



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 12, pp. 52588-52591, December, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.23583.12.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## FENÓTIPOS DA COVID-19 EM IDOSOS ASSISTIDOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

**Belvania Ramos Ventura da Silva Cavalcanti<sup>1</sup>, Ana Paula de Oliveira Marques<sup>2</sup>, Márcia Carréra Campos Leal<sup>2</sup>, Anna Karla de Oliveira Tito Borba<sup>3</sup>, Anamélia Elias Bezerra<sup>4</sup>, Lizandra Gerson Juste Azevedo<sup>5</sup>, Alessandro Henrique da Silva Santos<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Fisioterapeuta e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia - PPGERO da Universidade Federal de Pernambuco, Recife/PE; <sup>2</sup>Professora Titular do Centro de Ciências Médicas – Área Acadêmica: Saúde Coletiva da Universidade Federal de Pernambuco, Recife/ PE e Docente do PPGERO/UFPE; <sup>3</sup>Professora Adjunta do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Recife/ PE e Docente do PPGERO/UFPE; <sup>4</sup>Fisioterapeuta e Especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória – COFFITO; <sup>5</sup>Endocrinologista e Diretora Médica do Hospital Esperança Olinda; <sup>6</sup>Mestre em Biometria e Estatística Aplicada e Professor Assistente do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Recife/ PE

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 20<sup>th</sup> September, 2021

Received in revised form

19<sup>th</sup> October, 2021

Accepted 10<sup>th</sup> November, 2021

Published online 25<sup>th</sup> December, 2021

#### Key Words:

Fenótipo. Idoso. Infecções por coronavírus. Unidade de Terapia Intensiva.

#### \*Corresponding author:

**Belvania Ramos Ventura da Silva Cavalcanti**

### RESUMO

Identificar adequadamente o mecanismo fisiopatológico de lesão pulmonar do paciente com COVID-19 é fundamental no adequado manejo clínico. O presente estudo teve por objetivo avaliar a distribuição dos fenótipos da COVID-19 em idosos assistidos em unidade de terapia intensiva e sua associação com as variáveis sociodemográficas, condições clínicas, desfechos clínicos e a driving pressure. Trata-se de um estudo transversal, realizado no Hospital Esperança Olinda/Pernambuco. Foram analisados dados de 100 prontuários de idosos, de ambos os sexos, com resultado positivo para COVID-19, em respiração espontânea ou assistidos com ventilação mecânica invasiva. As variáveis investigadas foram: tipos de fenótipo, dados sociodemográficos e parâmetros ventilatórios. O modelo de fenotipagem foi baseado na complacência pulmonar (Crs). Os pacientes foram divididos em três grupos: Crs  $\geq$  50 ml/cmH<sub>2</sub>O (fenótipo 1), Crs < 40 ml/cmH<sub>2</sub>O (fenótipo 2) e Crs de 40-50 ml/cmH<sub>2</sub>O (fenótipo 3). Identificamos os fenótipos 1, 2 e 3 e sua migração de classificação durante os quinze dias de avaliação. O conhecimento sobre a fisiopatologia associado a avaliação minuciosa de parâmetros ventilatórios pode resultar em uma reabilitação pulmonar adequada, minimizando os efeitos deletérios da doença, reduzindo o período de internação e os custos com o tratamento.

Copyright © 2021, Belvania Ramos Ventura da Silva Cavalcanti et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Citação:** Belvania Ramos Ventura da Silva Cavalcanti<sup>1</sup>, Ana Paula de Oliveira Marques, Márcia Carréra Campos Leal, Anna Karla de Oliveira Tito Borba, Anamélia Elias Bezerra, Lizandra Gerson Juste Azevedo, Alessandro Henrique da Silva Santos. "Saúde do trabalhador na perspectiva da radioproteção: uma avaliação em um hospital universitário do sertão nordestino", *International Journal of Development Research*, 11, (12), 52588-52591

