da ME como especialidade remonta há apenas 50 anos. [50]

Nos Estados Unidos, por exemplo, até a década de 1960 as equipes médicas dos Departamentos de Emergências (DE) eram compostas por estagiários, internos e residentes, além de médicos de todas as especialidades, incluindo psiquiatras e patologistas, organizados em plantões rotativos. [50] Em 1966, a Academia Nacional de Ciências americana denunciou, no documento “*Accidental Death and Disability, the Neglected Disease of Modern Society*”, a falta de treinamento dos profissionais responsáveis pelo atendimento às Emergências, a negligência das autoridades governamentais em prover atendimento emergencial adequado e a insensibilidade da população diante das incontáveis vidas perdidas pelo atendimento precário nos DE americanos. [51]

Esse documentou influenciou a aprovação do *Highway Safety Act*, um conjunto de políticas públicas que estabeleceu padrões para o atendimento emergencial pré-hospitalar nos Estados Unidos. [50] Quatro anos depois, em 1970, o primeiro programa de Residência Médica em ME foi implantado na Universidade de Cincinnati. [50] Em 1979, Medicina de Emergência tornou-se especialidade médica reconhecida pelo *American Board of Medical Specialties*. [50] Atualmente, existem mais de vinte mil médicos associados ao Colégio Americano de Médicos Emergencistas (ACEP) e estima-se que os DE americanos atendam mais de 115 milhões de pacientes por ano. [52]

Paralelamente ao fortalecimento da Medicina de Emergência nos Estados Unidos, a especialidade também era reconhecida na Europa, na Austrália e no Canadá. [53] Em 1962, a *British Medical Association* estabeleceu um comitê para analisar o atendimento emergencial nos hospitais britânicos. Dentre as muitas recomendações do relatório final, o comitê sugeriu que o nome “Departamento de Acidentes” deveria ser alterado para

‘Departamento de Acidentes e Emergência’, e norteou as diretrizes dos atuais DE britânicos. [54] [55]

Nas últimas três décadas, a Medicina de Emergência tem se desenvolvido rapidamente tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. [56] [57] A melhoria dos sistemas de saúde na maioria dos países, somada ao processo de urbanização de suas populações e a consequente transição demográfica de doenças infecciosas para doenças cardiorrespiratórias e decorrentes de trauma, que são áreas de atuação da especialidade, são fatores que contribuem para o seu crescimento. [53] Além disso, uma porcentagem cada vez maior de pacientes idosos tem necessitado de atendimento emergencial, e catástrofes ambientais, guerras e ataques terroristas também têm contribuído para impulsionar o desenvolvimento da especialidade em todo o mundo. [53] [58] Ressalte-se, entretanto, que a ME tem sido praticada de maneiras diferentes em diferentes países, já que seu escopo de atuação depende de inúmeros fatores, como o próprio desenvolvimento dos sistemas de saúde, os recursos disponíveis, a prevalência de doenças, a disponibilidade de médicos treinados e a demanda da população. [55]

No Brasil, a saúde é um direito de todos e um dever do Estado. [59] Assim, a lei orgânica da saúde, que regulamentou o Sistema Único de Saúde (SUS), garante acesso aos serviços de saúde em todos os níveis de assistência de forma integrada, hierarquizada e seguindo um nível crescente no atendimento das complexidades [59] Nesse escopo, a Política Nacional de Atenção às Urgências de 2011 objetivou ampliar, qualificar e garantir o cuidado a pacientes em situações de urgência e emergência em todo território nacional. [60]

A despeito das incipientes políticas públicas, os dados de atendimento às Emergências no Brasil permanecem imprecisos e discrepantes, com publicações que descrevem de 300.000 a 48 milhões de atendimentos anuais nos DE do SUS. [52] [61] A dificuldade de se compilar indicadores se deve, em parte, ao modelo fragmentado de atenção à saúde nos hospitais brasileiros, que tendem a se especializar em áreas específicas da Medicina, como trauma ou cardiologia, criando Departamentos de Emergências especializados apenas em emergências relacionadas ao seu escopo de atuação. [62]

A situação muda pouco nos hospitais não especializados ou mesmo nos hospitais universitários, que costumeiramente dividem seus DE em Prontos Socorros de Clínica Médica, Cirurgia, Ortopedia, Neurologia, Pediatria, Ginecologia e Obstetrícia,

Otorrinolaringologia, Oftalmologia etc. [61] Essa divisão agrava as distorções da formação médica no país, fragmenta o processo de ensino-aprendizagem da Medicina de Emergência, e se contrapõe à tendência mundial da formação do Médico Emergencista. [61]

A disciplina de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) foi criada em 1992, e foi a primeira disciplina em uma Faculdade de Medicina no Brasil que se propôs a ensinar Medicina de Emergência de uma forma sistemática na graduação. [61] Atualmente, a disciplina contempla o ensino de Medicina de Emergência na Graduação e nos Programas de Pós-Graduação *latu sensu* e *stricto sensu*. Desde a sua criação, a disciplina de Emergências Clínicas da FMUSP oferece a disciplina “MCM-611 – Emergências Clínicas” aos acadêmicos do último ano da graduação. A programação, com duração de três semanas, divide-se entre estágio supervisionado e atividades teóricas. [63] Já a Pós-Graduação *stricto sensu* em Emergências Clínicas, iniciada em 1995, realiza pesquisas que vão desde biologia molecular até ensaios clínicos. [63]

Finalmente, em 2016, o Conselho Federal de Medicina reconheceu a Medicina de Emergência como Especialidade Médica no Brasil. [64] Em 2017, a Disciplina de Emergências Clínicas criou o Programa de Residência Médica em Medicina de Emergência, um programa de pós graduação de área básica, com acesso direto a partir da graduação e com três anos de duração. [63]

Durante a pandemia de COVID-19, o Governo do Estado de São Paulo designou o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC – FMUSP) como centro de referência para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave ou crítico. Os leitos de internação do Instituto Central (IHC), um dos oito hospitais do complexo, foram ampliados, e totalizaram mil leitos de internação, incluindo 300 leitos de UTI. Por sua vez, o Serviço de Clínica Médica de Emergência, que faz parte da Unidade de Emergência Referenciada (UER), do HC – FMUSP tornou-se a principal porta de entrada de pacientes com infecção suspeita ou confirmada pelo SARS-CoV-2 no complexo. [65] Entre março de 2019 e junho de 2021, foram atendidos mais de 5800 pacientes com síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave, e, desses, mais de 4000 pacientes confirmaram o diagnóstico de COVID-19.

Embora a rotina de trabalho nos Departamentos de Emergência de todo o mundo tenha mudado durante a Pandemia, as competências exigidas dos Médicos Emergencistas,

como o planejamento terapêutico adequado e a correta alocação de pacientes permaneceram indelévels. [66] [67]

A urgente necessidade de respostas para dirimir as dúvidas assistenciais sobre o tratamento e o prognóstico de pacientes acometidos por uma doença pouco conhecida é a principal responsável por esta tese. Foi imperativo que concentrássemos nossos esforços em descrever a epidemiologia dos pacientes com COVID-19 admitidos em nosso Departamento de Emergência, em conhecer e analisar os fatores que contribuía e que poderiam prever o prognóstico de pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 e em estudar novos tratamentos para a doença.

Essa é uma tese baseada em compilação de artigos, que objetiva, em suma, a descrever e discutir as principais contribuições científicas da Disciplina de Emergências Clínicas da FMUSP para o enfrentamento à pandemia de COVID-19.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Após um ano do início da pandemia, a COVID-19 já infectou mais de 170 milhões de pessoas e é responsável por mais de três milhões e meio de mortes. [68] Da perspectiva do Departamento de Emergência, a rotina de trabalho mudou drasticamente e várias lições foram e continuam sendo aprendidas. [66] [67]

A necessidade de se realizar rigorosos procedimentos de triagem e alocação de pacientes, baseados, respectivamente, em possibilidades diagnósticas e prognósticas da COVID-19, culminou na reorganização estrutural e de equipamentos, e na definição de novas funções, conhecimentos e habilidades da equipe multiprofissional. [69] [70] [71]

Além disso, a identificação precoce de pacientes com maior probabilidade de desenvolver as formas grave e crítica da COVID-19 é urgente, pois pode auxiliar as equipes de saúde a prestar cuidados clínicos adequados ao paciente, permitindo que os serviços de saúde otimizem a alocação de recursos limitados, como leitos de internação, sobretudo leitos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). [72] No entanto, as ferramentas prognósticas propostas até o momento carecem de validação para diferentes populações e de demonstração pragmática de benefício em tomada de decisão. [73]

A necessidade de suplementação de oxigênio e suporte ventilatório, com ênfase para a ventilação mecânica invasiva antecipada pelo procedimento de intubação orotraqueal, precisou ser reanalisada das perspectivas de indicação clínica, de redução do risco de contaminação ocupacional de profissionais e da imperativa necessidade de racionalização de recursos diante da possibilidade de exaustão dos serviços, mantendo sobretudo os preceitos éticos de cuidado ao paciente. [74] [66]

Por fim, o Departamento de Emergência não pode se furtar da responsabilidade de realizar pesquisas clínicas com objetivo de expandir as opções terapêuticas para o tratamento da COVID-19 e garantir melhores desfechos para os pacientes. [75]

Com o crescimento vertiginoso dos números de pacientes infectados, o tempo com que implementamos o método científico e publicamos nossos resultados precisou ser acelerado. Portanto, descreveremos e discutiremos nessa tese estudos já publicados, divididos em dois capítulos: 1. Estudos sobre prognóstico e 2. Estudos sobre o tratamento da COVID-19.

3. HIPÓTESES

- O aumento da idade e do número de comorbidades estão associados à maior mortalidade em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2;
- A redução no número de linfócitos e o aumento dos valores de dímero D na admissão de pacientes com COVID-19 em Departamento de Emergência estão associados a maior mortalidade;
- O uso prévio de inibidor da enzima de conversão de angiotensina está associado à menor mortalidade em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2;
- Escores preditores de desfechos de pneumonia adquirida na comunidade são acurados para prever desfechos em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2;
- A extensão do acometimento pulmonar pela COVID-19 pode ser avaliada pela ultrassonografia de pulmão;
- O escore LUS pode prever desfechos adversos em pacientes com COVID-19;
- Médicos Emergencistas do HC FMUSP estão aptos a intubar pacientes com COVID-19;
- Hipoxemia é uma complicação de alta incidência na intubação de pacientes com COVID-19;
- N-acetil-cisteína é capaz de reduzir a lesão pulmonar em pacientes com COVID-19 grave e reduzir a necessidade de ventilação mecânica invasiva quando comparada a placebo.

4. OBJETIVOS

4.1.Objetivo Geral

Descrever as contribuições científicas da Disciplina de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo contra a COVID-19.

4.2.Objetivos Específicos

Determinar a taxa de mortalidade de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 atendidos no Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP;

Identificar os fatores clínicos e epidemiológicos associados a mortalidade de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 atendidos no Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP;

Analisar a acurácia de escores clínicos em prever mortalidade pela COVID-19 em pacientes atendidos no Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP;

Comparar a acurácia de escores de estratificação de risco de pneumonia adquirida em comunidade com escores especificamente desenvolvidos para pacientes com COVID-19 em prever mortalidade hospitalar em 30 dias em pacientes admitidos atendidos no Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP;

Descrever um escore ultrassonográfico para avaliação de extensão de acometimento pulmonar pela COVID-19;

Avaliar a relação entre a extensão de acometimento pulmonar avaliado pela ultrassonografia e mortalidade de pacientes com COVID-19 atendidos no Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP;

Descrever a taxa de sucesso de intubação em primeira tentativa de pacientes com COVID-19 realizada por médicos Emergencistas do Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP;

Analisar a taxa de complicações de intubação orotraqueal em pacientes com COVID-19 atendidos no Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP;

Analisar o efeito da N-acetil-cisteína na redução de necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19 grave quando comparada a placebo.

5. ESTUDOS SOBRE PROGNÓSTICO

5.1. Mortalidade de pacientes admitidos com pneumonia por SARS-CoV-2 em Departamento De Emergência Brasileiro (Anexo I)

5.1.1. Introdução

O impacto da pandemia de COVID-19 tem sido diferente em cada novo país infectado, dependente, sobretudo, do equilíbrio entre a oferta de recursos e a demanda de pacientes, e está associado à preparação prévia e à capacidade de expansão dos sistemas de saúde. [76]

No Brasil, a Constituição de 1988, atualmente vigente, estabelece a saúde como um direito de todos e um dever do Estado, e é consonante com importantes reformas que culminaram com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS). [59] Desde que foi promulgada, o acesso à saúde no país melhorou, e os brasileiros experimentaram um aumento da expectativa de vida. [77] Entretanto, o impacto do SUS não foi suficiente para eliminar as iniquidades sociais: a transição epidemiológica não ocorreu de forma simultânea em todas as regiões, e principalmente os estados do Norte e do Nordeste enfrentam uma dupla carga de doenças. [77] Além disso, o Brasil atravessa um período de políticas de austeridade, reflexo de uma crise econômica e política que intensificou os problemas estruturais do SUS, como lacunas de governança, subfinanciamento e alocação ineficiente de recursos. [78]

Nesse contexto, o primeiro caso de COVID-19 foi detectado no Brasil em 25 de fevereiro de 2020. [79] Desde então, os números de infectados e mortos continuam a crescer, e, um ano depois, o Brasil já reportava mais de 9,6 milhões de casos e mais de 262 mil mortes pela doença. [76] Números possivelmente subnotificados, particularmente em regiões de menor nível socioeconômico, por fatores como dificuldade de acesso dos pacientes a métodos de testagem, atrasos de notificação e mudanças nos métodos de registro. [79] [80]

As disparidades regionais pré-existent no acesso aos serviços de saúde e os desfechos desfavoráveis dos pacientes provavelmente foram intensificadas pela pandemia, afetando desproporcionalmente os grupos socioeconômicos mais vulneráveis da população. [76]

Nessa perspectiva, o objetivo do nosso primeiro estudo foi descrever os fatores clínicos e epidemiológicos associados com a mortalidade de pacientes com diagnóstico de

pneumonia por SARS-CoV-2 admitidos no Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP, um serviço público do Estado de São Paulo.

5.1.2. Métodos

5.1.2.1.Desenho do Estudo

Trata-se de estudo de coorte prospectivo que incluiu todos os pacientes admitidos na UER do HC FMUSP de 14 de março a 16 de maio de 2020. Esse estudo utilizou como critérios de exclusão: 1. Internação hospitalar por tempo menor ou igual a 6 horas; 2. Ausência de confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2; e 3. Ausência de acometimento pulmonar em radiografia ou tomografia computadorizada (TC) de tórax.

Um formulário padronizado foi utilizado para coletar os dados demográficos dos pacientes e as seguintes variáveis: dia de início de sintomas, sintomas clínicos presentes a admissão, história patológica pregressa, medicamentos em uso (prévios e no momento da admissão) e sinais vitais. Os resultados de exames laboratoriais, radiológicos e desfechos de internação, incluindo alta hospitalar, admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica invasiva e morte foram atualizados por meio de prontuário médico eletrônico.

O desfecho primário desse estudo foi morte durante a internação, e os desfechos secundários foram alta hospitalar, admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica invasiva e uso de vasopressor em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (número do protocolo CAAE 30417520.0.0000.0068) com consentimento informado por escrito ou autorização verbal do paciente ou familiar responsável documentado em prontuário com garantia de preservação do anonimato do paciente. Todos os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo institucional que, na época, incluía prescrição de antibióticos na admissão. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos sob número RBR-5d4dj5.

5.1.2.2.Análise estatística

Os dados são descritos como números absolutos e percentagens para as variáveis categóricas, e como médias e desvio-padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartis (IIQ) para variáveis contínuas de distribuição normal e não normal, respectivamente.

Os dados demográficos e variáveis de interesse foram comparados entre sobreviventes e não sobreviventes.

Realizamos análise univariada para mortalidade com o teste t de Student para variáveis contínuas de distribuição normal, teste H de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas de distribuição não normal e teste qui-quadrado para variáveis categóricas. Todos os testes foram bicaudais e considerados estatisticamente significantes quando os valores de p foram menores do que 0,05.

As análises estatísticas foram realizadas usando StataCorp. 2013.

5.1.3. Resultados

Um total de 2219 pacientes foram atendidos na UER do HC FMUSP durante o período do estudo. Desses, 1193 foram admitidos por mais de 6 horas e 518 confirmaram infecção por SARS-CoV-2. Doze pacientes não apresentaram diagnóstico radiológico de pneumonia e foram excluídos. Ao final, 506 pacientes foram analisados nesse estudo.

Entre os pacientes analisados, 42,7% eram do sexo feminino e a média de idade foi de 60,1 anos ($\pm 15,1$). Cerca de 78% dos pacientes apresentavam pelo menos uma comorbidade, a mais prevalente foi hipertensão (55,3%), seguida de diabetes (35,8%) e quase metade (49,2%) tinha múltiplas comorbidades (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e resultados de exames laboratoriais dos 506 pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 admitidos na UER HC – FMUSP

Variável	Todos	Sobreviventes	Não sobreviventes	p
N	506	353	153	
Idade, média $\pm$ DP	60,1 $\pm$ 15,1	57,4 $\pm$ 14,6	66,2 $\pm$ 14,4	< 0.00001
Feminino, N (%)	216 (42,7%)	148 (41,9%)	68 (44,4%)	0.599

Branco, N (%)	268 (53,0%)	186 (52,7%)	82 (53,6%)	0.852
Sintomas na admissão, N (%)				
Dispneia	385 (76,1%)	267 (75,6%)	118 (77,1%)	0.719
Tosse	376 (74,3%)	270 (75,6%)	106 (69,3%)	0.088
Febre	231 (45,7%)	166 (47,0%)	65 (42,5%)	0.346
Mialgia	197 (38,9%)	159 (45,0%)	38 (24,8%)	< 0.0001
Cefaleia	128 (25,3%)	105 (29,8%)	23 (15,0%)	< 0.0001
Disgeusia	117 (23,1%)	102 (28,9%)	15 (9,8%)	< 0.0001
Anosmia	99 (19,6%)	85 (24,1%)	14 (9,2%)	< 0.0001
Náusea	97 (19,2%)	73 (20,7%)	24 (15,7%)	0.19
Diarreia	88 (17,4%)	66 (18,7%)	22 (14,4%)	0.239
Rinorréia	80 (15,8%)	56 (15,9%)	24 (15,7%)	0.96
Odinofagia	75 (14,8%)	60 (17,0%)	15 (9,8%)	0.036
Comorbidades, N (%)				
Nenhuma	112 (22,1%)	88 (24,9%)	24 (15,7%)	0.0036
Hipertensão	280 (55,3%)	192 (54,4%)	88 (57,5%)	0.516
Diabetes	181 (35,8%)	119 (33,7%)	62 (40,5%)	0.142
Insuficiência cardíaca	39 (7,7%)	25 (7,1%)	14 (9,2%)	0.423
Asma	24 (4,4%)	14 (4,0%)	10 (6,5%)	0.522
Receptor de transplante de órgão sólido	16 (3,2%)	8 (2,3%)	8 (5,2%)	0.08
Doença pulmonar obstrutiva crônica	16 (3,0%)	5 (1,4%)	11 (7,2%)	0.002
HIV	7 (1,4%)	4 (1,1%)	3 (2,0%)	0.464
Medicação em Uso, N (%)				
Inibidor da enzima conversora de angiotensina	87 (18,2%)	70 (20,6%)	17 (12,3%)	0.034
Bloqueador do receptor de angiotensina	86 (18,2%)	68 (20,1%)	18 (13,3%)	0.084

Sinais vitais, média $\pm$ DP				
Frequência respiratória	26,0 $\pm$ 7,0	26,0 $\pm$ 6,8	26,0 $\pm$ 7,5	0.942
Saturação de oxigênio	92,5 $\pm$ 4,9	92,9 $\pm$ 4,4	91,5 $\pm$ 6,0	0.0055
Frequência cardíaca	88,6 $\pm$ 16,4	87,3 $\pm$ 16,4	91,8 $\pm$ 16,0	0.0062
Pressão arterial sistólica	124,4 $\pm$ 23,2	126,4 $\pm$ 21,1	119,9 $\pm$ 26,9	0.0066
Suporte na admissão, N (%)				
Suplementação de oxigênio	404 (82,5%)	272 (77%,0)	131 (85,6%)	< 0.0001
Vasopressor	58 (12,4%)	19 (5,8%)	39 (27,5)	< 0.0001
Exames laboratoriais				
Linfócitos (células/ μ L), média $\pm$ DP	1001 $\pm$ 540	1077 $\pm$ 553	825 $\pm$ 464	< 0.0001
Plaquetas (células/ μ L), média $\pm$ DP	219 $\pm$ 87	223 $\pm$ 86	208 $\pm$ 90	0.0947
Creatinina (mg/dL), média $\pm$ DP	1,5 $\pm$ 1,7	1,2 $\pm$ 1,3	2,3 $\pm$ 2,3	< 0.0001
D-Dímero (U/L), mediana (IIQ)	1278 (676 – 2569)	1136 (630 – 2057)	1851 (850 – 4676)	< 0.0001
Proteína C reativa (mg/dL), média $\pm$ DP	171 $\pm$ 111	154 $\pm$ 102	210 $\pm$ 120	< 0.0001
Troponina T (ng/L), mediana (IIQ)	15 (8-45)	11 (7-20)	38 (15-96)	0.0001
CPK (U/L), média $\pm$ DP	854 $\pm$ 3669	680 $\pm$ 3908	1260 $\pm$ 3024	0.2623
LDH (U/L), média $\pm$ DP	467 $\pm$ 417	417 $\pm$ 246	586 $\pm$ 399	< 0.0001

A mediana de tempo entre início dos sintomas e internação hospitalar foi de 7,5 dias, e os sintomas mais comuns foram dispneia (76,1%), tosse (74,3%), febre (45,7%) e mialgia (38,9%). Disgeusia e anosmia, sintomas comuns em outras séries, estavam presentes em 117 (23,1%) e 99 (19,6%) dos pacientes, respectivamente, enquanto sintomas gripais clássicos,

como rinorréia (15,8%) e odinofagia (14,8%) foram menos prevalentes. Sintomas de trato gastrointestinal, como diarreia e náuseas, estavam presentes em 88 (17,4%) e 97 (19,2%) dos pacientes, respectivamente.

Linfopenia, definida como contagem de linfócitos <1500 células/ μ L, foi observada em 418 pacientes (82,8%). Os níveis de dímero-D estavam elevados em 83,5%. Níveis de lactato desidrogenase, proteína C reativa, troponina T cardíaca e creatina fosfoquinase também estavam elevados em 446 pacientes (88,2%), 320 (63,4%), 193 (38,3%) e 138 (27,4%) pacientes, respectivamente. Acometimento pulmonar bilateral foi observado em todos os pacientes.

Entre os pacientes incluídos neste estudo, 417 (82,5%) necessitaram de suplementação de oxigênio na UER e 44 (8,7%) já estavam intubados na admissão.

Até a data estipulada para finalização da coleta de dados, em 27 de agosto de 2020, 153 (30,2%) pacientes haviam morrido, 333 (65,9%) receberam alta hospitalar e 20 (3,9%) permaneciam internados no hospital. Dos 506 pacientes incluídos, 300 (59,3%) pacientes necessitaram de internação em UTI, 227 (44,9%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva, 179 (35,4%) necessitaram de vasopressores e 68 (13,4%) necessitaram de terapia de substituição renal (TSR). Dos 353 sobreviventes até a finalização do estudo, 165 pacientes (46,7%) internaram em UTI, 65 (18,4%) usaram vasopressores e 19 (5,4%) necessitaram de TSR (Tabela 2).

Tabela 2 – Desfechos de internação

Desfecho	Todos	Sobre-vivente	Não sobrevivente	UTI	Não UTI	VMI	Não VMI	TSR
N (%)	506	353 (69,8%)	153 (30,2%)	300 (59,6%)	206 (40,4%)	227 (44,9%)	279 (55,1%)	68 (13,4%)
UTI	300 (59,3%)	165 (46,7%)	135 (88,2%)	-	-	226 (99,6%)	74 (26,5%)	68 (100%)
VMI	227 (44,9%)	100 (28,3%)	127 (83,0%)	226 (75,3%)	-	-	-	65 (98,5%)

Vasopressor	179 (35,4%)	65 (18,4%)	114 (74,5%)	179 (59,7%)	-	170 (74,9%)	9 (3,2%)	66 (97,1%)
TSR	68 (13,4%)	19 (5,4%)	49 (32%)	68 (22,7%)	18 (8,7%)	67 (29,5%)	1 (0,4%)	-
Mortalidade	153 (30,2%)	-	-	135 (45,0%)	18 (8,7%)	127 (55,4%)	26 (9,3%)	49 (72,1%)

UTI. Unidade de terapia intensiva. VMI. Ventilação mecânica invasiva; TSR: Terapia de substituição renal

A mortalidade por todas as causas em pacientes não admitidos em UTI foi de 18 pacientes (8,7%) e nos pacientes que não precisaram de intubação foi de 26 (9,3%). Em pacientes internados em UTI, 45% (135 pacientes) morreram. Proporção que sobe para 56% (127 pacientes) nos intubados, 63,7% (114 pacientes) nos que necessitaram de vasopressores e 72,1% (49 pacientes) nos que necessitaram de TSR.

A mediana de internação foi de 11 dias, e a mediana de tempo desde o início da doença até a alta hospitalar foi de 22 dias (Figura 1).

Figura 1 – Mediana de dias e evolução da COVID-19. DE: Departamento de emergência. UTI: Unidade de terapia intensiva. TSR: Terapia de substituição renal.

Em nosso estudo, os pacientes sobreviventes eram significativamente mais jovens do que os não sobreviventes (57,4 vs. 66,2 anos). Além disso, pacientes que faziam uso prévio de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) apresentaram menor mortalidade (Tabela 1).

Sintomas como mialgia (159 pacientes [45,0%] vs. 38 pacientes [24,8%]), odinofagia (60 [17,0%] vs. 15 [9,8%]), cefaleia (105 [29,8%] vs. 23 [15,0%]), disgeusia (102 [28,9%] vs. 15 [9,8%]) e anosmia (85 [24,1%] vs. 14 [9,2%]) foram significativamente mais frequentes entre os sobreviventes. Os resultados de proteína C reativa, lactato desidrogenase, neutrófilos e troponina T foram significativamente mais elevados e os níveis de linfócitos foram significativamente mais baixos em não sobreviventes quando comparados aos sobreviventes.

Na análise univariada, frequência cardíaca elevada, pressão arterial sistólica baixa e hipoxemia foram associadas a um risco aumentado de morte, admissão em UTI e necessidade de ventilação mecânica invasiva. Na análise multivariada, idade, número de comorbidades e valor de troponina T foram associados a maior mortalidade, enquanto o uso de IECA, maior número de linfócitos e disgeusia foram associados à menor mortalidade.

5.1.4. Discussão

No início da pandemia, a Unidade de Emergência Referenciada do HC-FMUSP atendeu quase que exclusivamente pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 grave ou crítico referenciados de outros hospitais do estado de São Paulo.

Essa coorte prospectiva descreve as características demográficas, clínicas, comorbidades e desfechos de internação de 506 pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 admitidos em nosso Departamento de Emergência.

A mortalidade hospitalar e a mortalidade de pacientes internados em UTI em nosso estudo foram de 30,2 e 45%, respectivamente. Ranzani et al. descreveram os desfechos das primeiras 250 mil internações por COVID-19 no Brasil e demonstraram uma mortalidade hospitalar e em pacientes admitidos em UTI de 38% e 55%, respectivamente. [76] Dados da Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva descrevem uma mortalidade em UTI na rede

pública de 51,7%, superior à média de hospitais privados, que é de 29,1%. [81] Nossos resultados são próximos aos de países desenvolvidos que também experimentaram sobrecarga em seus sistemas de saúde, como a região da Lombardia, na Itália, em que a mortalidade de pacientes em UTI na mesma época da nossa coorte foi de 48,7%. [82]

A mortalidade dos pacientes intubados em nosso estudo foi de 55,9%. Embora alta, essa taxa de mortalidade ainda é inferior a de algumas séries de casos publicadas simultaneamente a nossa, como a série da cidade de Nova York, que demonstrou uma taxa de mortalidade de 88,8% em pacientes intubados [27].

Além da descrição dos desfechos, uma análise multivariada demonstrou que idade, número de comorbidades e aumento de troponina T foram associados com maior mortalidade em nossos pacientes. Idade avançada e presença de comorbidades, que são mais prevalentes com o envelhecimento, já haviam sido descritas como fatores de risco para apresentações graves e maior mortalidade por COVID-19. [83] [45] Teorias sugerem que os pacientes idosos apresentam uma resposta imunológica ineficaz ao vírus, tornando-os mais suscetíveis tanto à infecção quanto às apresentações mais graves da doença. [46] Além disso, propõe-se que pacientes com multimorbidades, sobretudo idosos frágeis, apresentam uma menor reserva funcional, tornando-os mais vulneráveis a morrer por complicações do adoecimento. [83]

Da mesma forma, a elevação dos níveis séricos de Troponina T também já foi descrita como marcador prognóstico. [84] Esse aumento parece refletir tanto uma síndrome coronariana aguda, secundária ao aumento da demanda metabólica em um paciente com inflamação sistêmica e hipoxemia, quanto parece estar relacionado à lesão miocárdica secundária a disfunção microvascular ou trombose associada à infecção por SARS-CoV-2. [85] Além disso, estudos anatomopatológicos e de imagem ainda indicam que pode haver ruptura aguda de placas ateroscleróticas, dano direto dos cardiomiócitos pelo vírus e miocardite como possíveis mediadores da elevação de Troponinas em pacientes com COVID-19. [86] [87]

Por fim, os pacientes que utilizavam IECA tiveram menor mortalidade em nossa coorte. Estudos prévios já sugeriam um potencial efeito protetor dessas medicações. [88] No entanto, o maior estudo de coorte sobre o tema, com mais de um milhão de pacientes, não demonstrou qualquer efeito benéfico ou maléfico com o uso prévio dessas medicações. [89]

5.1.5. Relevância

Até a sua data de publicação, essa foi a maior coorte prospectiva brasileira de pacientes internados por pneumonia por SARS-CoV-2.

Descrevemos nesse estudo o quadro clínico de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 atendidos no Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC – FMUSP, incluindo os sintomas mais prevalentes e a história natural da infecção pelo SARS-CoV-2. Embora não tenhamos encontrado diferença na evolução da doença em nossa coorte quando comparada a estudos do hemisfério norte, esse achado encontra relevância em reduzir as dúvidas em relação a apresentação da COVID-19 que atingiu o Brasil e os países do hemisfério sul durante o verão de 2020.

Além disso, descrevemos os fatores associados ao aumento da mortalidade pela COVID-19, corroborando dados que demonstravam que idade, presença de comorbidades e aumento de níveis séricos de Troponina T eram associados a maior mortalidade.

Por fim, esse estudo foi publicado em um período de dúvidas quanto a manutenção ou indicação de suspensão de terapia com iECA. Nossa coorte não demonstrou associação do uso dessas medicações com eventos adversos aos pacientes, ao contrário, o uso crônico foi associado com mortalidade intra-hospitalar significativamente menor.

5.2. Validação e aplicabilidade clínica de escores de avaliação de gravidade de pneumonia adquirida na comunidade para pacientes hospitalizados com COVID-19 (Anexo II)

5.2.1. Introdução

O Departamento de Emergência (DE), enquanto porta de entrada dos hospitais, precisa estar preparado para o gerenciamento de crises e de desastres. [90] [91] Ao contrário de eventos que necessitam de uma resposta imediata e de curto prazo (por exemplo, um incêndio ou um tiroteio com múltiplas vítimas), a pandemia de COVID-19 tem requerido uma resposta hospitalar prolongada e sustentável. [91] De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a priorização de ações críticas, como uma rápida adaptação à

crescente demanda de pacientes e o uso eficaz de recursos limitados são essenciais para manter a segurança assistencial. [90]

Após um ano do início da pandemia, o SARS-CoV-2 infectou mais de 170 milhões de pessoas, e a COVID-19 foi responsável por mais de três milhões e meio de mortes. [67] Embora a maioria dos pacientes infectados apresente sintomas gripais leves, 14% apresentam dispneia e cerca de 5% dos pacientes desenvolvem uma forma grave de insuficiência respiratória hipoxêmica. [28]

A identificação precoce de pacientes com maior probabilidade de desenvolver as formas grave e crítica da COVID-19 pode auxiliar as equipes de saúde a prestar cuidados clínicos adequados aos pacientes, e os serviços de saúde a otimizar a alocação de recursos limitados, como leitos de internação, sobretudo leitos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). [72]

Em consonância, o uso de escores clínicos de avaliação de gravidade para predição de desfechos adversos melhoraram o atendimento de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC). [92] [93] Embora muitos escores clínicos tenham sido propostos para pacientes com COVID-19, a maioria não possui validação para prever desfechos em diferentes populações. [94] [72] [73]

Assim, hipotetizamos que escores de avaliação de gravidade para predição de desfechos adversos utilizados para pacientes com PAC poderiam ser aplicados para pacientes com COVID-19, e avaliamos a acurácia prognóstica desses escores em uma coorte binacional de pacientes hospitalizados em São Paulo e em Barcelona com pneumonia por SARS-CoV-2.

5.2.2. Métodos

5.2.2.1. Desenho do estudo

Trata-se de estudo de coorte, retrospectivo, que analisou pacientes com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 internados no Departamento de Emergência de dois hospitais universitários: HC - FMUSP (de 14 de março a 14 de junho de 2020) e Hospital *Clinic* (de 28 de fevereiro a 5 de maio de 2020). Os dois hospitais foram designados como

referência terciária para casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 em suas respectivas cidades: São Paulo (Brasil) e Barcelona (Espanha). Ambos os comitês de ética aprovaram os protocolos de estudos (CAAE 30417520.0.0000.0068 e Registro HCB/2020/0273).

Definimos como caso de pneumonia por SARS-CoV-2 o paciente com sintomas de infecção do trato respiratório inferior (febre associada à tosse ou dispneia) e com infiltrado novo em radiografia ou tomografia computadorizada de tórax compatível com infecção. A coorte de Barcelona incluiu apenas pacientes com resultado positivo de RT-PCR em secreção do trato respiratório inferior para SARS-CoV-2, enquanto a coorte de São Paulo incluiu pacientes com diagnóstico clínico-radiológico de COVID-19, pois o exame de RT-PCR não estava amplamente disponível no nosso serviço.

O Ministério da Saúde do Brasil define como COVID-19 confirmado a partir de critério clínico-radiológico o paciente com síndrome gripal ou com síndrome respiratória aguda grave, que não foi possível confirmar o diagnóstico por critério laboratorial, e que apresente pelo menos uma das seguintes alterações tomográficas: 1. Opacidades em vidro fosco, periféricas, bilaterais, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”), ou 2. Opacidades em vidro fosco multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”), ou 3. Sinal de halo reverso ou outros achados de pneumonia em organização (observados posteriormente na doença). [95]

Todos os pacientes foram entrevistados na admissão no Departamento de Emergência e um formulário padronizado foi utilizado para a coleta de dados, que incluiu dados demográficos, história patológica pregressa, exame clínico e sinais vitais. Os exames laboratoriais foram adquiridos a partir da análise de prontuário eletrônico.

Todos os pacientes do estudo foram internados e tratados de acordo com os protocolos institucionais.

5.2.2.2. Escores clínicos e pontuações

Aplicamos os seguintes escores de avaliação de gravidade, utilizando as variáveis clínicas e laboratoriais da admissão no Departamento de Emergência: *Pneumonia Severity Index* (PSI) [96] (Tabela 3), CURB [97] (Tabela 4), CURB-65 [97] (Tabela 4), IDSA/ATS

Minor Criteria [98] (Tabela 5), *quick Sepsis Related Organ Failure Assessment* (qSOFA) [99] (Tabela 6), *Severe Community Acquired Pneumonia* (SCAP) [100] (Tabela 7), SMART-COP [101] (Tabela 8), *The Risk of Early Admission to ICU index* (REA-ICU) [102] (Tabela 9), COVID-GRAM [72] (Tabela 10), CALL [103] (Tabela 11) e 4C [73] (Tabela 12).

Alguns escores exigiam a Pressão Parcial de Oxigênio (PaO₂), que não estava disponível para todos os pacientes. Nesse caso, consideramos saturação periférica de oxigênio < 92% ou necessidade de oxigenioterapia suplementar como equivalentes à PaO₂ < 60 mm Hg. Para as outras variáveis que não estavam disponíveis e não puderam ser imputadas, foi atribuído zero para o cálculo do escore.

Os valores de referência para cada escore estudado foram escolhidos baseados em seus estudos de validação.

Tabela 3 – Escore PSI

Variável	Pontuação Atribuída
Sexo	
Masculino	Idade (em anos)
Feminino	Idade (em anos) – 10
Comorbidades	
Residente em casa de repouso	10
Câncer	30
Doença hepática	20
Insuficiência cardíaca	10
Doença cerebrovascular	10
Doença renal crônica	10
Exame Físico	
Estado mental alterado	20
Frequência respiratória > 30 irpm	20
Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg	20
Temperatura < 35 ou > 40 °C	15
Frequência cardíaca > 125 bpm	10

Laboratório e Radiografia	
pH arterial < 7,35	30
Ureia > 65 mg/dL	20
Sódio < 130 mEq/L	20
Glicose $\geq$ 250 mg/dL	10
Hematócrito < 30%	10
PaO ₂ < 60 mm Hg	10
Derrame pleural	10
Estratificação de risco	
Classe I	Nenhum dos seguintes: Idade > 50 anos, câncer, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença renal crônica, hepatopatia, estado mental alterado, pulso $\geq$ 125 bpm, frequência respiratória $\geq$ 30 irpm; pressão arterial sistólica < 90 mm Hg; temperatura $\geq$ 40 ou < 35 °C.
Classe II	$\leq$ 70 pontos
Classe III	71 – 90 pontos
Classe IV	91 – 130 pontos
Classe V	> 130 pontos

Tabela 4 – Escores CURB e CURB 65

Variável	Pontuação atribuída
Confusão mental	1
Ureia > 30 mg/dL	1
Frequência respiratória $\geq$ 30 irpm	1
Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg ou Pressão arterial diastólica < 60 mm Hg	1
Idade > 65 anos	
Estratificação de risco	
Número de pontos	

Tabela 5 – Escore IDSA/ATS *Minor Criteria*

Variável	Pontuação atribuída
Frequência respiratória > 30 irpm	1
Relação PaO ₂ :FiO ₂ < 250 mm Hg	1
Infiltrado multilobar em radiografia de tórax	1
Confusão ou desorientação	1
Ureia > 30 mg/dL	1
Leucócitos < 4 x 10 ³ /μL	1
Plaquetas < 100 x 10 ³ /μL	1
Hipotermia (Temperatura < 36 °C)	1
Hipotensão (com necessidade de ressuscitação volêmica)	1
Estratificação	
Número de pontos	

Tabela 6 – Escore qSOFA

Variável	Pontuação atribuída
Estado mental alterado	1
Frequência respiratória ≥ 22 irpm	1
Pressão arterial sistólica	1
Estratificação de risco	
Número de pontos	

Tabela 7 – Escore SMART-COP

Variável	Pontuação atribuída
Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg	2
Infiltrado multilobar em radiografia de tórax	1
Albumina < 3,5 g/dL	1

Frequência respiratória: ≥ 25 irpm, se ≤ 50 anos ≥ 30 irpm, se > 50 anos	1
Confusão mental	1
Oxigenação PaO ₂ < 70 mm Hg ou SatO ₂ $\leq 93\%$, se ≤ 50 anos PaO ₂ < 60 mm Hg ou SatO ₂ $\leq 90\%$, se idade > 50 anos	2
pH arterial < 7,35	2
Estratificação de risco	
Muito baixo	0 – 2 pontos
Moderado	3 – 4 pontos
Alto	5 – 6 pontos
Muito alto	≥ 7 pontos

Tabela 8 – Escore SCAP

Variável	Pontuação atribuída
pH arterial < 7,30	13
Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg	11
Frequência respiratória > 30 irpm	9
Estado mental alterado	5
Ureia > 65 mg/dL	5
PaO ₂ :FiO ₂ < 250 mm Hg	6
Idade ≥ 80 anos	5
Infiltrados multilobares ou bilaterais	5
Estratificação de Risco	
I	0 pontos
II	1 – 9 pontos
III	10 – 19 pontos

IV	20 – 29 pontos
V	≥ 30 pontos

Tabela 9 – Escore REA-ICU

Variável	Pontuação atribuída
Sexo masculino	1
Comorbidades	1
Frequência respiratória > 30 irpm	1
Leucócitos $< 3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ou $> 20 \times 10^3/\mu\text{L}$	1
Frequência cardíaca > 125 bpm	1
Idade < 80 anos	1
Infiltrado multilobar ou derrame pleural	2
Saturação de oxigênio $< 90\%$ ou $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg	2
pH arterial $< 7,35$	2
Ureia > 65 mg/dL	2
Sódio < 130 mEq/L	3
Estratificação de risco	
I	≤ 3 pontos
II	4-6 pontos
III	7-8 pontos
IV	≥ 9 pontos

Tabela 10 – Escore COVID-GRAM

Variável	Pontuação atribuída
Radiografia de tórax anormal	$1 * \log (3.39)$
Idade	Idade (em anos) $* \log (1.03)$
Hemoptise	$1 * \log (4.3)$
Dispneia	$1 * \log (1.88)$

Rebaixamento de nível de consciência	$1 * \log (4.71)$
Número de comorbidades (máximo 5) (Doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão, diabetes, doença coronariana, doença renal crônica, câncer, doença cerebrovascular, hepatite B e imunodeficiência)	$\text{Número de comorbidades} * \log (1.60)$
Histórico de câncer	$1 * \log (4.07)$
Razão neutrófilo / linfócito	$1 * \log (1.06)$
DHL (U/L)	$1 * \log (1.002)$
Bilirrubina direta (mg/dL)	$1 * \log (1.5)$
Estratificação de risco	
Probabilidade final é $\exp (\text{pontuação atribuída}) / [\exp (\text{pontuação atribuída}) + 1]$	

Tabela 11 – Escore CALL

Variável	Pontuação atribuída
Comorbidades:	
Não	1
Sim	4
Idade:	
< 60 anos	1
≥ 60 anos	3
Linfócitos	
$> 1 \times 10^9$ células/L	1
$\leq 1 \times 10^9$ células/L	3
DHL	
≤ 250 U/L	1
250 – 500 U/L	2
> 500 U/L	3
Estratificação de Risco	

A	4 – 6 pontos
B	7 – 9 pontos
C	≥ 10 pontos

Tabela 12 – Escore 4C

Variável	Pontuação Atribuída
Idade	
50 – 59	2
60 – 69	4
70 – 79	6
≥ 80	7
Sexo Masculino	1
Soma das comorbidades - doença cardíaca, doença respiratória crônica (excluindo asma), doença renal crônica (taxa de filtração glomerular estimada ≤ 30), doença hepática, demência, condições neurológicas crônicas, doença do tecido conjuntivo, diabetes mellitus, HIV, câncer e obesidade	
Soma = 1	1
Soma ≥ 2	2
Frequência respiratória	
< 20	
20 – 29	1
≥ 30	2
Saturação de oxigênio < 92%	2
Escala de coma de Glasgow ≤ 14	2
Ureia (mg/dL)	
40 – 80	1
≥ 80	3

Proteína C reativa	
50 – 99	1
≥ 100	2
Estratificação de Risco	
Baixo	0 – 3 pontos
Intermediário	4 – 8 pontos
Alto	9 – 14 pontos
Muito alto	≥ 15 pontos

5.2.2.3.Desfechos

O desfecho primário do estudo foi mortalidade hospitalar em 30 dias. O desfecho secundário foi internação em UTI até o 7º dia após admissão. Foram excluídos da análise secundária os pacientes admitidos nos dois Departamento de Emergência já em uso de ventilação mecânica ou de drogas vasoativas.

