ANAIS XVI CICURV, 2022,P.X-Y
ISSN: 2179-0574

XVII CICURV
Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde

Mortalidade e fatores associados em pacientes internados com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19: um estudo transversal

Morbimortalidade e fatores associados em pacientes com a COVID-19

Kaiuby Freire dos Santos[1], Karen Ludmila da Silva Menezes[2], Maria Nila Sutana de Mendonça[2], Waldemar Naves do Amaral[3], Vergílio Pereira Carvalho[4], Kênia Alves Barcelos[5]

[1] Graduando do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde. Aluno de Iniciação cientifica – PIVIC/UniRV. E-mail: kaiubyfreire95@gmail.com
[2] Graduanda do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde. E-mail: karenludmilameneses25@gmail.com, marisutana@gmail.com
[3] Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil. E-mail: waldemar@sbus.org.br
[4] Mestrando pelo Programa de Pós-graduação de Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e Médico residente em Anestesiologia pelo Centro de Ensino e Treinamento Uberlândia Medical Center e Complexo Hospitalar Santa Genoveba de Uberlândia – MG. E-mail: vergilio_carvalho@hotmail.com
[5] Orientadora, Profa Dra. da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde. E-mail: keniabarcelos@unirv.edu.br

Reitor:
Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:
Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:
Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:
Profa. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:
Profa. Dra. Lidiane Bernardes Faria Vilela

Fomento:
Programa PIBIC/PIVIC UniRV/ CNPq 2021-2022

UniRV
Universidade de Rio Verde

Resumo: Proteínas dissulfeto isomerase, relacionadas a oncogênese, tem instigado novos estudos que buscam verificar se ambas podem ser usadas como biomarcadores de diagnóstico e terapia alvo para o câncer de mama. Objetivou-se, nesta pesquisa, caracterizar o valor prognóstico dos genes AGR2 e AGR3 em câncer de mama, através de uma experimentação computacional, denominada análise in silico. A análise de sobrevida foi avaliada usando o software Kaplan-Meier Plotter, plataforma de acesso público capaz de avaliar o efeito de genes na sobrevida em cânceres. A baixa expressão de AGR2 foi associada a pior sobrevida global (HR = 0,63 p = 0,0039) e pior sobrevida livre de doença (HR = 0,69 p = 2,2e-5). Em relação ao AGR3, a baixa expressão desse gene também foi associada a pior sobrevida global (HR = 0,49 p = 7,9e-6) e pior sobrevida livre de doença (HR = 0,58 p = 1,5e-11). Diante destes achados, as proteínas dissulfeto isomerase podem auxiliar na tomada de decisões na previsão de diagnóstico e no tratamento, contribuindo para a melhoria da sobrevida global e sobrevida livre de doença das pacientes acometidas por câncer de mama.

Palavras-chave: COVID-19; Síndrome do Desconforto Respiratório; Cuidados intensivos; Mortalidade.

Mortality and associated factors in hospitalized patients with Severe Acute Respiratory Syndrome due to COVID-19: a cross-sectional study

Morbimortality and associated factors in patients with COVID-19

Abstract: The novel coronavirus (SARS-COV2) is highly pathogenic and causes COVID-19. Because it is highly transmissible, it quickly spread around the world, leading to a public health emergency, with a state of pandemic being declared, and with high morbidity and mortality associated mainly with pulmonary complications. The objective of the present study is to

analyze the prevalence and factors associated with mortality in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) due to COVID-19 in a university hospital in the Midwest of Brazil. This is a retrospective cross-sectional study based on analysis of medical records of patients over 18 years of age admitted to an Intensive Care Center (ICU) with SARS due to COVID-19 requiring invasive mechanical ventilation. In-hospital death was considered as an outcome variable. Demographic and lifestyle variables and therapeutic measures used during hospitalization were also recorded and correlated with the death outcome. After excluding 188 medical records, 397 were analyzed. Patients were mostly male (59.7%) and the death rate in individuals with Severe Acute Respiratory Syndrome due to COVID-19 was 46.1%. Multiple regression analysis indicated that the independent factors associated with mortality in individuals with SARS due to COVID-19 were age over 60 years (p=0.000) and use of the drug azithromycin (p=0.012). Therefore, it concludes that there was a high mortality rate in individuals with Severe Acute Respiratory Syndrome by COVID-19 and an association of mortality with older age and use of azithromycin.

Key words: COVID-19; Respiratory Distress Syndrome; Critical Care; Mortality.

