

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO DE ÓBITO POR COVID-19 DE PACIENTES
BRASILEIROS INTERNADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

ANDRÉA MELLO OLIVEIRA ATIQUÉ CLAUDIO

UBERLÂNDIA
2021

ANDRÉA MELLO OLIVEIRA ATIQUE CLAUDIO

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO DE ÓBITO POR COVID-19 DE PACIENTES
BRASILEIROS INTERNADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Morun Bernardino Neto

UBERLÂNDIA
2021

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

C615 Claudio, Andrea Mello Oliveira Atique, 1968-
2021 AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO DE ÓBITO POR COVID-19 DE
PACIENTES BRASILEIROS INTERNADOS NO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE [recurso eletrônico] / Andrea Mello Oliveira
Atique Claudio. - 2021.

Orientador: Morun Bernardino Neto.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.711>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Bernardino Neto, Morun ,1974-,
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-
graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANDRÉA MELLO OLIVEIRA ATIQUE CLAUDIO

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO DE ÓBITO POR COVID-19 DE PACIENTES
BRASILEIROS INTERNADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Presidente da banca (orientador): Prof. Dr. Morun Bernardino Neto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Prof. Dr. Nilson Penha Silva

Universidade Federal de Uberlândia, UFU.

Titular: Prof. Dr. Lucas Moreira Cunha

Faculdade Politécnica de Uberlândia, FPU. Faculdade UNA de Catalão, UNA.

Suplente: Prof. Dr. Lucas Tadeu Andrade

Centro Universitário do Cerrado, UNICERP.

Suplente: Prof. Dr. Roberto Bernardino Junior

Universidade Federal de Uberlândia, UFU.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsafamed@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

| | | | | | |
|------------------------------------|---|-----------------|--------|-----------------------|--------|
| Programa de Pós-Graduação em: | Ciências da Saúde | | | | |
| Defesa de: | Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 013/PPCSA | | | | |
| Data: | 30.12.2021 | Hora de início: | 14:00h | Hora de encerramento: | 16:30h |
| Matrícula do Discente: | 11912CSD003 | | | | |
| Nome do Discente: | Andréa Mello Oliveira Atique Cláudio | | | | |
| Título do Trabalho: | AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO DE ÓBITO POR COVID-19 DE PACIENTES BRASILEIROS INTERNADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE | | | | |
| Área de concentração: | Ciências da Saúde | | | | |
| Linha de pesquisa: | 1: EPIDEMIOLOGIA DA OCORRÊNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE | | | | |
| Projeto de Pesquisa de vinculação: | EPIDEMIOLOGIA E PREVENÇÃO DOS AGRAVOS EXTERNOS À SAÚDE | | | | |

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Google Meet, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Nilson Penha Silva (UFU) e Lucas Moreira Cunha(UNA) e Morun Bernardino Neto (USP) orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Morun Bernardino Neto, apresentou a Comissão Examinadora e a candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Morun Bernardino Neto, Usuário Externo**, em 30/12/2021, às 16:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nilson Penha Silva, Membro de Comissão**, em 30/12/2021, às 16:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Moreira Cunha, Usuário Externo**, em 30/12/2021, às 16:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3281968** e o código CRC **F6B24ED3**.

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais, Ary e Silvia, que me deram força e confiança para chegar até aqui, ao meu esposo Renato pelo apoio, aos meus amados filhos Gabriela e Pedro pela esperança.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, nesse período tão especial, colocando no meu caminho as pessoas que tornaram possíveis mais uma realização. Obrigada por tantas bênçãos em minha vida!

Aos meus pais, Ary Martins de Oliveira e Silvia Cabral Mello Oliveira, incentivadores do meu trabalho. À minha mãe, especialmente, minha gratidão.

Para a esperança da minha vida, meus filhos, que lutaram ao meu lado.

À minha irmã Katiana, mesmo de longe, apoiando.

À minha tia Alba Martins pela inspiração. À minha tia Alda, pelo incentivo.

Ao meu esposo, Renato H. A. Cláudio por seu apoio.

Agradeço aos familiares, tios, primos e amigos pelo apoio e pela compreensão do tempo de convívio muitas vezes sacrificado para realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Morun Bernardino Neto pela confiança, paciência, pelos ensinamentos e por todo conhecimento compartilhado.

À Anaísa Filmiano Andrade Lopes, obrigada mestra, pela disponibilidade, pela atenção e profissionalismo.