5.2.2.4.Análise estatística

Médias e desvios padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartis (IIQ) foram utilizados para descrever as variáveis de acordo com as distribuições.

Inicialmente, definimos o plano de análise estatística, pois como se tratava de uma coorte retrospectiva realizada a partir de questionário padronizado previamente desenvolvido e análise de prontuário médico eletrônico, com objetivo de analisar a acurácia preditiva de um grande número de escores com diferentes variáveis, esperávamos uma grande proporção ($> 15\%$) de valores faltantes. [104] Assim, realizamos uma imputação múltipla de dados, a partir do método de equações em cadeia (MICE), assumindo que as perdas seguiam um padrão ao acaso (*missing at random* ou MAR), e que os valores ausentes eram condicionais às variáveis medidas. Utilizamos as médias e medianas como correspondentes, e os desfechos e os países foram incluídos como preditores durante o processo de imputação. [105]

O desempenho preditivo de cada escore foi avaliado a partir do cálculo da área sob a curva característica de operação do receptor (ROC). Além disso, foram calculados

sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa com seus respectivos intervalos de confiança (95%) para cada escore.

Por fim, para analisar o papel dos escores de avaliação de gravidade na tomada de decisão clínica, nós decidimos construir uma curva de tomada de decisão. [106] Calculamos, portanto, o *net benefit* para cada escore.

O *net benefit* é uma medida analítica que coloca os benefícios e os malefícios de uma decisão numa mesma escala. [107] Assim, calculamos o número de intervenções evitáveis por 100 pacientes para cada escore. Para este estudo, a tomada de decisão disse respeito a otimização dos recursos hospitalares (indicação de internação em Unidade de Terapia Intensiva), que é o objetivo final da aplicação de escores de tomada de decisão como ferramentas de avaliação de gravidade e previsão de mortalidade no Departamento de Emergência.

Definimos os limiares de probabilidade de mortalidade hospitalar entre 0,01 e 0,2 (pesos 99:1 e 4:1 entre falsos-positivos e falsos-negativos, respectivamente), conforme descrição prévia para doenças infecciosas incluindo pneumonia. [106] Por fim, a análise da curva de decisão restringiu-se à mortalidade intra-hospitalar.

Todas as análises estatísticas foram realizadas em R versão 3.6.2.

5.2.3. Resultados

5.2.3.1. Pacientes

A Tabela 13 demonstra os dados de admissão dos pacientes nos Departamentos de Emergência de São Paulo e de Barcelona. A Tabela 14 descreve as características originais dos pacientes e a porcentagem de dados imputados.

Tabela 13 – Características e desfechos dos pacientes com dados imputados por país

Variável	Todos (N = 1363)	Brasil (N = 925)	Espanha (N = 438)
----------	---------------------	---------------------	----------------------

Idade (anos), média (DP)	61,0 (16,3)	59,2 (15,5)	64,8 (17,5)
Sexo			
Masculino	807 (59,2%)	522 (56,4%)	285 (65,0%)
Hábitos de vida			
Tabagistas	95 (6,9%)	56 (6,0%)	39 (8,9%)
Ex-tabagistas	429 (31,4%)	345 (37,3%)	84 (19,1%)
Obesidade	180 (13,2%)	155 (16,7%)	25 (5,7%)
Comorbidades			
Hipertensão	706 (51,8%)	487 (52,6%)	219 (50%)
Diabetes	424 (31,1%)	334 (36,1%)	90 (20,5%)
Asma	42 (3,0%)	28 (3,0%)	14 (3,2%)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	51 (3,7%)	35 (3,7%)	16 (3,6%)
Insuficiência cardíaca	105 (7,7%)	78 (8,4%)	27 (6,1%)
Doença cerebrovascular	53 (3,9%)	35 (3,8%)	18 (4,1%)
Doença renal crônica	30 (2,2%)	25 (2,7%)	5 (1,1%)
Cirrose	40 (2,9%)	9 (1,0%)	31 (7,0%)
Câncer	138 (10,1%)	91 (9,8%)	47 (10,7%)
HIV	14 (1,0%)	13 (1,4%)	1 (0,2%)
Doença autoimune	35 (2,5%)	10 (1,1%)	25 (5,7%)
Outras doenças cardiovasculares	186 (13,6%)	95 (10,3%)	91 (20,8%)
Outras doenças respiratórias	68 (5,0%)	26 (2,8%)	42 (9,6%)
Dias de sintomas, mediana (IIQ)	7 (5–10)	7 (5–10)	6 (4–8)
Sinais vitais a admissão			
Pressão arterial sistólica (mm Hg), média (DP)	125,7 (23,0)	125,3 (23,3)	126,7 (22,5)
Pressão arterial diastólica (mm Hg), média (DP)	74,8 (14,1)	75,4 (15)	73,5 (12,0)

Frequência respiratória, média (DP)	24,5 (6,9)	25,5 (7,0)	22,4 (6,1)
Frequência cardíaca, média (DP)	90,3 (17,2)	90,1 (16,8)	90,7 (18,1)
Temperatura (°C), média (DP)	36,8 (1,2)	36,6 (1,2)	37,2 (1,0)
Saturação de oxigênio (%), média (DP)	93,6 (4,5)	93,0 (4,6)	95,0 (4,0)
Resultados de exames laboratoriais admissionais			
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	0,9 (0,7–1,4)	0,9 (0,7–1,4)	0,9 (0,8–1,3)
Ureia (mg/dL), mediana (IIQ)	36 (24–61)	38 (25–64)	32 (22–55,7)
Hematócrito (g/dL), mediana (IIQ)	38 (33,9–42)	37,1 (32,7–40,6)	40,5 (36,8–44)
Leucócitos ($\times 10^3$ células/ μ L), mediana (IIQ)	7,1 (5,2–10,3)	7,9 (5,7–10,8)	6,1 (4,4–8,8)
Linfócitos ($\times 10^3$ células/ μ L), mediana (IIQ)	0,9 (0,6–1,2)	1,0 (0,7–1,3)	0,7 (0,5–1)
pH arterial, mediana (IIQ)	7,43 (7,38–7,46)	7,42 (7,37–7,46)	7,45 (7,42–7,47)
PaO ₂ arterial (mm Hg), mediana (IIQ)	67,1 (58,6–82,9)	67,3 (58,8–83,3)	67,0 (57,4–81,8)
PaCo ₂ arterial (mm Hg), mediana (IIQ)	36,4 (32,7–41,8)	37,4 (32,9–43,3)	35 (32,0–39,7)
Albumina (g/dL), mediana (IIQ)	3,3 (2,9–3,6)	3,2 (2,8–3,5)	3,4 (3,0–3,7)
D-Dímero (ng/dL), mediana (IIQ)	1100 (600–2470)	1278 (676–3314)	900 (500–1900)
Proteína C reativa (mg/L), mediana (IIQ)	115,3 (61,6–211,4)	136,8 (71,5–225,9)	84,3 (40,3–167,6)

Lactato desidrogenase (U/L), mediana (IIQ)	365 (283–485)	378 (293–509)	338 (268,2–437,2)
RT-PCR positivo para SARS-CoV-2	1053 (77,2%)	615 (66,5%)	438 (100%)
Desfechos			
Mortalidade hospitalar em 30 dias	320 (23,5%)	228 (24,6%)	92 (21,0%)
Admissão em UTI	646 (47,4%)	487 (52,6%)	159 (36,3%)
Admissão em UTI nos primeiros 7 dias	410/1137 (36,1%)	272/719 (37,8%)	138/418 (33,0%)

Abreviações: HIV, Vírus da imunodeficiência humana; UTI, Unidade de Terapia Intensiva; DP, Desvio padrão; IIQ, Intervalo interquartil.

Tabela 14 – Características dos pacientes e porcentagem de dados imputados

Variável	Dados originais (N = 1363)	Imputados (N = 1363)	Perda (%)
Idade (anos), média (DP)	61,0 (16,4)	61,0 (16,4)	0%
Sexo			
Masculino	807 (59,2%)	807 (59,2%)	0%
Hábitos de vida			
Tabagistas	66 (7,4%)	95 (7,0%)	34,2 %
Ex-tabagistas	267 (30,0%)	429 (31,5%)	
Obesidade	148 (16,8%)	180 (13,2%)	35,3 %
Comorbidades			
Hipertensão	682 (51,7%)	706 (51,8%)	3,2 %
Diabetes	409 (31,1%)	424 (31,1%)	3,2 %
Asma	41 (3,1%)	42 (3,1%)	3,2 %

Doença pulmonar obstrutiva crônica	51 (3,9%)	51 (3,7%)	3,2 %
Insuficiência cardíaca	100 (7,6%)	105 (7,7%)	3,2 %
Doença cerebrovascular	18 (4,1%)	53 (3,9%)	67,9 %
Doença renal crônica	30 (2,3%)	30 (2,2%)	3,7 %
Cirrose	38 (2,88%)	40 (2,93%)	3,2 %
Câncer	137 (10,4%)	138 (10,1%)	3,2 %
HIV	13 (1,5%)	14 (1,0%)	35,3 %
Doença autoimune	34 (2,6%)	35 (2,6%)	3,5 %
Outras doenças cardiovasculares	181 (13,7%)	186 (13,7%)	3,2 %
Outras doenças respiratórias	67 (5,1%)	68 (5,0%)	3,2 %
Dias de sintomas, mediana (IIQ)	7 (5-10)	7 (5-10)	12,69 %
Sinais vitais a admissão			
Pressão arterial sistólica (mm Hg), média (DP)	125,7 (23,0)	125,7 (23,0)	9,4 %
Pressão arterial diastólica (mm Hg), média (DP)	74,8 (14,0)	74,8 (14,1)	9,8 %
Frequência respiratória, média (DP)	24,4 (6,9)	24,5 (6,9)	9,0 %
Frequência cardíaca, média (DP)	90,2 (17,1)	90,3 (17,2)	4,9 %
Temperatura (°C), média (DP)	36,9 (1,2)	36,8 (1,2)	34,9 %

Saturação de oxigênio (%), média (DP)	93,6 (4,5)	93,6 (4,5)	4,0 %
Resultados de exames laboratoriais admissionais			
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	0,9 (0,7-1,4)	0,9 (0,7-1,4)	10,8 %
Ureia (mg/dL), mediana (IIQ)	38 (25-64)	36 (24-61)	38,1 %
Hematócrito (g/dL), mediana (IIQ)	38,0 (33,8-41,55)	38 (33,9-42,0)	18,5 %
Leucócitos ($\times 10^3$ células/ μ L), mediana (IIQ)	7,2 (5,2-10,4)	7,1 (5,3-10,3)	12,5 %
Linfócitos ($\times 10^3$ células/ μ L), mediana (IIQ)	0,9 (0,6-1,21)	0,9 (0,6-1,2)	7,3 %
pH arterial, mediana (IIQ)	7,42 (7,37-7,46)	7,43 (7,38-7,46)	50,4 %
PaO ₂ arterial (mm Hg), mediana (IIQ)	67,6 (58,6-83,9)	67,1 (58,6-82,9)	50,4 %
PaCo ₂ arterial (mm Hg), mediana (IIQ)	37,6 (33-43,7)	36,4 (32,7-41,8)	50,4 %
Albumina (g/dL), mediana (IIQ)	3,2 (2,8-3,5)	3,3 (2,9-3,6)	81,1 %
D-Dímero (ng/dL), mediana (IIQ)	1166 (600-2584,5)	1100 (600-2470)	28,1 %
Proteína C reativa (mg/L), mediana (IIQ)	118 (62,6-211,4)	115,3 (61,6-211,4)	16,7 %

Lactato desidrogenase (U/L), mediana (IIQ)	363 (281-485)	365 (283-485)	33,4 %
--	---------------	---------------	--------

Dos 1363 pacientes analisados, 77,2% apresentaram RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, sendo 66,4% da amostra de São Paulo e 100% da amostra de Barcelona. A média de idade foi de 61 anos e a maioria dos pacientes era do sexo masculino. Os pacientes de Barcelona eram mais idosos em relação a coorte de São Paulo.

A comorbidade mais prevalente foi hipertensão (51,8%), seguida por diabetes (31,1%), câncer (10,1%) e insuficiência cardíaca (7,7%). Observamos proporções comparáveis entre as coortes para hipertensão, insuficiência cardíaca, câncer, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, mas não para diabetes, doenças hepáticas e autoimunes.

Os pacientes das duas coortes apresentavam redução do número de linfócitos e aumento de dímero D, proteína C reativa e desidrogenase láctica.

A mortalidade hospitalar em 30 dias foi de 23,5%, sendo de 24,5% em São Paulo e 21,0% em Barcelona.

As distribuições dos escores são mostrados na Tabela 15.

Tabela 15 – Distribuições de escores por países

Escore	Todos	Brasil	Espanha
CURB, Mediana (IIQ)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-1)
CURB $\geq$ 1	1061 (77,8%)	762 (82,4%)	299 (68,3%)
CURB-65, Mediana (IIQ)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-2)
CURB-65 $\geq$ 2	764 (56,0%)	537 (58,0%)	227 (51,8%)
PSI, Mediana (IIQ)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (2-4)
PSI $\geq$ 4	817 (59,9%)	579 (62,6%)	238 (54,3%)
IDSA/ATS <i>Minor</i> , Mediana (IIQ)	3 (2-4)	3 (2-4)	2 (2-3)
IDSA/ATS <i>Minor</i> $\geq$ 3	754 (55,3%)	559 (60,4%)	195 (44,5%)
REA ICU, Mediana (IIQ)	7 (6-8)	8 (6-8)	6 (5-7)
REA-ICU $\geq$ 7	845 (62%)	671 (72,5%)	174 (39,7%)

qSOFA, Mediana (IIQ)	1 (0-1)	1 (1-1)	1 (0-1)
qSOFA ≥ 2	259 (19%)	226 (24,4%)	33 (7,5%)
SCAP, Mediana (IIQ)	11 (10-20)	14 (10-21)	11 (5-16)
SCAP ≥ 10	1051 (77,1%)	735 (79,5%)	316 (72,1%)
SMART-COP, Mediana (IIQ)	4 (2-5)	4 (3-5)	2 (1-4)
SMART-COP ≥ 3	989 (72,6%)	808 (87,3%)	181 (41,3%)
CALL, Mediana (IIQ)	10 (8-11)	10 (8-11)	10 (7-12)
CALL ≥ 6	1264 (92,7%)	858 (92,7%)	406 (92,7%)
COVID GRAM (p), Mediana (IIQ)	0,19 (0,1-0,4)	0,21 (0,1-0,4)	0,1 (0,1-0,4)
COVID GRAM ≥ 0.10	943 (69,2%)	673 (72,8%)	270 (61,6%)
4C, Mediana (IIQ)	10 (7-13)	10 (7-13)	9 (5-12)
4C ≥ 4	1269 (93,1%)	895 (96,8%)	374 (85,4%)

Poucos pacientes cruzaram o limiar do qSOFA ≥ 2 (19,0%), enquanto uma grande proporção atingiu um 4C ≥ 4 (93,1%), CALL ≥ 6 (92,7%), CURB ≥ 1 (77,8%), SCAP ≥ 10 (77,1%) e SMART-COP ≥ 3 (72,5%). Proporções intermediárias foram observadas para PSI ≥ 4 (59,9%), COVID-GRAM $\geq 0,1$ (69,1%), REA-ICU ≥ 7 (62,0%), CURB-65 ≥ 2 (56,0%) e IDSA / ATS *minor* ≥ 3 (55,3%). A coorte de São Paulo teve mais pacientes acima dos pontos de corte para todas as pontuações.

Para a maioria das ferramentas de avaliação de gravidade, um aumento na pontuação do score foi seguida por um aumento na taxa de mortalidade observada (Figura 2).

Figura 2 – Porcentagem de mortalidade hospitalar em 30 dias de acordo com a pontuação do escore proposto

5.2.3.2. Desempenho para previsão de mortalidade hospitalar em 30 dias

O desempenho de cada escore em prever mortalidade hospitalar em 30 dias é mostrado na Tabela 16. O PSI teve a melhor acurácia (0.79, IC 95% 0.77-0.82) seguido pelo 4C (0.78, IC 95% 0.75-0.81). Sensibilidades mais altas foram encontradas para os escores 4C, CALL e CURB; e especificidades mais altas para os escores qSOFA e CURB-65.

Tabela 16 – Desempenho dos escores em prever mortalidade hospitalar em 30 dias

Escore	AUC (IC 95%)	Pontuação (≥)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
CURB	0.71 (0.68–0.74)	1	0.96 (0.93–0.98)	0.28 (0.25–0.3)
CURB65	0.74 (0.72–0.77)	2	0.84 (0.8–0.88)	0.53 (0.5–0.56)
qSOFA	0.63 (0.6–0.66)	2	0.34 (0.29–0.39)	0.86 (0.83–0.88)
PSI	0.79 (0.77–0.82)	4	0.9 (0.86–0.93)	0.49 (0.46–0.52)
SMART COP	0.71 (0.68–0.74)	3	0.89 (0.85–0.92)	0.32 (0.3–0.35)
IDSA/ATS <i>Minor</i>	0.73 (0.7–0.76)	3	0.82 (0.78–0.86)	0.53 (0.5–0.56)
REA-ICU	0.69 (0.65–0.72)	7	0.8 (0.76–0.85)	0.44 (0.4–0.47)
SCAP	0.74 (0.71–0.77)	10	0.94 (0.92–0.97)	0.28 (0.25–0.31)
COVID GRAM	0.77 (0.75–0.8)	0.1	0.91 (0.88–0.94)	0.37 (0.35–0.4)
CALL	0.71 (0.68–0.74)	6	0.99 (0.98–1)	0.09 (0.08–0.11)
4C	0.78 (0.75–0.81)	4	0.99 (0.98–1)	0.09 (0.07–0.1)

Tabela 16 – Desempenho dos escores em prever mortalidade hospitalar em 30 dias (continuação)

Escore	VPP (IC 95%)	RVS + (IC 95%)	VPN (IC 95%)	RVS - (IC 95%)
CURB	0.29 (0.26–0.32)	1.32 (1.27–1.39)	0.95 (0.93–0.98)	0.16 (0.08–0.25)
CURB65	0.35 (0.32–0.39)	1.78 (1.65–1.93)	0.92 (0.89–0.94)	0.3 (0.22–0.38)
QSOFA	0.42 (0.36–0.48)	2.37 (1.91–2.96)	0.81 (0.78–0.83)	0.77 (0.7–0.83)
PSI	0.35 (0.32–0.38)	1.76 (1.65–1.89)	0.94 (0.92–0.96)	0.21 (0.14–0.28)
SMART COP	0.29 (0.26–0.32)	1.31 (1.24–1.39)	0.9 (0.87–0.93)	0.35 (0.24–0.46)
IDSA/ATS <i>Minor</i>	0.35 (0.31–0.38)	1.76 (1.62–1.9)	0.91 (0.88–0.93)	0.33 (0.25–0.41)

REA-ICU	0.3 (0.27–0.33)	1.42 (1.31–1.53)	0.88 (0.85–0.9)	0.46 (0.36–0.57)
SCAP	0.29 (0.26–0.31)	1.31 (1.26–1.38)	0.94 (0.91–0.97)	0.2 (0.11–0.31)
COVID GRAM	0.31 (0.28–0.34)	1.45 (1.37–1.55)	0.93 (0.91–0.95)	0.24 (0.16–0.34)
CALL	0.25 (0.23–0.27)	1.09 (1.07–1.12)	0.97 (0.93–1)	0.1 (0–0.23)
4C	0.25 (0.23–0.27)	1.09 (1.06–1.11)	0.97 (0.93–1)	0.11 (0–0.27)

Abreviações: AUC, acurácia; IC, Intervalo de confiança; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo; RVS, razão de verossimilhança.

5.2.3.3. Desempenho para previsão de admissão em UTI em 7 dias

Todas as pontuações tiveram acurácia ruim para admissão em UTI em 7 dias, e o SMART COP (0.64, IC 95% 0.61–0.67), REA-ICU (0.60, IC 95% 0.56–0.63) e o SCAP (0.60, IC 95% 0.57–0.63) apresentaram melhores valores. Os escores 4C e CALL tiveram sensibilidade mais altas, enquanto o qSOFA teve a melhor especificidade.

Tabela 17 – Desempenho dos escores em prever internação em UTI em 7 dias

Escore	AUC (IC 95%)	Pontuação (≥)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
CURB	0.59 (0.55–0.62)	1	0.8 (0.76–0.84)	0.29 (0.26–0.32)
CURB65	0.54 (0.51–0.58)	2	0.55 (0.49–0.6)	0.52 (0.48–0.55)
QSOFA	0.59 (0.56–0.62)	2	0.13 (0.1–0.16)	0.9 (0.88–0.92)
PSI	0.52 (0.49–0.56)	4	0.58 (0.53–0.62)	0.47 (0.44–0.51)
SMART COP	0.64 (0.61–0.67)	3	0.8 (0.77–0.84)	0.39 (0.36–0.43)
IDSA/ATS Minor	0.6 (0.57–0.64)	3	0.6 (0.55–0.65)	0.57 (0.54–0.61)
REA-ICU	0.6 (0.56–0.63)	7	0.65 (0.6–0.7)	0.49 (0.45–0.52)
SCAP	0.6 (0.57–0.63)	10	0.81 (0.77–0.85)	0.32 (0.28–0.35)

COVID GRAM	0.52 (0.48–0.55)	0.1	0.66 (0.62–0.71)	0.36 (0.33–0.4)
CALL	0.52 (0.49–0.56)	6	0.95 (0.92–0.97)	0.09 (0.07–0.11)
4C	0.55 (0.52–0.59)	4	0.95 (0.93–0.97)	0.1 (0.08–0.12)

Tabela 17 – Desempenho dos escores em predizer internação em UTI em 7 dias (continuação)

Escore	VPP (IC 95%)	RVS + (IC 95%)	VPN (IC 95%)	RVS - (IC 95%)
CURB	0.39 (0.36–0.42)	1.13 (1.05–1.2)	0.72 (0.67–0.78)	0.69 (0.54–0.86)
CURB65	0.39 (0.35–0.43)	1.13 (1–1.27)	0.67 (0.63–0.71)	0.88 (0.77–1)
QSOFA	0.43 (0.34–0.52)	1.32 (0.92–1.83)	0.65 (0.62–0.68)	0.96 (0.92–1.01)
PSI	0.38 (0.34–0.42)	1.09 (0.98–1.21)	0.66 (0.62–0.7)	0.9 (0.77–1.02)
SMART COP	0.43 (0.39–0.46)	1.33 (1.23–1.44)	0.78 (0.74–0.83)	0.5 (0.39–0.61)
IDSA/ATS <i>Minor</i>	0.44 (0.4–0.48)	1.41 (1.25–1.57)	0.72 (0.68–0.75)	0.7 (0.6–0.8)
REA-ICU	0.42 (0.38–0.46)	1.27 (1.14–1.39)	0.71 (0.67–0.75)	0.72 (0.62–0.84)
SCAP	0.4 (0.37–0.44)	1.19 (1.11–1.27)	0.75 (0.7–0.8)	0.59 (0.46–0.73)
COVID GRAM	0.37 (0.34–0.4)	1.04 (0.95–1.14)	0.66 (0.61–0.7)	0.93 (0.78–1.1)
CALL	0.37 (0.34–0.4)	1.04 (1.01–1.08)	0.75 (0.65–0.83)	0.6 (0.36–0.91)
4C	0.37 (0.34–0.4)	1.05 (1.02–1.09)	0.77 (0.69–0.86)	0.52 (0.31–0.78)

Abreviações: AUC, acurácia; IC, Intervalo de confiança; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo; RVS, razão de verossimilhança.

A Figura 3 demonstra a análise da curva de decisão para mortalidade hospitalar em 30 dias. O PSI teve o melhor *net benefit* nos limiares de probabilidade testados (1% e 20%), seguido pelo 4C. Em um limiar de probabilidade de mortalidade em 30 dias de 5%, o PSI é o melhor escore, pois evitaria 6 internações desnecessárias a cada 100 pacientes com

gravidade de doença avaliada por esse escore (Tabela 18). À medida que o limiar de probabilidade de morte aumenta, os melhores escores mudam: em um limiar de 10%, PSI, 4C e CURB evitariam 15, 14 e 11 internações desnecessárias a cada 100 pacientes avaliados, respectivamente, e a um limiar de mortalidade em 30 dias de 20%, o SCAP evitaria 28 internações desnecessárias, o 4C, 28 e o PSI, 27 a cada 100 pacientes.

Figura 3 – Curva de tomada de decisão

Tabela 18 – Número de intervenções evitáveis (internações desnecessárias) para diferentes limiares de probabilidades de mortalidade em 30 dias para os escores estudados

Escore	Limiares de Probabilidade		
	≥ 5%	≥ 10%	≥ 20%
CURB	0.00	11.89	17.17
CURB-65	0.00	9.76	25.61
qSOFA	0.00	0.00	7.85
PSI	6.24	15.85	27.95
SMART-COP	0.00	9.90	17.39
IDSA/ATS <i>Minor</i>	0.00	5.21	24.14
REA-ICU	0.07	4.04	14.53
SCAP	0.00	9.68	28.25
COVID GRAM	0.00	11.08	25.24
CALL	2.86	3.23	17.02
4C	4.04	14.60	28.03

5.2.4. Discussão

Esse estudo de coorte multicêntrico envolvendo 1363 pacientes demonstrou que a acurácia de escores de avaliação de gravidade e previsão de desfechos de pneumonia adquirida na comunidade, como o PSI, é comparável e ainda superior à acurácia de escores recentemente desenvolvidos para predição de desfechos em pacientes com COVID-19, como o COVID-GRAM e o 4C.

O PSI teve o melhor desempenho em comparação com os outros escores de predição de desfechos tanto na coorte do Brasil quanto na coorte da Espanha. Esses achados são compatíveis com publicações recentes, em que o PSI demonstrou acurácia de 0.85 e de 0.91 para prever mortalidade hospitalar e mortalidade em 30 dias, respectivamente. [108] [109] Uma possível explicação é que o PSI leva em consideração a idade e as comorbidades do paciente, que parecem ser fatores de risco independentes para mortalidade em pacientes com COVID-19. [30] Além disso, o rigor metodológico durante o desenvolvimento do PSI, já

avaliado em uma metanálise que incluiu mais de 80 mil pacientes, ajudou a construir um modelo de predição robusto e amplamente validado. [93] [110]

O uso de escores de avaliação de gravidade na prática clínica requer a análise da curva de decisão, já que a indicação de internação de forma desnecessária pode ser prejudicial ao paciente, pois pode aumentar o risco de infecções nosocomiais e outras complicações relacionadas à internação. [107]

O PSI foi o melhor escore em nossa coorte para um limiar de probabilidade de mortalidade em 30 dias de 5%. No entanto, o uso de um limiar de mortalidade em 30 dias por COVID-19 tão baixo só é razoável em um cenário com pouco risco de superlotação, um contexto que não se aplica a maioria dos países durante a pandemia.

Para limiares de probabilidade de morte em 30 dias entre 6% e 20%, o PSI e o 4C tiveram o maior *net benefit*. Nesse contexto, esses escores podem ajudar a gerenciar os recursos limitados dos hospitais, sugerindo encaminhamento para internação e UTI apenas pacientes de mais alto risco avaliados por esses escores.

Decidir qual ferramenta de avaliação aplicar envolve não apenas a curva de decisão, mas também validações anteriores do escore, generalizações, disponibilidade de exames complementares exigidos e a própria interpretação dos resultados. O PSI exige a aquisição e o cálculo de muitas variáveis, o que pode torná-lo demorado e pouco factível em serviços de saúde com poucos recursos laboratoriais ou sobrecarregados. Por outro lado, o qSOFA, que é uma ferramenta mais simples e depende apenas de três variáveis clínicas, é amplamente aplicável e teve alta especificidade e valor preditivo positivo para mortalidade, com resultados semelhantes aos demonstrados em pacientes com PAC. [111] Alternativas com bom desempenho, menor número de exames necessários e potencialmente aplicáveis a ambientes de poucos recursos são o CURB-65 (que utiliza variáveis clínicas e ureia) e o escore 4C (que utiliza variáveis clínicas, ureia e proteína C reativa). O CURB-65 tem algumas vantagens sobre o 4C, pois foi amplamente validado em diferentes cenários e já faz parte da avaliação de risco de rotina para PAC em muitos Departamentos de Emergência. [93]

Nenhum dos escores avaliados teve um bom desempenho para prever admissão em UTI em 7 dias. Pontuações que foram desenvolvidas objetivando esse desfecho específico, como SMART-COP, SCAP e REA-ICU, apresentaram melhor desempenho. SCAP e

SMART-COP tiveram as sensibilidades mais altas entre os três (81% e 80%, respectivamente) e as melhores capacidades de excluir o resultado quando negativo (valor preditivo negativo $\geq 75\%$). No entanto, a maioria dos pacientes estava acima do limiar de gravidade na admissão e, portanto, já em alto risco de admissão na UTI: 73% e 77% dos pacientes admitidos tinham SMART-COP ≥ 3 e SCAP ≥ 10 , respectivamente. Tanto o 4C ≥ 4 quanto o CALL ≥ 6 apresentaram sensibilidades altas e alto valor preditivo negativo, no entanto, indicaram internação em UTI para mais de 92% dos pacientes internados, o que os torna menos úteis em serviços com limitação de recursos. Uma possível explicação para o desempenho insuficiente dos escores de PAC é que eles dependem de resultados de exames de imagem (acometimento uni ou bilateral) que afetam o prognóstico da PAC, mas com relevância ainda pouco estudada no caso da COVID-19. [112]

Esse estudo apresenta limitações importantes que devem ser discutidas. Primeiro, embora se trate de uma coorte binacional, realizada em um país em desenvolvimento e um país desenvolvido, nossos resultados podem não se aplicar a serviços primários ou secundários, uma vez que os dois centros eram referências terciárias, especializados no tratamento de pacientes graves ou críticos. Segundo, avaliamos apenas pacientes internados, assim, nossos resultados não dão suporte ao uso dos escores para indicação de internação de pacientes com COVID-19 e, portanto, estudos futuros são necessários para esclarecer a aplicabilidade clínica neste cenário. Além disso, nosso estudo incluiu pacientes atendidos durante o início da pandemia nos dois países, em uma época de curva de aprendizado do tratamento da COVID-19 e de alta demanda do sistema de saúde, limitando nossas conclusões a cenários semelhantes. Citamos ainda que nesse estudo incluímos pacientes com diagnóstico clínico-radiológico de COVID-19 devido à falta de RT-PCR durante o início da pandemia no Brasil. Por fim, é um desafio aplicar ferramentas de estratificação gravidade em hospitais terciários referenciados, pois os tratamentos em serviços de saúde anteriores podem alterar as pontuações (por exemplo, uso de medicamentos antipiréticos podem modificar a temperatura dos pacientes na admissão).

Apesar dessas limitações, nosso estudo fornece uma validação de vários escores já descritos para o PAC que podem ajudar os médicos a abordar o paciente e a gerenciar os recursos hospitalares. Entre os pontos fortes, nosso estudo demonstrou resultados de

validação consistentes para coortes dos dois países com diferenças socioeconômicas, étnicas e origens demográficas.

5.2.5. Relevância

Esse estudo conclui que o desempenho de escores de estratificação de gravidade e de previsão de desfechos clínicos tradicionalmente utilizados para PAC são comparáveis às ferramentas de estratificação de risco e mortalidade desenvolvidas para COVID-19.

Além disso, esse estudo demonstra que o PSI permanece como um escore acurado para previsão de desfechos em pacientes com pneumonia independente da etiologia, incluindo infecção pelo SARS-CoV-2.

5.3.Ultrassonografia pulmonar como ferramenta prognóstica de pacientes com COVID-19 (Anexo III)

5.3.1. Introdução

Gerenciar adequadamente os recursos hospitalares, o que inclui a triagem e o diagnóstico rápidos de COVID-19, a estratificação precisa da gravidade da doença e a alocação correta do paciente são cruciais para aumentar a capacidade de resposta dos Departamentos de Emergência à pandemia de COVID-19. [113] [114] [94]

Como discutido no estudo anterior, escores que correlacionam características clínicas, laboratoriais e de imagem e predizem o risco de eventos adversos são consolidados e comprovadamente auxiliam a tomada de decisão e melhoram o manejo terapêutico de pacientes com pneumonia. [93] [115] No entanto, embora muitos modelos de avaliação de gravidade e de previsão de desfechos tenham sido propostos para pacientes com COVID-19, a maioria não possui acurácia ou validação para diferentes populações. [94] [72] [73]

A utilização de exames de imagem para prever desfechos de internação de pacientes com COVID-19 tem sido estudada durante a pandemia. A Tomografia Computadorizada (TC) de tórax é capaz de detectar pneumonia por SARS-CoV-2 precocemente com alta sensibilidade, e pequenos estudos sugerem que o exame pode ser utilizado para estratificar a

gravidade da doença e inclusive orientar o manejo terapêutico, já que o percentual de acometimento pulmonar pela COVID-19 se correlaciona com a gravidade da doença e tem capacidade de prever mortalidade intra-hospitalar por todas as causas. [65] [116] [117] [118] No entanto, a TC, quando disponível, requer o transporte de um paciente potencialmente crítico [119], expõe o paciente à radiação [120] e exige o controle rigoroso de infecção antes da realização do próximo exame. [121]

A ultrassonografia pulmonar tem ganhado espaço no Departamento de Emergência porque é um exame rápido, reprodutível, relativamente barato e tem alta precisão para diagnósticos sindrômicos e etiológicos em pacientes com insuficiência respiratória. [122] Estudos recentes sugerem que, em pacientes com COVID-19, a ultrassonografia pulmonar pode ser útil em vários cenários, incluindo a quantificação da gravidade do acometimento pulmonar. [113]

O *Lung Ultrasound Score* (LUS) é um sistema de pontuação que mensura a perda de aeração pulmonar causada por diferentes condições patológicas. [123] [124] [7] Nesse estudo, hipotetizamos que o grau de acometimento pulmonar pela COVID-19, mensurado através do escore LUS na admissão do paciente no Departamento de Emergência, é associado com maior mortalidade de pacientes com infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

5.3.2. Métodos

5.3.2.1. Desenho do Estudo

Este é um estudo de coorte prospectivo conduzido de 14 de março a 6 de maio de 2020 na UER do HC-FMUSP.

O objetivo primário do estudo foi analisar a correlação do escore LUS, realizado na admissão do paciente com COVID-19 no Departamento de Emergência, com mortalidade intra-hospitalar por qualquer causa. Os objetivos secundários foram analisar a correlação do LUS com necessidade de internação em UTI, necessidade de intubação endotraqueal por insuficiência respiratória e extensão de acometimento pulmonar em TC de tórax.

Todos os pacientes com idade igual ou maior do que 18 anos internados após atendimento inicial na UER HC – FMUSP com suspeita ou confirmação de COVID-19 eram considerados elegíveis para o estudo. Devido à disponibilidade limitada dos pesquisadores, os exames ultrassonográficos, e consequentemente o recrutamento de pacientes, só foram realizados de segunda a quinta, das 8h às 20h. Pacientes que tinham diretrizes antecipadas de vontade de não intubação ou não ressuscitação cardiopulmonar, grávidas e pacientes sem confirmação laboratorial de COVID-19 foram excluídos.

Um formulário padronizado foi utilizado para coletar os dados demográficos e as seguintes variáveis a partir de entrevista com o paciente ou responsável legal no momento da admissão: sintomas e sinais clínicos na admissão, dia de início de sintomas, história patológica pregressa, medicamentos em uso prévios e atuais e sinais vitais. Um segundo investigador, que não estava envolvido no atendimento ao paciente, realizou a Ultrassonografia Pulmonar e aplicou o LUS. Uma TC de tórax foi realizada de acordo com a indicação clínica, independente do protocolo do estudo. Os resultados de exames laboratoriais, laudo da TC de tórax e desfechos da internação, incluindo alta hospitalar, morte, admissão em UTI e necessidade de intubação orotraqueal foram atualizados por meio de prontuários médicos.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-FMUSP (parecer número 3.990.817, CAAE: 30417520.0.0000.0068).

5.3.2.2. Escore LUS modificado

Quatro médicos do Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC – FMUSP com no mínimo 5 anos de experiência em Ultrassonografia Beira-Leito realizaram os exames de Ultrassonografia Pulmonar.

Foi utilizado um aparelho de ultrassonografia portátil, marca e modelo Sonosite Edge II, com transdutor convexo de 2-5MHz, ajustado com software para avaliação abdominal, utilizando uma profundidade pré-definida de 15cm com foco ajustado de acordo com a área de interesse.

Os pacientes foram examinados em posição sentada ou em decúbito dorsal, quando incapazes de se sentar. Quando deitados, o paciente era lateralizado para avaliação dos campos pulmonares posteriores.

Após ajustes do equipamento e posicionamento do paciente, o exame era iniciado com o transdutor perpendicular as costelas, em posição vertical, com indicador do transdutor para cima. O protocolo utilizado para avaliação, uma modificação do escore LUS, envolvia a avaliação de 12 campos pulmonares por um ciclo respiratório completo: segmentos superior e inferior das regiões anterior, lateral, posterior de ambos os hemitórax.