## INTRODUÇÃO

As pessoas idosas estão suscetíveis à infecção pelo coronavírus e têm maior risco de serem acometidas por doenças graves e fatais (KHANZ, 2020). A taxa de letalidade desta patologia aumenta drasticamente com a idade de 3 a 5% entre 65 e 74 anos, 4 a 11% entre 75 e 84 anos e 10 a 27% acima de 85 anos. Os indivíduos a partir de 65 anos representam 45% das internações, destas, 53% são em unidades de terapia intensiva e resultam em 80% das mortes (COUTEUR, 2020). O impacto desta enfermidade na saúde e na economia é sem precedentes e imprevisível. Espera-se que o contágio continuará até a implementação de tratamento eficaz, distribuição de

vacinas ou no caso improvável de uma mutação viral favorável (DELGADO, 2020). O entendimento da estrutura genética e fenotípica da COVID-19 na patogênese é importante para a produção de medicamentos e vacinas (MOUSAVIZADEH, 2020). Identificar adequadamente o mecanismo fisiopatológico de lesão pulmonar do paciente com COVID-19 é fundamental no adequado manejo clínico (FERNANDES, 2020). Portanto, os objetivos deste estudo foram identificar os fenótipos da COVID-19, avaliar como estão distribuídas as variáveis sociodemográficas e condições clínicas segundo os fenótipos, verificar a associação entre os fenótipos segundo os desfechos clínicos e a associação entre os fenótipos e a driving pressure durante 15 dias de acompanhamento nos idosos assistidos em Unidade de Terapia Intensiva.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, realizado a partir de dados secundários, registrados em prontuários, da UTI COVID 1 e 2 do Hospital Esperança Olinda/Pernambuco, de pessoas idosas, de ambos os sexos, com resultado positivo para COVID-19, admitidas em respiração espontânea ou assistidas com ventilação mecânica invasiva na Unidade de Terapia Intensiva. A variável dependente correspondeu ao fenótipo da COVID-19, e as variáveis independentes corresponderam aos dados sociodemográficos e parâmetros ventilatórios. A coleta dos dados foi realizada no período de março a outubro de 2020, com base em um roteiro semiestruturado. Diante da observação do período de manutenção de ventilação mecânica invasiva, optou-se por coletar os registros de quinze dias de atendimentos, obtidos em etapa única. O modelo de fenotipagem foi baseado na complacência pulmonar (Cr<sub>s</sub>). Os pacientes foram divididos em três grupos: Cr<sub>s</sub> ≥ 50 ml/cmH<sub>2</sub>O (fenótipo 1 ou L), Cr<sub>s</sub> < 40 ml/cmH<sub>2</sub>O (fenótipo 2 ou H) e Cr<sub>s</sub> de 40-50 ml/cmH<sub>2</sub>O (fenótipo 3 ou intermediário). Para análise dos dados foi construído um banco de dados em planilha eletrônica do Microsoft Excel, posteriormente importado para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 18. Visando identificar a prevalência dos fenótipos da COVID-19 entre os idosos foram calculadas as frequências percentuais e construídas suas respectivas distribuições de frequência.

Fisher foi empregado. O nível de significância adotado correspondeu a 5%. Para valores de  $p \geq 0,05$  no Teste de Shapiro-Wilk, foi evidenciada a normalidade dos dados, dessa forma os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão, enquanto que os achados não normais foram apresentados em termos de mediana e amplitude interquartil. Para avaliar os fatores que influenciam conjuntamente no fenótipo foi construído um modelo multivariado, com inclusão das variáveis com nível de significância de até 20% na análise bivariada. Para permanência no modelo considerou-se o nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Foram avaliados 176 prontuários, 76 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, resultando em uma casuística composta por 100 prontuários de pacientes com idades variando entre 60 a 97 anos. No gráfico 1, verifica-se a prevalência dos tipos de fenótipos encontrados nos idosos. Identificamos três fenótipos, 1 (L), 2 (H) e 3 (F) e sua migração de classificação durante os quinze dias de avaliação. Observa-se a predominância do fenótipo 3 na maioria dos dias, seguido do fenótipo 2. O fenótipo 1 esteve presente durante os dias avaliados, entretanto sem predominar sobre os demais fenótipos. A tabela 1 evidencia que o fenótipo 2 predominou em todas as faixas de idade, com maior prevalência nos idosos de 70 a 79 anos, do sexo masculino, aposentados e que residiam com companheiro(a),