Ao Dr. Carlos Eduardo da Rocha Santos, pela disponibilidade.

Às secretárias da Pós Graduação, Giseli e Viviane, pelo apoio.

À Universidade Federal de Uberlândia e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por todo conhecimento adquirido.

Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia por disponibilizar dados e informações para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Gratidão a todos!

RESUMO

Introdução: Os fatores idade avançada, gênero masculino e presença de doenças de base representam um risco aumentado para a ocorrência de óbito em COVID-19 e são assuntos amplamente discutidos nas publicações científicas. Porém, ainda há falta de consenso na literatura sobre as associações desses fatores, uma vez que, com base nas evidências atuais eles não explicam suficientemente a variabilidade na gravidade da doença e no desfecho. **Objetivos:** Avaliar fatores de risco para óbito em COVID-19 em pacientes internados (idade, sexo, doenças de base, tabagismo), tempo de internação, métodos de suporte ventilatório, exames laboratoriais e clínicos na admissão, complicações e desfecho (alta ou óbito). **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de coorte histórica com 160 pacientes internados, confirmados laboratorialmente por RT-PCR. Os tratamentos e dados clínicos dos pacientes foram obtidos por meio da análise dos prontuários, coletados desde admissão até o desfecho, considerado alta ou óbito. E o estudo foi realizado analisando grupo óbito e não óbito. **Resultados:** Entre os óbitos 65,5% foram do sexo masculino, mediana de 68 anos, 61,8% hipertensos, 32,7% cardiopatas, 27,3% diabéticos tipo 2, 25,5% ex-tabagistas e 74,5% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva. Não foram observadas diferenças significativas entre grupos em relação a doenças pregressas (todos com $p > 0,05$). Entre óbitos a cardiopatia pregressa mostrou maior associação com homens ($p = 0,052$) e idade avançada ($p = 0,018$). Quanto aos dados laboratoriais, os fatores que mostraram diferenças significantes entre os grupos óbito e não óbito foi glicemia capilar (DXT), oximetria, leucócitos, linfócitos, D dímero, proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL), creatinina, ureia, lactato e atividade de protrombina (AP) (todos $p < 0,05$). A Oximetria, PCR, DHL e D dímero estavam alterados nos dois grupos. Por outro lado, atividade de protrombina (AP), lactato e leucócitos estavam normais em ambos os grupos. Os exames com diferença significativa e clínica que estavam alterados no grupo óbito e normais no grupo sobrevivente foram linfócitos, ureia e creatinina. As complicações foram evidentes no grupo óbito como tromboembolismo, insuficiência renal aguda (IRA), plaquetopenia e necessidade de diálise (todos com $p < 0,001$). **Conclusão:** Os marcadores laboratoriais de linfócitos, ureia e creatinina foram clinicamente relevantes. Entre óbitos, a cardiopatia pregressa foi mais associada a gênero masculino e idade avançada. Assim, idade avançada, tabagismo atual e ex-tabagismo, cardiopatia pregressa e exames alterados de linfócitos, ureia e creatinina foram variáveis associadas a desfecho fatal. Portanto, recomenda-se a realização de estudos aprofundados em subgrupos, com o objetivo de conhecer melhor os fatores de risco e fortalecer as ações estratégicas em saúde que visem mitigar a morbidade e mortalidade nessas populações.