Cada região recebia uma pontuação de acordo com quatro padrões de aeração pulmonar: 0 pontos - presença de deslizamento pleural com linhas A ou até duas linhas B por espaço entre duas costelas; 1 ponto - três ou quatro linhas B por espaço intercostal; 2 pontos - cinco ou mais linhas B em espaço intercostal; e 3 pontos - perda completa de aeração pulmonar com a visualização de consolidação. O LUS final de cada paciente era a soma dos pontos nas 12 regiões e poderia variar de 0 a 36 pontos. (Figura 4)

5.3.2.3. Análise estatística

As variáveis são descritas como números absolutos e percentagens para as variáveis categóricas, e como médias e desvio-padrão ou medianas e intervalos interquartis para as variáveis contínuas de distribuição normal e não normal, respectivamente.

Na análise de desfechos secundários (internação em UTI e intubação orotraqueal), optamos por excluir os pacientes que foram admitidos em nosso serviço já intubados. Embora já se tenha comprovação de que a ventilação com pressão positiva é capaz de alterar a pontuação LUS, optamos por manter esses pacientes na análise de mortalidade. [7]

Todas as variáveis foram testadas para normalidade utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Quando a distribuição foi normal, usamos posteriormente um teste t de Student bicaudal. Realizamos regressão logística para explorar as associações entre LUS e mortalidade por todas as causas durante internação, admissão em UTI e necessidade de intubação orotraqueal. Calculamos ainda a área sob a curva ROC (AUC) para cada regressão. A significância estatística aceita em todos os testes foi de $p \leq 0,05$. Todas as análises foram realizadas usando Software Stata 13 (College Station, TX, EUA).

Figura 4 – Escore LUS modificado. As imagens em A e B demonstram as seis regiões avaliadas no pulmão direito: anterossuperior (1), anteroinferior (2), látero-superior (3), látero-inferior (4), póstero-superior (5) e póstero-inferior (6). As áreas pulmonares são delimitadas pelas linhas paraesternal (PSL), axilar anterior (AAL), axilar posterior (PAL) e paravertebral (PVL). Em C, imagem de pulmão com aeração normal (0 pontos) e em D imagem de pulmão com perda de aeração com 6 linhas B em espaço intercostal (2 pontos). Adaptada de Xia et al. (2019) [125]

5.3.3. Resultados

Durante o período de estudo, 1606 pacientes foram admitidos para internação na UER HC-FMUSP com suspeita de COVID-19. Destes, 506 pacientes confirmaram o diagnóstico de COVID-19 e 180 foram incluídos no estudo.

A idade média dos pacientes foi de 60 anos e 105 pacientes (58%) eram homens. Todos os pacientes foram submetidos à realização do escore LUS modificado no dia admissão no DE. O LUS médio foi de 18,7 com um desvio padrão de 6,8. (Tabela 19)

Tabela 19 – Características demográficas, clínicas, sinais vitais e resultados de exames dos pacientes na admissão no Departamento de Emergência

Variável	Mediana (IIQ), Mediana ($\pm$ DP) ou N (%)
Idade (anos)	60 (49-70)
Sexo	
Masculino	75 (42%)
Comorbidades	105 (58%)
Hipertensão	98 (55%)
Diabetes	69 (39%)
Insuficiência cardíaca congestiva	25 (14%)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	15 (8%)
Doença renal crônica	11 (6%)
Sintomas clínicos	
Duração dos sintomas antes da admissão	7 (5-10)
Frequência respiratória	25 (20-30)
Frequência respiratória > 24 irpm	91 (51%)
Saturação de oxigênio (%)	93 (90-96)

Saturação de oxigênio < 93% *	78 (43%)
Frequência cardíaca (bpm)	92 (80-103)
Frequência cardíaca > 100 bpm	53 (29%)
PaO ₂ :FiO ₂ admissão	120 (64-230)
Pacientes que necessitaram de suplementação de oxigênio	136 (76%)
Tipo de suplementação de oxigênio	
Cateter nasal	53 (30%)
Fluxo no cateter nasal (L O ₂ /min)	2.8 ± 1.4
Máscara de Venturi (FiO ₂ =50%)	1 (1%)
Máscara não reinalante	35 (19%)
Fluxo na máscara não reinalante (L O ₂ /min)	11.9 ± 3.5
Ventilação mecânica	47 (27%)
FiO ₂ na ventilação mecânica (%)	86.5 ± 21.8
LUS	18.7 ± 6.8

* Não removemos a suplementação de oxigênio ofertada após a triagem do paciente para mensurar a saturação de oxigênio em ar ambiente na admissão.

Dos 180 pacientes incluídos, 109 (60%) tiveram alta, 61 (34%) morreram e 10 pacientes (5%) ainda estavam internados no momento da coleta de dados, em 20 de julho de

2020. Do total, 74 pacientes (56%) foram internados em UTI, e 52 (39%) necessitaram de intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva. Quarenta e sete pacientes já estavam intubados no momento da admissão ou foram intubados logo após a chegada ao nosso serviço, antes que a ultrassonografia pulmonar pudesse ser realizada. O tempo médio entre a realização de ultrassonografia pulmonar e a intubação foi de 2 dias.

A pontuação no LUS foi associada com mortalidade hospitalar por todas as causas com AUC de 0,72, e uma pontuação ≥ 26 teve especificidade de 90% para mortalidade durante a internação. (Tabelas 20 e 21 e Figuras 5 e 6)

Tabela 20 – LUS e desfechos de internação em pacientes com COVID-19

Desfecho	Pacientes	LUS (média ± DP)	OR (95% IC)	p**
Mortalidade	61/170 (36%)	21.6 ± 4.9	1.13 (1.07-1.21)*	<0.001
Alta hospitalar	109/170 (64%)	16.7 ± 4.9		
Desfechos secundários				
Ventilação mecânica invasiva	52/133 (39%)	21.3 ± 4.9	1.17 (1.09-1.26)	<0.001
Sem necessidade de ventilação mecânica invasiva	81/133 (61%)	15.2 ± 7.1		
Admissão em UTI	74/133 (56%)	20.0 ± 5.9	1.14 (1.07-1.21)	<0.001

OR: *Odds ratio*. IC: intervalo de confiança. *Ajuste para idade não alterou o resultado.

**Valores de p calculados pelo teste t de Student

Tabela 21 – Sensibilidade e especificidade do Escore LUS

Desfecho	LUS	Sensibilidade	Especificidade
Alta hospitalar	< 16	40%	90%
Mortalidade	≥ 26	23%	90%
Sem necessidade de VMI	< 15	41%	90%
Necessidade de VMI	≥ 25	27%	93%
Não admitido em UTI	< 13	31%	91%
Admissão em UTI	≥ 25	22%	93%

VMI: Ventilação mecânica invasiva. UTI: Unidade de terapia intensiva

A pontuação LUS também foi estatisticamente associada à extensão da Pneumonia por SARS-CoV-2 na TC de tórax. O LUS médio em pacientes com < 50% de envolvimento na TC de tórax foi de 15 vs. 21 naqueles com envolvimento > 50%.

A duração dos sintomas antes da admissão não se correlacionou com a pontuação LUS no momento da admissão. Também realizamos uma análise univariada relacionando sintomas na admissão, resultados de exames laboratoriais e mortalidade, mas não encontramos correlação entre as variáveis. Contudo, idade e acometimento pulmonar > 50% na TC de tórax foram importantes preditores de mortalidade.

Figura 5 – Correlação entre LUS e mortalidade intra-hospitalar por todas as causas

Figura 6 – Correlação em LUS e necessidade de admissão em UTI

5.3.4. Discussão

No presente estudo, analisamos o valor prognóstico da Ultrassonografia Pulmonar em pacientes com COVID-19 admitidos em Departamento de Emergência, especificamente, o uso do escore LUS modificado para avaliação da extensão do acometimento pulmonar e estratificação do risco de desfechos adversos em pacientes com COVID-19. Nós também descrevemos o escore LUS modificado, uma ferramenta ultrassonográfica para avaliação de perda de aeração pulmonar. Os resultados deste estudo demonstram correlação estatisticamente significativa entre a pontuação no escore LUS modificado, extensão do acometimento pulmonar da doença em TC de tórax e os desfechos analisados: morte, internação em UTI e necessidade de intubação orotraqueal, sugerindo a utilidade do sistema de pontuação na avaliação de gravidade de pacientes com COVID-19.

O uso do escore LUS para quantificar e monitorar mudanças na aeração pulmonar já havia sido descrita em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SARA) internados em UTI. [7] Em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, os padrões de perda de aeração, sejam ultrassonográficos (acometimento intersticial ou consolidação), sejam tomográficos (vidro fosco ou consolidação) parecem contribuir com a insuficiência respiratória do paciente, e a gravidade da doença parece estar diretamente relacionada à extensão total do comprometimento pulmonar. [126] Além disso, a pneumonia por SARS-CoV-2 tipicamente apresenta padrão intersticial difuso bilateral, com lesões de distribuição assimétrica e irregular, envolvendo principalmente a periferia dos pulmões, o que a torna particularmente acessível a Ultrassonografia Pulmonar. [127]

Nesse estudo, a pontuação do escore LUS modificado foi maior em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva durante a internação quando comparados a pacientes que não precisaram, e uma pontuação $LUS \geq 25$ na admissão teve 90% de especificidade para prever necessidade de intubação, assim, pode ser um sinal de alerta para necessidade dessa intervenção em paciente admitidos no DE com essa pontuação.

Brahier et al. e Youden et al. também demonstraram correlação entre o escore LUS e a mortalidade de pacientes com COVID-19 com AUC de 0,76 e de 0,78, respectivamente, e, além disso, concluíram que a ultrassonografia pulmonar pode avaliar dinamicamente a ventilação do paciente e fornecer uma previsão da deterioração clínica. [128] [129]

Algumas limitações deste estudo devem ser citadas. Primeiro, esse foi um estudo unicêntrico em um centro de referência para atendimento de pacientes com COVID-19 grave

ou crítico. Segundo, embora a ultrassonografia pulmonar seja um exame operador-dependente, não foi realizada concordância interobservadores. Para minimizar essa limitação, médicos experientes realizaram LUS usando um sistema de pontuação pré-definido.

Concluimos que a pontuação no escore LUS modificado se correlacionou com morte, admissão em UTI e necessidade de intubação orotraqueal em pacientes com COVID-19 admitidos no Departamento de Emergência. Esse estudo dá suporte e embasa pesquisas futuras, principalmente que visem combinar variáveis clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas, para criação de modelos de estratificação de risco e previsão de desfechos em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2.

5.3.5. Relevância

Esse estudo descreveu um escore ultrassonográfico de rápida execução, fácil reprodutibilidade, seguro e relativamente barato para a avaliação da extensão do acometimento pulmonar pela COVID-19 e o correlacionou com a extensão da doença em TC de tórax.

Além disso, demonstramos uma correlação estatisticamente significativa entre a pontuação obtida com o escore descrito, quando realizado na admissão do paciente no Departamento de Emergência, e o aumento da necessidade de internação em UTI, ventilação mecânica invasiva e mortalidade intra-hospitalar por todas as causas, sugerindo sua utilidade como preditor de evolução desfavorável do paciente com boa acurácia.

6. ESTUDOS DE TRATAMENTO DA COVID-19

6.1. Análise de desfechos de intubação de pacientes com COVID-19 realizadas por médicos emergencistas (Anexo IV)

6.1.1. Introdução

A abordagem terapêutica da insuficiência respiratória de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 não está definitivamente estabelecida, de modo que decidir se e quando intubar um paciente é uma decisão complexa, baseada na gravidade da doença, na apresentação do paciente e no julgamento clínico, e pode ter implicações significativas nos desfechos, tornando-se um componente essencial no cuidado. [31] [130]

Séries de casos pré-pandemia relatavam uma incidência total de complicações (hipoxemia, choque circulatório, intubação esofágica, broncoaspiração ou parada cardiorrespiratória [PCR]) de até 40% nas intubações emergenciais de pacientes críticos. [131] A incidência de PCR peri-intubação no departamento de emergência era de cerca de 2%, e fatores associados a essa complicação incluem idade e hipoxemia. [132] [133]

Embora fatores humanos estejam relacionados com até 40% dos eventos adversos em intubações [134], a pandemia de COVID-19 impactou o ambiente hospitalar e exigiu modificações no cuidado aos pacientes no DE com intuito de minimizar a disseminação viral e uma consequente infecção de profissionais de saúde, assim, a obrigatoriedade do uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) tornou a intubação um procedimento ainda mais desafiador. [74] [135] [136]

Em diversos serviços, o Médico Emergencista é o responsável pelo atendimento inicial e pelo manejo da via aérea do paciente com COVID-19, o que inclui o procedimento de intubação orotraqueal. [71] [74] O objetivo deste estudo foi analisar a taxa de sucesso de intubação em primeira tentativa e descrever as complicações desse procedimento quando realizado por Médicos Emergencistas.

6.1.2. Métodos

6.1.2.1. Desenho do Estudo

Este é um estudo de coorte prospectivo realizado entre 24 de março e 28 de maio de 2020 na UER do HC-FMUSP, que incluiu todos os pacientes com COVID-19 suspeito ou confirmado e que necessitaram de intubação orotraqueal. Definimos COVID-19 confirmado o paciente com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 colhido em secreção nasofaríngea ou aspirado traqueal. Consideramos COVID-19 suspeito o paciente com quadro clínico compatível com síndrome gripal ou pneumonia, associado a achados em TC de tórax laudada por um médico radiologista compatível com COVID-19. Nenhum paciente foi excluído.

O objetivo primário do estudo foi descrever a taxa de sucesso dos médicos emergencistas do serviço de Clínica Médica de Emergência do HC-FMUSP em realizar uma intubação orotraqueal em primeira tentativa, definida como a passagem e a alocação correta do tubo endotraqueal após a primeira inserção do laringoscópio na boca do paciente e confirmada por capnografia. Os objetivos secundários do estudo foram a descrição da incidência das seguintes complicações: hipotensão, hipoxemia, aspiração e intubação esofágica. Hipotensão foi definida como diminuição de 30 mm Hg ou mais da pressão arterial sistólica ou pressão arterial média (PAM) < 65 mm Hg após o procedimento. Hipoxemia foi definida como uma SatO₂ < 90% durante a intubação. Aspiração foi definida como visualização de alimentos, líquidos, saliva ou vômito aspirados das vias aéreas após uma tentativa de intubação. Intubação esofágica foi definida como ausência de curva de capnografia após passagem do tubo orotraqueal pela boca do paciente.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Local sob o número 3.990.817 (CAAE: 30417520.0.0000.0068).

6.1.2.2. Protocolo de Intubação

Todas as intubações orotraqueais foram realizadas por residentes de Medicina de Emergência (geralmente do 2º ou 3º ano) ou Médicos do Pronto Socorro de Clínica Médica do HC-FMUSP.

Embora o método de intubação, drogas sedativas e laringoscópio fossem escolhidos pelo Médico responsável de acordo com a indicação clínica do paciente, uma abordagem institucional de manejo da via aérea havia sido previamente sugerida aos médicos do serviço, e incluía:

1. Obrigatoriedade do uso de EPIs: máscara N95, máscara cirúrgica (cobrindo a máscara N95), óculos de proteção, protetor facial, avental impermeável descartável e luvas de procedimento.
2. Uso de sequência rápida de intubação sempre que possível, definida como o uso de sedativo e bloqueador neuromuscular para realizar intubação orotraqueal em paciente previamente pré-oxigenado e hemodinamicamente estabilizado. [137]
3. Uso de estratégia de pré-oxigenação que consistia em máscara não reinalante (MNR) ou bolsa-valva-máscara bem acoplados a face do paciente com fluxo de 15 L/min por 5 minutos com paciente em posição sentada. Se o paciente mantivesse $\text{SatO}_2 < 93\%$, recomendava-se iniciar ventilação não invasiva com pressão positiva, tipo BIPAP, com EPAP 5-8 mm Hg, IPAP suficiente para um volume corrente de 6ml/kg e FiO_2 100% em ventilador mecânico com duplo circuito e filtro HEPA em válvula expiratória.
4. Realização de primeira tentativa de IOT apenas quando $\text{SatO}_2 > 93\%$
5. Correção hemodinâmica previamente a sedação e bloqueio neuromuscular com cristaloides ou drogas vasoativas com meta de pressão arterial sistólica > 90 mmHg.
6. Confirmação da intubação orotraqueal com capnografia em forma de onda.

6.1.2.3. Análise Estatística

Os dados são descritos como números absolutos e percentagens para as variáveis categóricas, e como médias e desvio-padrão ou medianas e intervalos interquartis (IIQ) para variáveis contínuas de distribuição normal e não normal, respectivamente.

Não realizamos imputação de dados.

Especificamente nesse estudo optamos por manter na análise os pacientes que não confirmaram infecção pelo vírus SARS-CoV-2, pois consideramos que a indicação de intubação e o método de intubação, incluindo o uso de EPIs, foi o mesmo em todos os pacientes.

Análises de subgrupos de natureza exploratória foram realizadas para variáveis clínicas de interesse, utilizando o teste t de Student bicaudal ou o teste H de Kruskal-Wallis para valores paramétricos e não paramétricos, respectivamente.

Os dados foram analisados usando o software Stata 13 (College Station, Texas, EUA).

6.1.3. Resultados

Dos 112 pacientes incluídos nesse estudo, 99 (88%) foram COVID-19 confirmados, e 13 (12%) foram COVID-19 suspeitos. A idade média dos participantes foi de 61 anos e 61 pacientes (54%) eram homens. (Tabela 22)

Tabela 22 – Características clínicas dos pacientes submetidos a intubação

Variável	No. (%) (n = 112)
Idade, mediana (anos), IIQ	61 (50 - 69)
Sexo masculino	61 (54%)
Frequência cardíaca, mediana (bpm), IIQ	100 (90 – 110)
Pressão arterial sistólica, mediana (mm Hg), IIQ	127 (112 – 140)
<i>Shock index</i> , mediana, IIQ	0.79 (0.68 – 0.94)
<i>Shock index</i> > 0.90, (%)	33 (29%)
Frequência respiratória, mediana (irpm), IIQ	36 (30 – 40)
Suplementação de oxigênio, (%)	112 (100%)
Cateter nasal 6 L/min	15 (14%)
Máscara de venturi 50%	3 (3%)
Cateter nasal de alto fluxo 60 L/min	4 (3%)
Máscara não reinalante 15 L	73 (65%)
Ventilação mecânica não invasiva FiO2 100%	17 (15%)
SatO2, mediana (%), IIQ	89% (84% - 92%)
Indicação de intubação	

Hipoxemia	110 (98%)
Rebaixamento de nível de consciência	2 (2%)

Os procedimentos foram realizados por 30 médicos: residentes de Medicina de Emergência ou médicos do serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP.

A principal indicação de intubação foi hipoxemia (98%), e apenas 2 pacientes (2%) foram intubados por rebaixamento do nível de consciência com impossibilidade de proteger a via aérea.

Sequência rápida de intubação (SRI) foi utilizada em 96% dos pacientes, sequência lenta de intubação foi utilizada em 3%, e 1 paciente foi submetido a SRI com duplo disparo, com realização de cricotireoidostomia após duas tentativas falhas de intubação orotraqueal. (Tabela 23)

Tabela 23 – Procedimento de intubação

Variável	No. (%) (n = 112)
Método	
Sequência rápida de intubação	108 (96%)
Sequência lenta de intubação	4 (3%)
Cricotireoidostomia	1 (< 1%)
Pré-oxigenação	112 (100%)
Máscara não reinalante	28 (25%)
Bolsa-valva-máscara	12 (11%)
Ventilação mecânica não invasiva	72 (64%)
Pré-tratamento	
Fentanil 100 µg	16 (14%)
Lidocaina 1.5 mg/kg	12 (10%)
Sedativo (%)	
Etomidato 0.3 mg/kg	8 (25%)
Quetamina 1.5 mg/kg	81 (72%)
Bloqueador neuromuscular, (%)	112 (100%)

Succinilcolina 1.5 mg/kg	68 (61%)
Rocuronio 1.2 mg/kg	44 (39%)
SatO2 antes da primeira laringoscopia (%)	
> 93%	112 (100%)
Experiência do intubador	
Sênior (médico assistente ou residente do terceiro ano)	73 (65%)
Junior (residente do primeiro ou segundo ano)	39 (35%)
Laringoscopia	
Videolaringoscópio McGrath	62 (55%)
Laringoscópio direto de Macintosh	50 (45%)
Uso do Bougie na primeira tentativa	45 (40%)

Sedação seguida de bloqueio neuromuscular foi realizada em todos os pacientes antes da intubação. Os sedativos mais utilizados foram quetamina (72%) e etomidato (25%), enquanto a succinilcolina foi o bloqueador neuromuscular mais utilizado (61%). Pré-tratamento com fentanil foi usado em apenas 14% dos pacientes.

A mediana da relação PaO₂:FiO₂ imediatamente após a intubação foi de 107, 59% dos pacientes necessitaram de bloqueador neuromuscular contínuo e 5% de posição prona ainda no DE. (Tabela 24)

Tabela 24 – Desfechos dos pacientes intubados por Médicos Emergencistas

Desfecho	No. de eventos (%)
Desfecho primário	
Intubação em primeira tentativa	92 (82%)
Desfechos secundários	
Alguma complicação	83 (74%)
> 2 tentativas de intubação	4 (3%)
Hipotensão	48 (42%)
Hipoxemia	58 (52%)
Intubação esofágica	3 (2%)

Parada cardiorrespiratória	2 (1%)
PaO ₂ :FiO ₂ pós intubação, mediana, IIQ	107 (66-125)
Necessidade de bloqueador neuromuscular imediato após intubação	66 (59%)
Necessidade de prona imediata após intubação	6 (5%)

O desfecho primário, sucesso na primeira tentativa de intubação, foi alcançado em 82% dos pacientes. Entre os 20 pacientes que não foram intubados na primeira tentativa 75% foram intubados na segunda tentativa e 20% na terceira tentativa; cricotireoidostomia foi realizada em uma paciente. A taxa de sucesso na primeira tentativa foi de 85% entre os médicos assistentes e de 76% entre os médicos residentes ($p = 0,5$). As tentativas de resgate de via aérea, quando não foi possível a intubação na primeira tentativa, utilizaram bougie ou máscara laríngea e foram realizadas por médico mais experiente.

Quarenta e oito pacientes (42%) fizeram hipotensão e necessitaram de vasopressores (norepinefrina) imediatamente após a intubação. Cinquenta e oito pacientes (52%) experimentaram hipoxemia peri-intubação, e 3 pacientes tiveram intubação esofágica. Dois pacientes (2%) tiveram parada cardiorrespiratório, ambos após intubação esofágica. O retorno da circulação espontânea foi obtido após intubação bem-sucedida nos dois casos. Não houve casos de óbito em até 24 horas após o procedimento. Nenhum episódio de aspiração foi reportado.

6.1.4. Discussão

A intubação orotraqueal de pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 apresenta um conjunto único de desafios, pois combina a realização de tarefas complexas em tempo crítico para assegurar a oxigenação de pacientes com vias aéreas de manejo fisiologicamente difícil por profissionais utilizando EPIs para protegê-los dos riscos à sua própria saúde. [138]

Cientes disso, a pergunta que norteou esse estudo foi: Médicos Emergencistas da UER HC-FMUSP estão aptos a intubar pacientes com COVID-19? A tentativa de responder

a esse questionamento justificou a análise de êxito e de complicações das intubações orotraqueais de 112 pacientes com infecção suspeita ou confirmada por COVID-19 realizadas por Médicos Emergencistas.

Esse estudo demonstrou que a taxa de sucesso de intubação orotraqueal em primeira tentativa de pacientes com COVID-19 quando realizada por Médicos Emergencistas em centro brasileiro foi de 82%, enquanto a taxa de sucesso de intubação orotraqueal em qualquer tentativa foi de 99%. Esse resultado é comparável com as conclusões do Estudo NEAR II, que analisou a base de dados do *National Emergency Airway Registry*, um registro multicêntrico de 30 Departamentos de Emergência americanos que incluiu mais de oito mil intubações entre 1997 e 2002. Nesse estudo, a taxa de sucesso na primeira tentativa de intubação foi de 81%. [139]

Comparativamente com anesthesiologistas, séries de casos internacionais demonstraram taxa de sucesso de intubação em primeira tentativa de pacientes COVID-19 de 85% em uma coorte inglesa com 53 pacientes e de 89% em uma coorte chinesa com 202 pacientes. [138] [140]

Como esperado para uma doença que cursa com insuficiência respiratória e SARA, a principal indicação de intubação orotraqueal em nossa coorte foi hipoxemia (98% dos casos), e apenas 2 pacientes, com diagnóstico concomitante de COVID-19 e acidente vascular cerebral (AVC), foram intubados para proteção de via aérea. [31]

Em nosso estudo, 96% dos pacientes foram intubados utilizando Sequência Rápida de Intubação (SRI), em conformidade com as diretrizes das principais sociedades de especialistas nacionais e internacionais, que incluem a *Difficult Airway Society*, o *Royal College of Anaesthetists*, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira e a Associação Brasileira de Medicina de Emergência. [141] [142] Quatro pacientes foram intubados em sequência atrasada de intubação, indicada por agitação psicomotora, provavelmente secundária à hipoxemia, que impediu uma pré-oxigenação adequada, e um paciente necessitou de cricotireoidotomia por falência de duas tentativas de intubação orotraqueal seguida por hipoxemia com incapacidade de ventilar o paciente de forma não invasiva.

Diferente da SRI, a técnica de sequência atrasada de intubação separa temporariamente a administração do agente sedativo da administração do bloqueador neuromuscular para permitir pré-oxigenação e otimização hemodinâmica adequadas. [143]

Nessa técnica de intubação, classicamente indicada em pacientes com agitação psicomotora, o sedativo escolhido deve possibilitar a manutenção tanto da respiração espontânea quanto dos reflexos das vias aéreas. Após a infusão do sedativo, o paciente pode ser pré-oxigenado, geralmente utilizando ventilação mecânica não invasiva, e quaisquer outros procedimentos pré-intubação necessários podem e devem ser realizados. Somente após a conclusão dessas ações o paciente recebe o bloqueador neuromuscular e efetivamente é intubado. [144]

Os agentes sedativos preferidos em nossa coorte foram quetamina e etomidato, e a succinilcolina foi o bloqueador neuromuscular mais utilizado, provavelmente porque já eram os medicamentos de escolha em nosso serviço antes da pandemia de COVID-19.

A taxa de complicações relacionadas ao procedimento de intubação atingiu 74% dos pacientes. Assim como a coorte inglesa, hipoxemia foi a complicação mais comum em nosso estudo e ocorreu em 52% dos pacientes. Pacientes que experimentaram hipoxemia receberam mais ventilação mecânica não invasiva previamente e apresentaram relação $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ pós-intubação menor, o que sugere que a indicação de intubação nesses pacientes foi definida tardiamente. Coortes internacionais também demonstram taxas de hipoxemia tão altas quantos as nossas, acometendo até 49% dos pacientes em série inglesa e alarmantes 73,3% em série chinesa. [138] [140]

Um a cada quatro pacientes adultos críticos submetidos à intubação orotraqueal em época pré-COVID-19 apresentava colapso cardiovascular - definido como choque, parada cardíaca ou morte - durante ou imediatamente após o procedimento. [145] Infelizmente, colapso cardiovascular peri-intubação também está associado a um aumento significativo no risco de óbito intra-hospitalar. [133] [146] Em nosso estudo, hipotensão pós-intubação ocorreu em 42% dos pacientes. Apesar de estudos prévios descreverem a utilidade do *shock index* (SI) $\geq 0,9$ para prever hipotensão pós-intubação, nesta série o SI não foi um preditor confiável de hipotensão pós-procedimento. [147] [148] O SI médio dos pacientes que apresentaram hipotensão foi de 0,78, e nenhum paciente apresentava pressão arterial sistólica < 90 mm Hg antes da passagem do tubo orotraqueal.

Em três pacientes (2% dos casos) ocorreu intubação esofágica. No primeiro caso, realizado por laringoscopia direta, o evento foi rapidamente identificado pela ausência de curva de capnografia, o tubo foi retirado e uma máscara laríngea foi passada, possibilitando a ventilação e oxigenação da paciente, e a segunda tentativa de intubação, realizada por

profissional mais experiente, foi bem-sucedida. No segundo e no terceiro casos, realizados com videolaringoscopia, um bougie foi inicialmente passado pelas cordas vocais, mas o intubador sentiu resistência ao passar o tubo pelo bougie, presumivelmente pelo impacto do tubo nas cartilagens aritenoides. Nos dois casos, o bougie foi removido inadvertidamente, e o tubo foi passado as cegas no esôfago, os pacientes tornaram-se hipoxêmicos e ambos evoluíram para parada cardiorrespiratória, prontamente revertidas após uma segunda tentativa de intubação realizada por profissional mais experiente.

Esse estudo apresenta limitações importantes, entre elas, o fato de ter sido realizado em centro único, o que não permite a generalização dos seus resultados. Além disso, treze pacientes não confirmaram infecção pelo SARS-CoV-2, no entanto, optamos por não excluir esses pacientes da amostra pois o processo de intubação foi exatamente o mesmo daqueles que confirmaram a infecção.

Concluimos que Médicos Emergencistas do serviço de Clínica Médica de Emergência do HC FMUSP atingiram 82% de sucesso na primeira tentativa de intubação de pacientes COVID-19. Além disso, a intubação desses pacientes foi associada com um alto risco de complicações.

6.1.5. Relevância

Esse estudo descreve um protocolo de intubação orotraqueal de pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 factível com resultados estabelecidos.

Além disso, demonstramos que a taxa de sucesso de Médicos Emergencistas em realizar a intubação orotraqueal de pacientes com COVID-19 é semelhante à de Médicos Anestesistas em coortes internacionais.

Por fim, relatamos a alta taxa de complicações peri-intubação de pacientes com infecção pelo vírus SARS-CoV-2, sugerindo a necessidade de preparação das equipes em realizar o procedimento.

6.2. Tratamento com n-acetilcisteína para reduzir necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19 grave (Anexo V)

6.2.1. Introdução

A proteína *spike* (S) dos coronavírus facilita a sua entrada nas células dos hospedeiros. [149] No caso do SARS-CoV-2, ao atingir as vias respiratórias inferiores dos seres humanos, a proteína S se liga ao seu receptor celular funcional, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), e o utiliza para entrar nas células alveolares. [150] Curiosamente, embora compartilhe o mesmo mecanismo de entrada, a proteína S do SARS-CoV-2 tem 10 a 20 vezes maior afinidade pela ECA2 do que a proteína S do SARS-CoV, o que pode ter contribuído para a maior infectividade, transmissibilidade e consequente disseminação da pandemia de COVID-19. [151]

A ECA2 é uma enzima que catalisa a conversão da angiotensina II (AngII) em angiotensinas 1-7 e, embora não haja confirmação experimental robusta, parece ser inativada pelo SARS-CoV-2. [152] Em estudos prévios, a ligação da proteína S do SARS-CoV à ECA2 levou a redução da expressão de ECA2 em células pulmonares tanto de ratos quanto de seres humanos, e aumentou os níveis de AngII nos pulmões. [153] Mais recentemente, níveis séricos aumentados de AngII foram demonstrados em pacientes com formas graves de COVID-19 quando comparados com pacientes controles (pacientes sem COVID-19 ou com formas leves da doença). [154]

A Ang II é um octapeptídeo que exerce efeito fisiológico em diversos processos celulares de vários órgãos, incluindo vasos sanguíneos, rins, glândulas adrenais, coração e sistema nervoso central [155], agindo tanto como hormônio quanto como uma molécula de sinalização parácrina e autócrina. [156] Por exemplo, na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, a ativação do receptor de Ang II do tipo I (ATR1) induz potente vasoconstrição [157], inclusive com potenciais usos clínicos da AngII no tratamento do choque circulatório. [158] Já nas glândulas adrenais, a AngII estimula a liberação de aldosterona que, por sua vez, promove a reabsorção de sódio nos segmentos responsivos a mineralocorticoides do néfron distal. [159] Nos pulmões, o efeito vasoconstritor da AngII, com consequente aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo e desenvolvimento de insuficiência cardíaca, levando a aumento da pré-carga ventricular e finalmente a edema pulmonar por mecanismo hidrostático já havia sido demonstrado em modelo experimental há mais de 25 anos. [160]

Além de efeitos hemodinâmicos, a AngII também parece estar envolvida em eventos-chave da resposta inflamatória. [161] Independente da etiologia da lesão tecidual em seres humanos, a resposta inflamatória universalmente se apresenta em três etapas: 1. alterações vasculares (aumento do fluxo sanguíneo e do calibre e da permeabilidade vascular), 2. extravasamento de leucócitos (marginalização, diapedese e migração por quimiotaxia) e fagocitose e 3. crescimento celular e reconstituição de tecidos. [161] Já foi demonstrado que a AngII está envolvida de forma mais ou menos significativa em todas as etapas desse processo. [161]

Especificamente em modelos experimentais de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SARA), a redução da expressão da ECA2 em camundongos geneticamente modificados resultou não só em aumento do edema pulmonar, mas também em aumento da permeabilidade vascular e aumento de neutrófilos, levando à piora da função pulmonar. [153] Nesse estudo, o aumento da permeabilidade vascular foi menor em camundongos geneticamente modificados para não apresentar o ATR1. [153] Esses resultados foram reproduzidos com a injeção da proteína S do SARS-CoV *in vivo*, o que indica que a redução da expressão de ECA2 e o aumento local de Ang II desencadeiam maior permeabilidade vascular pulmonar e consequente aumento do edema pulmonar, que piora a insuficiência respiratória causada pelos Coronavírus por meio da estimulação do receptor ATR1. [162]

A sinalização intracelular fisiológica da AngII envolve o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). [163] Em modelos animais, a AngII aumentou a atividade da enzima NAD(P)H oxidase tanto em cultura de células quanto *in vivo*, o que resultou em aumento da produção intracelular de ERO, sobretudo a produção do radical superóxido (O_2^-) derivado da ativação da NADH oxidase. [164] [157] [165]

As ERO são pequenas moléculas de vida curta, altamente reativas, que funcionam como mecanismos de sinalização intra e intercelulares e modulam a atividade de proteínas, como as quinases, fatores de transcrição e canais iônicos. A ativação de cascatas de sinalização pelas ERO, seja por alteração do estado redox intracelular, seja por modificação oxidativa da estrutura de proteínas, é responsável pela regulação da função endotelial, expressão de mediadores pró-inflamatórios e modificações da matriz extracelular. [166]

Dentro das células, as ERO existem em equilíbrio com uma ampla variedade de defesas antioxidantes, tanto enzimáticas (por exemplo, superóxido dismutase [SOD], catalase, glutathione peroxidase, etc.) quanto não enzimáticas (como as vitaminas C e E, glutathione, carotenoides e quelantes do ferro). [167] No entanto, a incapacidade dos agentes antioxidantes em manter níveis toleráveis de ERO pode desencadear estresse oxidativo, definido como “desequilíbrio entre a geração de ERO e as defesas antioxidantes, causando dano oxidativo excessivo”. [167] Portanto, em situações em que há grande aumento na geração de ERO ou diminuição da disponibilidade ou acessibilidade das defesas antioxidantes pode haver danos a quaisquer macromoléculas biológicas, como proteínas, ácidos nucleicos e lipídios, com possibilidade de extensão desses danos a membranas e organelas celulares, e ativação de processos de morte celular, como a apoptose e a necrose. [168]

Se por um lado a apoptose é um processo altamente regulado, essencial para o desenvolvimento e sobrevivência de organismos multicelulares, que frequentemente precisam descartar células potencialmente prejudiciais, como as que acumularam mutações ou foram infectadas por patógenos. [169] Por outro lado, a desregulação da apoptose tem sido associada a várias patologias inflamatórias, como doenças respiratórias, aterosclerose, câncer e doenças neurodegenerativas, como as doenças de Alzheimer e Parkinson. [168]

O limite entre as ações sinalizadora e lesiva das ERO é difícil de ser definido. [170] O entendimento atual é que uma resposta patológica ao estresse oxidativo pode estar associada ao processo fisiopatológico de uma ampla gama de patologias, tanto porque o estímulo nocivo pode ser forte ou prolongado o suficiente para impossibilitar uma completa recuperação celular, quanto porque a capacidade celular de lidar com níveis fisiológicos de ERO pode estar alterada no curso de uma doença, levando a dano celular muitas vezes irreversível. [168]

O papel de antioxidantes na modulação da resposta inflamatória mediada pela AngII já havia sido demonstrado em estudos da Disciplina de Emergências Clínicas. [170] A AngII é capaz de estimular a produção e a expressão de CD40, responsável por diversos efeitos pró-inflamatórios, principalmente por mediação do fator nuclear kappa-B (NF-kB), capaz de promover ativação, diferenciação e proliferação de linfócitos B. [171] [172] A mediação da produção e da expressão de CD40 pela AngII é dependente da produção de ERO intracelular,

sobretudo de peróxido de hidrogênio, e pode ser bloqueada pela ação de uma medicação antioxidante, a N-acetilcisteína (NAC). [173] A inibição da atividade do fator de transcrição NF-kB pela NAC também foi demonstrada por outros autores. [174]

A NAC é uma medicação que está em uso clínico como mucolítico desde década de 1960. [175] Atualmente, também é utilizada para o tratamento da intoxicação aguda por paracetamol e para o tratamento da insuficiência hepática aguda induzida tanto por paracetamol, quanto por outros agentes hepatotóxicos. [176] [177] [178]

Nos pulmões, além de efeito mucolítico, postula-se que a N-acetilcisteína pode proteger as células pulmonares contra os danos produzidos pelo estresse oxidativo, tanto pela sua capacidade de reduzir diretamente as ERO em produtos menos reativos [179], quanto pela possibilidade de ser desacetilada e aumentar as concentrações intracelulares de cisteína, o aminoácido limitante na reação da glutathiona reduzida (GSH). [180] A GSH tem importantes funções celulares, dentre elas, ação tanto como um oxidante direto, como como um substrato no ciclo redox da glutathiona. [181] [180]

A partir desse racional, hipotetizamos que o aumento local da AngII, após a inativação da ECA2 pela sua ligação com proteína S do SARS-CoV-2, é responsável pelo estresse oxidativo nas células do epitélio alveolar, causando apoptose, lesão da membrana alveolar-capilar, aumento da permeabilidade capilar, prejuízo na troca gasosa, insuficiência respiratória e SARA. Portanto, projetamos um ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado para determinar se a NAC é capaz de evitar a progressão da insuficiência respiratória para necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19 grave.

6.2.2. Métodos

6.2.2.1. Participantes

Este foi um ensaio clínico de fase 3, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado para avaliar a eficácia da N-acetilcisteína (NAC) intravenosa para prevenir necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 grave.

Trata-se de estudo unicêntrico, conduzido na Unidade de Emergência Referenciada (UER) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo, Brasil entre 10 de abril e 25 de maio de 2020.

Todos os pacientes com idade igual ou maior do que 18 anos admitidos na UER com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19 grave eram elegíveis para o estudo. Os critérios de inclusão foram: 1. diagnóstico de síndrome gripal (definido como febre associada à tosse, odinofagia ou dificuldade respiratória) e 2. frequência respiratória maior ou igual a 24 irpm e saturação periférica de oxigênio menor ou igual a 93%. [34] Utilizamos frequência respiratória de 24irpm porque esse era o critério de internação em nosso hospital. Foram excluídos os pacientes que apresentavam alergia ou hipersensibilidade conhecida a NAC, sinais de necessidade iminente de intubação orotraqueal (definida como diminuição do nível de consciência, esforço respiratório com incapacidade de fala e SatO2 < 90% apesar de oxigenioterapia suplementar), gravidez ou que se recusaram a assinar o TCLE.

O protocolo de pesquisa do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número CAAE: 30420720.4.0000.0068, e o estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) e na Organização Mundial de Saúde sob o número de UTN: U1111-1250- 356. O protocolo do estudo pode ser acessado no site do REBEC no endereço eletrônico <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8969zg/>. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por escrito foi obtido de todos os pacientes ou de seus representantes legais.

6.2.2.2.Desenho do Estudo

Os pacientes incluídos no estudo foram randomizados (1:1) para receber N-acetilcisteína (grupo NAC) ou placebo (grupo placebo). A randomização foi realizada pelo farmacêutico chefe do estudo, utilizando a ferramenta gratuita QuickCalcs (© 2018 GraphPad Software, LLC; San Diego, CA).