Introdução

O novo coronavírus SARS-CoV-2, causador da infeção denominada COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é um dos β-coronavírus altamente patogênicos que infecta humanos e pode causar insuficiência respiratória aguda (IRA) devido à pneumonia e com altas taxas de mortalidade (HOSSEINI ES et al., 2020). Posto isso, compreende-se que o SARS-CoV-2 representa um enorme desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo. Isso se deve, principalmente, porque os pacientes críticos com IRA devem ser monitorados em centro de terapia intensiva (CTI), em grande parte sob o suporte de ventilação mecânica invasiva (VMI) (SHANG Y et al.,2020). O diagnóstico da COVID-19 baseia-se no teste da reação em cadeia da transcriptase reversa polimerase (AMAWI H et al., 2020).

Até o presente momento o tratamento não é definido, sendo assim, têm-se como terapêutica o controle das manifestações clínicas, suporte ventilatório e alguns medicamentos despontam no cenário médico com potencial no tratamento (LAI CC et al., 2020). Entretanto, os pesquisadores tenham concentrado esforços em investigações sobre o novo coronavírus, ainda é importante explorar os fatores associados à mortalidade em pacientes com a COVID-19, incluindo a influência das condições sociodemográficas, a presença de doenças crônicas, estilo de vida e tratamentos (HOSSEINI ES et al., 2020).

Assim sendo, o objetivo do presente estudo foi analisar a prevalência e os fatores associados a mortalidade em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19. Estes dados são importantes para adoção de condutas no ambiente hospitalar.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo observacional transversal, realizado em um Centro de Terapia Intensiva (CTI) no Centro-Oeste do Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local em 26 de fevereiro de 2021 e recebeu o número de protocolo 4.563.056/2021 e CAAE 43454621.2.0000.5077. A coleta de dados ocorreu entre 12 de março de 2021 à 26 de maio de 2022. Foram incluídos pacientes assistidos em CTI, com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, com necessidade de VMI, maiores de 18 anos e de ambos os sexos. Foram excluídos os pacientes que apresentavam três ou mais variáveis analisadas incompletas nos prontuários médicos; ausência do registro do desfecho óbito por transferência para outra instituição; ou que a causa do óbito não foi elucidada claramente por infecção pelo SARS-CoV-2.

Foi considerado pacientes com diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) que se apresentavam clinicamente com dispneia, com necessidade de oxigênio suplementar, além da relação de Pressão arterial parcial de oxigênio (PaO2) e Fração inspirada de oxigênio (FiO2) ≤ 300 mmHg (FAUCI AS et al., 2019). Foram coletados dos prontuários, informações sobre os dados sociodemográficos, doenças crônicas, estilo de vida, tratamento e óbito hospitalar. Consideramos como variável desfecho, ou dependente, o óbito hospitalar. As variáveis sociodemográficas foram: sexo (masculino e feminino) e idade. As variáveis doenças crônicas foram: Hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM, Doença cardiovascular (DCV), Histórico de trombose, Asma e Insuficiência Hepática.

As variáveis de tratamento foram: utilização da posição prona em algum momento da internação

e também o uso de medicamentos como o Dexametasona, Azitromicina, Cloroquina ou hidroxicloroquina e Heparina de Baixo Peso Molecular (Enoxaparina) (LIM ZJ et al., 2021). Para o cálculo amostral, foi utilizado uma prevalência (ou taxa) de óbito esperada de 45%, com margem de erro 5,0% e 95% de confiança no intervalo para uma população de 300 mil habitantes que reside no município de Rio Verde e distritos vizinhos. Desta forma, o tamanho da amostra necessário para esta análise (cálculo de prevalência) seria de 380 pacientes.

As variáveis foram apresentadas em números absolutos (n) e frequências relativas (%), juntamente com a média e o desvio padrão. A regressão de Poisson foi utilizada para calcular a razão de prevalência e intervalo de confiança de 95% e o valor p foi obtido pelo teste de Wald. Variáveis com valor de p < 0,20 na análise bivariada foram incluídas em análises de regressão de Poisson hierárquica múltipla, com variância robusta baseada em modelo hierárquico. As variáveis independentes nesta análise hierárquica foram agrupadas em quatro categorias: (I) dados demográficos (gênero e idade); (II) doenças crônicas (Diabetes mellitus, Doença relacionada a saúde mental); e (III) características clínicas (Pronação); (IV) uso de medicamentos (Azitromicina e Heparina). A significância estatística foi estabelecida usando um valor de corte de p < 10 em algum dos estratos, foram excluídas da análise de regressão múltipla (PEDUZZI P et al., 1996). As variáveis excluídas foram hipertireoidismo, doença relacionada a saúde mental, asma, insuficiência hepática, tabagismo, uso de cloroquina ou hidroxicloroquina.