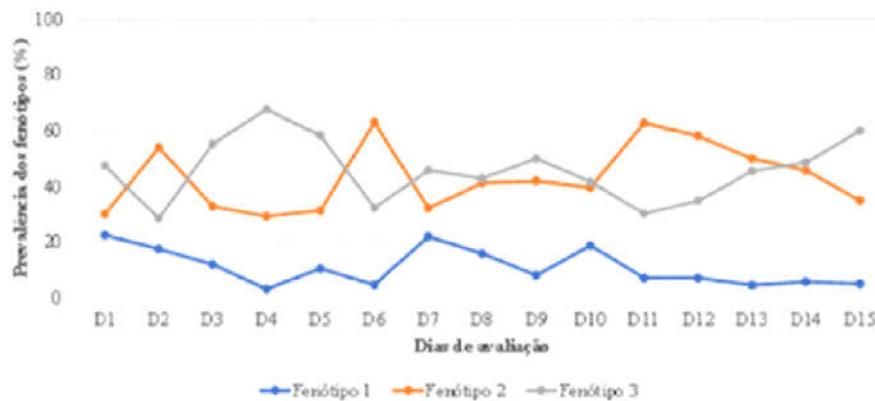


Gráfico 1. Prevalência dos fenótipos. Fonte: Elaborado pela autora, 2021

Tabela 1. Distribuição das variáveis sociodemográficas e condições clínicas segundo o fenótipo da COVID-19

Variável	Fenótipo 1	Fator avaliado Fenótipo 2	Fenótipo 3	p-valor
Idade				
60 -69 anos	2(16,7%)	7 (58,3%)	3(25,0%)	0,451 <sup>1</sup>
70- 79 anos	1(4,2%)	19 (79,2%)	4(16,7%)	
≥ 80 anos	0 (0,0%)	12 (80,0%)	3 (20,0%)	
Sexo				
Masculino	3(10,7%)	21(75,0%)	4(14,3%)	0,179 <sup>1</sup>
Feminino	0 (0,0%)	17 (70,8%)	7 (29,2%)	
Condição previdenciária				
Aposentado	1 (3,3%)	23 (76,7%)	6 (20,0%)	0,699 <sup>1</sup>
Não aposentado	2 (9,1%)	15 (68,2%)	5 (22,7%)	
Tem companheiro(a)				
Sim	2 (9,1%)	15 (68,2%)	5 (22,7%)	0,856 <sup>1</sup>
Não	1 (6,3%)	13 (81,3%)	2 (12,5%)	
DPOC				
Sim	2(40,0%)	3(60,0%)	0(0,0%)	0,034 <sup>1</sup>
Não	1(2,1%)	35(74,5%)	11(23,4%)	
Doença Renal				
Sim	2(33,3%)	2(33,3%)	2(33,3%)	0,010 <sup>1</sup>
Não	1(2,1%)	36(78,3%)	9(19,6%)	

<sup>1</sup> Fisher's Exact Test

Fonte: Elaborado pela autora, 2021

Para avaliar os fatores que influenciam o risco de acometimento por COVID-19 foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson. Nos casos em que as suposições do teste não foram satisfeitas, o teste Exato de

entretanto sem significância estatística, indicando que o perfil sociodemográfico do paciente não é determinante para alterar a distribuição do tipo de fenótipo.

**Tabela 2. Associação entre os fenótipos da Covid-19 em idosos segundo os desfechos**

Fator avaliado	Tipos de Fenótipos			p-valor <sup>1</sup>
	Fenótipo 1	Fenótipo 2	Fenótipo 3	
Traqueostomia				
Sim	0(0,0%)	5(14,3%)	3(33,3%)	0,371 <sup>1</sup>
Não	3(100%)	30(85,7%)	6(66,7%)	
Óbito				
Sim	2(66,7%)	27(71,1%)	9(81,8%)	0,868 <sup>1</sup>
Não	1(33,3%)	11(28,9%)	2(18,2%)	

<sup>1</sup> Teste Exato de Fischer**Tabela 3. Associação entre o fenótipo da COVID-19 e a Driving Pressure**