Os pacientes do grupo NAC receberam 21 g de N-acetilcisteína administradas por via endovenosa divididas em 2 doses: 14g nas primeiras 4 horas e 7g nas 16 horas seguintes. Cada dose de N-acetilcisteína foi diluída em 500 mL de dextrose 5%, portanto, a

concentração para cada dose foi de 28 mg/mL e 14 mg/mL, respectivamente, e o volume recebido por cada paciente foi de 1000 mL ao longo de 20 horas. Os pacientes do grupo placebo receberam dextrose 5% endovenosa na mesma taxa de infusão do grupo NAC, ou seja, 500 mL em 4 horas e 500 mL nas 16 horas seguintes. As soluções foram preparadas pelo serviço de Farmácia do Hospital das Clínicas e eram idênticas em cor, consistência e embalagem e foram etiquetadas por profissionais que não tiveram nenhum envolvimento com os pacientes. Tanto os pacientes quanto os investigadores permaneceram cegos para a randomização até a análise final dos dados.

Com exceção da nossa intervenção, todos os pacientes receberam o mesmo tratamento de acordo com o protocolo institucional do nosso serviço para casos de COVID-19 grave, que incluía a realização de exames laboratoriais (contagem de leucócitos, proteína C reativa, função renal, dosagem de lactato desidrogenase (LDH) e D-dímero, confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em esfregaço nasofaríngeo, realização de Tomografia Computadorizada (TC) de Tórax, suplementação de oxigênio para $\text{SatO}_2 > 90\%$, ventilação mecânica não invasiva ou invasiva e antibióticos (todos os pacientes deste estudo receberam empiricamente ao menos uma dose de ceftriaxona 2g e azitromicina 500 mg).

Embora todos os pacientes tenham sido recrutados, randomizados e iniciaram a infusão da NAC ou placebo durante a sua permanência na UER, a transferência para enfermaria ou UTI de acordo com a indicação do médico responsável não foi postergada para recepção da medicação, e a infusão da NAC ou placebo foi mantida e acompanhada por uma enfermeira de pesquisa a despeito de transferência intra-hospitalar do paciente.

6.2.2.3.Resultados

O desfecho primário do estudo foi necessidade de ventilação mecânica invasiva.

Os desfechos secundários previamente estabelecidos foram tempo de ventilação mecânica invasiva, necessidade de admissão em UTI, tempo de permanência em UTI e mortalidade durante a internação.

6.2.2.4.Análise Estatística

Esclarecemos que o número de participantes desse estudo foi influenciado pela viabilidade de recrutamento de pacientes críticos e portadores de uma doença nova em um Departamento de Emergência, pela capacidade da equipe de pesquisa em recrutar pacientes acometidos por uma doença infectocontagiosa pouco conhecida e pela rapidez com que precisávamos de respostas sobre a viabilidade de um novo tratamento para a COVID-19. [182] Além disso, o efeito da NAC no tratamento da COVID-19 era completamente desconhecido e sustentado apenas por estudos fisiopatológicos.

Como ponto de partida, consideramos que a taxa de necessidade de ventilação mecânica (VM) invasiva em pacientes admitidos em nosso serviço era de 44,9%, e concluímos que necessitaríamos de 138 pacientes para demonstrar que a infusão de N-acetilcisteína na dose pré-determinada era capaz de reduzir em 50% o risco absoluto do desfecho primário (necessidade de VM invasiva) em pacientes com COVID-19 grave com poder de 80% e $\alpha = 0,05$ quando comparada ao placebo.

Nesse estudo, descrevemos os dados como números absolutos e percentagens para as variáveis categóricas, e como médias e desvio-padrão ou medianas e intervalos interquartis para variáveis contínuas de distribuição normal e não normal, respectivamente.

A análise de eficácia do desfecho primário foi realizada por protocolo. As comparações entre grupos NAC e Placebo foram realizadas utilizando os testes qui-quadrado para variáveis categóricas, teste de Wilcoxon para variáveis contínuas de distribuição não normal e teste t de Student para as variáveis contínuas de distribuição normal.

As análises estatísticas foram realizadas usando StataCorp. 2013.

6.2.3. Resultados

6.2.3.1. Participantes

Durante o período do estudo, entre 10 de abril e 25 de maio de 2020, 612 pacientes foram atendidos na UER. Desses, 455 não apresentavam os critérios de inclusão ou apresentavam um ou mais critérios de exclusão, e 140 pacientes foram randomizados, sendo 70 para o grupo NAC e 70 para o grupo Placebo. Finalmente, 135 pacientes compõem a

amostra final, sendo 67 no grupo NAC e 68 no grupo Placebo, porque 5 pacientes tiveram sua medicação extraviada durante transferências intra-hospitalares e foram excluídos da análise final. (Figura 7)

A mediana de idade dos pacientes participantes no estudo foi de 59 anos, e 60% dos pacientes eram do sexo masculino. Idade, gênero, incidência de comorbidades e uso prévio de inibidores da ECA foi similar nos dois grupos. O tempo entre os primeiros sintomas da doença e a inclusão do estudo também foi semelhante para os pacientes no grupo NAC (mediana de 7 dias, IIQ, 5-10 dias) e no grupo placebo (mediana de 7 dias, IIQ, 6-11,5 dias). (Tabela 25)

Figura 7 – Fluxo de pacientes no estudo N-acetilcisteína

Avaliamos a gravidade da COVID-19 na admissão dos pacientes utilizando a escala de 7 categorias proposta pela Organização Mundial da Saúde. [183] A maioria dos pacientes (99,3%) foi classificada nas categorias 4 e 5, e 68% necessitou de suplementação de oxigênio ou ventilação não invasiva já no momento da admissão. A gravidade dos pacientes de acordo com as categorias propostas foi, novamente, muito semelhante entre os grupos.

Tabela 25 – Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes

Características	N-acetilcisteína (N = 67)	Placebo (N = 68)
Idade, média (DP), anos	58 ($\pm$ 13)	58 ($\pm$ 16)
Sexo masculino, N (%)	43 (67)	37 (54)
COVID confirmado, N (%)	65 (97)	63 (93)
Mediana de tempo (IIQ) entre início dos sintomas e randomização, dias	7 (5-10)	7 (6-11)
Comorbidades, N (%)		
Hipertensão	32 (47)	31 (45)
Diabetes	29 (43)	22 (32)
Uso prévio de iECA	5 (7)	7 (10)
Uso prévio de BRA	14 (21)	16 (23)
Sintomas		
Febre, N (%)	37 (55)	33 (48)
Frequência respiratória, mediana (IIQ), irpm	26 (22-32)	25 (21-30)
SatO ₂ , mediana, IIQ, %	91 (89-93)	91 (89-92)
Contagem de leucócitos, mediana (IIQ), x10 ⁹ /L	8385 (5365-10262)	7345 (6265-9017)
Proteína C reativa, mediana (IIQ), mg/dl	110 (77-156)	83 (45-179)
Acometimento pulmonar em TC de Tórax, N (%)		
< 50% acometimento	45 (67%)	44 (65%)
> 50% acometimento	22 (33%)	24 (35%)
Classificação, N (%)		
4. Hospitalizado, sem necessidade de suplementação de oxigênio	20 (30)	22 (32)
5. Hospitalizado, necessitando de suplementação de oxigênio	46 (68)	46 (68)
6. Hospitalizado, recebendo ventilação mecânica não invasiva ou cateter nasal de alto fluxo	1 (1)	0 (0)

iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; TC: tomografia computadorizada

Os resultados dos exames laboratoriais também foram semelhantes nos dois grupos. Finalmente, SARS-CoV-2 foi detectado em 63 pacientes (94,0%) no grupo placebo e 65 (95,6%) no grupo NAC.

6.2.3.2.Desfechos

Entre os pacientes que receberam Placebo, 16 pacientes (23,9%) necessitaram de intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva, enquanto 14 pacientes (20,6%) do grupo NAC necessitaram de suporte ventilatório mecânico invasivo. Quando apenas os 128 pacientes com RT-PCR positivo para SARS- CoV- 2 foram incluídos, os resultados foram os mesmos (Tabela 26).

Tabela 26 – Desfechos dos pacientes em análise por protocolo

Características	N-acetil-cisteína (N = 67)	Placebo (N = 68)	<i>Odds ratio</i> (IC* 95%)	p**
Mortalidade, N (%)	9 (13)	10 (14)	1.03 (0.38-2.82)	0.94
Admissão em UTI, N (%)	32 (47)	29 (43)	0.85 (0.43-1.69)	0.65
Ventilação mecânica invasiva, N (%)	14 (21)	16 (24)	1.21 (0.53-2.72)	0.64
Duração de internação hospitalar, mediana (IIQ), dias	11 (5.5-19)	10 (7-16.5)	-	0.87

*Intervalo de confiança 95%

A necessidade de admissão em UTI foi de 42,3% no grupo placebo e 47,1% no grupo NAC, valores que não apresentaram diferença estatística significativa. Os pacientes do grupo placebo permaneceram na UTI por 8 dias, enquanto os pacientes que receberam NAC

permaneceram no UTI por 9 dias. Nenhuma diferença foi observada no tempo de internação hospitalar entre os 2 grupos.

Não houve eventos adversos nas pacientes que receberam NAC. Todos os pacientes toleraram o volume recebido.

A mortalidade nos dois grupos foi semelhante: 10 pacientes no grupo placebo (14,7%) e 9 no grupo NAC (13,4%). Ao final do estudo, 6 pacientes ainda estavam na UTI, 3 pacientes em cada grupo. Esses pacientes não foram incluídos na análise de mortalidade.

6.2.4. Discussão

A fisiopatologia da COVID-19 e sua evolução para insuficiência respiratória envolve um conjunto complexo de eventos inflamatórios. [13] Esse estudo parte do pressuposto de que a ligação da proteína S do SARS-CoV-2 com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) de pneumócitos, células endoteliais e macrófagos alveolares levaria ao aumento da disponibilidade local da Angiotensina II (AngII), e apoia-se ainda em estudos que demonstraram a participação da AngII na resposta inflamatória de seres humanos utilizando um mecanismo redox como uma de suas vias de sinalização intracelular. [162] [173] [184] Assim, projetamos este ensaio clínico com o objetivo de bloquear o mecanismo de sinalização intracelular de AngII, reduzir o estresse oxidativo e consequentemente prevenir inflamação, apoptose e piora da insuficiência respiratória associada a COVID-19.

Neste ensaio clínico de fase 3, duplo-cego, placebo controlado, randomizado a administração de N-acetilcisteína não reduziu a necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19 grave ou reduziu desfechos como tempo de permanência hospitalar, tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva ou mortalidade. É necessário, portanto, discutir as causas potenciais da falha do tratamento com NAC em evitar a progressão da insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19.

Primeiro, especulamos se a droga e a dosagem propostas para restaurar o equilíbrio redox e bloquear a mediação inflamatória da AngII via sinalização intracelular de ERA foram escolhas acertadas. A escolha da NAC como medicação antioxidante com intuito de reduzir o estresse oxidativo foi uma escolha rápida, considerando seu perfil de segurança associado ao seu uso clínico há mais de 50 anos [175] com benefício comprovado na

intoxicação por paracetamol e na insuficiência hepática. [178] [185] Além disso, a NAC mostrou-se capaz de restaurar o equilíbrio redox em experimentos *in vitro* [186], a partir da sua ação em reduzir os níveis de radicais livres e aumentar os níveis de glutathione. [179] Por outro lado, a mediação da atividade inflamatória da Ang II parece ter uma via de sinalização intracelular realizada por ERA, que incluem o superóxido, o peróxido de hidrogênio e o ácido hipocloroso. [187] E, nessas circunstâncias, o aumento da produção de superóxido já foi demonstrado. [163] No entanto, embora a NAC reaja com o ácido hipocloroso e lentamente com peróxido de hidrogênio, nenhuma reação com o superóxido foi observada em ensaios *in vitro*. [188] Embora cientes desses estudos, decidimos manter nosso ensaio clínico com a NAC pela demonstração prévia de bloqueio da atividade inflamatória da AngII com essa medicação. [173]

No que diz respeito à posologia, a preparação de doses individuais de 300 mg/kg, conforme recomendado em estudos de intoxicação por paracetamol, consumiria muito tempo de preparo. [189] Assim, optamos por uma dose fixa de NAC de 21g, dose média para um paciente adulto de 70kg e ainda maior do que a utilizada em estudos prévios para outras doenças e que demonstram efeito benéfico da medicação. [176] [177]

Uma segunda hipótese para a falha em demonstrar o efeito benéfico do tratamento com a NAC para a COVID-19 está relacionada ao tempo de doença quando administramos a medicação. Definimos como critério de inclusão pacientes com COVID-19 grave, por definição, pacientes com hipoxemia. Todos os nossos pacientes apresentavam pneumonia por SARS-CoV-2 em Tomografia de Tórax, e a maioria precisou de suplementação de oxigênio já na admissão no departamento de emergência. Podemos especular que a prescrição de NAC pode ser mais eficaz no início dos sintomas, e nosso estudo corrobora com pesquisas que sugerem que, em pacientes com insuficiência respiratória instalada, o controle da inflamação não é possível agindo-se apenas na sinalização redox. [190] Contudo, sabemos que a maioria dos pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 se recupera sem tratamento específico [46], e consideramos que não seria viável ou ético admitir e tratar esses pacientes por 20 horas em um hospital com o conhecimento de que a maioria deles não precisaria do tratamento proposto. Assim, nosso objetivo primário foi o de reduzir a progressão a progressão da insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 grave, mensurada a partir da necessidade de intubação orotraqueal e de ventilação mecânica invasiva.

Finalmente, não podemos excluir o fato de que nossa hipótese inicial possa estar errada, isto é, os estudos que suportam o aumento local de AngII não são robustos e, caso esse aumento ocorra, pode não levar à sinalização intracelular com efeito pró-inflamatório ou não resultar em um desequilíbrio redox com estresse oxidativo importante, ou, mesmo que o leve, não sejam componentes que influenciem profundamente a patogênese da doença. Contrários a esta hipótese estão estudos que demonstraram o aumento sérico de AngII em pacientes com COVID-19 grave [154] e o fato de estudos publicados, incluindo nossa própria série de casos, demonstram melhor prognóstico em pacientes em uso de bloqueadores de receptores de angiotensina II. [65] Esses dados sugerem que AngII ou os receptores ATR1 podem estar envolvidos, de alguma forma, na patogênese da COVID-19.

Por fim, concluímos que a administração de N-acetil-cisteína em altas doses não reduziu a incidência de necessidade de intubação orotraqueal e de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 grave. Acreditamos que as interações entre a AngII e a resposta inflamatória devem ser melhor estudadas e provavelmente poderão fornecer novos caminhos para o tratamento da COVID-19.

6.2.5. Relevância

Esse estudo tentou demonstrar o efeito de uma medicação antioxidante em reduzir a progressão da insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19.

Embora o resultado não tenha sido positivo, a utilização clínica da medicação se apoiava na descrição fisiopatológica da doença, com ênfase no efeito pró-inflamatório da angiotensina II mediado por espécies reativas de oxigênio e fornece substrato para novas opções terapêuticas a parte dessa terapia-alvo.

7. CONCLUSÕES

- Em pacientes com diagnóstico de COVID-19 admitidos no Serviço de Clínica Médica de Emergência do HC-FMUSP, frequência cardíaca elevada, pressão arterial sistólica baixa e hipoxemia na admissão foram associados a maior mortalidade durante internação.
- Nesses pacientes, o aumento da idade, o número de comorbidades e o valor de troponina T na admissão foram associados a maior mortalidade, enquanto o uso de IECA, o maior número de linfócitos e a presença de disgeusia foram associados à menor mortalidade.
- Em nossa coorte, o escore *Pneumonia Severity Index* (PSI), desenvolvido e validado para pneumonia adquirida na comunidade, teve melhor desempenho (AUC 0.79) em prever mortalidade hospitalar em 30 dias do que os escores 4C (AUC 0.78), COVID-GRAM (AUC 0.77) e CALL (AUC 0.71), que foram especificamente desenvolvidos para prever desfechos em pacientes com COVID-19.
- Uso do escore LUS na admissão de pacientes com COVID-19 em nosso Departamento de Emergência foi capaz de prever mortalidade hospitalar com AUC 0.71.
- Pontuação LUS maior do que 25 na admissão em nosso Departamento de Emergência apresentou especificidade > 90% para necessidade de intubação e internação em UTI em pacientes com diagnóstico de COVID-19.
- O escore LUS modificado apresentou acurácia (AUC 0.71) superior aos escores PSI (AUC 0.52), 4C (AUC 0.55) e COVID-GRAM (AUC 0.52) para prever necessidade de internação em UTI.
- A taxa de sucesso na primeira tentativa de intubação de nossos pacientes foi de 82%. No entanto, complicações como hipoxemia, hipotensão e parada cardiorrespiratória tiveram incidência alta, de 52%, 42% e 2%, respectivamente.
- Tratamento com N-acetil-cisteína em altas doses não reduziu a incidência de necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva quando comparado a placebo em pacientes com COVID-19.

8. SUGESTÕES PARA ESTUDOS FUTUROS

Essa tese baseia-se em uma compilação de estudos, e demonstra a capacidade do escore LUS modificado de discriminar pacientes com COVID-19 com maior possibilidade de evolução para desfechos adversos, como necessidade de ventilação mecânica invasiva, internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e mortalidade hospitalar. Outros dois estudos observacionais demonstraram resultados semelhantes [128,129]. No entanto, nenhum dos três estudos avaliou o impacto do uso dessa ferramenta para a tomada de decisão clínica, assim, o *net benefit* dessa ferramenta ainda precisa ser melhor investigado.

Além disso, nossos estudos sugerem que o LUS apresenta melhor acurácia em prever necessidade de internação em UTI do que escores de avaliação de gravidade de Pneumonia especificamente descritos e validados com esse objetivo, como o REA-ICU. Entendemos que a construção de uma coorte comparando o LUS com esses escores clínicos pode ser útil para discriminar se pacientes internados em Departamento de Emergência devem ser admitidos em enfermaria ou em UTI.

Por fim, reiteramos que Medicina de Emergência é uma especialidade nova no Brasil, e os Departamentos de Emergência brasileiros, assim como os de todo o mundo, ainda são locais de pouca tradição e em pesquisa. [191] O novo pesquisador desta especialidade terá que enfrentar problemas que permearão desde a pergunta de pesquisa até a publicação de seus resultados. Acreditamos que essa tese pode demonstrar que as dificuldades na realização de pesquisas clínicas em Medicina de Emergência podem ser superadas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] WHO. Novel Coronavirus. Situat Rep – 205 2020;205:1–19.
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>.
- [3] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- [4] Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Wkly* 2020;2:61–2. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.017>.
- [5] Director WHO. General’s Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19– 11 March 2020. *World Heal Organ* 2020;4. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020%0Ahttps://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.
- [6] Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv. Virus Res.*, vol. 81, 2011, p. 85–164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>.
- [7] Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:341–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0369OC>.
- [8] Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
- [9] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181–92. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
- [10] Lei H, Li Y, Xiao S, Lin CH, Norris SL, Wei D, et al. Routes of transmission of influenza A H1N1, SARS CoV, and norovirus in air cabin: Comparative analyses. *Indoor Air* 2018;28:394–403. <https://doi.org/10.1111/ina.12445>.
- [11] Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ.

- Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: The possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect* 2016;92:235–50. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.08.027>.
- [12] Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
- [13] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363–74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-03111-8>.
- [14] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–7. <https://doi.org/10.1056/nejmc2004973>.
- [15] Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- [16] Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 2005;73:1907–16. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005>.
- [17] Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-COV-2 immunostaining in the lung of a patient with covid-19. *Ann Intern Med* 2020;172:629–32. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>.
- [18] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- [19] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172:577–82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
- [20] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.

- [21] Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177–9. <https://doi.org/10.1056/nejmc2001737>.
- [22] Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;323:1406–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>.
- [23] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970–1. <https://doi.org/10.1056/nejmc2001468>.
- [24] Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws ML, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Canada* 2020;5:223–34. <https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0030>.
- [25] Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020;173:362–7. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>.
- [26] 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;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [27] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;323:2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- [28] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;323:1239–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- [29] 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 - J Am Med Assoc* 2020;323:1061–9.

- <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [30] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 - [31] Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2451–60. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2009575>.
 - [32] Varghese G, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham O. Clinical management of COVID-19. vol. 151. 2020. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_957_20.
 - [33] European Centre for Disease Prevention and Control. Testing strategies for SARS-CoV-2. 2020 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/testing-strategies> (accessed March 3, 2021).
 - [34] Brasil. Ministério da Saúde. Orientações para manejo de pacientes com COVID-19. 2020.
 - [35] WHO. Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts. 2020.
 - [36] Judson TJ, Odisho AY, Neinstein AB, Chao J, Williams A, Miller C, et al. Rapid design and implementation of an integrated patient self-triage and self-scheduling tool for COVID-19. *J Am Med Informatics Assoc* 2020;27:860–6. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa051>.
 - [37] Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for covid-19. *BMJ* 2020;368:m998. <https://doi.org/10.1136/bmj.m998>.
 - [38] Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershan AA, Kamal MA, et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infect Prev Pract* 2020;2:100061. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100061>.
 - [39] Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller 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. *Crit Care Med* 2021;Publish Ah. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004899>.
 - [40] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*

- 2020;383:1813–26. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>.
- [41] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
 - [42] Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;324:1048–57. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>.
 - [43] Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>.
 - [44] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;324:1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
 - [45] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669–77. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).
 - [46] Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* 2020;26:506–10. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>.
 - [47] Ioannidis JPA. Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. *Eur J Clin Invest* 2020;50. <https://doi.org/10.1111/eci.13423>.
 - [48] Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ, et al. Association of Intensive Care Unit Patient Load and Demand With Mortality Rates in US Department of Veterans Affairs Hospitals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2034266. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.34266>.
 - [49] American College of Emergency Physicians. Definition of Emergency Medicine. *Ann Emerg Med* 2016;68:142–3.

- <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.04.040>.
- [50] Suter RE. Emergency medicine in the United States: a systemic review. *World J Emerg Med* 2012;3:5. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.01.001>.
 - [51] Accidental Death and Disability. Washington, D.C.: National Academies Press; 1966. <https://doi.org/10.17226/9978>.
 - [52] Piva JP, Lago PM, Garcia PCR. Pediatric emergency in Brazil: the consolidation of an area in the pediatric field. *J Pediatr (Rio J)* 2017;93:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.07.005>.
 - [53] Alagappan K, Holliman CJ. History of the development of international emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2004.09.013>.
 - [54] Bache J. Emergency medicine: Past, present, and future. *J R Soc Med* 2005;98:255–8. <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.6.255>.
 - [55] Bodiwala GG. Emergency Medicine: A global specialty. *Emerg Med Australas* 2007;19:287–8. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2007.00989.x>.
 - [56] Kirsch TD, Hilwig WK, Holder Y, Smith GS, Pooran S, Edwards R. Epidemiology and Practice of Emergency Medicine in a Developing Country. *Ann Emerg Med* 1995;26:361–7. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(95\)70087-0](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(95)70087-0).
 - [57] Lecky F, Benger J, Mason S, Cameron P, Walsh C. The international federation for emergency medicine framework for quality and safety in the emergency department. *Emerg Med J* 2014;31:926–9. <https://doi.org/10.1136/emered-2013-203000>.
 - [58] Curiati PK, Gil-Junior LA, Morinaga C V., Ganem F, Curiati JAE, Avelino-Silva TJ. Predicting Hospital Admission and Prolonged Length of Stay in Older Adults in the Emergency Department: The PRO-AGE Scoring System. *Ann Emerg Med* 2020;76:255–65. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.01.010>.
 - [59] Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, MacInko J. The Brazilian health system: History, advances, and challenges. *Lancet* 2011;377:1778–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60054-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60054-8).
 - [60] Ministério da Saúde B. Portaria GM/MS nº 2395, de 11 de outubro de 2011. *Diário Of Da União* 2011:79.
 - [61] Nasi LA. Medicina de Urgência no Brasil: aonde vamos? *Rev Assoc Med Bras*

- 2004;50:225–225. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302003000300001>.
- [62] Tannebaum RD, Arnold JL, De Negri Filho A, Spadoni VS. Emergency medicine in southern Brazil. *Ann Emerg Med* 2001;37:223–8. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.112252>.
- [63] História da disciplina de Emergências Clínicas da FMUSP n.d. <https://www.emergenciausp.com.br/sobre-a-residencia/historia/historia-da-disciplina-de-emergencias-clinicas-da-fmusp/>.
- [64] (Brasil) CF de M. Resolução Cfm Nº 2.149/2016. Resolução No 2149 2016;Seção 1.
- [65] Brandão Neto RA, Marchini JF, Marino LO, Alencar JCG, Neto FL, Ribeiro S, et al. Mortality and other outcomes of patients with coronavirus disease pneumonia admitted to the emergency department: A prospective observational Brazilian study. *PLoS One* 2021;16:e0244532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244532>.
- [66] Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2049–55. <https://doi.org/10.1056/nejmsb2005114>.
- [67] Giamello JD, Abram S, Bernardi S, Lauria G. The emergency department in the COVID-19 era. Who are we missing? *Eur J Emerg Med* 2020;27:305–6. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000718>.
- [68] Johns Hopkins University. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University 2021:19. <https://ourworldindata.org/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=earliest..latest&country=~CHN®ion=World&casesMetric=true&interval=total&hideControls=true&smoothing=0&pickerMetric=location&pickerSort=asc> (accessed June 3, 2021).
- [69] Lu KL, Chen S, Leung LP. Initial Experience of an Emergency Department in Shenzhen in Responding to the Emerging Wuhan Coronavirus Pneumonia. *Ann Emerg Med* 2020;75:556. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.02.006>.
- [70] Zalesky CC, Dreyfus N, Davis J, Kreitzer N. Emergency Physician Work Environments During the COVID-19 Pandemic. *Ann Emerg Med* 2021;77:274–7. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.09.007>.
- [71] Bernhard M, Bax SN, Hartwig T, Yahiaoui-Doktor M, Petros S, Bercker S, et al.

- Airway Management in the Emergency Department (The OcEAN-Study) - A prospective single centre observational cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2019;27. <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0599-1>.
- [72] Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020;180:1081–9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>.
- [73] Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020;370:m3339. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>.
- [74] Brown CA, Mosier JM, Carlson JN, Gibbs MA. Pragmatic recommendations for intubating critically ill patients with suspected COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020;1:80–4. <https://doi.org/10.1002/emp2.12063>.
- [75] Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.036>.
- [76] 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9).
- [77] Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, Barboza França E, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:760–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31221-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31221-2).
- [78] Massuda A, Hone T, Leles FAG, De Castro MC, Atun R. The Brazilian health system at crossroads: Progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Heal* 2018;3:e000829. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000829>.
- [79] de Souza WM, Buss LF, Candido D da S, Carrera JP, Li S, Zarebski AE, et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav* 2020;4:856–65. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>.

- [80] Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, de Souza WM, Moreira FRR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.11.20128249>.
- [81] AMIB. Registro Nacional de Terapia Intensiva 2021. <http://www.utisbrasileiras.com.br/sari-covid-19/benchmarking-covid-19/> (accessed February 8, 2021).
- [82] 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 Intern Med* 2020;180:1345–55. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>.
- [83] Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:915–8. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045>.
- [84] Shi S, Shi S, Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J* 2020;41:2070–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>.
- [85] Zhao BC, Liu WF, Lei SH, Zhou BW, Yang X, Huang TY, et al. Prevalence and prognostic value of elevated troponins in patients hospitalised for coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020;8:88. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00508-6>.
- [86] Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: Indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart* 2020;106:1127–31. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317186>.
- [87] Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol* 2020;5:1281–5. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.
- [88] Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-

- Angiotensin System Blockers. *Hypertension* 2020;75:1382–5.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>.
- [89] Morales DR, Conover MM, You SC, Pratt N, Kostka K, Duarte-Salles T, et al. Renin–angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digit Heal* 2021;3:e98–114.
[https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30289-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30289-2).
- [90] WHO. Hospital emergency response checklist- An all-hazards tool for hospital administrators and managers. 2013.
- [91] Schreyer KE, del Portal DA, King LJL, Blome A, DeAngelis M, Stauffer K, et al. Emergency Department Management of the Covid-19 Pandemic. *J Emerg Med* 2020;59:946–51. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.07.022>.
- [92] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:E45–67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
- [93] Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65:878–83. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133280>.
- [94] Gue YX, Tennyson M, Gao J, Ren S, Kanji R, Gorog DA. Development of a novel risk score to predict mortality in patients admitted to hospital with COVID-19. *Sci Rep* 2020;10:21379. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78505-w>.
- [95] Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica - emergência de saúde pública de importância nacional pela doença COVID-19. Gov Fed 2020.
- [96] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199701233360402>.
- [97] Lim WS, Van Der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–82.

- <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>.
- [98] Phua J, See KC, Chan YH, Widjaja LS, Aung NW, Ngerng WJ, et al. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:598–603. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.113795>.
 - [99] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA* 2016;315:762. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>.
 - [100] España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1249–56. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-177OC>.
 - [101] Charles PGP, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:375–84. <https://doi.org/10.1086/589754>.
 - [102] Renaud B, Labarère J, Coma E, Santin A, Hayon J, Gurgui M, et al. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care* 2009;13:R54. <https://doi.org/10.1186/cc7781>.
 - [103] Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL score. *Clin Infect Dis* 2020;71:1393–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>.
 - [104] Pedrana J, Bustamante J, Travaini A, Rodríguez A. Guanacos and sheep: evidence for continuing competition in arid Patagonia. vol. 19. New York, NY: Springer New York; 2010. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3462-1>.
 - [105] Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models*. Cham: Springer International Publishing; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16399-0>.
 - [106] Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Mak* 2006;26:565–74. <https://doi.org/10.1177/0272989X06295361>.
 - [107] Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation

- of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *BMJ* 2016;i6.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i6>.
- [108] Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J* 2020;56.
<https://doi.org/10.1183/13993003.02113-2020>.
- [109] Satici C, Demirkol MA, Sargin Altunok E, Gursoy B, Alkan M, Kamat S, et al. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;98:84–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.038>.
- [110] Aujesky D, Fine MJ. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis* 2008;47 Suppl 3.
<https://doi.org/10.1086/591394>.
- [111] Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, Ceccato A, Cilloniz C, Méndez R, et al. New sepsis definition (Sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality a validation and clinical decision-making study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1287–97. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2262OC>.
- [112] Liapikou A, Cillóniz C, Gabarrús A, Amaro R, De La Bellacasa JP, Mensa J, et al. Multilobar bilateral and unilateral chest radiograph involvement: Implications for prognosis in hospitalised communityacquired pneumonia. *Eur Respir J* 2016;48:257–61. <https://doi.org/10.1183/13993003.00191-2016>.
- [113] Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What’s new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med* 2020;46:1445–8.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06048-9>.
- [114] Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020;46:579–82. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05967-x>.
- [115] McManus NM, Offman R, Oetman JD. Emergency department management of covid-19: An evidence-based approach. *West J Emerg Med* 2020;21.
<https://doi.org/10.5811/WESTJEM.2020.8.48288>.
- [116] Zu ZY, Di Jiang M, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology* 2020;296:E15–25.

<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>.

- [117] Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology* 2020;295:685–91. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.
- [118] Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, et al. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology* 2020;296:E86–96. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201433>.
- [119] Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, Wu AW, Pronovost P. Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients: An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. *Intensive Care Med* 2004;30:1579–85. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2177-9>.
- [120] Mayo JR, Aldrich J, Müller NL. Radiation exposure at chest CT: A statement of the fleischner society. *Radiology* 2003;228:15–21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2281020874>.
- [121] Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol* 2020;17:447–51. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.02.008>.
- [122] Wimalasena Y, Kocierz L, Strong D, Watterson J, Burns B. Lung ultrasound: A useful tool in the assessment of the dyspnoeic patient in the emergency department. Fact or fiction? *Emerg Med J* 2018;35:258–66. <https://doi.org/10.1136/emered-2016-205937>.
- [123] Deng Q, Zhang Y, Wang H, Chen L, Yang Z, Peng Z, et al. Semiquantitative lung ultrasound scores in the evaluation and follow-up of critically ill patients with COVID-19: a single-center study. *Acad Radiol* 2020;27:1363–72. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.07.002>.
- [124] Soummer A, Perbet S, Brisson H, Arbelot C, Constantin JM, Lu Q, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit Care Med* 2012;40:2064–72. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31824e68ae>.
- [125] Xia J, Qian CY, Yang L, Li MJ, Liu XX, Yang T, et al. Influence of lung aeration on

- diaphragmatic contractility during a spontaneous breathing trial: An ultrasound study. *J Intensive Care* 2019;7. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0409-x>.
- [126] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099–102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
- [127] Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J* 2020;12:22. <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00171-w>.
- [128] Brahier T, Meuwly J-Y, Pantet O, Brochu Vez M-J, Gerhard Donnet H, Hartley M-A, et al. Lung ultrasonography for risk stratification in patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1408>.
- [129] Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med* 2020;46:1873–83. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06212-1>.
- [130] Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC, et al. Timing of intubation and mortality among critically ill coronavirus disease 2019 patients: A single-center cohort study. *Crit Care Med* 2020:E1045–53. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004600>.
- [131] Mosier JM, Sakles JC, Adam Law J, Brown CA, Brindley PG. Tracheal intubation in the critically ill: Where we came from and where we should go. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:775–88. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201908-1636CI>.
- [132] Kim WY, Kwak MK, Ko BS, Yoon JC, Sohn CH, Lim KS, et al. Factors associated with the occurrence of cardiac arrest after emergency tracheal intubation in the emergency department. *PLoS One* 2014;9:e112779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112779>.
- [133] Heffner AC, Swords DS, Neale MN, Jones AE. Incidence and factors associated with cardiac arrest complicating emergency airway management. *Resuscitation* 2013;84:1500–4. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.07.022>.
- [134] R. B. NAP4. Major complications of airway management in the United Kingdom. vol. 15. 2012.
- [135] Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and

Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Cdc* 2020:1–13.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html> (accessed December 2, 2021).

- [136] Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhagrath R, Patel A, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth* 2015;115:827–48.
<https://doi.org/10.1093/bja/aev371>.
- [137] Brown III CA, Sakles JC, Mick NW. Manual de Walls para o Manejo da Via Aérea na Emergência. 2019.
- [138] Gandhi A, Sokhi J, Lockie C, Ward PA. Emergency Tracheal Intubation in Patients with COVID-19: Experience from a UK Centre. *Anesthesiol Res Pract* 2020;2020:1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/8816729>.
- [139] Walls RM, Brown CA, Bair AE, Pallin DJ. Emergency airway management: A multi-center report of 8937 Emergency Department intubations. *J Emerg Med* 2011;41:347–54. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.02.024>.
- [140] Yao W, Wang T, Jiang B, Gao F, Wang L, Zheng H, et al. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth* 2020;125:e28–37.
<https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.03.026>.
- [141] Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetist. *Anaesthesia* 2020;75:785–99. <https://doi.org/10.1111/anae.15054>.
- [142] ABRAMEDE AB de M de E. Recomendações para Intubação Orotraqueal em pacientes portadores de COVID-19 2020. <http://abramede.com.br/wp-content/uploads/2020/06/RECOMENDACOES-IOT-V05-120520.pdf>.
- [143] Weingart SD. Preoxygenation, reoxygenation, and delayed sequence intubation in the Emergency Department. *J Emerg Med* 2011;40:661–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.02.014>.

- [144] Weingart SD, Seth Trueger N, Wong N, Scofi J, Singh N, Rudolph SS. Delayed sequence intubation: A prospective observational study. *Ann Emerg Med* 2015;65:349–55. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.09.025>.
- [145] Jaber S, Jung B, Corne P, Sebbane M, Muller L, Chanques G, et al. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: A prospective, multiple-center study. *Intensive Care Med* 2010;36:248–55. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1717-8>.
- [146] Heffner AC, Swords DS, Nussbaum ML, Kline JA, Jones AE. Predictors of the complication of postintubation hypotension during emergency airway management. *J Crit Care* 2012;27:587–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.04.022>.
- [147] M Althunayyan S. Shock Index as a Predictor of Post-Intubation Hypotension and Cardiac Arrest; A Review of the Current Evidence. *Bull Emerg Trauma* 2019;7:21–7. <https://doi.org/10.29252/beat-070103>.
- [148] Trivedi S, Demirci O, Arteaga G, Kashyap R, Smischney NJ. Evaluation of preintubation shock index and modified shock index as predictors of postintubation hypotension and other short-term outcomes. *J Crit Care* 2015;30:861.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.04.013>.
- [149] Li W, Moore MJ, Vasllieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>.
- [150] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- [151] Hwang SS, Lim J, Yu Z, Kong P, Sefik E, Xu H, et al. mRNA destabilization by BTG1 and BTG2 maintains T cell quiescence. *Science* (80-) 2020;367:1255–60. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
- [152] Bhalla V, Blish CA, South AM. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *J Hum Hypertens* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00459-3>.
- [153] Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*

- 2005;11:875–9. <https://doi.org/10.1038/nm1267>.
- [154] Wu Z, Hu R, Zhang C, Ren W, Yu A, Zhou X. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020;24:290. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03015-0>.
- [155] de Queiroz TM, Monteiro MMO, Braga VA. Angiotensin-II-derived reactive oxygen species on baroreflex sensitivity during hypertension: New perspectives. *Front Physiol* 2013;4 MAY. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00105>.
- [156] Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol - Cell Physiol* 2007;292. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006>.
- [157] Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916–23. <https://doi.org/10.1172/JCI118623>.
- [158] Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017;377:419–30. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1704154>.
- [159] Masilamani S, Kim GH, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA. Aldosterone, mediated regulation of ENaC α , β , and γ subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest* 1999;104. <https://doi.org/10.1172/JCI7840>.
- [160] Kodama K, Shibata S, Ueki S. Protective Effect of Minaprine against the Abnormal Changes of 2-Deoxyglucose Uptake by Rat Hippocampal Slices Induced by Hypoxia/Hypoglycemia. *Jpn J Pharmacol* 1992;60:33–8. <https://doi.org/10.1254/jjp.60.33>.
- [161] Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egidio J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:881–900. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00271-6](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00271-6).
- [162] Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol* 2008;93:543–8. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040048>.

- [163] Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: What is the clinical significance? *Hypertension* 2004;44:248–52. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000138070.47616.9d>.
- [164] Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:1141–8. <https://doi.org/10.1161/01.RES.74.6.1141>.
- [165] Souza HP, Laurindo FRM, Ziegelstein RC, Berlowitz CO, Zweier JL. Vascular NAD(P)H oxidase is distinct from the phagocytic enzyme and modulates vascular reactivity control. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 2001;280. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.h658>.
- [166] Touyz RM. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells - Implications in cardiovascular disease. *Brazilian J Med Biol Res* 2004;37:1263–73. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004000800018>.
- [167] Halliwell B. Free radicals and antioxidants - Quo vadis? *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:125–30. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.12.002>.
- [168] Fulda S, Gorman AM, Hori O, Samali A. Cellular stress responses: Cell survival and cell death. *Int J Cell Biol* 2010;2010:1–23. <https://doi.org/10.1155/2010/214074>.
- [169] P. Pallepati DAA-B. Reactive oxygen species , cell death signaling and apoptosis. *Princ Free Rad Biomed* 2012:523–46.
- [170] Souza HP. Mecanismos de modulação da via de sinalização CD40/CD40L. Universidade de São Paulo, 2007. <https://doi.org/10.11606/T.5.2009.tde-25032009-094737>.
- [171] Guijarro C, Egido J. Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney Int* 2001;59:415–24. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002415.x>.
- [172] Hostager BS, Bishop GA. CD40-mediated activation of the NF- κ B2 pathway. *Front Immunol* 2013;4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00376>.
- [173] Souza HP, Frediani D, Cobra AL, Moretti AI, Jurado MC, Fernandes TR, et al. Angiotensin II modulates CD40 expression in vascular smooth muscle cells. *Clin Sci* 2009;116:423–31. <https://doi.org/10.1042/CS20080155>.
- [174] Verhasselt V, Vanden Berghe W, Vanderheyde N, Willems F, Haegeman G, Goldman M. N-acetyl-L-cysteine inhibits primary human T cell responses at the

- dendritic cell level: association with NF-kappaB inhibition. *J Immunol* 1999;162:2569–74.
- [175] Ehre C, Rushton ZL, Wang B, Hothem LN, Morrison CB, Fontana NC, et al. An improved inhaled mucolytic to treat airway muco-obstructive diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:171–80. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0245OC>.
- [176] Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. *N Engl J Med* 1988;319:1557–62. <https://doi.org/10.1056/nejm198812153192401>.
- [177] Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJM, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: A prospective controlled trial. *Br Med J* 1991;303:1026–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6809.1026>.
- [178] Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-864.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.006>.
- [179] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M-A, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N -Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis . *N Engl J Med* 2011;365:1781–9. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1101214>.
- [180] Van Zandwijk N. N-acetylcysteine for lung cancer prevention. *Chest* 1995;107:1437–41. <https://doi.org/10.1378/chest.107.5.1437>.
- [181] Moldéus P, Cotgreave IA, Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986;50:31–42. <https://doi.org/10.1159/000195086>.
- [182] Bacchetti P. Current sample size conventions: Flaws, harms, and alternatives. *BMC Med* 2010;8:17. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-17>.
- [183] Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *ArXiv* 2020;382:E450–3.
- [184] Sturrock BRH, Milne K, Chevassut TJT. The renin-angiotensin system - A therapeutic target in COVID-19? *Clin Med J R Coll Physicians London* 2020;20:e72–5. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0146>.