Resultados e Discussão

No total, 585 prontuários foram avaliados para elegibilidade em março de 2021, sendo 188 excluídos. Desse modo, participaram deste estudo 397 pacientes internados em CTI com SRAG por COVID-19 com necessidade de VMI. Destes, eram do sexo masculino 59,70%, com média de idade de 61,04 ± 0.76 anos (variação 20-111 anos). Dos pacientes com idade superior a 60 anos 62,17% eram homens e 37,83% eram mulheres. A prevalência de óbito nos indivíduos com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 foi de 46,10%, sendo 63,93% no sexo masculino e 36,07% no sexo feminino. Dados sobre a prevalência e associação do óbito hospitalar em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Associação do óbito hospitalar em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 com dados sociodemográfico, doenças crônicas, estilo de vida e tratamento (n = 397).

Variável	Frequência n (%)	Óbito hospitalar Prevalência n (%)	RP (IC 95%)	*p*
Gênero				0.119
Masculino	237(59,70)	117(63.93)	1.20(0.95-1.50)	
Feminino	160(40,30)	66(36.07)	1	
Idade				**0.000**
20-59	167(42,07)	57(31.15)	1	
60 ou mais	230(57,93)	126(68.85)	1.61(1.26-2.04)	
Hipertensão arterial sistêmica				0.228
Não	184(46.46)	91(49.45)	1	
Sim	212(53.54)	92(43.40)	1.139(0.85-1.52)	
Diabetes mellitus				0.082
Não	275(69,27)	64(34.97)	1	
Sim	122(30,73)	119(65.03)	1.21(0.98-1.50)	
Doença cardiovascular				0,546
Não	356(89,67)	166(90,71)	1,12(0,77-1,64)	
Sim	41(10,33)	17(9,29)	1	
Histórico de trombose				-
Não	396(99,75)	183(100,00)	-	
Sim	1(0,25)	0(0,00)	-	
Asma				**0,000**
Não	391(98,49)	179(97,81)	0,46(0,41-0,51)	
Sim (tratando)	1(0,25)	1(0,55)	1	

Sim (curado)	5(1,26)	3(1,64)	0,59(0,29-1,23)	
Insuficiência Hepática				**0,000**
Não	390(98,24)	178(97,27)	0,46(0,41-0,51)	
Sim (tratando)	1(0,25)	1(0,55)	1	
Sim (curado)	6(1,51)	4(2,19)	0,66(0,38-1,17)	
Pronação				**0,028**
Não	154(38,99)	60(32,97)	1	
Sim	241(61,01)	122(67,03)	1,30(1,03-1,64)	
Uso de Dexametasona				0,861
Não	79(19,95)	37(20,33)	1	
Sim	317(80,05)	145(79,67)	0,98(0,75-1,27)	
Uso de Azitromicina				**0,005**
Não	207(52,41)	81(44,75)	1	
Sim	188(47,59)	100(55,25)	1,36(1,09-1,69)	
Uso de Cloroquina ou hidroxicloroquina				**0,014**
Não	390(98,73)	117(97,79)	0,57(0,36-0,89)	
Sim	5(1,27)	4(2,21)	1	
Uso de Heparina (Enoxaparina)				0,074
Não	68(17,17)	24(13,19)	1	
Sim	328(82,83)	158(86,81)	1,36(0,97-1,92)	

IC: intervalo de confiança; RP: razão de prevalência ajustada. O teste de Wald foi utilizado para calcular todos os valores de "p", p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo (negrito). As variáveis com p < 0,20 foram posteriormente analisadas por regressão de Poisson hierárquica múltipla.

Fonte: Arquivo Pessoal (2020/2021).

A análise bivariada indicou que o óbito hospitalar em pacientes internados com SRAG por COVID-19 foi associado com a idade acima de 60 anos (RP = 1,61; IC95% 1,26-2,04, p= 0,000). Além disso, não apresentar diagnóstico de hipertireoidismo (RP = 0,46; IC95% 0,41-0,51, p= 0,000), asma (RP = 0,46; IC95% 0,41-0,51, p= 0,000), insuficiência hepática (RP = 0,46; IC95% 0,41-0,51, p= 0,000) e não ser tabagista (RP = 0,61; IC95% 0,46-0,82, p= 0,002) foram considerados fatores protetores para a mortalidade em indivíduos com SRAG por COVID-19.