Dias de Aferição	TIPOS DE FENÓTIPOS			p-valor <sup>1</sup>
	Fenótipo 1	Fenótipo 2	Fenótipo 3	
D1	-	10,53±3,64	15,11±2,46	0,106
D2	-	11,89±2,03	19,00	-
D3	-	10,64±2,89	13,17±0,23	0,251
D4	-	12,02±1,61	13,33±0,94	0,290
D6	-	11,93±2,53	16,44±2,83	0,015
D7	-	13,27±3,72	20,67±1,41	0,016
D8	-	11,75±3,50	16,33±1,41	0,101
D9	-	11,62±3,52	16,78±1,39	0,027
D10	-	12,33±2,07	14,17±0,71	0,276
D11	-	12,80±1,86	15,00±0,00	0,158
D12	-	12,47±3,35	16,00±3,60	0,209
D13	-	14,04±2,92	18,22±4,44	0,096
D14	-	14,17±1,93	-	-
D15	-	13,78±0,69	15,50±2,12	0,257

Valores expressos em média ±desvio padrão para dados não normais e em mediana para dados normais.

<sup>1</sup> Teste t de student.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Além disso, demonstra a prevalência dos fenótipos nas condições clínicas avaliadas, evidenciando resultados significativos para a ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal, sendo maior a prevalência do fenótipo 1 no grupo que possui DPOC (40,0%) em comparação ao grupo sem DPOC (2,1%). Quanto ao fenótipo 2 houve uma prevalência de 60% e 74,5%, respectivamente a cada grupo. Quanto ao fenótipo 3 a prevalência foi nula no grupo com DPOC e 23,4% na ausência da enfermidade. Para a doença renal foi verificada a prevalência do fenótipo 1 de 33,3% no grupo com doença renal e de 2,1% em indivíduos sem esta patologia. Para o fenótipo 2 a prevalência foi de 33,3% no grupo com doença renal e 78,3% no grupo sem a doença. Por fim, o fenótipo 3 apareceu com prevalência de 33,3% no grupo com doença renal e 19,6% no grupo sem a doença. Na tabela 2, verifica-se maior prevalência de traqueostomia no grupo de idosos que apresentaram fenótipo do tipo 1 (100,0%), e de óbito no grupo com fenótipo 3 (81,8%). Na tabela 3, verifica-se que os idosos com o fenótipo 2 atingiram as metas de ventilação com driving pressure menor que 15 cmH<sub>2</sub>O. A comparação das médias do driving pressure entre os diferentes tipos de fenótipos para cada dia de avaliação, apresentou diferença significativa apenas nos dias 6 (p= 0,015), 7 (p= 0,016) e 9 (p= 0,027). Devido à ausência de registro de dados nos prontuários não foi possível computar os resultados relacionados ao fenótipo 1.

## DISCUSSÃO

A SDRA é conhecida por ser uma síndrome heterogênea com diferentes subfenótipos que são caracterizados por diversas características clínicas, perfis de citocinas inflamatórias, fisiologia e resposta diferencial às intervenções. A infecção por COVID-19 não é uma exceção a esta regra (FERGUSON, 2020). A avaliação e identificação de diferentes fenótipos podem orientar o planejamento de reabilitação pulmonar, contendo oxigenoterapia, ventilação não invasiva, manejo das vias aéreas e intubação traqueal, com o potencial de reduzir os danos futuros aos pacientes (FOWLER; FRANÇA, 2020). Devido à insuficiência de evidências direcionadas à avaliação dos fenótipos com base na fisiopatologia pulmonar de idosos e às terapias utilizadas durante o período de realização deste

estudo, como oxigenoterapia sob cânula nasal, máscara não-reinalante e reinalante, limitação do uso de ventilação não invasiva devido à geração de aerossóis e risco de contaminação, a confrontação dos achados com as evidências existentes mostrou-se limitada. Estudo multicêntrico, realizado com dados secundários provenientes de pacientes hospitalizados, evidenciou que os pacientes podem ser classificados em três fenótipos (A, B e C) que se correlacionam com as taxas de mortalidade, sendo de 2,5% para o fenótipo A, 5% no fenótipo B e 60,7% no fenótipo C (GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ, 2021). Em idosos, foram encontrados três fenótipos (1, 2 e 3), entretanto sem significância estatística com a mortalidade. A literatura aponta cinco fenótipos, com diferente gravidade, desfecho e biomarcadores específicos, sem especificar a faixa etária e o método utilizado para fenotipagem. O fenótipo 1 foi apresentado por pacientes sintomáticos leves, sem hipoxemia e com anormalidades radiológicas. O fenótipo 2 apresenta hiperinflamação, hipovolemia, hipoxemia leve e/ou pequenas opacidades na radiografia de tórax. O fenótipo 3 é caracterizado por PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200, taquipneia, interleucina-6 > 94 pg/mL, sendo uma possível progressão do fenótipo 2. O fenótipo 4 apresenta hipoxemia grave, vasoconstrição hipóxica, lesões microembólicas, complacência pulmonar normal, edema de lobos inferiores com opacidade em vidro fosco. O fenótipo 5 representa um estágio avançado da SDRA, com padrão de dano alveolar difuso (RELLO, 2020).