- [185] Fisher ES, Curry SC. Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. *Adv Pharmacol* 2019;85:263–72. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.12.004>.
- [186] Fiorentini C, Falzano L, Rivabene R, Fabbri A, Malorni W. N-acetylcysteine protects epithelial cells against the oxidative imbalance due to *Clostridium difficile* toxins. *FEBS Lett* 1999;453:124–8. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(99\)00706-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(99)00706-1).
- [187] Ward PA, Johnson KJ, Till GO. Animal models of oxidant lung injury. *Respiration* 1986;50:5–12. <https://doi.org/10.1159/000195082>.
- [188] Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989;6:593–7. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(89\)90066-X](https://doi.org/10.1016/0891-5849(89)90066-X).
- [189] Wong A, Isbister G, McNulty R, Isoardi K, Harris K, Chiew A, et al. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). *EClinicalMedicine* 2020;20. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100288>.
- [190] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020;20:355–62. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>.
- [191] Good AMT, Driscoll P. Clinical research in emergency medicine: Putting it together. *Emerg Med J* 2002;19:242–6. <https://doi.org/10.1136/emj.19.3.242>.

ANEXO I

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Mortality and other outcomes of patients with coronavirus disease pneumonia admitted to the emergency department: A prospective observational Brazilian study

Rodrigo A. Brandão Neto^{1†}, Julio F. Marchini^{1†*}, Lucas O. Marino¹, Julio C. G. Alencar¹, Felipe Lazar Neto¹, Sabrina Ribeiro¹, Fernando V. Salvetti¹, Hassan Rahhal¹, Luz Marina Gomez Gomez², Caue G. Bueno¹, Carline C. Faria¹, Victor P. da Cunha¹, Eduardo Padrão¹, Irineu T. Velasco¹, Heraldo Possolo de Souza², Emergência USP Covid group³

1 Emergency Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, **2** University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

† Complete membership of the author group can be found in the Acknowledgments.

* jmarchini@gmail.com

OPEN ACCESS

Citation: Brandão Neto RA, Marchini JF, Marino LO, Alencar JCG, Lazar Neto F, Ribeiro S, et al. (2021) Mortality and other outcomes of patients with coronavirus disease pneumonia admitted to the emergency department: A prospective observational Brazilian study. PLOS ONE 16(1): e0244532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244532>

Editor: Walter R. Taylor, Mahidol Oxford Clinical Research Unit (MORU), THAILAND

Received: September 23, 2020

Accepted: December 13, 2020

Published: January 7, 2021

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244532>

Copyright: © 2021 Brandão Neto et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All data has been submitted here

Abstract

Background

The first cases of coronavirus disease (COVID-19) in Brazil were diagnosed in February 2020. Our Emergency Department (ED) was designated as a COVID-19 exclusive service. We report our first 500 confirmed COVID-19 pneumonia patients.

Methods

From 14 March to 16 May 2020, we enrolled all patients admitted to our ED that had a diagnosis of COVID-19 pneumonia. Infection was confirmed via nasopharyngeal swabs or tracheal aspirate PCR. The outcomes included hospital discharge, invasive mechanical ventilation, and in-hospital death, among others.

Results

From 2219 patients received in the ED, we included 506 with confirmed COVID-19 pneumonia. We found that 333 patients were discharged home (65.9%), 153 died (30.2%), and 20 (3.9%) remained in the hospital. A total of 300 patients (59.3%) required ICU admission, and 227 (44.9%) needed invasive ventilation. The multivariate analysis found age, number of comorbidities, extension of ground glass opacities on chest CT and troponin with a direct relationship with all-cause mortality, whereas dysgeusia, use of angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin-II receptor blocker and number of lymphocytes with an inverse relationship with all-cause mortality.

Conclusions

This was a sample of severe patients with COVID-19, with 59.2% admitted to the ICU and 41.5% requiring mechanical ventilator support. We were able to ascertain the outcome in

Funding: Dr. Gomez was supported by FAPESP grant #2019/23078-1.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

majority (96%) of patients. While the overall mortality was 30.2%, mortality for intubated patients was 55.9%. Multivariate analysis agreed with data found in other studies although the use of angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin-ii receptor blocker as a protective factor could be promising but would need further studies.

Trial registration

The study was registered in the Brazilian registry of clinical trials: [BRR-5d4cj5](https://www.clinicaltrials.gov/study/BRR-5d4cj5).

Introduction

In December 2019, several cases of pneumonia of unknown aetiology were reported in Wuhan, Hubei, China [1]. A few weeks later, a novel enveloped betacoronavirus named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [2] was identified as the etiologic agent, and the new disease was announced as coronavirus disease (COVID-19) [3]. Less than 6 months after its discovery, COVID-19 was responsible for more than 7 million cases and 400,000 deaths worldwide [4].

In Brazil, the first case of COVID-19 was diagnosed in February 2020, and the community transmission was established in March. In June, the World Health Organization (WHO) declared Brazil as the new epicentre of the disease, with more than 832,000 cases and 42,000 deaths [4].

São Paulo is the most developed and populous state in Brazil and is where the first COVID-19 cases were diagnosed in the country. Several temporary hospitals have been built following the surge of cases, and this service, the largest public hospital in the state, has been designated to provide medical care exclusively to patients with COVID-19.

In this study, we report our experience with these patients, all of whom were admitted owing to a confirmed or suggested diagnosis of COVID-19. Our objective is to report the characteristics of our patients, their clinical course during admission, their final outcome and finally to identify independent predictors of death. All of them had pneumonia of at least moderate severity, which has been considered as a defining characteristic of COVID-19 by the WHO [5], and they all required hospitalisation.

To our knowledge, this is the first report of a series of COVID-19 cases in the Southern Hemisphere. It is also noteworthy that, contrary to China, Europe, and the United States, the COVID-19 pandemic has affected Brazil during the warm weather. Comparing experiences among different countries and identifying changes in disease virulence and lethality over time may be vital for understanding and containing this pandemic.

Methods

Study design

From 14 March to 16 May 2020, all patients admitted to the Emergency Department (ED) of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo were enrolled in this study. The hospital is a 1000-bed quaternary academic medical centre and is affiliated to the University of São Paulo in the city of São Paulo, Brazil. During this pandemic, the state government designated this hospital to be the reference centre for all moderate and severe cases of COVID-19. Our ED admitted the vast majority of patients from the city. Moreover, patients suggested of having COVID-19 who were received in other institutions were also transferred to our ED. From these patients, this study analysed those who met the following criteria:

- Hospital admission longer than 6 hours
- Lung involvement, as diagnosed on chest X-ray or computed tomography (CT)
- Confirmed diagnosis of COVID-19

Diagnosis of SARS-CoV-2 infection was confirmed by performing real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) on nasopharyngeal swabs or tracheal aspirate specimens. The test was repeated in patients with negative RT-PCR results if the SARS-CoV-2 infection was still suggested. RT-PCR was performed in accordance with the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and WHO guidelines [5, 6]. The pneumonia diagnosis was confirmed via chest radiographs or lung CT. All pneumonia cases were confirmed by at least two ED physicians and a radiology expert.

A standardised form was used to collect demographic data from the patients as well as data related to the following variables: underlying medical conditions; medications used; clinical signs and symptoms at admission; laboratory tests; and outcomes, including discharge, in-hospital death, intensive care unit (ICU) admission, invasive mechanical ventilation, vasopressor use, renal failure, and renal replacement therapy. Additional information, including vital status during hospitalisation was updated through medical registers. A medical doctor, member of the research team, was responsible for cross-checking information and assuring quality control.

The primary end point was death, and the secondary end points were discharge, ICU admission, need for invasive ventilation, and vasopressor use in patients with COVID-19 pneumonia.

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee (REC) of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocol number CAAE 30417520.0.0000.0068) with written informed consent or verbal authorization documented in the patient's charts. Patient anonymity was preserved. Written informed consent was not possible, for example, if the patient was unconscious or in acute respiratory failure. When written informed consent from the patient was not possible the REC approved informed verbal authorization from the patient or family members in the presence of witnesses. All patients were treated according to hospital protocols, which included prescription of antibiotics at admission in all cases. The study was registered in the Brazilian registry of clinical trials: RBR-5d4dj5

Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated for all study variables. Data are expressed as absolute frequencies and percentages for categorical variables. For normally and non-normally distributed continuous variables, data are expressed as means and standard deviations and as medians with interquartile ranges, respectively. The patients' characteristics and outcomes were compared between survivors vs. non-survivors, ICU vs. non-ICU care and intubated vs. non-intubated. We tested univariate associations to the primary outcome with Student's t-test and the Kruskal-Wallis test for normally distributed and non-normally distributed continuous variables, respectively, whereas the chi-squared test was used to analyse categorical variables. First we applied the chained equations algorithm, that imputes incomplete multivariable data. As a result, five sets of imputed data were obtained [7, 8]. These datasets are stacked in a single matrix. A binomial family model with lasso was fitted [9]. Using the binomial family model with lasso we created a class of penalized objective functions which constructed a homogeneous pooled objective function. We combined the objective functions for each of the imputed datasets together and jointly optimized the collective objective function [9, 10]. All statistical tests were two-sided, and p-values < 0.05 were considered statistically significant. Study data

were collected and managed using REDCap electronic data capture tools hosted at this institution [11]. Statistical analyses were performed using StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP and using R version 4.0.3 (2020-10-10), packages *miselect* and *mice*.

Definitions

Fever was defined as an axillary temperature of at least 37.8°C. Acute kidney injury was defined according to the clinical practice guidelines of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [12]. The illness severity of COVID-19 was defined according to the WHO guidelines [5]. Extension of pneumonia on CT was classified on an ordinal scale of 1–5 (1: <25%; 2: <50%; 3: 50%; 4: >50%; and 5: >75%), according to the official CT report. The number of comorbidities variable was created adding 1 for each of the following factors: hypertension, diabetes, smoking, hemodialysis, heart conditions (heart failure, atrial fibrillation or other heart diseases), lung conditions (COPD, asthma or lung diseases), cancer, cirrhosis or transplant patient. This variable was capped at 4.

Results

A total of 2219 patients were received in the ED during the study period. Among them, 1193 stayed for at least 6 hours or were admitted to the ED. We confirmed SARS-CoV-2 infection in 518 patients and pneumonia in 506 patients who were enrolled in this study (Fig 1).

The demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. Of the included patients, 57.3% were males, and the average age was 59.2 years (± 16.8). Bilateral lung involvement was observed in all patients on chest X-ray or CT.

COVID-19, coronavirus disease; ICU, intensive care unit; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIV, human immunodeficiency virus infection; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II type 1 receptor blockers; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs

The patients have had the symptoms for 8.5 days on average, before they were admitted to the ED, and 394 (77.9%) patients had at least one comorbidity, of which the most prevalent was hypertension (found in 280 patients—55.3%), followed by diabetes (found in 181 patients—35.8%). Almost half of the patients had multiple comorbidities (249 patients—49.2%). The most common symptoms were dyspnoea (385 patients—76.1%), cough (376 patients—74.3%), fever (231 patients—45.7%), and myalgia (139 patients—38.9%). In addition, 80 (15.8%) patients had rhinorrhoea and 75 (14.8%) had sore throat. Anosmia and dysgeusia, symptoms that were common in other series, were also present in 117 (23.1%) and 99 (19.6%) patients, respectively [13–15], while diarrhoea and nausea were present in 88 (17.4%) and 97 (19.2%).

Among the patients, 417 (82.5%) needed oxygen supplementation in the ED, 62 (12.4%) needed vasopressors immediately after arrival in the ED, and 44 (8.7%) were already intubated upon arrival to the ED.

Similar to other series, lymphopenia, defined as a lymphocyte count < 1500 cells/ μ L, was quite common 418 patients (82.8%) [5, 6]. D-dimer levels were elevated in 83.5% of patients. Levels of lactate dehydrogenase, C-reactive protein, cardiac troponin T, and creatine phosphokinase were also elevated in 446 patients (88.2%), 320 (63.4%), 193 (38.3%), and 138 (27.4%), respectively. Laboratory test results are shown in Table 2.

Outcomes

We found that 153 patients died (30.2%), 333 were discharged home (65.9%), and 20 (3.9%) remained in the hospital when we finalised data collection on August 27, 2020 (Table 2). A

Fig 1. Study design and participants. COVID-19, coronavirus disease; RT-PCR, reverse transcription–polymerase chain reaction.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244532.g001>

total of 300 of the 506 patients (59.3%) required ICU admission, 227 (44.9%) needed invasive ventilation, 179 (35.4%) needed vasopressors, and 68 (13.4%) required dialysis. Of the 353 survivors, 165 patients (46.7%) went through the ICU stay, 65 (18.4%) used vasopressors and 19

Table 1. Characteristics of the 506 patients with COVID-19 pneumonia at admission to the emergency department.

Variable	All patients	Survivors	Non-survivors	P	Non-ICU patients	ICU patients	p	Non-intubated patients	Intubated patients	p
N	506	353	153		206	300		279	227	
Age, mean $\pm$ SD	60.1 $\pm$ 15.1	57.4 $\pm$ 14.6	66.2 $\pm$ 14.4	<0.0001	58.4 $\pm$ 15.5	61.2 $\pm$ 14.7	0.0413	59.4 $\pm$ 15.6	60.9 $\pm$ 14.5	0.274
Females, N (%)	216 (42.7%)	148 (41.9%)	68 (44.4%)	0.599	92 (44.7%)	124 (41.3%)	0.457	126 (45.2%)	90 (39.7%)	0.212
White, N (%)	268 (53.0%)	186 (52.7%)	82 (53.6%)	0.852	164 (54.7%)	104 (50.5%)	0.355	142 (50.9%)	126 (55.5%)	0.301
Symptoms on presentation, N (%)										
Dyspnoea	385 (76.1%)	267 (75.6%)	118 (77.1%)	0.719	154 (74.8%)	231 (77%)	0.561	210 (75.3%)	175 (77.1%)	0.632
Cough	376 (74.3%)	270 (76.5%)	106 (69.3%)	0.088	161 (78.2%)	215 (71.7%)	0.088	210 (75.3%)	166 (73.1%)	0.584
Myalgia	197 (38.9%)	159 (45.0%)	38 (24.8%)	<0.0001	98 (47.6%)	99 (33%)	0.001	127 (45.5%)	70 (30.8%)	0.001
Sore throat	75 (14.8%)	60 (17%)	15 (9.8%)	0.036	38 (18.4%)	37 (12.3%)	0.057	48 (17.2%)	27 (11.9%)	0.095
Rhinorrhoea	80 (15.8%)	56 (15.9%)	24 (15.7%)	0.96	32 (15.5%)	48 (16%)	0.888	50 (17.9%)	30 (13.2%)	0.149
Diarrhoea	88 (17.4%)	66 (18.7%)	22 (14.4%)	0.239	47 (22.8%)	41 (13.7%)	0.008	55 (19.7%)	33 (14.5%)	0.127
Nausea	97 (19.2%)	73 (20.7%)	24 (15.7%)	0.19	53 (25.7%)	44 (14.7%)	0.002	65 (23.3%)	32 (14.1%)	0.009
Headache	128 (25.3%)	105 (29.8%)	23 (15.0%)	<0.0001	69 (33.5%)	59 (19.7%)	<0.0001	88 (31.5%)	40 (17.6%)	<0.0001
Dysgeusia	117 (23.1%)	102 (28.9%)	15 (9.8%)	<0.0001	66 (32.0%)	51 (17%)	<0.0001	86 (30.8%)	31 (13.7%)	<0.0001
Anosmia	99 (19.6%)	85 (24.1%)	14 (9.2%)	<0.0001	53 (25.7%)	46 (15.3%)	0.004	68 (24.4%)	31 (13.7%)	0.003
Fever	231 (45.7%)	166 (47.0%)	65 (42.3%)	0.346	99 (48.1%)	132 (44.0%)	0.368	131 (46.6%)	100 (44.1%)	0.515
Support during presentation, N (%)										
Supplemental oxygen or intubation	404 (82.5%)	272	131	<0.0001	147	256	<0.0001	201	202	<0.0001
Vasopressors on arrival	58 (12.4%)	19 (5.8%)	39 (27.9%)	<0.0001	2 (1.0%)	56 (20.4%)	<0.0001	4 (1.5%)	54 (25.8%)	<0.0001
Vital Signs, mean $\pm$ SD										
Systolic blood pressure	124.4 $\pm$ 23.2	126.4 $\pm$ 21.1	119.9 $\pm$ 26.9	0.0066	122.0 $\pm$ 24.5	128.1 $\pm$ 20.5	0.0072	119.5 $\pm$ 25.1	128.7 $\pm$ 20.4	<0.0001
Diastolic blood pressure	75.1 $\pm$ 15.1	76.4 $\pm$ 13.7	72.2 $\pm$ 17.8	0.0079	73.7 $\pm$ 16.1	77.2 $\pm$ 13.3	0.0174	72.1 $\pm$ 16.9	77.7 $\pm$ 12.9	0.0001
Heart rate	88.6 $\pm$ 16.4	87.3 $\pm$ 16.4	91.8 $\pm$ 16.0	0.0062	90.0 $\pm$ 16.2	86.5 $\pm$ 16.5	0.0203	90.5 $\pm$ 16.1	87.0 $\pm$ 16.5	0.0208
Respiratory rate	26.0 $\pm$ 7.0	26.0 $\pm$ 6.8	26.0 $\pm$ 7.5	0.942	26.6 $\pm$ 7.3	25.1 $\pm$ 6.4	0.0311	26.7 $\pm$ 7.6	25.4 $\pm$ 6.4	0.0702
Blood O ₂ saturation	92.5 $\pm$ 4.9	92.9 $\pm$ 4.4	91.5 $\pm$ 6.0	0.0055	91.8 $\pm$ 5.7	93.6 $\pm$ 3.3	0.0001	91.5 $\pm$ 6.0	93.4 $\pm$ 3.7	<0.0001
Comorbidities, N (%)										
None	112 (22.1)	88 (24.9%)	24 (15.7%)	0.0036	41 (19.9%)	71 (23.7%)	0.815	57 (20.4%)	55 (24.2%)	0.217
1 comorbidity	145 (28.7%)	104 (29.5%)	41 (26.8%)	-	62 (30.1%)	83 (27.7%)	-	78 (28.0%)	67 (29.5%)	-
2 comorbidities	142 (28.1%)	88 (24.9%)	54 (35.3%)	-	61 (29.6%)	81 (27.0%)	-	76 (27.2%)	66 (29.1%)	-
3 comorbidities	69 (13.6%)	50 (14.2%)	19 (12.4%)	-	28 (13.6%)	41 (13.7%)	-	47 (16.9%)	22 (9.7%)	-
>4 comorbidities	38 (7.5%)	23 (6.5%)	15 (9.8%)	-	14 (6.8%)	24 (8.0%)	-	21 (7.5%)	17 (7.5%)	-
Hypertension	280 (55.3%)	192 (54.4%)	88 (57.5%)	0.516	112 (54.4%)	168 (56.0%)	0.717	159 (57.0%)	121 (53.3%)	0.407
Diabetes	181 (35.8%)	119 (33.7%)	62 (40.5%)	0.142	63 (30.6%)	118 (39.3%)	0.044	92 (33.0%)	89 (39.2%)	0.146
Past or current smoker	144 (28.2%)	100 (28.3%)	44 (28.7%)	0.065	62 (30.2%)	82 (27.3%)	0.275	90 (32.5%)	54 (23.8%)	0.087

(Continued)

Table 1. (Continued)

Variable	All patients	Survivors	Non-survivors	P	Non-ICU patients	ICU patients	p	Non-intubated patients	Intubated patients	p
Renal replacement therapy	15 (3.0%)	8 (2.3%)	7 (4.6%)	0.16	6 (2.9%)	9 (3.0%)	0.955	7 (2.5%)	8 (3.5%)	0.503
Congestive heart failure	39 (7.7%)	25 (7.1%)	14 (9.2%)	0.423	15 (7.3%)	24 (8.0%)	0.766	21 (7.5%)	18 (7.9%)	0.866
COPD	15 (3.0%)	5 (1.4%)	11 (7.2%)	0.002	3 (1.5%)	12 (4.0%)	0.097	7 (2.5%)	8 (3.5%)	0.503
Asthma	22 (4.4%)	14 (4.0%)	10 (6.5%)	0.522	11 (5.3%)	11 (3.7%)	0.365	13 (4.7%)	9 (4.0%)	0.703
Other lung diseases	12 (2.4%)	9 (2.6%)	8 (5.2%)	0.689	4 (1.9%)	8 (2.7%)	0.599	6 (2.2%)	6 (2.6%)	0.717
Cancer	39 (7.7%)	18 (5.1%)	21 (13.7%)	0.001	20 (9.7%)	19 (6.3%)	0.162	25 (9.0%)	14 (6.2%)	0.241
Solid organ transplant	16 (3.2%)	8 (2.3%)	8 (5.2%)	0.08	5 (2.4%)	11 (3.7%)	0.434	7 (2.5%)	9 (4.0%)	0.352
Systemic lupus erythematosus	5 (1.0%)	5 (1.4%)	0 (0%)	0.139	3 (1.5%)	2 (0.7%)	0.378	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0.261
HIV	7 (1.4%)	4 (1.1%)	3 (2.0%)	0.464	2 (1.0%)	5 (1.7%)	0.51	3 (1.1%)	4 (1.8%)	0.511
Medications, N (%)										
Chloroquine	28 (6.0%)	18 (5.4%)	10 (7.5%)	0.39	5 (2.5%)	23 (8.6%)	0.007	9 (3.4%)	19 (9.6%)	0.005
ACEIs	87 (18.2%)	70 (20.6%)	17 (12.3%)	0.034	41 (20.4%)	46 (16.6%)	0.289	60 (22.0%)	27 (13.2%)	0.014
ARBs	86 (18.2%)	68 (20.1%)	18 (13.3%)	0.084	43 (21.6%)	43 (15.7%)	0.1	60 (22.1%)	26 (12.9%)	0.01
Immunosuppressors	21 (4.9%)	14 (4.5%)	7 (6.0%)	0.51	9 (4.8%)	12 (5.0%)	0.919	13 (5.1%)	8 (4.7%)	0.859
NSAIDs	39 (9.1%)	31 (9.9%)	8 (6.9%)	0.331	20 (10.6%)	19 (7.9%)	0.332	25 (9.7%)	14 (8.2%)	0.588

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244532.t001>

(5.4%) needed haemodialysis. All-cause mortality in patients not admitted to the ICU was 18 patients (8.7%), and in patients who did not need intubation, it was 26 (9.3%). In patients admitted to the ICU, 135 patients (45%) died, while 127 (56%) died in the intubated patients. Of all the patients on vasopressors, 114 (63.7%) died. Of all the patients on dialysis, 49 (72.1%) died. The median time from illness onset to ED evaluation was 8 days, and that from onset to home discharge was 22.1 days. The median length of hospital stay was 11 days (Fig 2).

Comparison between survivors and non-survivors

Survivors were significantly younger than non-survivors (57.4 vs 66.2 years old). Myalgia (159 patients [45.0%] vs 38 patients [24.8%]), sore throat (60 [17.0%] vs 15 [9.8%]), headache (105 [29.8%] vs 23 [15.0%]), dysgeusia (102 [28.9%] vs 15 [9.8%]), and anosmia (85 [24.1%] vs 14 [9.2%]) were significantly more frequent among survivors. In our univariate analysis low blood pressure, high cardiac rate, and hypoxia were associated with an increased risk of death, ICU admission, or invasive ventilation (Table 1).

There were significantly higher levels of C-reactive protein, lactate dehydrogenase, neutrophils, and troponin T and lower levels of lymphocytes in: non-survivors than that in survivors, in patients admitted to the ICU than that in those not admitted to the ICU, and in intubated patients than that in those who were not intubated.

In this study, the D-dimer levels were high, with 332 (86.7%) patients having levels higher than 500 µg/dL, and with survivors having a median level of 1136 U/L, compared with 1851 U/L in non-survivors. Admission troponin T was available for 314 patients, and in 157 (50%) it was elevated. Median cardiac troponin T for survivors was 11 ng/L, while it was 38 ng/L for non-survivors. In survivors, 83 (38.3%) had an elevated troponin T level, while 74 (76.3%) had an elevated troponin T level in non-survivors.

Patients who were taking [angiotensin-converting enzyme inhibitors \(ACEIs\)](#) or [angiotensin II type 1 receptor blockers \(ARBs\)](#) at home had lower odds ratio for mortality. While chloroquine was not prescribed for COVID-19 treatment in our institution, 28 patients who arrived in our ED were already using that. Of those, we continued chloroquine in six

Table 2. Laboratory test results of patients with COVID-19 pneumonia.

Variable	All patients	Survivors	Non-survivors	P	Non-ICU patients	ICU patients	p	Non-intubated patients	Intubated patients	p
Hb (n = 506) (g/dL)	12.4±2.2	12.7±1.9	11.9±2.6	0.0002	12.3±2.3	12.5±2.1	0.4973	12.5±2.2	12.4±2.2	0.5325
Neutrophils (n = 506) (cells/m ³ × 10 ⁹)	6850±4200	6200±3400	8400±5200	<0.0001	5200±2900	7900±4500	<0.0001	5600±3000	8300±4700	<0.0001
Lymphocytes (n = 430) (cells/m ³ × 10 ⁹)	1001±540	1077±553	825±464	<0.0001	1130±532	921±530	0.0001	1093±514	900±551	0.0002
Lymphopenia (<1500)	356 (82.8%)	242 (80.1%)	114 (89.1%)	0.025	125 (75.3%)	231 (87.5%)	0.001	176 (77.9%)	180 (88.2%)	0.004
Platelets (n = 468) (cells/m ³ × 10 ⁹)	219,000 ±87,000	223,000 ±86,000	208,000 ±90,000	0.0947	221,000 ±86,000	217,000 ±88,000	0.6331	219,000±84,000	218,000 ±91,000	0.9538
Creatinine (n = 470) (mg/dL)	1.5±1.7	1.2±1.3	2.3±2.3	<0.0001	1.2±1.5	1.7±1.8	0.0024	1.2±1.3	1.9±2.0	<0.0001
Creatinine (>1.2 mg/dL)	160 (34%)	81 (34.7%)	79 (55.2%)	<0.0001	40 (21.7%)	120 (42.0%)	<0.0001	56 (22.9%)	104 (47.1%)	<0.0001
D-dimer (n = 383) (U/L)	1278 (676–2569)*	1136 (630–2057)*	1851 (850–4676)*	<0.0001	963 (580–1569)*	1467 (750–3948)*	<0.0001	977 (565–1554)*	1694 (835–4284)*	<0.0001
Elevated D-dimer (>500 U/L)	332 (86.7%)	232 (83.5%)	100 (95.2%)	0.002	122 (80.8%)	210 (90.5%)	0.006	162 (80.2%)	170 (89.9%)	0.0001
C-reactive protein (n = 436) (mg/dL)	171±111	154±102	210±120	<0.0001	115±84	207±111	<0.0001	124±83	222±115	<0.0001
Elevated C-reactive protein (>100 mg/dL)	299 (68.6%)	194 (63.4%)	105 (80.8%)	<0.0001	80 (46.5%)	219 (83.0%)	<0.0001	123 (53.5%)	176 (85.4%)	<0.0001
AST (n = 418) (U/L)	42 (30–61)*	39 (28–58)*	50 (34–74)*	0.0005	36 (27–55)	44 (33–67)*	0.0004	38 (27–55)*	50 (33–72)*	0.0001
AST (>40 U/L)	219 (52.4%)	138 (47.6%)	81 (63.3%)	0.003	73 (44.8%)	146 (57.3%)	0.013	96 (44.4%)	123 (60.9%)	0.001
LDH (n = 373) (U/L)	467±417	417±346	586±399	<0.0001	375±271	529±317	<0.0001	387±251	562±341	<0.0001
LDH (>250 U/L)	337 (90.3%)	232 (88.2%)	105 (95.5%)	0.031	126 (84.0%)	211 (94.6%)	0.001	174 (86.6%)	163 (94.8%)	0.008
CPK (U/L)	854±3669	680±3908	1260±3024	0.2623	380±1865	1118±4347	0.1354	315±1584	1392±4893	0.0227
CPK (>200 U/L)	82 (34.2%)	46 (27.4%)	36 (50.0%)	0.001	20 (23.3%)	62 (40.3%)	0.008	25 (20.8%)	57 (47.5%)	<0.0001
Troponin T (n = 314) (ng/L)	15 (8–45)*	11 (7–20)*	38 (15–96)*	0.0001	11 (7–23)*	17 (9–56)*	0.0009	11 (7–22)*	21 (10–83)*	0.0001
Elevated troponin	157 (50.0%)	83 (38.3%)	74 (76.3%)	<0.0001	47 (40.2%)	110 (55.8%)	0.007	61 (38.6%)	96 (61.5%)	<0.0001

Number in parenthesis indicates number of patients who had that test ordered in the emergency department.

* Median and interquartile range. COVID-19, coronavirus disease; ICU, intensive care unit; Hb, haemoglobin; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; CPK, creatine phosphokinase.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244532.t002>

patients who were taking it or hydroxychloroquine at home, while we suspended the medication for the others. Although we observed that chloroquine or hydroxychloroquine was associated with increased mortality, but because the number of patients was only 28, we could not draw any meaningful conclusion.

Table 3 shows that of the 300 patients admitted to the ICU, 135 (45.0%) died, 146 (48.7%) were discharged, and 19 (6.3%) remained in the hospital. Meanwhile, of the 227 patients who needed invasive ventilation, 127 (55.9%) died, 82 (36.1%) were discharged home, and 18 (7.9%) remained in the hospital.

The mortality rate in patients who needed vasopressors and dialysis support was 63.7% (114 deaths out of 179 patients on vasopressors) and 72.1% (49 deaths out of 68 patients on haemodialysis), respectively. Fifty-two (29.1%) of the patients who needed vasopressors were discharged home, while only 12 of those who needed dialysis were discharged home (17.6%).

A multivariate analysis revealed that age, number of comorbidities, increased extension of ground glass on CT, increased troponin T were associated with all-cause mortality whereas use of angiotensin converting enzyme inhibitor, use of angiotensin II receptor blocker, higher

Fig 2. Timeline of coronavirus disease (COVID-19) cases after onset of illness. *: ICU intensive care unit.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244532.g002>

number of lymphocytes, and dysgeusia were associated with decreased all-cause mortality (Table 4).

We applied our final model back on our population to gauge the multivariate model. We found a sensitivity of 81%, specificity of 71% for all-cause mortality. The negative predictive value was 87% while the positive predictive value was 62% and the AUC was 0.82 (0.78–0.86).

Discussion

This prospective study evaluated a cohort of patients who presented to the ED with severe COVID-19. Among the patients, 59.2% were admitted to the ICU and 41.5% needed

Table 3. Mechanical ventilation, ICU admission and all-cause mortality of patients with COVID-19 pneumonia.

Outcomes	All patients	Survivors	Non-survivors	ICU patients	Non-ICU patients	Intubated patients	Non intubated	Vasopressors	Dialytic patients
N	506	353	153	300	206	227	279	179	68
Orotracheal intubation	227 (44.9%)	100 (28.3%)	127 (83.0%)	226 (75.3%)	—	—	—	170 (94.5%)	65 (98.5%)
ICU	300 (59.3%)	165 (46.7%)	135 (88.2%)	—	—	226 (99.6%)	74 (26.5%)	179 (100%)	68 (100%)
Vasopressor	179 (35.4%)	65 (18.4%)	114 (74.5%)	179 (59.7%)	—	170 (74.9%)	9 (3.2%)	—	66 (97.1%)
Haemodialysis	68 (13.4%)	19 (5.4%)	49 (32.0%)	68 (22.7%)	—	67 (29.5%)	1 (0.4%)	66 (36.9%)	—
All-cause mortality	153 (30.2%)	—	—	135 (45.0%)	18 (8.7%)	127 (55.6%)	26 (9.3%)	114 (63.7%)	49 (72.1%)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244532.t003>

Table 4. Multivariate predictors of the risk of death.

Multivariate predictor	Beta coefficient
Intercept	-3.406
Age	.036
Dysgeusia	-0.801
Comorbidities	0.253
Use of ACEIs	-1.332
Use of ARBs	-1.104
Lymphocytes	-0.802
Troponin T	3.062
Extension of ground glass on CT	0.381

CI, confidence interval; CT, computed tomography; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II type 1 receptor blockers

* lambda of 0.0007498653 and deviance of 0.9156566

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244532.t004>

mechanical ventilator support, far greater than the corresponding percentages in other series. Unlike other published cohorts, the vast majority (96%) of patients in this study have already had a defined outcome [16–19].

In the largest ICU series of cases from Lombardy in Italy, 58.2% of patients remained in the ICU. When only patients with defined outcomes were evaluated, the mortality in the ICU was 62.2% [20]. Data from the Brazilian Society of Intensive Care shows that ICU mortality in public hospitals is 51.7% and 29.1% in private hospitals [21]. In our study we found 45.0% ICU mortality, which is better than other series, but not as good as that recorded for private hospitals in this country. Moreover, the mortality of intubated patients in our study was high, at 55.9%, while only 36.1% of these patients were discharged. This mortality rate is still lower than that of some of the largest series of cases, such as the New York City series, which had a mortality rate of 88.8% for intubated patients [18]. Other series showed mortality rates of intubated patients as high as 97% [22–24]. Another study however, found a considerably lower mortality rate of approximately 35% in intubated patients [25].

In our univariate analysis, we found that levels of cardiac troponin T, D-dimer, and changes to other laboratory markers were associated with mortality, mechanical ventilation, and ICU admission. There were 55 patients with D-dimer levels over 5000 U/L, ranging from 5260 to 107,138 U/L. Zhou and colleagues found that D-dimer levels were higher than 1000 µg/dL in 82% of non-survivors, compared with 24% of survivors, in a case series of COVID-19 pneumonia [26]. Troponin increase likely reflects increased acute coronary syndrome secondary to infectious state but also myocardial injury secondary to COVID-19-related prothrombotic and proinflammatory states [27].

The LASSO multivariate analysis found age, number of comorbidities, extension of ground glass opacities on chest CT and troponin with a direct relationship with all-cause mortality, whereas dysgeusia, use of angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin-II receptor blocker and number of lymphocytes with an inverse relationship with all-cause mortality. In different studies older age, hypertension, diabetes mellitus, dyspnea, number of comorbidities, and laboratory parameters were associated to increased risk of mortality in patients with COVID-19 [28, 29]. The symptoms at presentation in our study were not significantly different compared with those of other large studies [16, 30], even considering that our patients had, on average, more severe disease. This finding is unsurprising because most of the symptoms were not significantly different among survivors and non-survivors except for myalgia,

headache, anosmia, and dysgeusia associated with lower mortality in an univariate analysis, while dysgeusia remained significant in the multivariate analysis. To our knowledge, this is the first study that found such association. In a cohort of 345 patients, of whom a high proportion had olfactory and gustatory function impairment, there were no significant differences in the severity of disease and outcomes in patients with such impairment [31].

COVID-19 may have a progressive evolution. Huang and colleagues reported that patients with COVID-19 were admitted to the ICU after 11 days of symptoms [1, 26] and intubated after 12 days of symptoms. In our cohort, this timeline was a little shorter—our patients were admitted to the ICU and were intubated in a median of 8.7 days and 8.9 days, respectively, after the onset of symptoms.

Interestingly, patients who were taking ACEIs or ARBs at home had a reduced mortality. ACEIs or ARBs do not increase the risk of COVID-19 [32]. Some studies have suggested a potential beneficial effect of RAS inhibitors in SARS-CoV-2 patients, and this has been put forward in some reviews [33–38]. SARS-CoV-2 enters type 2 pneumocytes in humans through angiotensin-converting enzyme 2 receptors [39]. Several studies, including our own, showed hypertension as the most common comorbidity associated with COVID-19 [16, 18, 30]. In this study, typical patients with severe COVID-19 had their antihypertensives suspended on admission and reintroduced upon stabilisation of blood arterial pressure, usually on discharge to the ward. New studies are necessary to test the association of ACEIs and ARBs with COVID-19 outcomes. The PRAETORIAN-COVID trial that is a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial of valsartan to prevent acute respiratory distress syndrome in hospitalised patients with SARS-CoV-2 infection, may help to solve this question [40]. The BRACE CORONA trial evaluated temporary interruption of ACEi/ARB at COVID-19 diagnosis. They evaluated a low risk cohort—they reported general all-cause mortality was 2.74%. They found no difference in number of days alive and out of hospital through 30 days or all-cause mortality. A hypothesis that could be made is that the ACEi/ARB benefit we observed is because of the severity of our cohort [41]. The benefit we observed could be a statistical fluke and would need to be confirmed in other cohorts for validation.

Our study has some limitations. It was a single-centre study, and patients from other EDs were referred to our ED. Furthermore, our patients had COVID-19 that was more severe than what would be ordinarily expected in the ED [16–19].

In conclusion, this is a case series of older patients with multiple comorbidities presenting with moderate and severe COVID-19 pneumonia in São Paulo city, Brazil. The majority were admitted to the ICU and many were intubated, treated with vasopressors, and haemodialysis. All-cause mortality was 30% for the entire series, 45% for patients admitted to the ICU and 56% for the intubated patients. Finally, we tested the model in the same database from which the model was derived.

Preparation to adequately treat patients with severe COVID-19 involves providing not only large numbers of ICU beds but also warrants a high capacity to provide mechanical ventilation, vasopressors, and haemodialysis.

Supporting information

S1 Data.
(XLS)

Acknowledgments

The Emergencia USP Covid Group is composed by

Felipe Liger Moreira, MD**1, Edwin Albert D'Souza*1, Arthur Petrillo Bellintani*1, Rodrigo Cezar Miléo*1, Rodrigo Werner Toccoli*1, Fernanda Máximo Fonseca e Silva*1, João Martelletto Baptista*1, Marcelo de Oliveira Silva*1, Giovanna Babikian Costa*1, Rafael Berenguer Luna*1, Henrique Tibuchesi dos Santos*1, Mariana Mendes Gonçalves Cimatti De Calasans*1, Marcelo Petrof Sanches*1, Diego Juniti Takamune*1, Luiza Boscolo*1, Pedro Antonio Araújo Simões*1, Manuela Cristina Aduara Pandolfi*1, Beatriz Larios Fantinatti*1, Gabriel Travessini*1, Matheus Finardi Lima de Faria*1, Ligia Trombetta Lima*1, Bianca Ruiz Nicolao*1, Gabriel de Paula Maroni Escudeiro*1, João Pedro Afonso Nascimento*1, Everton Luis Santos Moreira*1, Erika Thiemy Brito Miyaguchi*1, Bruna Tolentino Caldeira*1, Laura de Góes Campos*1, Vitor Macedo Brito Medeiros*1, Tales Cabral Monsalvarga*1, Isabela Harumi Omori*1, Diogo Visconti Guidotte*1, Alexandre Lemos Bortolotto*1, Rodrigo de Souza Abreu*1, Nilo Arthur Bezerra Martins*1, Carlos Eduardo Umehara Juck*1, Natalia Paula Cardos*1, Osvaldo Santistevan Claire*1, João Vitor Ziroldo Lopes*1, Felipe Mouzo Bortoleto**1, MD1, Gabriel Martinez**1, MD1, Lucas Gonçalves Dias Barreto**1, MD1, Debora Lopes Emerenciano**1, MD1, Daniel Rodrigues Ribeiro**1, MD1, Danilo Dias de Francesco**1, MD1, Eduardo Mariani Pires de Campos**1, MD1, Stefany Franhan Barbosa de Souza**1, MD1, Geovane Wiebelling da Silva**1, MD1, Andrew Araujo Tavares**1, MD1, Clara Carvalho de Alves Pereira**1, MD1, Ademar Lima Simões**1, MD1, Gustavo Biz Martins**1, MD1, Maria Lorraine Silva de Rosa**1, MD1, Thiago Areas Lisboa Netto**1, MD1, Julio Cesar Leite Fortes**1, MD1, Rafael Faria Pisciolaro**1, MD1, Mauricio Ursoline do Nascimento**1, MD1, Rodolfo Affonso Xavier**1, MD1, Yago Henrique Padovan Chio**1, MD1, Patricia Albuquerque de Moura***1, BS1, Emily Cristine Oliveira Silva***1, BS1, Ester Minã Gomes da Silva***1, BS1, Yasmine Souza Filippo Fernandes***1, BS1, Renata Kan Nishiaka***1, BS1,

* Medical Student

** Emergency medicine resident

*** Respiratory physiotherapy specialist

1Emergency Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Author Contributions

Conceptualization: Rodrigo A. Brandão Neto, Julio F. Marchini, Lucas O. Marino.