Houve associação entre a pronação em algum momento da internação (RP = 1,30; IC95% 1,03-1,64, p= 0,028); uso de Azitromicina (RP = 1.36; IC95% 1.09-1.69, p= 0.005); e Cloroquina ou hidroxicloroquina (RP = 1,76; IC95% 1,121-2,77, p= 0,014) e óbito de pacientes internados com SRAG por COVID-19. As variáveis, incluídas na análise de regressão múltipla são apresentadas na tabela 2. Após análise de regressão múltipla, a idade acima de 60 anos (p=0.000) e o uso de azitromicina (p=0,012) permaneceram associadas de forma independente à mortalidade de pacientes com SRAG por COVID-19.

Tabela 2. Análise de regressão múltipla da associação do óbito hospitalar em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 (n = 397).

	Óbito hospitalar	
Variável	**RP (IC 95%)**	***p***
Gênero		0,053
Masculino	1	
Feminino	0,80(0,64-1,00)	
Idade		**0,000**
20-59	1	
60 ou mais	1,55(1,22-1,97)	
Diabetes mellitus		0,252
Não	1	
Sim	1,13(0,92-1,39)	
Pronação		0,237
Não	1	
Sim	1,15(0,91-1,45)	
Uso de Azitromicina		**0,012**
Não	1	
Sim	1,32(1,06-1,64)	
Uso de Heparina (Enoxaparina)		0,057
Não	1	
Sim	1,40(0,99-1,97)	

IC: intervalo de confiança; RP: razão de prevalência. O teste de Wald foi usado para calcular todos os valores de p.
p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo (**negrito**).

Fonte: Arquivo pessoal (2020/2021).

Os resultados principais do presente estudo indicaram alta prevalência de óbito nos indivíduos com SRAG por COVID-19 que necessitaram de VMI. Houve uma maior taxa de óbito em indivíduos com

idade acima de 60 anos e que receberam azitromicina durante a infecção por SARS-COV-2. A alta prevalência de óbito (46.1%) nos indivíduos internados com SRAG por COVID-19 foi semelhante as taxas apontadas em outros estudos. É importante destacar que os pacientes incluídos no presente estudo foram pacientes críticos, tratados com ventilação mecânica VMI na admissão do CTI. Estes dados são preocupantes e destacam que a alta mortalidade por COVID-19 em pacientes críticos pode ser resultado da necessidade prolongada de suporte respiratório e das longas permanências em CTI (GRASSELLI G et al., 2020).

Nossos achados confirmam que a sobrevivência de pacientes críticos com COVID-19 é particularmente baixa para homens mais velhos. A idade acima de 60 anos foi associada ao óbito hospitalar. Uma revisão sistemática descreveu que idosos tem mais riscos de mortalidade por COVID-19. Uma explicação é que o envelhecimento prejudica o funcionamento de vários sistemas, incluindo o sistema imunológico, sendo este um fator para o aumento da mortalidade por COVID-19 em idosos (DAMAYANTHI H; PRABANI KIP; WEERASEKARA I, 2021). Apesar da mortalidade ter sido maior no sexo masculino, não foi observada significância estatística no presente estudo. Encontraram relação entre o sexo masculino e aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19 admitidos em CTI (GRASSELLI G et al., 2020)

A utilização da medicação azitromicina também foi associada ao óbito hospitalar. Infere-se que, a azitromicina é um antibiótico que possui propriedades anti-inflamatórias e antivirais e foi cogitado de ter atividade contra o SARS-CoV-2 (OLDENBURG CE et al., 2021). No entanto, após diferentes estudos, uma revisão sistemática relatou que a azitromicina bem como outras medicações, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina, aspirina, azitromicina, colchicina, hidroxicloroquina, corticosteroides inalatórios, corticosteroides intranasais, interferon beta, ivermectina, lopinavir-ritonavir e vitamina C parecem não ter benefícios importantes em nenhum desfecho importante para o paciente com COVID-19 (SIEMIENIUK et al., 2020). Em virtude do desenho do estudo, essa associação entre azitromicina e óbito não indica causalidade.

A dexametasona pelo seu potente efeito anti-inflamatório, que confere a capacidade de diminuir a transcrição gênica de várias citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão, pode ser benéfica em pacientes com COVID-19 ao inibir a geração e liberação de todos esses mediadores principalmente em formas mais graves com atividade inflamatória exacerbada.