Uma análise secundária de pacientes com SDRA foi realizada em indivíduos ventilados invasivamente, em modos controlados e inscritos no estudo "LUNG SAFE", utilizando um modelo de fenotipagem com base na complacência do sistema respiratório (Cr<sub>s</sub>). Os pacientes foram divididos em três grupos: Cr<sub>s</sub> < 40 ml/cmH<sub>2</sub>O (Cr<sub>s</sub> pobre ou fenótipo H), Cr<sub>s</sub> de 40 – 50 ml/cmH<sub>2</sub>O (fenótipo intermediário) e Cr<sub>s</sub> ≥ 50 ml/cmH<sub>2</sub>O (Cr<sub>s</sub> preservado ou fenótipo L). Em comparação ao fenótipo L, os pacientes com fenótipo H estavam mais doentes, tinham mais comorbidades e maior comorbidade hospitalar (PANWAR, 2020). Pesquisas futuras com essa perspectiva na faixa etária igual ou acima de 60 anos são necessárias, com objetivo de aprimorar o entendimento sobre a fisiopatologia da COVID-19. Indivíduos com um curso mais grave de diabetes têm um prognóstico pior de COVID-19 em comparação com indivíduos em

fase branda da doença (SCHLESINGER, 2021). Os pacientes hospitalizados com condições crônicas subjacentes, como diabetes e níveis elevados de D-dímero estiveram significativamente associados ao aumento de mortalidade por COVID-19 (GARCÍA-ALVARADO, 2021). Contrapondo os estudos citados, neste trabalho a análise estatística não apresentou resultado significativo em relação a distribuição dos fenótipos nos idosos com diabetes, possivelmente devido ao controle glicêmico rigoroso constante no protocolo de cuidados da unidade de cuidados intensivos do Hospital Esperança Olinda. Há evidência da íntima relação da driving pressure com o óbito hospitalar, mesmo entre os pacientes que receberam ventilação protetora. O valor de corte da pressão motriz para alta mortalidade foi de aproximadamente 15 cmH<sub>2</sub>O para pacientes com SDRA, e cada aumento da unidade de pressão (1 cmH<sub>2</sub>O) foi associado a um incremento de 5% na mortalidade (AHN, 2020). O fenótipo 3 apresentou significância estatística em três dias de avaliação com valores acima de 15 cmH<sub>2</sub>O, entretanto contrapondo os estudos citados não houve associação com a mortalidade. A melhora da relação PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> não reflete com precisão a proteção pulmonar e ainda menos a proteção do paciente. O tratamento individualizado é a melhor maneira que temos de aplicar estratégias terapêuticas a pacientes selecionados nos quais os testes fisiológicos preliminares indicam o potencial para um equilíbrio favorável entre os efeitos benéficos e prejudiciais (SPINELLI, 2021). Conclui-se que os resultados desse estudo sugerem que durante a evolução da COVID-19 em idosos, os fenótipos 1, 2 e 3 podem estar presentes, levando em consideração a variabilidade do espectro clínico. Cabe ainda destacar que o conhecimento sobre a fisiopatologia, associado a avaliação minuciosa de parâmetros ventilatórios podem resultar em uma reabilitação pulmonar adequada, minimizando os efeitos deletérios da doença, reduzindo o período de estadia na unidade de terapia intensiva e os custos com o tratamento. Conforme os protocolos institucionais implementados no hospital particular de Olinda e otimizados durante a pandemia, sugere-se que é essencial constar nas medidas públicas e privadas de saúde a educação continuada através de treinamentos da equipe multiprofissional, o incentivo às boas práticas na unidade de cuidados intensivos e a promoção de ações que visem a segurança do paciente e dos profissionais de saúde. Estudos adicionais poderão aprimorar as informações sobre a caracterização dos fenótipos e a sua implicação sobre a tomada de decisão acerca do tratamento do idoso.