Data curation: Rodrigo A. Brandão Neto, Lucas O. Marino, Julio C. G. Alencar, Sabrina Ribeiro, Caue G. Bueno, Victor P. da Cunha, Heraldo Possolo de Souza.

Formal analysis: Rodrigo A. Brandão Neto, Julio F. Marchini, Luz Marina Gomez Gomez, Heraldo Possolo de Souza.

Investigation: Lucas O. Marino, Felipe Lazar Neto, Sabrina Ribeiro, Fernando V. Salvetti, Hassan Rahhal, Caue G. Bueno, Carine C. Faria, Victor P. da Cunha, Eduardo Padrão.

Methodology: Julio F. Marchini, Lucas O. Marino, Felipe Lazar Neto, Heraldo Possolo de Souza.

Project administration: Rodrigo A. Brandão Neto, Julio F. Marchini, Julio C. G. Alencar, Caue G. Bueno, Irineu T. Velasco, Heraldo Possolo de Souza.

Resources: Julio C. G. Alencar, Caue G. Bueno.

Software: Julio F. Marchini, Felipe Lazar Neto.

Supervision: Rodrigo A. Brandão Neto, Julio F. Marchini, Irineu T. Velasco, Heraldo Possolo de Souza.

Validation: Caue G. Bueno.

Writing – original draft: Rodrigo A. Brandão Neto, Heraldo Possolo de Souza.

Writing – review & editing: Rodrigo A. Brandão Neto, Julio F. Marchini, Lucas O. Marino, Sabrina Ribeiro, Fernando V. Salvetti, Hassan Rahhal, Luz Marina Gomez Gomez, Irineu T. Velasco, Heraldo Possolo de Souza.

References

- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*. 2020; 382(8):727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017> PMID: 31978945
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report—15. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200204-sitrep-15-nCoV.pdf?sfvrsn=88fe6ad6_4
- Worldometers. Coronavirus infections update 2020 [cited 2020 May 31, 2020]. Available from: <http://www.worldometers.info/coronavirus/>
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446?search-result=true&query=10665%2F331446&scopec=8&sort=by-score&order=desc>
- Lu X, Wang L, Sakthivel SK, Whitaker B, Murray J, Kamili S, et al. US CDC Real-Time Reverse Transcription PCR Panel for Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(8):1664–65. <https://doi.org/10.3201/e2608.201246> PMID: 32396606
- Roderick JA, Rubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2002.
- van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. 2011. 45(3):67.
- Du J, Boss J, Han P, Beesley LJ, Goutman SA, Batterman S, et al. Variable selection with multiply-imputed datasets: choosing between stacked and grouped methods. *arXiv:2003.07398* [Preprint]. 2020 [cited 2020 November 24]. Available from: <https://arxiv.org/abs/2003.07398>
- Zahid FM, Faissal S, Heumann C. Variable selection techniques after multiple imputation in high-dimensional data. *Statistical Methods & Applications*. 2020; 29:553–80.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009; 42(2):377–81. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010> PMID: 18929686
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120(4):c179–84. <https://doi.org/10.1159/000339789> PMID: 22890468
- Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277(12):3519–23. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06102-8> PMID: 32503326
- Lapostolle F, Schneider E, Vianu I, Dollot G, Roche B, Berdah J, et al. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: the COVID-call study. *Internal and emergency medicine*. 2020; 15(5):813–7. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02379-z> PMID: 32474850
- Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 163(1):3–11. <https://doi.org/10.1177/014599820926473> PMID: 32369429
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020; 382(18):1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> PMID: 32109013
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Belongue 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2) PMID: 32442528

18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020; 323(20):2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
19. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *Brmj*. 2020; 369:m1996. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996> PMID: 32471884
20. Gresselli G, Zangillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020; 323(16):1574–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> PMID: 32250385
21. Epimed Monitor, Brazilian Society of Intensive Care. ICU admissions with a defined hospital outcome 2020 [August 21, 2020]. Available from: <http://www.ufrbrasil.org.br/sari-covid-19/benchmarking-covid-19/>.
22. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE> PMID: 32267160
23. 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. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> PMID: 32167524
24. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region—Case Series. *The New England journal of medicine*. 2020; 382(21):2012–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500> PMID: 32227758
25. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020; 48(9):e799–e804. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457> PMID: 32452888
26. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PMID: 32171076
27. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for the Diagnosis and Risk Stratification of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(10):1244–58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.066> PMID: 32652195
28. Mehraen E, Karimi A, Barzegary A, Vahedi F, Alsaifi AM, Dadras O, et al. Predictors of mortality in patients with COVID-19: a systematic review. *European journal of integrative medicine*. 2020; 40:101226. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101226> PMID: 33101547
29. Mesas AE, Cavaero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Samiá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0241742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241742> PMID: 33141836
30. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) PMID: 32007143
31. Vaira LA, Hopkins C, Salzano G, Petrocelli M, Melis A, Cucutullo M, et al. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter study. *Head Neck*. 2020; 42(7):1560–9. <https://doi.org/10.1002/hed.26269> PMID: 32437022
32. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iltis E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020; 382(25):2441–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975> PMID: 32356628
33. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *Jama*. 2020; 323(18):1769–1770. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812> PMID: 32208485
34. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020; 382(17):1653–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005760> PMID: 32227760
35. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twetenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020; 41(19):1801–3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235> PMID: 32196087
36. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020; 81(5):537–40. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656> PMID: 32129518

37. Battistoni A, Volpe M. Might renin-angiotensin system blockers play a role in the COVID-19 pandemic? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020; 6(4):248–51. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz030> PMID: 32286607
38. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020; 75(6):1382–5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082> PMID: 32208987
39. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271–80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> PMID: 32142651
40. Gommans DHF, Nas J, Pinto-Sietsma SJ, Koop Y, Konst RE, Mensink F, et al. Rationale and design of the PRAETORIAN-COVID trial: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial with valsartan for PREvention of Acute rEsPIrATOry distress syndrome in hosPiAlized patieNts with SARS-COV-2 Infection Disease. *Am Heart J*. 2020; 226:60–8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.05.010> PMID: 32512291
41. Lopes RD. Continuing Versus Suspending Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers—BRACE CORONA. European Society of Cardiology Virtual Congress; 2020 September 1, 2020.

ANEXO II

ARTICLE IN PRESS

Clinical Microbiology and Infection xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Original article

Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study

Felippe Lazar Neto^{1,*}, Lucas Oliveira Marino^{1,†}, Antoni Torres², Catia Cilloniz^{2,3}, Julio Flavio Meirelles Marchini¹, Julio Cesar Garcia de Alencar¹, Andrea Palomeque^{2,3}, Nria Albacar^{2,3}, Rodrigo Antnio Brando Neto¹, Heraldo Possolo Souza¹, Otavio T. Ranzani^{4,5}, COVID Registry Team¹

¹ Emergency Medicine Department, Faculdade de Medicina da Universidade de So Paulo (FMUSP), So Paulo, Brazil

² Department of Pneumology, Hospital Clinic of Barcelona, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute - IDIBAPS, University of Barcelona, Biomedical Research Networking Centers in Respiratory Diseases (CIBERES, CIBERESUCOVID), Barcelona, Spain

³ Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, Spain

⁴ Barcelona Institute for Global Health, ISGlobal, Barcelona, Spain

⁵ Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), Hospital Das Clnicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de So Paulo, So Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 January 2021

Received in revised form

16 March 2021

Accepted 20 March 2021

Available online xxx

Editor: A. Kli

Keywords:

Coronavirus

Coronavirus disease 2019

Mortality

Pneumonia

Prediction

Prognosis

Severity

Validation

ABSTRACT

Objective: To externally validate community-acquired pneumonia (CAP) tools on patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia from two distinct countries, and compare their performance with recently developed COVID-19 mortality risk stratification tools.

Methods: We evaluated 11 risk stratification scores in a binational retrospective cohort of patients hospitalized with COVID-19 pneumonia in So Paulo and Barcelona: Pneumonia Severity Index (PSI), CURB, CURB-65, qSOFA, Infectious Disease Society of America and American Thoracic Society Minor Criteria, REA-ICU, SCAP, SMART-COP, CALL, COVID GRAM and 4C. The primary and secondary outcomes were 30-day in-hospital mortality and 7-day intensive care unit (ICU) admission, respectively. We compared their predictive performance using the area under the receiver operating characteristics curve (AUC), sensitivity, specificity, likelihood ratios, calibration plots and decision curve analysis.

Results: Of 1363 patients, the mean (SD) age was 61 (16) years. The 30-day in-hospital mortality rate was 24.6% (228/925) in So Paulo and 21.0% (92/438) in Barcelona. For in-hospital mortality, we found higher AUCs for PSI (0.79, 95% CI 0.77–0.82), 4C (0.78, 95% CI 0.75–0.81), COVID GRAM (0.77, 95% CI 0.75–0.80) and CURB-65 (0.74, 95% CI 0.72–0.77). Results were similar for both countries. For the 1%–20% threshold range in decision curve analysis, PSI would avoid a higher number of unnecessary interventions, followed by the 4C score. All scores had poor performance (AUC <0.65) for 7-day ICU admission.

Conclusions: Recent clinical COVID-19 assessment scores had comparable performance to standard pneumonia prognostic tools. Because it is expected that new scores outperform older ones during development, external validation studies are needed before recommending their use. **Felippe Lazar Neto, Clin Microbiol Infect 2021;xx:1**

 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author: F. Lazar Neto, Emergency Medicine Department, Faculdade de Medicina da Universidade de So Paulo (FMUSP), Avenida Dr Enas Carvalho de Aguiar, 255, So Paulo, Brazil.

E-mail address: felippe.neto@alumni.usp.br (F. Lazar Neto).

[†] Felippe Lazar Neto and Lucas Oliveira Marino contributed equally.

[‡] The members of COVID Registry Team are listed at Acknowledgements section

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.002>

1198-743X/ 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article as: Lazar Neto F et al., Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.002>

Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has infected more than 110 million people and killed nearly 2.5 million worldwide [1]. Although most patients have mild limited symptoms, 15% complain of dyspnoea and 5% present with hypoxaemic respiratory failure, shock or multiorgan dysfunction [2]. Identifying patients who will need advanced support or who are at high risk of poor outcomes challenges physicians. To help decision-making, researchers developed several risk assessment tools specifically for coronavirus disease 2019 (COVID-19); however, most scores had important limitations during development: poor report, over-optimism and high risk of bias [3,4]. In addition, external validation is needed before implementation in routine clinical practice.

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common infection and a leading cause of mortality [5,6]. Over the past decades, risk stratification tools have improved CAP clinical management [7]. Unlike COVID-19 prediction rules, CAP scores were extensively validated [8] with some already evaluated on COVID-19 with promising results [9–11]. We evaluated CAP and COVID-19 risk assessment scores on a binational cohort of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia in São Paulo and Barcelona during the initial pandemic surge. We hypothesized that CAP prediction rules would have similar performance to the recently developed COVID-19 scores.

Methods

Study design and population

We retrospectively analysed patients with COVID-19 pneumonia admitted to the emergency department of two university hospitals: Hospital das Clínicas (from 14 March to 14 June 2020) and Hospital Clínic (from 28 February to 5 May 2020). Both hospitals were designated to be the tertiary reference for COVID-19 suspected cases in their respective cities: São Paulo (Brazil) and Barcelona (Spain). Both ethics committees approved the studies protocols (CAAE 30417520.0.0000.0068 and Register HCB/2020/0273).

We defined COVID-19 pneumonia as a new infection-compatible infiltrate on lung CT or chest X-ray associated with acute inferior respiratory tract infection symptoms. All patients were admitted and treated according to the institutional protocol. A real-time quantitative RT-PCR (RT-qPCR) test of samples from the upper (nasopharyngeal or oropharyngeal) or lower (endotracheal) respiratory tract was collected to confirm SARS-CoV-2 infection. A standardized form was used for data collection, which included questions on demographics, past medical history, clinical examination and vital signs. The clinical information was retrieved from the first medical assessment in the emergency department and laboratory tests were taken from the first available result up to 48 h after admission. Collected variables had similar definitions for both cohorts and harmonization between cohorts was elementary. The Barcelona cohort included only positive RT-qPCR results, whereas the São Paulo cohort included RT-qPCR-positive cases and patients with a clinical–epidemiological diagnosis (see Supplementary material, Appendix S1) as RT-qPCR was not widely available. Sensitivity analysis on only RT-qPCR-positive patients was performed and is presented in the Supplementary material.

Scores selections and definitions

We applied the following risk assessment scores according to admission variables: Pneumonia Severity Index (PSI) [12], CURB [13], CURB-65 [13], IDSA/ATS Minor Criteria [14], quick Sepsis Related Organ Failure Assessment (qSOFA) [15,16], Severe

Community Acquired Pneumonia (SCAP) [17], SMART-COP [18], The Risk of Early Admission to ICU index (REA-ICU) [19], COVID-GRAM [20], CALL [21] and 4C [22]. We used their original descriptions (see Supplementary material, Appendix S2). The cut-off values for each score were chosen based on the development report if available or the standard use. A 10% risk threshold was selected for COVID-GRAM based on similar risk prediction tools [18,19].

We considered the need for supplemental oxygen therapy or peripheral oxygen saturation <92% equivalent to documented laboratory hypoxaemia ($PO_2 < 60$ mmHg) when deriving scores that included hypoxaemia. Variables that were not in the database and consequently could not be imputed were assigned zero for risk calculation and are specified in the Supplementary material (Appendix S2).

Outcomes

Our primary outcome was in-hospital mortality at 30 days. Patients still hospitalized at 30 days were considered alive. The secondary outcome was admission to intensive care unit (ICU) until the 7th day (excluding those individuals who were on mechanical ventilation or vasoactive drugs before hospital admission).

Statistical analysis

Mean, standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR) were used for descriptive statistics according to variable distribution.

We defined *a priori* the statistical analysis plan. We expected a great proportion of missing values due to the large number of risk scores tested and the wide range of different variables considered by each score. We performed a single imputation procedure with chained equations, assuming a missing-at-random pattern, in which missing values are conditional on measured variables. We used predictive mean matching because of its flexibility for imputation of different types of variables [23]. Outcome and country were included as predictors during the imputation process. The Table S1 (see Supplementary material) provides the missing percentage descriptive statistics.

Model predictive performance was assessed with the area under the receiver operating characteristics curve (AUC) and the Brier score. The Brier score is an overall model fit metric, combining both discrimination and calibration aspects. The Brier score is better when the values are closer to 0 ('perfect model'). Calibration was evaluated using calibration plots sub-divided in quintiles of predicted probabilities. Clinical utility was analysed using sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio. Confidence intervals (95%) were calculated after 1000 bootstrap re-samples.

To incorporate the clinical decision reasoning in model evaluation, we used the decision curve analysis framework [24] where predictive models can be compared with common strategies of treating all or none of the patients. To accomplish this, we calculated the net-benefit for each strategy by subtracting the proportion of false positives from the true positives, weighted by the relative harm of a false-positive and a false-negative result. In short, we take into account how much the physician is willing to treat more false-positive patients to avoid not treating true-negative patients [24,25]. The net-benefit of treated patients is the result of subtracting the net-benefit of the evaluated model from the net-benefit of the treating all strategy. This number is then used for computing the number of avoidable interventions per 100 patients. For this study, intervention would be optimization of hospital resources (intensity of care), which is the ultimate decision goal when

applying mortality risk stratification tools at the emergency department. We restricted probability thresholds between 0.01 and 0.2 (99:1 and 4:1 false-positive/false-negative weights, respectively) as is commonly done for infectious diseases, including pneumonia. The decision curve analysis and calibration were restricted to in-hospital mortality.

We followed the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) framework [26]. All statistical analyses were performed in R version 3.6.2.

Results

Patient characteristics

Table 1 shows baseline admission data. Of 1363 patients, 77.2% (1053/1363) had positive RT-qPCR (São Paulo 66.4%, 615/925 and

Barcelona 100%, 438/438). The mean age was 61 years and most were male (59.2%, 807/1363). The Barcelona cohort had older patients compared with São Paulo. The most common co-morbidity was hypertension (51.8%, 706/1363), followed by diabetes (31.1%, 424/1363), cancer (10.1%, 138/1363) and congestive heart failure (7.7%, 105/1363). We observed comparable proportions between cohorts for hypertension, congestive heart failure, cancer, asthma and chronic obstructive pulmonary disease, but not for diabetes, hepatic dysfunctions and autoimmune diseases. Overall, patients had decreased circulating lymphocytes and elevated D-dimer, C-reactive protein and lactic dehydrogenase. The 30-day in-hospital mortality was 23.5% (320/1363) (São Paulo 24.6%, 228/925 and Barcelona 21.0%, 92/438), overall ICU admission 47.4% (646/1363) (São Paulo 52.6%, 487/925 and Barcelona 36.3%, 159/438) and 7-day ICU admission 38% (410/1137) (São Paulo 37.8%, 272/719 and Barcelona 33.0%, 138/418).

Table 1
Characteristics of patients at admission and outcomes for the imputed dataset by country

	All (N = 1363)	Brazil (n = 925)	Spain (n = 438)
Age (years), mean (SD)	61.05 (16.39)	59.25 (15.5)	64.83 (17.54)
Sex			
Male	807 (59.21%)	522 (56.43%)	285 (65.07%)
Life habits			
Active smokers	95 (6.97%)	56 (6.05%)	39 (8.9%)
Ex-smokers	429 (31.47%)	345 (37.3%)	84 (19.18%)
Obesity	180 (13.21%)	155 (16.76%)	25 (5.71%)
Co-morbidities			
Hypertension	706 (51.8%)	487 (52.65%)	219 (50%)
Diabetes	424 (31.1%)	334 (36.11%)	90 (20.55%)
Asthma	42 (3.08%)	28 (3.03%)	14 (3.2%)
Chronic obstructive pulmonary disease	51 (3.74%)	35 (3.78%)	16 (3.65%)
Congestive heart failure	105 (7.7%)	78 (8.43%)	27 (6.16%)
Stroke	53 (3.88%)	35 (3.78%)	18 (4.11%)
Chronic kidney disease	30 (2.2%)	25 (2.7%)	5 (1.14%)
Cirrhosis	40 (2.93%)	9 (0.97%)	31 (7.08%)
Cancer	138 (10.12%)	91 (9.84%)	47 (10.73%)
HIV	14 (1.03%)	13 (1.41%)	1 (0.23%)
Autoimmune disorders	35 (2.57%)	10 (1.08%)	25 (5.71%)
Other cardiovascular diseases	186 (13.65%)	95 (10.27%)	91 (20.78%)
Other respiratory diseases	68 (4.99%)	26 (2.81%)	42 (9.59%)
Days of symptoms, median (IQR)	7 (5–10)	7 (5–10)	6 (4–8)
Vital signs ^a			
Systolic pressure (mmHg), mean (SD)	125.77 (23.05)	125.31 (23.29)	126.73 (22.59)
Diastolic pressure (mmHg), mean (SD)	74.81 (14.12)	75.48 (15)	73.5 (11.97)
Respiratory rate, mean (SD)	24.5 (6.93)	25.5 (7.05)	22.39 (6.16)
Heart rate, mean (SD)	90.32 (17.21)	90.16 (16.77)	90.67 (18.12)
Temperature (°C), mean (SD)	36.83 (1.2)	36.68 (1.22)	37.25 (1.03)
Oxygen saturation (%), mean (SD)	93.57 (4.51)	92.99 (4.61)	94.8 (4.04)
Laboratory results ^b			
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	0.94 (0.73–1.4)	0.94 (0.71–1.42)	0.95 (0.78–1.35)
Urea (mg/dL), median (IQR)	36 (24–61)	38 (25–64)	32 (22–55.75)
Haematocrit (g/dL), median (IQR)	38 (33.9–42)	37.1 (32.7–40.6)	40.55 (36.85–44)
Leucocytes ($\times 1000/\text{mm}^3$), median (IQR)	7.15 (5.26–10.31)	7.88 (5.68–10.85)	6.1 (4.42–8.7)
Lymphocytes ($\times 1000/\text{mm}^3$), median (IQR)	0.88 (0.6–1.21)	0.96 (0.66–1.32)	0.7 (0.5–1)
Arterial pH, median (IQR)	7.43 (7.38–7.46)	7.42 (7.37–7.46)	7.45 (7.42–7.47)
Arterial pO_2 (mmHg), median (IQR)	67.1 (58.6–82.9)	67.3 (58.8–83.3)	67.05 (57.45–81.8)
Arterial pCO_2 (mmHg), median (IQR)	36.4 (32.7–41.8)	37.4 (32.9–43.3)	35 (32–39.68)
Albumin (g/dL), median (IQR)	3.3 (2.9–3.6)	3.2 (2.8–3.5)	3.4 (3–3.7)
D-Dimer (ng/dL), median (IQR)	1100 (600–2470)	1278 (676–3314)	900 (500–1900)
C-reactive protein (mg/L), median (IQR)	115.3 (61.6–211.4)	136.8 (71.5–225.9)	84.35 (40.3–167.62)
Lactic dehydrogenase (U/L), median (IQR)	365 (283–485)	378 (293–509)	338 (268.25–437.25)
RT-qPCR confirmed for SARS-CoV-2	1053 (77.25%)	615 (66.48%)	438 (100%)
Outcomes			
In-hospital mortality 30 days	320 (23.48%)	228 (24.65%)	92 (21%)
ICU admission	646 (47.40%)	487 (52.65%)	159 (36.3%)
ICU 7-day admission ^b	410/1137 (36.06%)	272/719 (37.83%)	138/418 (33.01%)

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; RT-qPCR, real-time quantitative RT-PCR; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

^a Measured on admission to Emergency Department.

^b Excluding those already on mechanical ventilation or vasoactive drugs before hospital admission.

Scores distribution

Scores distributions are shown in the Supplementary material (Fig. S1 and Table S2). Few patients crossed the threshold for qSOFA ≥ 2 (19.0%, 259/1363), whereas a large proportion had a 4C ≥ 4 (93.1%, 1269/1363), CALL ≥ 6 (92.7%, 1264/1363), CURB ≥ 1 (77.8%, 1061/1363), SCAP ≥ 10 (77.1%, 1051/1363) and SMART-COP ≥ 3 (72.5%, 989/1363). Intermediate proportions were observed for PSI ≥ 4 (59.9%, 817/1363), COVID-GRAM ≥ 0.1 (69.1%, 943/1363), REA-ICU ≥ 7 (62.0%, 845/1363), CURB-65 ≥ 2 (56.0%, 764/1363) and IDSA/ATS minor ≥ 3 (55.3%, 754/1363). The São Paulo cohort had more patients above the cut-offs for all scores. For most prediction assessment tools, a point increase was followed by an increase in the observed mortality rate (Fig. 1).

30-Day in-hospital mortality performance and clinical utility

Overall performance is shown in Table 2. PSI had the best AUC (0.79, 95% CI 0.77–0.82) followed closely by 4C (0.78, 95% CI 0.75–0.81), COVID-GRAM (0.77, 95% CI 0.75–0.80) and CURB-65 (0.74, 95% CI 0.72–0.77). The 4C score had the lowest Brier score (0.146) followed by COVID GRAM (0.147) and PSI (0.148). PSI, 4C and COVID GRAM had both the best AUCs and Brier scores for our sample. We observed small departures in the predictive performance when analysing only RT-qPCR-confirmed cases ($n = 1053$, see Supplementary material, Tables S3 and S4). Analysis by country (see Supplementary material, Tables S5 and S6) shows PSI with the highest AUC in both; however, most scores had better performance in Barcelona compared with São Paulo. Overall, calibration was

Fig. 1. Mortality rates by pneumonia risk assessment tools stratification at admission. Asterisk marks values in the x-axis described as percentages.

Table 2
Performance and clinical utility measurements for 30-day in-hospital mortality and 7-day intensive care unit admission

Score	AUC (95% CI)	Brier score	Threshold (≥)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	LR+ (95% CI)	NPV (95% CI)	LR- (95% CI)
30-day in-hospital mortality									
CLUEB	0.71 (0.68–0.74)	0.162	1	0.96 (0.93–0.98)	0.28 (0.25–0.31)	0.29 (0.26–0.32)	1.32 (1.27–1.39)	0.95 (0.93–0.98)	0.16 (0.08–0.25)
CLUEB5	0.74 (0.72–0.77)	0.154	2	0.94 (0.91–0.96)	0.33 (0.3–0.36)	0.35 (0.32–0.39)	1.78 (1.65–1.93)	0.92 (0.89–0.94)	0.3 (0.22–0.38)
QSOFA	0.63 (0.6–0.66)	0.171	2	0.94 (0.91–0.96)	0.86 (0.83–0.88)	0.42 (0.36–0.48)	2.37 (1.91–2.96)	0.81 (0.78–0.83)	0.77 (0.7–0.83)
PSI	0.79 (0.77–0.82)	0.148	4	0.99 (0.98–1.0)	0.49 (0.46–0.52)	0.35 (0.32–0.38)	1.76 (1.65–1.89)	0.94 (0.92–0.96)	0.21 (0.14–0.28)
SMART COP	0.71 (0.68–0.74)	0.161	3	0.89 (0.85–0.92)	0.32 (0.3–0.35)	0.29 (0.26–0.32)	1.31 (1.24–1.39)	0.9 (0.87–0.93)	0.35 (0.24–0.46)
ISDA/ATS Minor	0.73 (0.7–0.76)	0.157	3	0.82 (0.78–0.86)	0.53 (0.5–0.56)	0.35 (0.31–0.39)	1.76 (1.62–1.9)	0.91 (0.88–0.93)	0.33 (0.25–0.41)
REA-ICU	0.69 (0.65–0.72)	0.166	7	0.8 (0.76–0.84)	0.44 (0.4–0.47)	0.3 (0.27–0.33)	1.42 (1.31–1.53)	0.88 (0.85–0.9)	0.46 (0.36–0.57)
SCAP	0.74 (0.71–0.77)	0.159	10	0.94 (0.92–0.97)	0.28 (0.25–0.31)	0.29 (0.26–0.31)	1.31 (1.26–1.38)	0.94 (0.91–0.97)	0.2 (0.11–0.31)
COVID GRAM	0.77 (0.75–0.8)	0.147	0.1	0.91 (0.88–0.94)	0.37 (0.35–0.41)	0.31 (0.28–0.34)	1.45 (1.37–1.55)	0.93 (0.91–0.95)	0.24 (0.16–0.34)
CALL	0.71 (0.68–0.74)	0.162	6	0.99 (0.98–1)	0.09 (0.08–0.11)	0.25 (0.23–0.27)	1.09 (1.07–1.12)	0.97 (0.95–1)	0.1 (0–0.23)
4C	0.78 (0.75–0.81)	0.146	4	0.99 (0.98–1)	0.09 (0.07–0.11)	0.25 (0.23–0.27)	1.09 (1.05–1.11)	0.97 (0.95–1)	0.11 (0–0.27)
7-day intensive care unit admission									
CLUEB	0.59 (0.55–0.62)	0.226	1	0.8 (0.76–0.84)	0.29 (0.26–0.32)	0.39 (0.36–0.42)	1.13 (1.05–1.2)	0.72 (0.67–0.78)	0.69 (0.54–0.86)
CLUEB5	0.54 (0.51–0.58)	0.229	2	0.55 (0.49–0.6)	0.52 (0.48–0.55)	0.39 (0.34–0.43)	1.13 (1–1.27)	0.67 (0.63–0.71)	0.88 (0.77–1)
QSOFA	0.59 (0.56–0.62)	0.225	2	0.13 (0.1–0.16)	0.9 (0.88–0.92)	0.43 (0.34–0.52)	1.32 (0.92–1.83)	0.65 (0.62–0.68)	0.96 (0.92–1.01)
PSI	0.52 (0.49–0.56)	0.230	4	0.58 (0.53–0.62)	0.47 (0.44–0.51)	0.38 (0.34–0.42)	1.09 (0.98–1.21)	0.66 (0.62–0.7)	0.9 (0.77–1.02)
SMART COP	0.64 (0.61–0.67)	0.218	3	0.8 (0.77–0.84)	0.39 (0.36–0.43)	0.43 (0.39–0.46)	1.33 (1.23–1.44)	0.78 (0.74–0.83)	0.5 (0.39–0.61)
ISDA/ATS Minor	0.6 (0.57–0.64)	0.224	3	0.65 (0.6–0.69)	0.57 (0.54–0.61)	0.44 (0.4–0.48)	1.41 (1.25–1.57)	0.72 (0.68–0.75)	0.7 (0.6–0.8)
REA-ICU	0.6 (0.56–0.63)	0.224	7	0.65 (0.6–0.7)	0.49 (0.45–0.52)	0.42 (0.38–0.46)	1.27 (1.14–1.39)	0.71 (0.67–0.75)	0.72 (0.62–0.84)
SCAP	0.6 (0.57–0.63)	0.225	10	0.81 (0.77–0.85)	0.32 (0.28–0.35)	0.4 (0.37–0.44)	1.19 (1.11–1.27)	0.75 (0.72–0.78)	0.59 (0.46–0.73)
COVID GRAM	0.52 (0.48–0.55)	0.231	0.1	0.66 (0.62–0.71)	0.36 (0.33–0.4)	0.37 (0.34–0.4)	1.04 (0.95–1.14)	0.66 (0.61–0.7)	0.83 (0.78–1.1)
CALL	0.52 (0.49–0.56)	0.230	6	0.95 (0.92–0.97)	0.09 (0.07–0.11)	0.37 (0.34–0.4)	1.04 (1.01–1.08)	0.75 (0.68–0.83)	0.6 (0.36–0.91)
4C	0.55 (0.52–0.59)	0.229	4	0.95 (0.93–0.97)	0.1 (0.08–0.12)	0.37 (0.34–0.4)	1.05 (1.02–1.09)	0.77 (0.68–0.86)	0.52 (0.31–0.78)

Abbreviations: AUC, area under the curve; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; NA, not applicable; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

good (see Supplementary material, Figs S2 and S3). Higher sensitivities were found for 4C, CALL and CURB; and higher specificities for qSOFA and CURB-65.

7-Day ICU admission performance and clinical utility

All scores had poor AUC (Table 2) with SMART COP (0.64, 95% CI 0.61–0.67), REA-ICU (0.60, 95% CI 0.56–0.63) and SCAP (0.60, 95% CI 0.57–0.63) having the highest values. Although there were performance differences between cohorts, SMART-COP had the best AUC in both (see Supplementary material, Tables S7 and S8). 4C and CALL had higher sensitivities, and qSOFA had the highest specificity.

Net benefit

Fig. 2 shows the decision curve analysis for in-hospital mortality. PSI had the best net benefit for most tested thresholds (1%–20%), followed by the 4C score. At a probability threshold of 5% (number-willing-to-treat of 20), PSI is the best strategy as it would avoid 6.2 interventions per 100 screened patients (Table 3). As the probability threshold increases, the best strategies change; at a 10% threshold (number-willing-to-treat 10), PSI, 4C and CURB would avoid 15.8, 14.6 and 11.9 interventions (per 100 patients) respectively; at a 20% threshold, SCAP would avoid 28.3, 4C 28.0 and PSI 27.9 interventions.

Discussion

We observed that the predictive performance of classical CAP severity scores was comparable with that of recently developed COVID-19 scores in 1363 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia in Brazil and Spain. PSI and the recent 4C score had comparable performances in all evaluations. Among the tested scores, results were consistent for both cohorts, which are expected to have significant unmeasured differences regarding treatment and risk factors to poor outcomes because of socio-economic discrepancies in the underlying population (upper-middle-income country versus a high-income country).

PSI had the highest performance compared with other prediction rules regardless of the country origin and our results are comparable with those found in similar pandemic scenarios [9,10]. A possible explanation is that PSI heavily weights on comorbidities and age, which are known to be strong independent mortality risk factors for COVID-19 [27]. The same reasoning applies to the 4C score. On both, a 71-year old man is classified as intermediate risk based solely on age and gender regardless of any other information. The methodological rigour during PSI development, which included a large sample size, helped to build a robust model that was vastly validated in the literature [8,28,29].

The use of risk stratification scores in clinical practice requires analysis of the decision curve. PSI would be the best strategy in our cohort for threshold probabilities ≤5%. However, such a low threshold would only be reasonable in a scenario with little risk of overcrowding; a context that does not apply to many countries during this pandemic. Moreover, because there is currently no specific treatment for COVID-19, higher intensity of care in patients not at high risk of death may increase nosocomial infections and other related complications without necessarily decreasing mortality. For thresholds between 6% and 20%, PSI and 4C had the highest net-benefit throughout the range. Although hospitalization is often unavoidable (e.g. need for oxygen therapy) even with low predicted mortality risk, these instruments can help manage the limited resources of

Fig. 2. Decision curve analysis.

Table 3
Number of avoidable interventions for different probability thresholds and scores

Score	Probability threshold		
	≥5%	≥10%	≥20%
CURB	0.00	11.89	17.17
CURB-65	0.00	9.76	25.61
qSOFA	0.00	0.00	7.85
PSI	6.34	15.85	27.95
SMART-COP	0.00	9.90	17.39
IDSA/ATS Minor	0.00	5.21	24.14
REA-ICU	0.07	4.04	14.53
SCAP	0.00	9.68	28.25
COVID GRAM	0.00	11.08	25.24
CALL	2.86	3.23	17.02
4C	4.04	14.60	28.03

The number of avoidable interventions (per 100 patients) for each score and probability threshold is shown.

hospitals by suggesting referral to higher- or lower-complexity facilities.

Deciding which assessment tool to apply involves not only the decision curve, but previous validations, generalizability, test availability and estimation complexity. The higher number of required variables for PSI calculation can make it time-consuming and unrealistic in under-resourced or overwhelmed scenarios. By contrast, qSOFA, a simpler tool that relies only on three clinical variables and consequently is widely applicable, had poor overall

performance and an unexpected low sensitivity and high specificity for a screening tool—findings in line with similar studies in CAP [16]. Nevertheless, qSOFA had the highest positive predictive value, which placed it as a risk-stratification tool to be further evaluated. Alternatives with reasonable performance, lower number of required tests and easy estimation potentially applicable to low-resource settings are the CURB-65 (mixed clinical variables and urea) and the 4C score (mixed clinical variables, urea and C-reactive protein). CURB-65 has some advantages over 4C as it was extensively validated in different scenarios [8] and is already part of routine risk assessment for CAP in many emergency departments.

Remarkably, none of the evaluated scores performed well for 7-day ICU admission. Scores that were developed aimed at this particular outcome such as SMART-COP, SCAP and REA-ICU presented better overall performance in our cohort. SCAP and SMART-COP had the highest sensitivities among the three (81% and 80%, respectively) and better ability to exclude the outcome when negative (negative predictive value ≥ 75%). However, most patients were over the threshold at admission and therefore still on reasonable risk of ICU admission: 73 and 77 out of 100 admitted patients had SMART-COP ≥ 3 and SCAP ≥ 10, respectively. Although both 4C ≥ 4 and CALL ≥ 6 had high sensitivities and negative predictive value, they included over 92% of admitted patients, making them less useful. One possible explanation for the under-performance of CAP scores is that they rely on image findings

(unilateral, multi-lobar or bilateral) that are known to affect prognosis in CAP [30] but are still unknown in COVID-19. Overall, these results coincide with those found for mortality in that new scores for COVID-19 had similar performance compared with CAP scores.

Our study has limitations. First, our results may not apply to secondary or primary settings as both medical centres were tertiary. Second, because we did not evaluate outpatients, the current external validation cannot support these scores for COVID-19 triage and so future studies are needed to clarify their clinical applicability in this setting. Additionally, our study comprises the initial pandemic surge in both countries, subject to the learning curve of COVID-19 treatment and the high demand for the health system, limiting our conclusions to similar scenarios. Third, we included patients with clinical COVID-19 diagnosis in Brazil because of RT-qPCR shortage during the early pandemic. However, our sensitivity analysis including only RT-qPCR showed comparable predictive performance. Finally, it is a challenge to apply risk stratification tools in tertiary referenced settings as previous treatments may lead to underscoring at admission (e.g. use of anti-pyretic medications and temperature at admission). Despite these limitations, the present study provides a validation of several scores already described for CAP that could help physicians to address patient safety and manage hospital resources. Among its strengths, our study has shown consistent validation results for cohorts from two countries with distinct socio-economic, ethnic and demographic backgrounds.

In summary, the performance of standard CAP risk assessment scores was comparable to three recently developed COVID-19 mortality risk stratification tools. It is expected that new scores will outperform older ones during development because they are often trained and tested in similar data sets. Therefore, more external validation studies are needed to ensure generalizability before recommending their use.

Availability of data and materials

The data sets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Funding

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#2016-14566-4 and #2020/04738-8); OTR is funded by a Sara Borrell grant from the Instituto de Salud Carlos III (CD19/00110). OTR acknowledges support from the Spanish Ministry of Science and Innovation through the Centro de Excelencia Severo Ochoa 2019–2023 Programme and from the Generalitat de Catalunya through the CERCA Programme.

Transparency declaration

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Acknowledgements

COVID Registry Team:
Medical Students: Alexandre Lemos Bortolotto, Alicia Dudy Müller Veiga, Arthur Petrillo Bellintani, Beatriz Larios Fantinatti, Bianca Ruiz Nicolao, Bruna Tolentino Caldeira, Carlos Eduardo Umehara Juck, Cauê Gasparatto Bueno, Diego Juniti Takamune, Diogo Visconti Guidotte, Edwin Albert D'Souza, Emily Cristine Oliveira Silva, Erika Thiemy Brito Miyaguchi, Ester Minã Gomes da Silva, Everton Luis Santos Moreira, Fernanda Máximo Fonseca e Silva, Gabriel de Paula Maroni Escudeiro, Gabriel Travessini, Giovanna Babikian Costa, Henrique Tibuchekski dos Santos, Isabela

Harumi Omori, João Martelleto Baptista, João Pedro Afonso Nascimento, Laura de Góes Campos, Lígia Trombetta Lima, Luíza Boscolo, Manuela Cristina Adsuara Pandolfi, Marcelo de Oliveira Silva, Marcelo Petróf Sanches, Maria Clara Saad Menezes, Mariana Mendes Gonçalves Cimatti De Calasans, Matheus Finardi Lima de Faria, Nilo Arthur Bezerra Martins, Patrícia Albuquerque de Moura, Pedro Antonio Araújo Simões, Rafael Berenguer Luna, Renata Kan Nishiaka, Rodrigo Cezar Miléo, Rodrigo de Souza Abreu, Rodrigo Werner Toccoli, Tales Cabral Monsalvarga, Vitor Macedo Brito Medeiros, Yasmine Souza Filipo Fernandes.

Residents: Ademar Lima Simões MD, Andrew Araujo Tavares MD, Clara Carvalho de Alves Pereira MD, Daniel Rodrigues Ribeiro MD, Danilo Dias de Francesco MD, Debora Lopes Emerenciano MD, Eduardo Mariani Pires de Campos MD, Felipe Liger Moreira MD, Felipe Mouzo Bortolotto MD, Gabriel Martinez MD, Geovane Wiebelling da Silva MD, Gustavo Biz Martins MD, Julio Cesar Leite Fortes MD, Lucas Gonçalves Dias Barreto MD, Maria Lorraine Silva de Rosa MD, Mauricio Ursoline do Nascimento MD, Rafael Faria Pisciolari MD, Rodolfo Afonso Xavier MD, Stefany Franhan Barbosa de Souza MD, Thiago Areas Lisboa Netto MD.

Attending physicians: Sabrina Ribeiro MD, PhD, Carine Faria MD, Hassam Rahhal MD, Eduardo Padrao MD, Fernando Valente MD, Yago Henrique Padovan Chio MD, Luz Marina Gomez Gomez PhD.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.002>.