Entretanto, a dexametasona também pode atuar impedindo a produção de anticorpos mediada por células B, assim como reduzir a função imune das células T, o que pode resultar em uma carga viral plasmática mais elevada e um risco aumentado de infecções secundárias. Embora nosso estudo não tenha mostrado uma associação da dexametasona e mortalidade, um ensaio clínico randomizado em pacientes hospitalizados com COVID-19, no Reino Unido, comparando o uso de 6 mg de dexametasona uma vez ao dia, por 10 dias, ao placebo reduziu o índice de mortalidade de 28 dias em pacientes com COVID-19 recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenoterapia sem ventilação mecânica invasiva, sem impacto nos casos leves sem suporte respiratório. Com base nas evidências atuais, esteroides sistêmicos de baixa dose para pacientes selecionados com COVID-19 que estão gravemente doentes ou requerem oxigênio suplementar podem ser considerados. No entanto, o uso rotineiro de corticosteroides, especialmente em pacientes com sintomas leves ou nos estágios iniciais da doença, deve ser evitado, a menos que sejam indicados por outro motivo, como exacerbação de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), choque séptico ou SDRA em uma base individual (NAIME A; BACHA H; TANNI S, 2021).

Em pacientes não COVID-19 ventilados mecanicamente com SDRA grave, aqueles que receberam ventilação prona tiveram uma taxa de mortalidade mais baixa. A posição prona é capaz de reduzir a fração relativa do shunt pulmonar em 30% comparado ao grupo supino em pulmões lesionados. Uma recente meta-análise demonstrou que a posição prona melhorou a relação PaO_2/FiO_2 com melhor SpO_2 do que a posição supina em pacientes com COVID-19 (GUÉRIN C et al., 2013). Apesar dos efeitos benéficos citados, encontramos no presente estudo, uma associação entre pronação e óbito, o que, na verdade, pode refletir a maior gravidade dos pacientes que receberam pronação como tentativa de melhorar a ventilação e troca gasosa.

Entretanto, após teste de regressão múltipla, a pronação não se confirmou um fator independente associado à mortalidade. Algumas limitações deste estudo incluem o desenho observacional do tipo transversal, não sendo possível traçar relação causal entre as variáveis. Além disso, a coleta de dados considerou uma amostra de um município no interior de Goiás e, assim sendo, a extrapolação

dos resultados para o resto da população brasileira deve ser feita com cautela. Variáveis que incluíam doenças pulmonares prévias tiveram baixa prevalência e, portanto, não foi possível estabelecer associação com a variável de desfecho, assim como o uso de medicamentos como cloroquina e hidroxicloroquina e taxa de óbito. Recomendamos que essas variáveis sejam investigadas em estudos futuros. Concluímos que é alta a mortalidade de indivíduos com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 com necessidade de ventilação mecânica invasiva. Além disso, observamos associação entre mortalidade e idade acima de 60 anos e uso de azitromicina.

Conclusão

O presente estudo avaliou através das variáveis abordadas que houve uma alta taxa da mortalidade em indivíduos com a Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 e associação da mortalidade com a idade mais avançada e uso de azitromicina. Ademais, os estudos apresentaram uma análise que mostra a alta prevalência de óbito em pacientes com SRAG que necessitaram de ventilação mecânica invasiva.

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde, ao Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC) pela oportunidade de nos propiciar produzir ciência.

Referências Bibliográficas

AMAWI H. et al. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. **Ther Deliv**, 2020;11(4):245-268.

DAMAYANTHI, H.; PRABANI, KIP.; WEERASEKARA, I. Factors Associated for Mortality of Older People With COVID 19: A Systematic Review and Meta-analysis. **Gerontol Geriatr Med,** 2021;7:23337214211057392.

FAUCI AS. et al. Harrison Medicina Interna. **Rio de Janeiro: McGraw-Hill**, 20ª Edição, v.2, 2019.

GRASSELLI 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(10):1345-1355.

GUÉRIN C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**, 2013;6;368(23):2159-68.

HOSSEINI ES. et al. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. **Virology**, 2020;551:1-9.

LAI CC. et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. **Microbiol Immunol Infect**, 2020;53(3):404- 412.

LIM ZJ. et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Metaanalysis. **Am J Respir Crit Care Med,** 2021;203(1):54-66.

NAIME, A.; BACHA, H.; TANNI, S. Uso de Esteroides no Tratamento da COVID-19. Projeto Diretrizes. **Associação Médica Brasileira**, 2021.

OLDENBURG CE. et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. **Jama**, 2021;326(6):490-498.

PEDUZZI P. et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. **J Clin Epidemiol,** 1996;49(12):1373-1379.

SHANG Y. et al. Management of critically ill patients with COVID19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. **Ann Intensive Care**, 2020;10(1):73.

SIEMIENIUK RA. et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. **Br J Clin Pharmacol**, 2020;370:m2980..