## REFERÊNCIAS

AHN Hyun Joo, PARK Mihye, KIM Jie Ae, YANG Mikyung, YOON Susie, KIM Bo Rim, et al. Driving pressure guided ventilation. *Korean J Anesthesiol.* 2020 Jun; 73 (3): 194 – 204. doi: 10.4097/kja.20041.

COUTEUR David G Le, ANDERSON Rozalyn M, NEWMAN Anne B. COVID-19 Is a Disease of Older People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020 Mar; 28: glaa077.

DELGADO Carlos A, SHIMABUKU Roberto L, CHIROQUE-SOLANO Pamela M. COVID-19 Waves: Importance of Accumulative Mortality per Million Inhabitants. *Tohoku J. Exp. Med.* 2020 May; 251 (1): 47-49.

FERGUSON Niall D, PHAM Tâi, GONG Michelle Ng. How severe COVID-19 infection is changing ARDS management. *Intensive Care Med.* 2020 Sep; 18: 1 -3. doi: 10.1007/s00134-020-06245-6.

FERNANDES Caio Julio Cesar dos Santos. Devemos abordar todos os pacientes com COVID-19 da mesma forma? *J Bras Pneumol* 2020 Jul; 46(4): e20200218.

FOWLER Alexander J, WAN Yize I, CARENZO Luca, HAINES Ryan W. COVID-19 Phenotypes and Potential Harm of Conventional Treatments: How to Prove the Hypothesis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Aug 15; 202(4): 619–621.

FRANÇA Eduardo Eriko Tenório de, JUNIOR Ubirace Elihimas, SCHWINGEL Paulo Adriano, CARVALHO Celso R F, BRASILEIRO-SANTOS Maria do Socorro. Distinct phenotypes in COVID-19 may require distinct pulmonary rehabilitation strategies. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 Dec 3;90(4). doi: 10.4081/monaldi.2020.1523.

GARCÍA-ALVARADO Francisco Javier, MUNÔZ-HERNÁNDEZ Melisa Alejandra, GUEL Elida Moran, GONZÁLEZ-MARTÍNEZ Marisela Del Rocío, CORRAL Maritza Argelia Macías, DELGADO-AGUIRRE Héctor Alberto. Risk Factors and Clinical Phenotypes Associated with Severity in Patients with COVID-19 in Northeast Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2021 Sep; 21 (9): 720-726. doi: 10.1089/vbz.2021.0016.

GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ Belén, TORO María Dolores Del, BOROBIA Alberto M, CARCAS Antonio, JARRÍN Inmaculada, YLLESCAS María, et al. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jun;21(6):783-792. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00019-0. Epub 2021 Feb 23.

KHANZ Roland, MINDER Markus. COVID-19 Pandemic: Palliative Care for Elderly and Frail Patients at Home and Frail Patients at Home and in Residential and Nursing Homes. *Swiss Med Wkly* 2020 Mar; 150:w20235.

MOUSAVIZADEH Leila, GHASEMI Sorayya. Genotype and Phenotype of COVID-19: Their Roles in Pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Mar; doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022.

PANWAR Rakshit, MADOTTO Fabiana, LAFFEY John G, HAREN Frank M P van. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Resp Crit Care Med.* 2020 Nov; 202 (9): 1244-1252. doi: 10.1164/rccm.202005-20460C.

RELLO Jordi, BELLIATO Mirko, DIMOPOULOS Meletios-Athanasios, GIAMARELLOS-BOURBOULIS Evangelos J, JAKSIC Vladimir, MARTIN-LOECHES Ignacio, et al. Update in COVID-19 in the Intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens International symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 Dec. 39(6): 723-730. doi:10.1016/j.accpm.2020.10.008.

SCHLESINGER Sabrina, NEUENSCHWANDER Manuela, LANG Alexander, PAFILI Kalliopi, KUSS Oliver, HERDER Christian, et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2021 Jul;64(7):1480-1491. doi: 10.1007/s00125-021-05458-8. Epub 2021 Apr 28.

SPINELLI Elena, MAURJ Tommaso. Why improved PF ratio should not be our target When treating ARDS. *Minerva Anesthesiol.* 2021 Jul; 87 (7): 752 – 754. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15664-0. Epub 2021 Mar 10.

\*\*\*\*\*