References

- [1] Dong E, Hongru D, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;20:533–4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
- [2] Wu Z, McGoogan JM. 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;323:1239–42.
- [3] Prediction models for diagnosis and prognosis in Covid-19 [editorial] *BMJ* 2020;369:m1464.
- [4] Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369:m1328.
- [5] Ross JS, Normand SL, Wang Y, Ko DT, Chen J, Dye EE, et al. Hospital volume and 30-day mortality for three common medical conditions. *N Engl J Med* 2010;362:1110–8.
- [6] Warner GW, Self WH, Courtney DM, Grijalva CG, Balh RA, Girard TD, et al. In-hospital deaths among adults with community-acquired pneumonia. *Chest* 2018;154:628–35.
- [7] Medley JP, Witter GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Cothran K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45–67.
- [8] Chalmers JD, Singanayagam A, Alkram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65:878–83.
- [9] Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study [letter]. *Eur Respir J* 2020;56.
- [10] Satoh C, Demirkol MA, Sargin Altunok E, Gunoy B, Altan M, Kamat S, et al. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;98:84–9.
- [11] Gupta RK, Maris M, Samuels THA, Luintel A, Rampling T, Chowdhury H, et al. Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: an observational cohort study. *Eur Respir J* 2020.
- [12] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
- [13] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WC, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–82.

- [14] Phua J, See KC, Chan YH, Widjaja LS, Aung MW, Ngering WJ, et al. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:598–603.
- [15] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for Sepsis for the third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762–74.
- [16] Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, Ceccato A, Cilloniz C, Méndez R, et al. New Sepsis definition (Sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality. A validation and clinical decision-making study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1287–97.
- [17] España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;174:1249–56.
- [18] Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:375–84.
- [19] Renaud B, Labarthe J, Coma E, Santin A, Hayon J, Guigui M, et al. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care* 2009;13:R54.
- [20] Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020;180:1081–9.
- [21] Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clin Infect Dis* 2020;71.
- [22] Knight SR, Ho A, Plus R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020;370:m3339.
- [23] Steyerberg EW. *Clinical prediction models*. Heidelberg: Springer; 2019. p. 558.
- [24] Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making* 2006;26:565–74.
- [25] Vickers AJ, van Calster B, Steyerberg EW. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. *Diagn Progn Res* 2019;3:18.
- [26] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med* 2015;162:55–63.
- [27] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054–62.
- [28] Riley RD, Ensor J, Snell KGE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ* 2020;368.
- [29] Aujesky D, Fine MJ. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis* 2008;47:5133–8.
- [30] Liapikou A, Cilloniz C, Gabarrón A, Amaro R, De la Bellacasa JP, Mensa J, et al. Multilobar bilateral and unilateral chest radiograph involvement: implications for prognosis in hospitalised community-acquired pneumonia. *Eur Resp J* 2016;48:257–61.

ANEXO III

de Alencar et al. *Ann. Intensive Care* (2021) 11:6
<https://doi.org/10.1186/s13613-020-00799-w>

Annals of Intensive Care

RESEARCH

Open Access

Lung ultrasound score predicts outcomes in COVID-19 patients admitted to the emergency department

Julio Cesar Garcia de Alencar^{1*} , Julio Flavio Meirelles Marchini¹, Lucas Oliveira Marino¹, Sabrina Correa da Costa Ribeiro¹, Cauê Gasparotto Bueno¹, Victor Paro da Cunha¹, Felipe Lazaro Neto¹, Rodrigo Antonio Brandão Neto¹, Heraldo Possolo Souza¹ and the COVID U. S. P. Registry Team²

Abstract

Background: During the COVID-19 pandemic, creating tools to assess disease severity is one of the most important aspects of reducing the burden on emergency departments. Lung ultrasound has a high accuracy for the diagnosis of pulmonary diseases; however, there are few prospective studies demonstrating that lung ultrasound can predict outcomes in COVID-19 patients. We hypothesized that lung ultrasound score (LUS) at hospital admission could predict outcomes of COVID-19 patients. This is a prospective cohort study conducted from 14 March through 6 May 2020 in the emergency department (ED) of an urban, academic, level I trauma center. Patients aged 18 years and older and admitted to the ED with confirmed COVID-19 were considered eligible. Emergency physicians performed lung ultrasounds and calculated LUS, which was tested for correlation with outcomes. This protocol was approved by the local Ethics Committee number 3.990.817 (CAAE: 30417520.0.0000.0068).

Results: The primary endpoint was death from any cause. The secondary endpoints were ICU admission and endotracheal intubation for respiratory failure. Among 180 patients with confirmed COVID-19 who were enrolled (mean age, 60 years; 105 male), the average LUS was 1.87 ± 6.8 . LUS correlated with findings from chest CT and could predict the estimated extent of parenchymal involvement (mean LUS with < 50% involvement on chest CT, 15 ± 6.7 vs. 21 ± 6.0 with > 50% involvement, $p < 0.001$), death (AUC 0.72, OR 1.13, 95% CI 1.07 to 1.21; $p < 0.001$), endotracheal intubation (AUC 0.76, OR 1.17, 95% CI 1.09 to 1.26; $p < 0.001$), and ICU admission (AUC: 0.71, OR 1.14, 95% CI 1.07 to 1.21; $p < 0.001$).

Conclusions: In COVID-19 patients admitted in ED, LUS was a good predictor of death, ICU admission, and endotracheal intubation.

Keywords: COVID-19, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Ultrasonography, Critical care, Emergency medicine

Background

The novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) poses an immense and urgent threat to global health [1]. The entire world is witnessing health care systems, and emergency departments in particular, being overwhelmed by the COVID-19 pandemic [2]. Adequately managing available resources may be the key point to overcoming the surge of patients and saving lives [3]. In this context, tools to assess disease severity and

*Correspondence: julioalencar@hcfm.usp.br

¹ Emergency Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 255, Dr. Enéas de Carvalho Aguiar st., São Paulo, SP, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

prognosis in COVID-19 patients are one of the most important assets in reducing the burden on emergency departments.

Symptoms of COVID-19 vary widely, from asymptomatic disease to severe pneumonia with life-threatening complications [4]. Severe illness usually begins approximately one week after the onset of symptoms, and a striking feature of COVID-19 is the rapid progression to respiratory failure [5]. Patients with severe COVID-19 commonly meet the criteria for acute respiratory distress syndrome (ARDS), which is defined as the acute onset of bilateral infiltrates, severe hypoxemia, and lung edema that is not fully explained by cardiac failure or fluid overload [6]. Even though it can meet the ARDS Berlin definition, COVID-19 pneumonia is a specific disease with peculiar phenotypes, and some investigators propose the presence of two types of patients ("non-ARDS" or type 1, and ARDS or type 2) with different pathophysiologies, distinguishable by chest computed tomography (CT) [7].

Because most patients with severe COVID-19 have pneumonia, imaging is particularly useful for diagnosis and possibly to predict adverse outcomes [8]. Unfortunately, there are downsides. Chest radiography is not sensitive for COVID-19 and usually shows no abnormal findings in the early stages of infection [9]. Chest CT detects early COVID-19 pneumonia with high sensitivity, and small studies have suggested that it can be used to assess disease severity and guide clinical management [10, 11]. However, obtaining a CT scan requires transporting critically ill patients [12], exposes the patient to radiation [13], and demands that rigorous infection control procedures be followed before scanning subsequent patients [14]. Moreover, CT equipment is not widely available, especially in developing countries [15].

Lung ultrasound is widely used in emergency departments because it is user-friendly, broadly available, low-cost, and has a high accuracy for diagnosing pulmonary diseases [16]. Recent reports suggest that, in COVID-19 patients, lung ultrasound could be useful in several scenarios: to quantify the severity of lung involvement in periodic assessments, to look for findings suggestive of pneumonia, and to monitor the dynamic effects of mechanical ventilation and recruitment maneuvers on lung aeration [3, 17].

The lung ultrasound score (LUS) is a semiquantitative score that measures lung aeration loss caused by different pathological conditions [18, 19]. There are a few prospective studies demonstrating that lung ultrasound can predict outcomes in COVID-19. LUS has been strongly correlated with pulmonary involvement and provides risk stratification, including prediction of need for mechanical ventilation and mortality [20, 21].

Within this context, we hypothesized that LUS at hospital admission could predict outcomes in patients with COVID-19.

Methods

The aim, design and setting

This prospective cohort study was conducted from 14 March through 6 May 2020 in the emergency department (ED) of Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), a 2200-bed urban, academic medical center comprising five institutes and two auxiliary hospitals. During the pandemic, the HC-FMUSP ED has been designated exclusively for the reception and care of patients with COVID-19.

The primary endpoint of the study was death from any cause by 20 July 2020. The secondary endpoints were any ICU admission and endotracheal intubation for respiratory failure by 20 July 2020. We chose this date solely to expedite the communication of our findings.

The study protocol was approved by the local Ethics Committee (opinion number 3.990.817; CAAE: 30417520.0.0000.0068), which also waived the need for written informed consent. The present report adheres to the STROBE guidelines.

Patients

Patients aged 18 years and older who were admitted to the ED with suspected or confirmed COVID-19 were considered eligible. Patients who had advance directives (do not intubate or do not resuscitate) and pregnant women were excluded.

Patients who did not test positive for COVID-19 by reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) assay of nasopharyngeal swab or tracheal aspiration specimens were also excluded. For the intubation and ICU admission outcomes we excluded patients who were already intubated before we performed lung ultrasound (We still included these patients in mortality analysis).

Research protocol

After selection, patients were asked for permission to be included in the study. Once permission was granted, a researcher interviewed the patient and collected data through a standardized form using the TeamScope® software (TeamScope Holding Limited, London, England). The following variables were collected: age, sex, day of illness, date of admission, and signs and symptoms on admission.

A second blinded investigator who was not involved in patient care performed the lung ultrasound. Due to the investigators' limited availability, scans were performed only from Monday through Thursday, from 8:00 a.m. to 8:00 p.m. The investigators were aware of the presenting

symptoms and the most visible physical signs but were blinded to all other clinical information including the radiologic findings.

Subsequently, a third investigator prospectively completed a second questionnaire using the RedCap® software (Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA) with the following variables collected from electronic medical records: chest CT findings, hospitalization outcome (including hospital discharge and death), need for ICU referral, and need for invasive mechanical ventilation.

Chest CT was performed only for clinical purposes independent of the study protocol. Blinded attending radiologists reported chest CTs as consistent or inconsistent with the most typical pattern described in COVID-19, which includes ground-glass opacities, sometimes with superimposed interlobular septal thickening (crazy paving), consolidations and reversed halo, presenting a bilateral multilobar distribution, predominantly peripheral, with mild predilection for the posterior regions and lower lobes, and gave a visual estimate of the extent of parenchymal involvement (greater or less than 50%) [10].

LUS protocol

The investigators were four emergency medicine attending physicians with at least 5 years' experience in point-of-care emergency ultrasonography.

The patient was preferably examined in the sitting position. When this position could not be maintained due to clinical deterioration or poor compliance, the examination was performed in the supine or semirecumbent position. The posterior lung fields were scanned in the sitting position or, when not feasible, by turning the patient onto lateral decubitus position on both sides successively.

We performed lung ultrasound with a Sonosite Edge II portable ultrasound system and a 2- to 5-MHz convex transducer. The examination should start by adjusting the machine to abdominal pre-set to a depth of 15 cm, and the focus should be adjusted to the area of interest. The probe was placed vertically perpendicular to the ribs. Each point was examined for at least one complete respiratory cycle.

The LUS protocol involves the examination of 12 lung regions, performed in around than five minutes in our service: the upper and lower parts of the anterior, lateral, and posterior aspects of the left and right chest wall. Each region is scored according to four ultrasound aeration patterns. For a given region of interest, we allocated points according to the worst ultrasound pattern observed. The final LUS is the sum of points in all 12 regions and ranges from 0 to 36 [3, 22, 23]. In our study, some terms of the LUS were modified, inspired

from Lichtenstein's nomenclature: 0 points—presence of lung sliding with A lines or one or two isolated B lines; 1 point—moderate loss of lung aeration with three or four B lines (septal rockets); 2 points—severe loss of lung aeration with five or more B lines (glass rockets); and 3 points—presence of a hypoechoic poorly defined tissue characterized by complete loss of lung aeration (consolidation) [24].

Statistical analyses

Data are presented as percentages for categorical variables and the mean $\pm$ standard deviations for continuous variables. All data were tested for normality using the Kolmogorov–Smirnov test. When distribution was normal, we used a two-tailed Student's *t*-test. We performed logistic regression to explore the associations of LUS with intubation, ICU admission, and mortality. We calculated the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) for each regression and accepted statistical significance at $p \leq 0.05$. All analyses were performed using Stata 13 software (College Station, TX, USA).

Results

Patients

During the study period, we admitted 1606 consecutive patients. Of these, 506 patients confirmed COVID-19 by RT-PCR, and 180 were enrolled (Fig. 1). The median age was 60 years, and 105 patients (58%) were men. The clinical and laboratory characteristics of the patients are summarized in Table 1.

Outcomes

All patients underwent LUS on the day of emergency department admission. The average LUS was 18.7, with a standard deviation of 6.8.

We enrolled 180 patients, 109 (60%) were discharged alive, 61 (33%) died, and 10 patients (5%) were still in the hospital at the study endpoint. As of 20 July 2020, 74 patients (56%) had been treated in the ICU, and 52 (39%) received invasive mechanical ventilation. Forty-seven patients were already intubated at admission or were intubated shortly after admission, before lung ultrasound could be performed, and were excluded from intubation and ICU analysis. The mean time between lung ultrasound and intubation was 2.1 ± 1.9 days with a median of 2 days.

Among the 142 patients who underwent chest CT on admission, LUS was associated with the extension of COVID-19 pneumonia on CT. The mean LUS in patients with <50% involvement on chest CT was 15 ± 6.7 vs. 21 ± 6.0 in those with >50% involvement ($p < 0.001$).

Duration of symptoms before admission did not correlate with LUS. We also performed a univariate analysis

Table 1 Baseline characteristics of patients, vital signs, and laboratory results at admission

Characteristic (N = 180)	Median (IQR) or N (%)
Age (y)	60 (49–70)
Sex	
Female	75 (42%)
Male	105 (58%)
Comorbidities	
Hypertension	98 (55%)
Diabetes	69 (39%)
Congestive heart failure	25 (14%)
Chronic respiratory disease	15 (8%)
Chronic end-stage renal disease	11 (6%)
Duration of symptoms before hospital admission (days)	7 (5–10)
Oxygen saturation < 93% ^a	78 (43%)
Oxygen saturation—Median (IQR)	93 (90–96)
Received supplemental oxygen at triage	136 (76%)
Type of supplemental oxygen	
Nasal cannula	53 (30%)
Nasal cannula oxygen flow	2.8 ± 1.4 L O ₂ /min
Venturi mask (FiO ₂ = 50%)	1 (1%)
Nonrebreather mask	35 (19%)
Nonrebreather mask oxygen flow	11.9 ± 3.5 L O ₂ /min
Mechanical ventilation	47 (27%)
Mechanical ventilation FiO ₂	86.5 ± 21.8%
Respiratory rate > 24 breaths/min ^b	91 (51%)
Respiratory rate—median (IQR)	25 (20–30)
Heart rate > 100 beats/min	53 (29%)
Heart rate—median (IQR)	92 (80–103)
PaO ₂ /FiO ₂ on admission, median (IQR)	120 (64–230)
LUS ^a	18.7 ± 6.8

IQR Interquartile range, LUS lung ultrasound score

^a Mean ± standard deviation^b Most of these patients did not tolerate removal of supplemental oxygen to measure at room air

with symptoms at admission and laboratory tests and found no correlation with mortality in our patients. However, age and bilateral lung involvement > 50% on chest CT were predictors of death.

As observed in Fig. 2 and Table 2, LUS could predict death, endotracheal intubation, and ICU admission. We plotted AUC to define useful cutoffs for LUS, as shown in Table 3.

Discussion

The COVID-19 pandemic has brought numerous patients complaining of fever, cough, and dyspnea to ED around the world. Proper assessment of the severity and extent of pulmonary involvement is of paramount importance

to select patients who will be admitted to hospital wards or ICUs and thus ensure adequate management of overwhelmed healthcare resources.

In this present study, we analyzed the prognostic value of lung ultrasound in ED COVID-19 patients. We also described a useful tool for lung ultrasound findings that can be summarized in a simple ordinal scoring system (LUS) which was able to discriminate patients' outcomes.

The findings in this study significantly correlate clinical severity of COVID-19 pneumonia and extent of lung pathology detected by LUS, suggesting the utility of LUS in risk stratification of COVID-19 patients and clinical decision-making. The use of LUS to quantify and monitor changes in lung aeration has been described in critically ill patients with ARDS [22]. In COVID-19 patients, contrary to what has been described in ARDS, interstitial patterns and consolidations contribute almost equally to lack of aeration, thus, the severity of respiratory impairment seems to be related to the overall proportion of lung tissue showing ground-glass opacities [7]. Furthermore, the peripheral distribution of lung infiltrates in COVID-19 makes lung ultrasound a reliable imaging study [20].

In our study, LUS had a good level of discrimination between admitted patients (including intubation and dead), and increased LUS was associated with worsening disease. LUS predicts mortality with AUC 0.72, and score ≥ 26 had 90% specificity for mortality during admission. Interestingly, two recent studies also demonstrated that LUS has a good agreement in the assessment of outcomes in COVID-19 patients: Brahier et al. and Youden et al. showed correlation between LUS and mortality with AUC 0.76 and 0.78, respectively [20, 21].

Lung ultrasound can dynamically assess the ventilation status and provided earlier prediction of pulmonary ventilation status and disease deterioration [22]. In our study, LUS also increased progressively according to clinical severity, and LUS of the intubated was higher than that of the non-intubated group. LUS ≥ 25 on admission had 90% specificity for needed intubation, and may be a warning for intubation or exacerbations in critically ill COVID-19 patients in ED.

Moreover, we describe a significant relationship between extent of lung pathology detected by LUS and chest CT. This finding demonstrates that lung ultrasound is a viable instrument, easily performed at the bedside, to evaluate pneumonia severity in COVID-19 patients.

Some limitations of this study must be addressed. First, it was a single-center study conducted at a large academic hospital in São Paulo, Brazil. Second, the level of expertise required to detect small changes in LUS, together with operator dependence, may limit the clinical applicability of lung ultrasound. Third, although lung ultrasound is operator-dependent, we did not test an inter

Table 2 LUS and outcomes in patients with COVID-19

	Patients	LUS (mean $\pm$ SD)	OR (95% CI)	p**
Primary outcome				
Deceased	61/170 (36%)	21.6 $\pm$ 4.9	1.13 (1.07–1.21)*	< 0.001
Discharged alive	109/170 (64%)	16.7 $\pm$ 4.9		
Secondary outcomes				
Intubated	52/133 (39%)	21.3 $\pm$ 4.9	1.17 (1.09–1.26)	< 0.001
Not intubated	81/133 (61%)	15.2 $\pm$ 7.1		
Admitted to ICU	74/133 (56%)	20.0 $\pm$ 5.9	1.14 (1.07–1.21)	< 0.001

* Adjustment for age did not change results

** p-values calculated by Student's t-test

intra-observer agreement. To minimize these limitations, experienced physicians performed LUS using a standardized procedure and a pre-defined scoring method. Fourth, the absence of data on patients who remained hospitalized at the date of final data collection may have

biased the findings. It would have been better to wait for all patients to achieve a definite outcome; however, because our results are already significant and we believe they are relevant, we chose to sacrifice these data for the sake of reporting our findings more quickly. Lastly, some

Table 3 LUS and outcome cutoffs

	LUS cutoff	Sensitivity	Specificity
Discharged alive	< 16	40%	90%
Deceased	≥ 26	23%	90%
Not intubated during hospital stay	< 15	41%	90%
Intubated during hospital stay	≥ 25	27%	93%
Not admitted to ICU	< 13	31%	91%
Admitted to ICU	≥ 25	22%	93%

authors do not use the LUS and replace it by short but quantitative descriptions of ultrasound disorders [24].

Conclusions

In this study, despite some limitations, LUS was a good predictor of death, ICU admission, and endotracheal intubation in patients with COVID-19 admitted in ED. This finding can help emergency physicians determine rapidly the patient's disposition. The study provides support for further research, ideally combining clinical, laboratory, and imaging parameters, to estimate the risk of poor outcomes from COVID-19 infection.

Abbreviations

ARDS: Acute respiratory distress syndrome; AUC: Area under the ROC curve; CI: Confidence Interval; COVID 19: Coronavirus disease 2019; CT: Computed tomography; ED: Emergency department; ICU: Intensive care unit; IL-6: Interleukin-6; LUS: Lung ultrasound score; RT-PCR: Reverse-transcriptase polymerase chain reaction.

Acknowledgements

This research was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

We thank our colleagues from the Ultrasound Department, who provided insight and expertise that greatly assisted the research.

COVID USP Registry Team

Fernando Salvetti Valente, MD, Hassan Rahhal, MD, Juliana Batista Rodrigues Pereira, MD, Eduardo Messias Hirano Padilha, MD, Annelle Passos Bispos Wanderley, MD, Bruno Marques, MD, Felipe Liger Moreira, MD, Luz Marina Gomez Gomez, PhD, Milena Gomes Pinheiro Costa, MD, Lucas de Oliveira Utiyama, MD, Felipe Mouzo Bortolotto, MD, Renan Dourado Tinsol, MD, Gabriel Martinez, MD, Salomaria Maria Nunes Nascimento, MD, Lucas Gonçalves Dias Barreto, MD, Karina Turaga, MD, Debora Lopes Emerenciano, MD, Daniel Rodrigues Ribeiro, MD, Danilo Dias de Francisco, MD, Eduardo Mariani Pires de Campos, MD, Stefany Franhan Barbosa de Souza, MD, Geovane Wiebelling da Silva, MD, Andrew Araujo Tavares, MD, Clara Carvalho de Alves Pereira, MD, Ademar Lima Simões, MD, Gustavo Biz Martins, MD, Leonardo Antonio Coimbra Moreira, MD, Maria Lorraine Silva de Rosa, MD, Pedro Henrique Rodrigues Santana, MD, Thiago Areas Lisboa Netto, MD, Eduardo Padula, MD, Julio Cesar Leite Fortes, MD, Mauricio Ursoline do Nascimento, MD, Rafael Faria Pisciolato, MD, Rodolfo Affonso Xavier, MD, Marçal Yukio Kamomseki, MD, Patricia Perez Barroso, MD, Rodolfo Avelino de Souza, MD, Yago Henrique Padovan Chio, MD, Edwin Albert D'Souza¹, Arthur Petrillo Bellintani¹, Rodrigo Cezar Milão¹, Rodrigo Warner Tocoli¹, Fernanda Máximo Fonseca e Silva¹, João Martelletto Baptista¹, Marcelo de Oliveira Silva¹, Giovanna Babikian Costa¹, Rafael Beringuer Luna¹, Henrique Tibuchaski dos Santos¹, Mariana Mendes Gonçalves Cimatti De Calasans¹, Marcelo Petróf Sanches¹, Diego Juntil Takamuna¹, Luiz Boscolo¹, Pedro Antonio Araújo Simões¹, Manuela Cristina Aduara Pandolfi¹, Beatriz Larios Fantinatti¹, Gabriel Travessini¹, Mathias Finardi Lima de Faria¹, Uiga

Trombetta Lima¹, Bianca Ruiz Nicolau¹, Gabriel de Paula Maroni Escudeiro¹, João Pedro Afonso Nascimento¹, Bruna Tolentino Caldeira¹, Laura de Góes Campos¹, Vitor Macedo Brito Medeiros¹, Tales Cabral Monsalvaga¹, Isabela Harumi Omori¹, Diogo Visconti Guidotto¹, Alexandre Lemos Bortolotto¹, Rodrigo de Souza Abreu¹, Nilo Arthur Bezerra Martins¹, and Carlos Eduardo Umehara Juck¹.

¹Medical student, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Authors' contributions

JCGA, JFMM, and HPS conceived the study. JCGA, JFMM, SCCR, and RABN performed the lung ultrasound. The COVID USP Registry Team conducted patient interviews and collected data from medical records. JCGA and JFMM ran statistical analyses. JCGA, JFMM, CGB, VPC, FLN, RABN, LOM, and HPS wrote the manuscript. All authors provided critical feedback and helped shape the research, analysis, and manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Grants #2020/04.738-8 and #2016/14.566-4.

Availability of supporting data

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author JCGA upon reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The study protocol was approved by the local Ethics Committee (CAPESq, number 3.990.817; CAAE: 30417520.0.0000.0068), which also waived the need for written informed consent.

Consent for publication

All authors have read and approved the submission of the manuscript. The manuscript has not been published and is not being considered for publication elsewhere, in whole or in part, in any language.

Competing interests

The authors declare they have no competing interests.

Author details

¹ Emergency Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 255, Dr. Enéas de Carvalho Aguiar st, São Paulo, SP, Brazil. ² Medical student, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Received: 18 September 2020 Accepted: 31 December 2020

Published online: 11 January 2021

References

- Wynants L, Van Calster B, Bonten MJM, Collins GS, Debray TPA, De Vos M, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328.
- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):837–40.
- Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1445–8.
- Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *The Lancet*. 2020;395:1014–5.
- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 15]. *N Engl J Med*. 2020.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
- Gattinoni L, Chiumello L, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46:1099–102.

8. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*. 2020;296(2):E15–25.
9. Ng M-Y, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200034.
10. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020;295:3.
11. Colombi D, Bodini FC, Pettini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, et al. Well-aerated lung on admitting chest ct to predict adverse outcome in COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2020;296(2):E86–96.
12. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, Wu AW, Pronovost P. Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2004;30(8):1579–85.
13. Mayo JR, Aldrich J, Müller NL. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner society. *Radiology*. 2003;228(1):15–21.
14. Koonak S, Hossainy M, Myers L, Gholamrezaeezad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(4):447–51.
15. El Khamlichi A. African neurosurgery: current situation, priorities, and needs. *Neurosurgery*. 2001;48(6):1344–7.
16. Wimalasena Y, Kocierz L, Strong D, et al. Lung ultrasound: a useful tool in the assessment of the dyspnoeic patient in the emergency department. Fact or fiction? *Emerg Med J*. 2018;35:258–66.
17. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577–91.
18. Deng Q, Zhang Y, Wang H, Chen L, Yang Z, et al. Semiquantitative lung ultrasound scores in the evaluation and follow-up of critically ill patients with COVID-19: a single-center study. *Acad Radiol*. 2020;27(10):1363–72.
19. Soummer A, Parbet S, Brisson H, Arbelot C, Constantin JM, Lu Q, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2064–72.
20. Lichter Y, Topilsky Y, Taleb P, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1873–83.
21. Brahler T, Maurwy J-Y, Pantat O, Yez M-JB, et al. Lung ultrasonography for risk stratification in patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1408>.
22. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:341–7.
23. Caltabelotti F, Monsal A, Arbelot C, et al. Early fluid loading in acute respiratory distress syndrome with septic shock deteriorates lung aeration without impairing arterial oxygenation: a lung ultrasound observational study. *Crit Care*. 2014;18(3):R91.
24. Lichtenstein D. Current misconceptions in lung ultrasound: A short guide for experts. *Chest*. 2019;156(1):21–5.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

ANEXO IV

Received: 20 June 2020 | Revised: 17 July 2020 | Accepted: 23 July 2020

DOI: 10.1002/emp2.12219

ORIGINAL RESEARCH

Airway

WILEY

First-attempt intubation success and complications in patients with COVID-19 undergoing emergency intubation

Julio Cesar Garcia de Alencar MD | Bruno Marques MD |
 Julio Flavio Meirelles Marchini MD, PHD | Lucas Oliveira Marino MD, PHD |
 Sabrina Correa da Costa Ribeiro MD, PHD | Cauê Gasparotto Bueno MD |
 Victor Paro da Cunha MD | Felipe Lazar Neto MD | Fernando Salvetti Valente MD |
 Hassan Rahhal MD | Juliana Batista Rodrigues Pereira MD |
 Eduardo Messias Hirano Padrão MD | Annelise Passos Bispos Wanderley MD |
 Millena Gomes Pinheiro Costa MD | Rodrigo Antonio Brandão Neto MD PHD |
 Heraldo Possolo Souza MD PHD

Emergency Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Correspondence

Julio Cesar Garcia de Alencar, MD, Emergency Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 255, Enéas de Carvalho Aguiar st., São Paulo, SP 05402-000, Brazil.
 Email: julio.alencar@hc.fm.usp.br

This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), grants # 2020/04.738-8 and #2016/14.566-4

Funding and support: By JACEP Open policy, all authors are required to disclose any and all commercial, financial, and other relationships in any way related to the subject of this article as per ICMJE conflict of interest guidelines (see www.icmje.org). The authors have stated that no such relationships exist.

Abstract

Objectives: To evaluate the first-attempt success rates and complications of endotracheal intubation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients by emergency physicians.

Methods: This prospective observational study was conducted from March 24, 2020 through May 28, 2020 at the emergency department (ED) of an urban, academic trauma center. We enrolled patients consecutively admitted to the ED with suspected or confirmed COVID-19 submitted to endotracheal intubation. No patients were excluded. The primary outcome was first-attempt intubation success, defined as successful endotracheal tube placement with the first device passed (endotracheal tube) during the first laryngoscope insertion confirmed with capnography. Secondary outcomes included the following complications: hypotension, hypoxemia, aspiration, and esophageal intubation.

Results: A total of 112 patients with confirmed or suspected COVID-19 were enrolled. Median age was 61 years and 61 patients (54%) were men. The primary outcome, first-attempt intubation success, was achieved in 82% of patients. Among the 20 patients who were not intubated on the first attempt, 75% were intubated on the second attempt and 20% on the third attempt; cricothyrotomy was performed in 1 patient. Forty-eight (42%) patients were hypotensive and required norepinephrine immediately post-intubation. Fifty-eight (52%) experienced peri-intubation hypoxemia, and 2 patients (2%) had cardiac arrest. There were no cases of failed intubation resulting in death up to 24 hours after the procedure.

Supervising Editor: Nicholas Johnson, MD.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](#) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
 © 2020 The Authors. JACEP Open published by Wiley Periodicals LLC on behalf of the American College of Emergency Physicians.

JACEP Open 2020;1:699–705.

wileyonlinelibrary.com/journal/emp2 | 699

Conclusion: Emergency physicians achieve high success rates when intubating COVID-19 patients, although complications are frequent. However, these findings should be considered provisional until their generalizability is assessed in their institutions and setting.

KEYWORDS
COVID-19, emergency physician, intubation

1 | INTRODUCTION

1.1 | Background

Patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) may become critically ill with acute respiratory distress syndrome.¹ Deciding when a patient with severe COVID-19 should receive endotracheal intubation is an essential component of care.¹ As the COVID-19 pandemic spreads across the world, teams must develop airway management strategies that protect both patients and staff.² In many settings, emergency physicians are responsible for airway management of acutely ill COVID-19 patients presenting to the emergency department.³

Emergency intubation of critically ill patients carries complication rates of over 40% in some series.⁴ An alarmingly high percentage of patients suffer an associated cardiac arrest.^{5,6} Numerous factors may contribute to this, including hypoxemia and arterial hypotension before intubation.⁶ The current scientific literature reports on the additional difficulties that COVID-19 represents to securing the airway. Among the difficulties are performing the procedure using full personal protective equipment and reports of rapidly desaturating patients. Unfortunately, early data suggest high mortality in this subset of patients.⁷

1.2 | Importance

ED intubation techniques for critically ill patients are largely extrapolated from operating room practice.⁴ Despite insufficient or no data for many aspects, there are important differences between elective non-COVID-19 and emergency COVID-19 intubation, such as the risk to the patient of aspiration, desaturation, or hypotension and the risk of difficult laryngoscopy to medical personnel, who should wear personal protective equipment including an N95 respirator, goggles, and plastic face shields.^{4,7}

1.3 | Goals of this investigation

The objective of this study was to evaluate the first-attempt success rates and complications of endotracheal intubation of COVID-19 patients by emergency physicians.

2 | METHODS

2.1 | Study design and setting

This prospective observational study was conducted from March 24, 2020 through May 28, 2020 at the ED of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. It is a quaternary academic medical center with 2200 beds with 5 buildings and 2 auxiliary hospitals. During the pandemic, it has been designated by the state government to be the center for severe and moderate cases of COVID-19.

All endotracheal intubations are performed by either emergency medicine residents (usually postgraduate year 2 or higher) or attending physicians. This protocol was approved by the local ethics committee under the number 3.990.817 (CAAE: 30417520.0.0000.0068) that waived the need for written informed consent. We adhered to the STROBE guidelines.

2.2 | Selection of participants

We enrolled patients consecutively admitted to the ED with suspected or confirmed COVID-19 submitted to endotracheal intubation. We considered patients with compatible clinical and computed tomography findings suspect for COVID-19. We either confirmed COVID-19 with nasopharyngeal or tracheal secretion reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). We used a Macintosh laryngoscope blade, either direct or videolaryngoscopy. No patients were excluded.

2.3 | Exposures

Our preoxygenation strategy consisted mainly of 5 minutes of tidal volume breathing of 100% oxygen with a tightly fitted nonrebreather (NRB) mask or manual bag-valve-mask ventilation at a 15 L/minute rate with the patient upright. If the patient remained hypoxemic (<93%), a non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) mask connected to an in-line high-efficiency particulate air (HEPA) filter and a closed dual-limb ventilator circuit were used. Positive pressure preoxygenation was maintained until the patient was apneic. The ventilator was shut down just before removing the mask to reduce aerosolization. All

patients were intubated with SpO₂ >93% after preoxygenation. Also, to reduce aerosolization, we avoided the nasal cannula for a preoxygenation.

We used wave capnography to confirm all intubations. If the initial intubation attempt was unsuccessful, we used a supraglottic airway fitted with a HEPA filter, connected directly to a ventilator, or bag-valve mask, for rescue ventilation in all cases.

2.4 | Outcomes

The primary outcome was first-attempt intubation success, defined as successful endotracheal tube placement with the first device passed (endotracheal tube) during the first laryngoscope insertion confirmed with capnography. If the endotracheal tube was not inserted into the mouth during the first laryngoscope insertion, the attempt was counted as a failure.

Secondary outcomes included the following complications: hypotension, hypoxemia, aspiration, and esophageal intubation. Hypotension was defined by a decrease of 30 mmHg or more in systolic blood pressure or a mean arterial pressure (MAP) <65 mmHg after the procedure. Hypoxemia was defined as an oxyhemoglobin saturation <90%.

2.5 | Analysis

Unplanned subgroup analyses were performed for variables of clinical interest. These analyses were exploratory in nature, and a test of interaction for each subgroup was performed. Missing data were left as such; imputation was not performed.

We used the 2-tailed Student's *t* test and Kruskal-Wallis test for parametric and non-parametric values, respectively. Data were analyzed using Stata 13 software (College Station, Texas, USA).

3 | RESULTS

3.1 | Characteristics of study subjects

A total of 112 patients with confirmed or suspected COVID-19 were enrolled. From these, 99 patients (88%) had confirmed (RT-PCR) COVID-19, and 13 (12%) had clinical diagnoses. In these cases, symptoms, exposures, and presence of lung imaging features consistent with COVID-19 pneumonia.

Median age was 61 years; 61 patients (54%) were men. The procedures were performed by 30 emergency physicians. The main indication for intubation was hypoxemia (98%); only 2 patients (2%) were intubated for decreased level of consciousness. Indications for intubation (Table 1) and procedural details (Table 2) are displayed in the tables.

Sedation followed by neuromuscular blockade was performed in all patients before intubation. The preferred sedatives were ketamine

The Bottom Line

Intubation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients is difficult because of the need to minimize pathogen exposure and spread. The course and outcomes of emergency department COVID-19 intubation are unknown. In this series of 112 COVID-19 ED intubations in Brazil, first-pass success was high (82%), but peri-intubation complications such as hypotension (42%) and hypoxemia (52%) were common. Clinicians should anticipate complications when intubating COVID-19 patients.

TABLE 1 Baseline characteristics of patients intubated in the emergency department

Characteristic	No. (%) (n = 112)
Age, mean (years), IQR	61 (50–69)
Male sex	61 (54%)
Heart rate, mean (bpm), IQR	100 (90–110)
Systolic blood pressure, mean (mmHg), IQR	127 (112–140)
Shock index, mean, IQR	0.79 (0.68–0.94)
Shock index >0.90, (%)	33 (29%)
Respiratory rate, mean (breaths/minutes), IQR	36 (30–40)
Received supplemental oxygen, (%)	112 (100%)
Nasal cannula 6L/minutes	15 (14%)
Venturi mask 50%	3 (3%)
High-flow nasal oxygen 60L/minutes	4 (3%)
Non-rebreathing mask 15L	73 (65%)
Non-invasive positive pressure ventilation 100%	17 (15%)
Oxygen saturation, median (%), IQR	89% (84%–92%)
Indication for intubation	
Hypoxemia	110 (98%)
Altered mental status	2 (2%)

IQR, interquartile range

(72%) and etomidate (25%), succinylcholine was used for neuromuscular blockade (61%). Pretreatment with fentanyl was used in only 14% of indicated cases. Table 1 shows drug doses. We performed rapid sequence intubation (RSI) in 96% of patients, modified RSI (delayed sequence intubation) in 3%, and 1 patient was submitted to a cricothyroidotomy.

The mean PaO₂/FiO₂ immediately after intubation was 107. Fifty-nine percent of patients required continuous neuromuscular blockade and 5% prone positioning while still in the ED.

TABLE 2 Intubation process measures among patients admitted to the emergency department

Measure	No. (%) (n = 112)
Method	
Rapid sequence intubation	108 (96%)
Delayed sequence intubation	4 (3%)
Cricothyroidotomy	1 (<1%)
Preoxygenation	112 (100%)
Non-rebreather mask	28 (25%)
Bag-valve mask	12 (11%)
Non-invasive positive pressure ventilation	72 (64%)
Pretreatment	
Fentanyl 100 µg	16 (14%)
Lidocaine 1.5 mg/kg	12 (10%)
Sedative before intubation, (%)	
Etomidate 0.3 mg/kg	8 (25%)
Ketamine 1.5 mg/kg	81 (72%)
Neuromuscular blockade before intubation, (%)	
Succinylcholine 1.5 mg/kg	68 (61%)
Rocuronium 1.2 mg/kg	44 (39%)
Oxygen saturation at start of first intubation attempt (%)	
>93%	112 (100%)
Operator experience	
Emergency medicine senior resident (postgraduate year 3) or attending physician	73 (65%)
Emergency medicine junior resident (postgraduate year 2 or below)	39 (35%)
Laryngoscopy method	
McGrath videolaryngoscope	62 (55%)
Macintosh direct laryngoscope	50 (45%)
Bougie used in first attempt	45 (40%)

3.2 | Main results

The primary outcome, first-attempt intubation success, was achieved in 82% of patients. Among the 20 patients who were not intubated on the first attempt, 75% were intubated on the second attempt and 20% on the third attempt; cricothyroidotomy was performed in 1 patient. The first attempt success rate was 85% in senior and 76% in junior physicians ($P = 0.5$). These subsequent rescue attempts used a bougie or laryngeal mask or were performed with the most experienced emergency physician available. Table 3 describes primary and secondary outcomes.

Forty-eight (42%) patients were hypotensive and required vasopressors (norepinephrine) immediately post-intubation. Fifty-eight (52%) experienced peri-intubation hypoxemia, and 3 patients had an

TABLE 3 Outcomes among patients intubated in the emergency department

Outcome	No. with event/Total no. patients
Primary outcome	
First-attempt intubation success	92 (82%)
Secondary outcome	
Any complications	83 (74%)
>2 intubation attempts	4 (3%)
Hypotension	48 (42%)
Peri-intubation hypoxemia	58 (52%)
Esophageal intubation	3 (2%)
Cardiac arrest	2 (1%)
PaO ₂ /FiO ₂ post-intubation, mean, interquartile range	107 (66;125)
Continuous neuromuscular blockade immediately after intubation	66 (59%)
Prone position immediately in ED	6 (5%)

esophageal intubation. Two patients (2%) had cardiac arrest, both after esophageal intubation. Return of spontaneous circulation was obtained after successful intubation. There were no cases of failed intubation resulting in death up to 24 hours after the procedure. No aspiration was reported. (Table 4)

4 | LIMITATIONS

This study has several limitations. First, as data were obtained at a single institution, findings may not be generalizable. Second, interpretation of the results of this study is limited by the small size of the cohort, the relatively short duration of follow-up, and potential missing data owing to the nature of the program. Third, there was no standardized approach to emergency intubation among attending physicians. Fourth, studies show that videolaryngoscopy increases the rate of first attempt intubation in the ED;⁸ however, in our study, use of the videolaryngoscope was not associated with first-attempt intubation. We believe this may have occurred because the device was first acquired during the COVID-19 pandemic and the ED staff did not have enough practice, with team members still on the learning curve.

5 | DISCUSSION

We report a cohort of 112 patients with laboratory-confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection or suspicion of COVID-19 (due to compatible clinical and radiological findings) who needed emergency intubation and analyzed success rates for first-attempt intubation by emergency physicians, as well as complications.

TABLE 4 Efficacy and outcomes

	First Attempt	>1 intubation attempts	P	Hypotension	No Hypotension	P	Hypoxemia	No Hypoxemia	P
Age (y) $\pm$ SD	60 $\pm$ 1.6	56 $\pm$ 3.0	0.32	63 $\pm$ 2.3	56 $\pm$ 1.7	0.03	58 $\pm$ 1.9	61 $\pm$ 2.2	0.26
Operator									
Emergency medicine senior resident (postgraduate year 3) or attending physician	65%	68%	0.75	66%	64%	0.77	72%	57%	0.09
Emergency medicine junior resident (postgraduate year 2 or below)	35%	32%	0.33	33%	35%		43%	28%	
Heart rate (bpm) $\pm$ SD	101 $\pm$ 1.8	102 $\pm$ 4.8	0.95	100 $\pm$ 2.9	102 $\pm$ 2.1	0.76	101 $\pm$ 2.4	101 $\pm$ 18.1	0.84
Systolic blood pressure prior intubation $\pm$ SD	129 $\pm$ 2.5	130 $\pm$ 6.4	0.81	124 $\pm$ 3.9	133 $\pm$ 2.8	0.05	129 $\pm$ 3.5	130 $\pm$ 3.1	0.85
Shock index $>$ 0.90	0.81	0.81	0.97	0.8	0.78	0.06	0.81	0.80	0.83
Respiratory rate (bpm) $\pm$ SD	35 $\pm$ 0.9	38 $\pm$ 1.5	0.22	34 $\pm$ 1.1	36 $\pm$ 1.1	0.25	36 $\pm$ 1.1	35 $\pm$ 1.2	0.68
Preoxygenation									
Nasal cannula	14%	10%	0.87	8%	17%	0.25	22%	5%	0.01
High-flow nasal oxygen	3.2%	5.3%		4.2%	3.1%		2%	5%	
Non-rebreather mask	62.4%	73.7%		64%	64%		61%	67%	
Venturi mask	3.2%	0%		0%	6.3%		6%	0%	
Non-invasive positive pressure ventilation	16.1%	10.5%		14%	16%		9%	21%	
Fentanyl used	8%	16%	0.25	8%	9%	0.84	8%	9%	0.9
Bougie used	40%	63%	0.06	43%	43%	1	37%	50%	0.19
Videolaryngoscopy used	59%	37%	0.07	58%	53%	0.58	60%	50%	0.27
FIO2 post-intubation $\pm$ SD	79 $\pm$ 2.4	88 $\pm$ 3.9	0.13	81 $\pm$ 3.0	80 $\pm$ 3.1	0.94	87 $\pm$ 2.3	73 $\pm$ 3.5	0.003
PaO2/FIO2 post-intubation	110 $\pm$ 6.7	89 $\pm$ 8.1	0.16	99 $\pm$ 7.0	113 $\pm$ 8.8	0.33	97 $\pm$ 7.4	119 $\pm$ 9.0	0.01

The success rate for orotracheal intubation by emergency physicians was 82% on the first attempt, whereas the overall success rate was 99%. This is consistent with the findings of the National Emergency Airway Registry (NEAR II), a multicenter airway registry based in the United States. The NEAR II first-attempt success rate was 81% of cases,⁹ showing no difference to our COVID-19 series. The success rate for emergency orotracheal intubation of patients with COVID-19 by anesthesiologists in China was 89% on first attempt and 100% overall.¹⁰

A striking feature of COVID-19 is the rapid progression of respiratory failure soon after the onset of dyspnea and hypoxemia.¹ As expected, the main indication for endotracheal intubation in our cohort was hypoxemia (98%). Only 2 patients, diagnosed with both COVID-19 and an acute stroke, were intubated because of decreased level of consciousness.

Guidelines from the Difficult Airway Society recommends that intubation should be performed after preoxygenation and RSL.¹¹ In this study, the main intubation method was RSI (96%). However, 4 patients were intubated with a delayed sequence because of psychomotor agitation, and 1 patient required cricothyroidotomy. The preferred sedatives ketamine and etomidate, and succinylcholine for neuromuscular blockade, were already the drugs of choice at our facility before the COVID-19 pandemic.

We had a complication rate of 74%. The current scientific literature reports that patients with COVID-19 often become hypotensive soon after intubation owing to positive-pressure ventilation and systemic vasodilation from sedatives.^{3,11} In our study, hypotension occurred in 42% patients. Despite previous reports of the usefulness of the shock index (SI) ≥ 0.9 in predicting hypotension, in this series of COVID-19 patients the SI was not a reliable predictor of hypotension after procedure. The mean SI in hypotensive patients after intubation was 0.78 prior to procedure. No patient had systolic blood pressure <90 mmHg before the passage of the orotracheal tube.

Hypoxemia occurred in 52% patients. Patients who experienced hypoxemia received non-invasive ventilation and had a lower $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio post-intubation, which suggests that the indication for intubation was established late, with greater pulmonary impairment.

Three patients (2%) had esophageal intubation. In the first case, performed under direct laryngoscopy, this was rapidly identified because of the absence of a capnography curve; a laryngeal mask was passed, the patient was ventilated, and the second attempt at intubation was successful. In the second and third cases, performed via videolaryngoscopy, the bougie passed through the vocal cords, but resistance was encountered when passing the tube over the tube introducer, presumably from the tip catching on the arytenoid cartilages. The bougie was inadvertently removed, patients desaturated and went into cardiorespiratory arrest, which was reversed after a second attempt at orotracheal intubation.

In conclusion, first-attempt intubation success was obtained in 82% of patients. Emergency intubation of COVID-19 patients is associated with a high risk of complications. Most complications

occurred when the airway was managed by trainees or less experienced physicians. However, these findings should be considered provisional until their generalizability is assessed in other institutions and settings.

ACKNOWLEDGMENTS

Felipe Liger Moreira, MD¹, Luz Marina Gomez Gomez, PhD¹, Edwin Albert D'Souza^{*1}, Arthur Petrillo Bellintani^{*1}, Rodrigo Cezar Miléo^{*1}, Rodrigo Werner Toccoli^{*1}, Fernanda Máximo Fonseca e Silva^{*1}, João Martelletto Baptista^{*1}, Marcelo de Oliveira Silva^{*1}, Giovanna Babikian Costa^{*1}, Rafael Berenguer Luna^{*1}, Henrique Tibuchieski dos Santos^{*1}, Mariana Mendes Gonçalves Cimatti De Calasans^{*1}, Marcelo Petrol Sanches^{*1}, Diego Juniti Takamune^{*1}, Luiza Boscolo^{*1}, Pedro Antonio Araújo Simões^{*1}, Manuela Cristina Adsuara Pandolfi^{*1}, Beatriz Larios Fantinatti^{*1}, Gabriel Travassini^{*1}, Matheus Finardi Lima de Faria^{*1}, Ligia Trombetta Lima^{*1}, Bianca Ruiz Nicolao^{*1}, Gabriel de Paula Maroni Escudeiro^{*1}, João Pedro Afonso Nascimento^{*1}, Everton Luis Santos Moreira^{*1}, Erika Thiemy Brito Miyaguchi^{*1}, Bruna Tolentino Caldeira^{*1}, Laura de Góes Campos^{*1}, Vitor Macedo Brito Medeiros^{*1}, Tales Cabral Monsalvarga^{*1}, Isabela Harumi Omori^{*1}, Diogo Visconti Guidotte^{*1}, Alexandre Lemos Bortolotto^{*1}, Rodrigo de Souza Abreu^{*1}, Nilo Arthur Bezerra Martins^{*1}, Carlos Eduardo Umehara Juck^{*1}, Felipe Mouzo Bortoleto, MD¹, Gabriel Martinez, MD¹, Lucas Gonçalves Dias Barreto, MD¹, Debora Lopes Emerenciano, MD¹, Daniel Rodrigues Ribeiro, MD¹, Danilo Dias de Francesco, MD¹, Eduardo Mariani Pires de Campos, MD¹, Stefany Franhan Barbosa de Souza, MD¹, Geovane Wiebelling da Silva, MD¹, Andrew Araújo Tavares, MD¹, Clara Carvalho de Alves Pereira, MD¹, Ademar Lima Simões, MD¹, Gustavo Biz Martins, MD¹, Maria Lorraine Silva de Rosa, MD¹, Thiago Areas Lisboa Netto, MD¹, Julio Cesar Leite Fortes, MD¹, Rafael Faria Pisciolara, MD¹, Mauricio Ursoline do Nascimento, MD¹, Rodolfo Affonso Xavier, MD¹, Yago Henrique Padovan Chio, MD¹, Patricia Albuquerque de Moura, BS¹, Emily Cristine Oliveira Silva, BS¹, Ester Minã Gomes da Silva, BS¹, Yasmine Souza Filipo Fernandes, BS¹, Renata Kan Nishiaka, BS¹.

^{*} Medical Student

¹ Emergency Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Bruno Marques, Julio Cesar Garcia de Alencar and Julio Flavio Meirelles Marchini contributed equally to this work. Bruno Marques, Julio Cesar Garcia de Alencar, Julio Flavio Meirelles Marchini, Cauê Gasparotto Bueno, Victor Paro da Cunha, Felipe Lazar Neto, Rodrigo Antonio Brandão Neto, Lucas Oliveira Marino, and Heraldo Possolo Souza wrote the manuscript. All authors provided critical feedback and helped shape the research, analysis, and manuscript. COVID USP Registry Team did the Registry

REFERENCES

- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *New Engl J Med*. 2020. Published online May 15, 2020.

2. Brown CA, Mosier JM, Carlson JN, et al. Pragmatic recommendations for intubating critically ill patients with suspected COVID-19. *JACEP Open*. 2020;1(2):80-84.
3. Bernhard M, Bak SN, Hartwig T, et al. Airway management in the emergency department (The OcEAN-Study)- a prospective single centre observational cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019;27:20.
4. Mosier JM, Sakles JC, Law JA, et al. Tracheal intubation in the critically ill: Where we came from and where we should go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(7):775-788.
5. De Jong A, Rolle A, Molinari N, et al. Cardiac arrest and mortality related to intubation procedure in critically ill adult patients: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2018;46:532-539.
6. Heffner AC, Swords DS, Neale MN, et al. Incidence and factors associated with cardiac arrest complicating emergency airway management. *Resuscitation*. 2013;84:1500-1504.
7. Richardson S, Hirsch JS, 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(20):2052-2059.
8. Brown CA, Kaji AH, Fantegrossi A. Video laryngoscopy compared to augmented direct laryngoscopy in adult emergency department tracheal intubations: a National Emergency Airway Registry (NEAR) Study. *Acad Emerg Med*. 2020;27(2):100-108.
9. Walls RM, Brown CA, Bair AE, et al. NEAR II Investigators. emergency airway management: a multi-center report of 8937 emergency department intubations. *J Emerg Med*. 2011;41(4):347-354.
10. Yao W, Wang T, Jiang B, et al. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth*. 2020;125(1):e28-e37.
11. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgins A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: guidelines from the difficult airway society, the association of anaesthetists the intensive care society, the faculty of intensive care medicine and the royal college of anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020;75:785-799.

AUTHOR BIOGRAPHY

Julio Cesar Garcia de Alencar, MD, is an Attending Physician in the Emergency Department at Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

How to cite this article: de Alencar JCG, Marques B, Marchini JFM, et al. First-attempt intubation success and complications in patients with COVID-19 undergoing emergency intubation. *JACEP Open*. 2020;1:699-705. <https://doi.org/10.1002/emp.2.12219>

ANEXO V

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial With N-acetylcysteine for Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Julio Cesar Garcia de Alencar,¹ Claudia de Lucena Moreira,¹ Alicia Dudy Müller,¹ Cleuber Esteves Chaves,² Marina Akemi Fukuhara,² Elizabeth Aparecida da Silva,² Maria de Fátima Silva Miyamoto,² Vanusa Barbosa Pinto,² Cauê Gasparotto Bueno,² Felipe Lazar Neto,¹ Luz Marina Gomez Gomez,¹ Maria Clara Saad Menezes,¹ Julio Flavio Meirelles Marchini,¹ Lucas Oliveira Marino,¹ Rodrigo Antônio Brandão Neto,¹ Heráldo Possolo Souza^{1,2}; for the COVID Register Group¹

¹Emergency Medicine Department, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, and ²Pharmacy Division, Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Background. A local increase in angiotensin 2 after inactivation of angiotensin-converting enzyme 2 by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) may induce a redox imbalance in alveolar epithelium cells, causing apoptosis, increased inflammation and, consequently, impaired gas exchange. We hypothesized that N-acetylcysteine (NAC) administration could restore this redox homeostasis and suppress unfavorable evolution in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Methods. This was a double-blind, randomized, placebo-controlled, single-center trial conducted at the Emergency Department of Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil, to determine whether NAC in high doses can avoid respiratory failure in patients with COVID-19. We enrolled 135 patients with severe COVID-19 (confirmed or suspected), with an oxyhemoglobin saturation <94% or respiratory rate >24 breaths/minute. Patients were randomized to receive NAC 21 g (~300 mg/kg) for 20 hours or dextrose 5%. The primary endpoint was the need for mechanical ventilation. Secondary endpoints were time of mechanical ventilation, admission to the intensive care unit (ICU), time in ICU, and mortality.

Results. Baseline characteristics were similar between the 2 groups, with no significant differences in age, sex, comorbidities, medicines taken, and disease severity. Also, groups were similar in laboratory tests and chest computed tomography scan findings. Sixteen patients (23.9%) in the placebo group received endotracheal intubation and mechanical ventilation, compared with 14 patients (20.6%) in the NAC group ($P = .675$). No difference was observed in secondary endpoints.

Conclusions. Administration of NAC in high doses did not affect the evolution of severe COVID-19.

Clinical Trials Registration. Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC): U1111-1250-356 (<http://www ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-89692g/>).

Keywords. pneumonia; mechanical ventilation; angiotensin.

Severe acute respiratory infection (SARI) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) may lead to lung failure and the necessity of mechanical ventilation [1–3]. The mechanisms by which the virus affects the alveolar epithelia are not entirely understood [4]; however, it seems that, upon reaching the lower airways, the virus spike protein binds to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and utilizes it as a means to enter the alveolar cells [5].

ACE2 is an enzyme that catalyzes the conversion of angiotensin II (AngII) in angiotensins 1–7 [6], and it appears to be inactivated by the action of the virus. There is still no robust

experimental confirmation for this fact; however, increased serum AngII levels have been reported in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) [7] and enhanced expression of ACE2 in adults, compared with children, has been advocated to cause the difference of disease prevalence in these age ranges [8].

Physiological intracellular signaling of AngII involves increased production of reactive oxygen species (ROS), either through the activity of the Nox enzyme [9] or mitochondria [10]. At first, these ROS are used in signaling mechanisms; however, in excess, they can lead to cell apoptosis or necrosis [11].

Moreover, vascular smooth muscle cells in culture exposed to AngII enhance the expression of CD40, a crucial mediator of the acquired immune response [12]. This phenomenon occurs through a redox-signaling pathway, involving enhanced Nox expression and hydrogen peroxide generation. In these experiments, AngII-induced CD40 expression was blocked by treatment with N-acetylcysteine (NAC) [12].

Received 26 June 2020; editorial decision 16 September 2020; published online 23 September 2020.

Correspondence: H. P. Souza, Avenida Doutor Arnaldo, 455, 01218-9, São Paulo, SP, Brazil (heraldo.possolo@fm.usp.br).

Clinical Infectious Diseases® 2021;72(11):e736–41

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciaa1443

N-acetylcysteine has been in clinical use as a mucolytic since the 1960s [13]. It is also currently used in acute liver failure [14] or acetaminophen poisoning [15]. Its safety is well documented, and its effectiveness in lung diseases may be beyond its mucolytic action, since it may also interfere with the inflammatory response and bronchial tone [16].

N-acetylcysteine may also replenish intracellular reduced glutathione (GSH) pools by providing cysteine, an essential precursor in GSH synthesis [17]. Therefore, NAC administration could restore intracellular redox signaling through enhanced activity of the reduced-oxidized glutathione pair (GSH-GSSG), the primary intracellular antioxidant system [18].

We hypothesized that the local increase in AngII after inactivation of ACE2 by SARS-CoV-2 leads to a redox imbalance in the alveolar epithelium cells, causing apoptosis, breaking of the alveolar-capillary barrier, and consequently, impaired gas exchange and respiratory failure. Other authors have also raised this hypothesis [19].

Therefore, we designed a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial to determine whether NAC (in doses used to treat acute liver failure) is able to protect alveolar cells and avoid respiratory failure in patients with severe acute respiratory syndrome caused by (confirmed or suspected) COVID-19.

METHODS

This was a double-blind, randomized, placebo-controlled trial to assess the effectiveness and safety of intravenous NAC to prevent respiratory failure in patients with confirmed or suspected severe COVID-19.

This was a single-center trial conducted at the Emergency Department of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo in São Paulo, Brazil. The Institutional Ethics Committee approved this trial under #30420720.4.0000.0068, and it was registered at the Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC) under UIN: U1111-1250-356. The approved protocol can be assessed at the REBEC site (<http://www ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8969zg/>). Written informed consent was obtained from all patients or their legal representatives if they were unable to provide consent.

Patients

Patients aged 18 years or older diagnosed with severe COVID-19 (suspected or confirmed) were eligible for the study. Inclusion criteria were oxyhemoglobin saturation (SaO_2) of less than 94% while breathing ambient air and respiratory rate higher than 24 breaths/minute. We chose 24 breaths/minute because that is the criterion for admission to our hospital. Exclusion criteria included known allergy or hypersensitivity to NAC, signs of the imminent need for orotracheal intubation (increased respiratory effort, decreased level of consciousness, $\text{SaO}_2 < 90\%$ with

supplemental oxygen), pregnancy, or refusal to sign the written consent.

Trial Design

The trial was initiated in rapid response to the COVID-19 public health emergency, at which time there was minimal information about clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19.

The trial was conducted from 10 April 2020 to 25 May 2020 (date of the last patient enrollment) at the Emergency Department of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Eligible patients were randomly assigned (1:1) to either NAC or placebo groups. Randomization was performed by the chief pharmacist using QuickCalcs random-number calculators (@ 2018 GraphPad Software, LLC; San Diego, CA), a free website tool. According to the sequential order of the randomization center, eligible patients were allocated to receive medication in individually numbered packs. The chief pharmacist kept the code for the records until the end of the study.

Study Protocol

N-acetylcysteine was prescribed according to a "2-bag" protocol, as proposed by Wong and Graudins [20] for paracetamol poisoning. Twenty-one grams of NAC were administered intravenously for each patient in the NAC group, divided into 2 doses: 14 g in the first 4 hours and 7 g in the next 16 hours. N-acetylcysteine was diluted in 500 mL dextrose 5%. Therefore, the concentration for each dose was 28 mg/mL and 14 mg/mL, respectively, and the volume received for each patient was 1000 mL over 20 hours. Patients in the placebo group received the same amounts of dextrose 5% in water (1000 mL in total) intravenously.

All patients received standard care, according to the institutional protocol. In the emergency department, this included oxygen supplementation, invasive ventilation, and antibiotics. All patients received the drugs in the emergency department and were later transferred to hospital wards, intensive care units (ICUs), or discharged, according to the in-charge emergency physician's discretion. All patients in this study received empirically ceftriaxone 2 g/day and azithromycin 500 mg/day, which was the protocol in our emergency department for severe COVID-19.

Laboratory and Radiological Tests

Routine laboratory tests were collected from all patients included in the study, including white blood cell counts, C-reactive protein, renal function, lactate dehydrogenase (LDH), electrolytes and D-dimer. We confirmed COVID-19 by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay of nasopharyngeal swab or tracheal aspiration specimens. Chest computed tomography (CT) was also obtained for all patients.

Lung involvement extent was classified as higher or lower than 50% of lung volume.

Outcomes

The primary clinical endpoint was the necessity for intubation and invasive mechanical ventilation. Secondary outcomes were time of invasive mechanical ventilation, admission to the ICU, length of ICU stay, and mortality.

Statistical Analysis

The original total sample size was set at 140, since it would provide the trial with 80% power to detect a reduction in the need for invasive mechanical ventilation of 50%, at a 2-sided significance level of $\alpha = .05$.

On 30 April 2020, the data and safety monitoring board reviewed the results. This review was initially planned as an interim analysis. The planned enrollment of 100 patients in the trial occurred quickly, and the assessment at that point was that the trial was underpowered; thus, a decision was made to continue enrollment by the investigators.

Primary efficacy analysis was on an intention-to-treat basis and included all the patients who had undergone randomization. Because the statistical analysis plan did not include a provision for correcting for multiplicity in tests for secondary or other outcomes, results are reported as point estimates and 95% confidence intervals. The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity, so the intervals should not be used to infer definitive treatment effects for secondary outcomes. Safety analyses were based on the patients' actual treatment exposure.

Age and other continuous variables are presented as medians and interquartile ranges (IQRs). Comparisons between groups were evaluated by the chi-square test for categorical variables, Wilcoxon test for nonparametric variables, and Student's *t* test for the others' variables.

RESULTS

During the study period, 612 individuals were assessed for eligibility and 140 were chosen and randomized (Figure 1). From the 140 sets prepared by the pharmacy, 2 bags were mishandled during administration, and 3 patients lost their drug packs while being transferred inside the hospital. Therefore, at the end of the study, we had 67 patients in the placebo group and 68 patients in the NAC group. These 135 patients were included in the final analysis (Table 1).

Baseline characteristics were very similar between the 2 groups. The median age was almost identical, as well as the incidence of comorbidities. We present the 2 most prevalent comorbidities (hypertension and diabetes), but the incidence of other diseases, such as cancer and autoimmune diseases, was also identical in both groups.

Of the 63 hypertensive patients, 30 (47.6%) used angiotensin-receptor blockers. These patients were divided equally into both groups (14 of 32 in the placebo group and 16 of 31 in the NAC group).

The time between the first symptoms of the disease and study inclusion for patients in the NAC group was 7 days (IQR, 5–10 days) and was also 7 days (IQR, 6–11.5 days) in the placebo group.

At the time of hospital admission, SaO_2 was equal in both groups, and all patients needed oxygen supplementation upon arrival at the emergency department. We assessed disease severity utilizing the 7-category ordinal scale proposed by the World Health Organization [21]. The vast majority of patients (99.3%) were classified in categories 4 and 5 and hospitalized, and approximately 68% required oxygen supplementation or noninvasive ventilation and ongoing care. The severity categories in both groups were, again, very similar.

Laboratory findings were also similar in both groups. Table 1 shows the values of circulating leukocytes and C-reactive protein. LDH and D-dimer were also equal in both groups.

Finally, SARS-CoV-2 was detected in 63 patients (94.0%) in the placebo group and 65 (95.6%) in the NAC group.

In summary, characteristics of patients in the placebo and the experimental groups were equal, suggesting that our randomization process was very effective.

Outcomes

Patients assigned to the NAC group did not differ in the necessity of invasive mechanical ventilation compared with patients assigned to the placebo group in the intention-to-treat population. From the placebo group, 16 patients (23.9%) received endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation. The number of patients in the NAC group who received endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation was 14 (20.6%) (Table 2).

Mortality in both groups was almost equal: 10 patients in the placebo group (14.7%) and 9 in the NAC group (13.4%). At the end of the study, 6 patients were still in the ICU, 3 in each group. These patients were not included in the mortality analysis.

The need for ICU admission was 42.3% in the placebo group and 47.1% in the NAC group, values that were not statistically significant. Patients in the placebo group remained in the ICU for 8 days, while patients who received NAC remained in the ICU for 9 days. No difference was observed in time of hospitalization between the 2 groups.

When only the 128 patients with positive RT-PCR for SARS-CoV-2 were included, the results were the same. No adverse effects were observed in patients who received NAC. All patients tolerated the drug and the fluid dosing well.

In summary, NAC administration did not affect the evolution of SARS-CoV-2 caused by COVID-19.

Lung involvement extent was classified as higher or lower than 50% of lung volume.

Outcomes

The primary clinical endpoint was the necessity for intubation and invasive mechanical ventilation. Secondary outcomes were time of invasive mechanical ventilation, admission to the ICU, length of ICU stay, and mortality.

Statistical Analysis

The original total sample size was set at 140, since it would provide the trial with 80% power to detect a reduction in the need for invasive mechanical ventilation of 50%, at a 2-sided significance level of $\alpha = .05$.

On 30 April 2020, the data and safety monitoring board reviewed the results. This review was initially planned as an interim analysis. The planned enrollment of 100 patients in the trial occurred quickly, and the assessment at that point was that the trial was underpowered; thus, a decision was made to continue enrollment by the investigators.

Primary efficacy analysis was on an intention-to-treat basis and included all the patients who had undergone randomization. Because the statistical analysis plan did not include a provision for correcting for multiplicity in tests for secondary or other outcomes, results are reported as point estimates and 95% confidence intervals. The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity, so the intervals should not be used to infer definitive treatment effects for secondary outcomes. Safety analyses were based on the patients' actual treatment exposure.

Age and other continuous variables are presented as medians and interquartile ranges (IQRs). Comparisons between groups were evaluated by the chi-square test for categorical variables, Wilcoxon test for nonparametric variables, and Student's *t* test for the others' variables.

RESULTS

During the study period, 612 individuals were assessed for eligibility and 140 were chosen and randomized (Figure 1). From the 140 sets prepared by the pharmacy, 2 bags were mishandled during administration, and 3 patients lost their drug packs while being transferred inside the hospital. Therefore, at the end of the study, we had 67 patients in the placebo group and 68 patients in the NAC group. These 135 patients were included in the final analysis (Table 1).

Baseline characteristics were very similar between the 2 groups. The median age was almost identical, as well as the incidence of comorbidities. We present the 2 most prevalent comorbidities (hypertension and diabetes), but the incidence of other diseases, such as cancer and autoimmune diseases, was also identical in both groups.

Of the 63 hypertensive patients, 30 (47.6%) used angiotensin-receptor blockers. These patients were divided equally into both groups (14 of 32 in the placebo group and 16 of 31 in the NAC group).

The time between the first symptoms of the disease and study inclusion for patients in the NAC group was 7 days (IQR, 5–10 days) and was also 7 days (IQR, 6–11.5 days) in the placebo group.

At the time of hospital admission, SaO_2 was equal in both groups, and all patients needed oxygen supplementation upon arrival at the emergency department. We assessed disease severity utilizing the 7-category ordinal scale proposed by the World Health Organization [21]. The vast majority of patients (99.3%) were classified in categories 4 and 5 and hospitalized, and approximately 68% required oxygen supplementation or noninvasive ventilation and ongoing care. The severity categories in both groups were, again, very similar.

Laboratory findings were also similar in both groups. Table 1 shows the values of circulating leukocytes and C-reactive protein. LDH and D-dimer were also equal in both groups.

Finally, SARS-CoV-2 was detected in 63 patients (94.0%) in the placebo group and 65 (95.6%) in the NAC group.

In summary, characteristics of patients in the placebo and the experimental groups were equal, suggesting that our randomization process was very effective.

Outcomes

Patients assigned to the NAC group did not differ in the necessity of invasive mechanical ventilation compared with patients assigned to the placebo group in the intention-to-treat population. From the placebo group, 16 patients (23.9%) received endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation. The number of patients in the NAC group who received endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation was 14 (20.6%) (Table 2).

Mortality in both groups was almost equal: 10 patients in the placebo group (14.7%) and 9 in the NAC group (13.4%). At the end of the study, 6 patients were still in the ICU, 3 in each group. These patients were not included in the mortality analysis.

The need for ICU admission was 42.3% in the placebo group and 47.1% in the NAC group, values that were not statistically significant. Patients in the placebo group remained in the ICU for 8 days, while patients who received NAC remained in the ICU for 9 days. No difference was observed in time of hospitalization between the 2 groups.

When only the 128 patients with positive RT-PCR for SARS-CoV-2 were included, the results were the same. No adverse effects were observed in patients who received NAC. All patients tolerated the drug and the fluid dosing well.

In summary, NAC administration did not affect the evolution of SARS-CoV-2 caused by COVID-19.

Figure 1. Randomization and treatment assignment.

DISCUSSION

The evolution of COVID-19 to respiratory failure involves a complex set of inflammatory and vascular events [4]. We hypothesized that the increased availability of AngII caused by the SARS-CoV-2-induced ACE2 blockade could be a crucial component in the disease pathogenesis. Considering that AngII signals inside the cell through a redox mechanism, we designed this clinical trial aiming to block the intracellular action of AngII and prevent alveolar cell inflammation and apoptosis.

This was a double-blind, placebo-controlled, randomized trial, in which 135 patients diagnosed with SARI were enrolled. The baseline characteristics of the 2 groups were very similar in all aspects.

With regard to the outcome, there was no difference between the placebo and NAC groups in the primary outcome (need for invasive mechanical ventilation) or in the secondary outcomes (mortality, ICU admission, time of invasive mechanical ventilation).

Several papers have been published advocating that redox imbalance caused by AngII could be a crucial point in SARS-CoV-2 pathogenesis [20, 22, 23]. Our data do not support these hypotheses. It is necessary, therefore, to discuss the causes of this treatment failure in improving respiratory function in patients with COVID-19.

First, we have to speculate whether the choices of drug and dosage proposed to restore redox balance in these patients were the right ones. Since our objective was to correct intracellular redox imbalance, NAC was a natural choice, because it acts on GSH-GSSG, the central intracellular antioxidant system [12, 18, 24]. Moreover, NAC has shown the ability to restore the intracellular redox imbalance in *in vitro* experiments [12, 25, 26] and has been safely prescribed in patients with acute liver failure [14] and acetaminophen poisoning [15].

With regard to the posology, preparing individual doses (300 mg/kg, as recommended in these studies) would be time consuming, and we had a small window for drug administration.

Table 1. Demographic, Clinical, Laboratory, and Radiological Findings at Baseline

Characteristics	N-acetylcysteine (n = 67)	Placebo (n = 68)	P
Age, median (IQR), y	59 (47–70)	58 (48–70)	.996
Male sex, n (%)	43 (67)	37 (54)	.248
COVID-19 confirmed, n (%)	65 (97)	63 (93)	.737
Days from symptoms onset to randomization, median (IQR)	7 (5–10)	7 (6–11.5)	.435
Coexisting conditions, n (%)			
Hypertension	32 (47)	31 (45)	.800
Diabetes	29 (43)	22 (32)	.190
Cancer	8 (12)	9 (13)	.791
Autoimmune disease	3 (4)	2 (3)	.804
Previously use of ACE inhibitor	5 (7)	7 (10)	.563
Previously use of angiotensin II receptor blocker	14 (21)	16 (23)	.713
Fever, n (%)	37 (55)	33 (48)	.436
Respiratory rate, median (IQR), breaths/minute	26 (22–32)	25.5 (21.5–30)	.647
Oxyhemoglobin saturation, median (IQR), %	91 (89–93)	91 (89–92.5)	.771
White blood cell count, median (IQR), $\times 10^9/L$	8385 (5365–10262)	7345 (6265–9071)	.452
C-reactive protein, median (IQR), mg/dL	110 (77.5–156.5)	83 (45–179.5)	.130
Lactate dehydrogenase, median (IQR), mg/dL	354.0 (268.0–472.2)	397.0 (319.0–479.1)	.0578
D-dimer, median (IQR), mg/dL	1058.0 (588.1–2195.2)	1070.3 (643.0–2291.1)	.959
sCD40L, median (IQR), ng/dL	4.16 (3.06–6.67)	5.51 (4.00–8.22)	.406
Radiologic findings on chest CT scan, ^a n (%)			
<50% of lung involvement	45 (67)	44 (65)	.855
Score on ordinal scale, ^b n (%)			
4: Hospitalized, not requiring supplemental oxygen, requiring ongoing medical care (COVID-19 related)	20 (30)	22 (32)	.796
5: Hospitalized, requiring supplemental oxygen	46 (68)	46 (68)	.850
6: Hospitalized, receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen devices	1 (1)	0 (0)	.306

Percentages may not total 100 because of rounding.

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; COVID-19, coronavirus disease 2019;

CT, computed tomography; IQR, interquartile range.

^aGround-glass opacity infiltration or consolidation.^bAccording to World Health Organization criteria.

Hence, we chose a fixed dose (21 g), which is an average for the recommended dose [20]. Although we did not measure patients' weight, we did not include very obese patients. Therefore, we believe that all patients received approximately 300 mg/kg, a dose even higher than those that have been used successfully in other clinical conditions [27, 28].

The second hypothesis for the failure is related to the time of disease when NAC was administered. We chose patients with severe COVID-19 since we believed that, in patients already in respiratory failure, we could not control inflammation acting only on redox signaling [29]. All included patients had pulmonary infiltrates on chest CT scan and needed oxygen supplementation, which suggests they already had substantial lung involvement. We can speculate that earlier NAC prescription could be more effective at the start of the symptoms; however, we know that most of these patients would recover spontaneously [30]. It would not be feasible or ethical to treat these patients for 20 hours in a hospital, with the knowledge that most of them would not need it.

Finally, we cannot exclude the fact that our initial hypothesis was wrong; that is, excess AngII neither leads to intracellular redox imbalance nor influences the disease pathogenesis. It is documented that there is an increase in AngII in patients with severe COVID-19 [7]; however, this may be just a collateral phenomenon and not related to the disease pathophysiology. Contrary to this hypothesis is the fact that published data [31, 32], and our own series of cases (unpublished data), show a better prognosis for patients in the use of angiotensin-receptor blockers. These data suggest that AngII may be involved, in some way, in SARS-CoV-2 pathogenesis.

The main limitation of our study is the small number of patients enrolled. This protocol was initially proposed as a preparatory stage before a larger multicenter trial; however, given the unambiguous negative results, the larger study was aborted.

Nevertheless, several opinion articles continue to propose acting on AngII [33] or redox signaling [34, 35] as viable therapeutics for COVID-19, which emphasizes the importance of our work. We have shown here that the administration of NAC in high doses did not affect the evolution of severe COVID-19.

The question remains of how to act on these signaling pathways activated by AngII without impairing patients'

Table 2. Outcomes in the Intention-to-Treat Population

Characteristics	N-acetylcysteine (n = 67)	Placebo (n = 68)	Difference ^a	P
Invasive mechanical ventilation, n (%)	16 (24)	14 (21)	1.21 (0.53–2.72)	.641
Death, n (%)	9 (14)	9 (14)	1.03 (0.38–2.82)	.940
ICU admission	29 (43)	32 (47)	0.85 (0.43–1.69)	.652
ICU stay, median number of days (IQR)	9 (5–14)	8 (4–15)	...	.557
Hospital stay, median number of days (IQR)	11 (5.5–19)	10 (7–16.5)	...	.872

Abbreviations: ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range.

^aValues are odds ratios (95% confidence intervals).

hemodynamics and renal function. We believe that interactions between AngII and inflammation should be better studied in the near future and can probably furnish new ideas for treating COVID-19.

Notes

COVID Register Group. Fernando Salvetti Valente, Hassan Rahhal, Juliana Batista Rodrigues Pereira, Eduardo Messias Hirano Padrao, Annelise Passos Bispos Wanderley, Bruno Marques, Luz Marina Gomez Gomez, Edwin Albert D'Souza, Arthur Petrillo Bellintani, Rodrigo Cesar Miléo, Rodrigo Werner Toccoli, Fernanda Máximo Fonseca e Silva, João Martelletto Baptista, Marcelo de Oliveira Silva, Giovanna Babikian Costa, Rafael Berenguer Luna, Henrique Tibucheschi dos Santos, Mariana Mendes Gonçalves Cimatti De Calasans, Marcelo Petrof Sanches, Diego Juniti Takamune, Luiza Boscolo, Pedro Antonio Araújo Simões, Manuela Cristina Aduara Pandolfi, Beatriz Larios Fantinatti, Gabriel Travassini, Matheus Finardi Lima de Faria, Lígia Trombetta Lima, Bianca Ruiz Nicolao, Gabriel de Paula Maroni Escudeiro, João Pedro Afonso Nascimento, Bruna Tolentino Caldeira, Laura de Góes Campos, Vitor Macedo Brito Medeiros, Tales Cahral Monsalvarga, Isabela Harumi Omori, Diogo Visconti Guidotte, Alexandre Lemos Bortolotto, Rodrigo de Souza Abreu, Nilo Arthur Bezerra Martins, Carlos Eduardo Umehara Juck, Lucas de Oliveira Utiyama, Felipe Mouzo Bortolotto, Renan Dourado Tinel, Gabriel Martinez Andreola, Natalia Paula Cardoso, Osvaldo Santistevan Claire, João Vitor Ziroldo Lopes, and Sabrina Correa da Costa Ribeiro.

Author contributions. J. C. G. A., J. E. M. M., L. O. M., R. A. B. N.: enrollment of patients, data collection and analysis, writing the paper. C. d. L. M.: research nurse responsible for administering the drugs and monitoring patients. A. D. M., L. M. G. G., E. L. N., C. G. B., M. C. S. M.: statistical analysis, filling the data spreadsheets. M. A. F., E. A. d. S., M. d. F. S. M., V. B. P., C. E. C.: pharmacists responsible for preparing the medication, blinding, and randomization. H. P. S.: proposed the study, final data analysis, final writing. COVID Register Group: collecting the data.

Financial support. This study was funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (grant numbers 2016/14566-4 and 2020/04738-8).

Potential conflicts of interest. The authors: No reported conflicts of interest. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest.

References

- Richardson SS, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323:2052-9.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. ISARIC4C Investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1985.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020; 323:1574-81.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:363-74.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-80, e8.
- Tbany RM, Li H, Delles C. ACE2 the Janus-faced protein—from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and COVID-19. *Clin Sci* 2020; 134:747-50.
- Wu Z, Hu B, Zhang C, Ren W, Yu A, Zhou X. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:290.
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020; 323:2427-9.

- Laurindo FR, de Souza HP, Pedro Mde A, Janiszewski M. Redox aspects of vascular response to injury. *Methods Enzymol* 2002; 352:432-54.
- Dikalov SI, Nazarewicz RR. Angiotensin II-induced production of mitochondrial reactive oxygen species: potential mechanisms and relevance for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19:1085-94.
- Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1863:2977-92.
- Souza HP, Predani D, Cobra AL, et al. Angiotensin II modulates CD40 expression in vascular smooth muscle cells. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116:423-31.
- Ehre C, Rashion ZI, Wang B, et al. An improved inhaled mucolytic to treat airway mucous obstructive diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:171-80.
- Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137:856-64, 864.e1.
- Pfister ES, Curry SC. Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. *Adv Pharmacol* 2019; 85:263-72.
- Cazzola M, Calzetta L, Page C, Rogliati P, Malera MG. Thiol-based drugs in pulmonary medicine: much more than mucolytics. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40:452-63.
- Erebad M, Wermuth HR, Vearrier D. N-acetylcysteine. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537183/>. Accessed 8 June 2020.
- Oliveira PVS, Laurindo FRM. Implications of plasma thiol redox in disease. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132:1257-80.
- Lanza K, Perez LG, Costa LB, et al. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clin Sci* 2020; 134:1259-64.
- Wong A, Graudins A. Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54:115-9.
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-99.
- Diamond B. The renin-angiotensin system: an integrated view of lung disease and coagulopathy in COVID-19 and therapeutic implications. *J Exp Med* 2020; 217:e20201000.
- Sturrock BR, Milne KM, Chevasut TJ. The renin-angiotensin system - a therapeutic target in COVID-19. *Clin Med (Lond)* 2020; 20:e72-5. doi: 10.7861/clinmed.2020.0146.
- Altur KR, Maniavani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine - a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:555-9.
- Almadi A, John A, Raza H. N-acetyl cysteine attenuates oxidative stress and glutathione-dependent redox imbalance caused by high glucose/high palmitic acid treatment in pancreatic RIN-5F cells. *PLoS One* 2019; 14:e0226696.
- Florentini C, Falzano L, Rivabene R, Fabbri A, Malorni W. N-acetylcysteine protects epithelial cells against the oxidative imbalance due to Clostridium difficile toxins. *FEBS Lett* 1999; 453:124-8.
- Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324:1852-7.
- Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319:1557-62.
- Morad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:355-62.
- Wu JT, Leung K, Bushman M, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* 2020; 26:506-10.
- Pinola CJ, Sookkhan S. Estimation of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS)-inhibitor effect on COVID-19 outcome: a meta-analysis. *J Infect* 2020; 81:276-81.
- Felice C, Nardin C, Di Tanna GL, et al. Use of RAAS inhibitors and risk of clinical deterioration in COVID-19: results from an Italian cohort of 133 hypertensives. *Am J Hypertens* 2020; doi: 10.1093/ajh/hpaa096.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020; 81:537-40. doi: 10.1002/ddr.21656.
- Wang JZ, Zhang RY, Bai J. An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *Int J Cardiol* 2020; 312:137-8.
- Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020; 250:117583.