Palavras-Chave: COVID-19; fatores de risco; morbidade; mortalidade

ABSTRACT

Introduction: Advanced age, male gender and the presence of underlying diseases represent an increased risk for the occurrence of death in COVID-19 and are widely cited in publications. However, there is still a lack of consensus in the literature on the associations of these factors and, based on current evidence, they do not sufficiently explain the variability in disease severity and outcome. **Objectives:** To assess risk factors for death in COVID--19 in hospitalized patients (age, gender, underlying diseases, smoking), length of stay, methods of ventilatory support, laboratory and clinical tests on admission, complications and outcome (discharge or death). **Material and Methods:** This study is a historical cohort study with 160 hospitalized patients, laboratory confirmed by RT-PCR. The patients' treatments and clinical data were obtained through the analysis of medical records, collected from admission to the outcome, considered discharge or death. The study was carried out analyzing the death and non-death group. **Results:** Among the deaths, 65.5% were male, median of 68 years, 61.8% hypertensive, 32.7% heart disease, 27.3% diabetic type 2, 25.5% ex-smokers and 74,5% of the patients needed of invasive mechanical ventilation. No significant differences were observed between groups regarding previous diseases (all with $p>0.05$). Among deaths, previous heart disease showed a greater association with men ($p=0.052$) and advanced age ($p=0.018$). As for laboratory data, the factors that showed significant differences between the death and non-death groups were capillary blood glucose (DXT), oximetry, leukocytes, lymphocytes, D dimer, C-reactive protein (CRP), lactic dehydrogenase (DHL), creatinine, urea, lactate and prothrombin activity (AP) (all $p<0.05$). Oximetry, PCR, DHL and D-dimer were altered in both groups. On the other hand, prothrombin (AP), lactate and leukocyte activity were normal in both groups. The exams with significant and clinical differences that were altered in the death group and normal in the survivor group were lymphocytes, urea and creatinine, Complications were evident in the death group, such as thromboembolism, acute renal failure (ARF), dialysis, thrombocytopenia (all with $p<0.001$). **Conclusion:** Laboratory markers of lymphocytes, urea and creatinine, were clinically relevant. Among deaths, previous heart disease was more associated with male gender and advanced age. Thus, advanced age, current smoking and former smoking, previous heart disease and altered lymphocytes, urea and creatinine tests were variables associated with a fatal outcome. Therefore, it is recommended to carry out in-depth studies in subgroups, in order to better understand the risk factors and strengthen strategic health actions aimed at mitigating morbidity and mortality in these populations.

Keywords: COVID-19; risk factors; morbidity; mortality.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Características de base dos grupos estudados - condições de saúde no momento da admissão, idade e dias de ventilação mecânica (variáveis métricas) | 71 |
| Tabela 2. Características de base dos grupos estudados - Gênero, hábitos e antecedentes pessoais patológicos (variáveis categóricas) | 72 |
| Tabela 3. Características de base dos grupos estudados - Complicações clínicas (variáveis categóricas) | 74 |
| Tabela 4. Características de base dos grupos estudados - Sintomas clínicos e suporte respiratório (variáveis categóricas)..... | 75 |
| Tabela 5. Teste de comparação de postos de Mann-Whitney – Condições de saúde no momento da admissão e dados temporais | 77 |
| Tabela 6. Comparação de antecedentes pessoais patológicos entre grupos etários | 80 |
| Tabela 7. Comparação de antecedentes pessoais patológicos entre gêneros | 82 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------------|--|
| ACE2 | Enzima Conversora da Angiotensina 2 |
| ALT | Alanina Aminotransferase |
| AP | Atividade de Promtrobina |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| CIVD | Coagulação Intravascular Disseminada |
| Cr | Creatinina |
| DCV | Doença Cardiovascular |
| DHL | Desidrogenase Láctica |
| DRC | Doença Renal Crônica |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DM1 | Diabetes Mellitus tipo 1 |
| DM2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| DPOC | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica |
| DT | Disfunção Tireoidiana |
| EMCO | Oxigenação por Membrana Extra-corpórea |
| FC | Frequência cardíaca |
| FR | Frequência Respiratória |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| IAM | Infarto Agudo do Miocárdio |
| IFR | Razão Ferro Ferritina |
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de Massa Córpora |
| INR | Controle de Atividade de Protrombina |
| IRA | Insuficiência Renal Aguda |
| NE | Neutrófilos |
| O ₂ | Oxigênio |
| PaO ₂ | Pressão Parcial de Oxigênio Arterial |
| PA | Pressão Arterial |
| PAC | Pneumonia Adquirida na Comunidade |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |

| | |
|------------------|--|
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PCT | Procalcitonina |
| RT-PCR | Reação em Cadeia da Polimerase Transcriptase Reversa |
| RAS | Sistema Renina Angiotensina |
| RX | Raio X |
| SARS-CoV-2 | Vírus da Síndrome Respiratória Coronavírus 2 |
| SDRA | Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SpO ₂ | Pressão Parcial de Oxigênio |
| T3 | Triiodo Tiroxina |
| T4 | Tiroxina Livre |
| TAP | Tempo de Atividade de Protrombina |
| TEP | Tromboembolia pulmonar |
| TGO | Transaminase Oxalacética |
| T ^o | Temperatura |
| TMPRSS2 | Serina Protease Transmembrana tipo 2 |
| TRR | Terapia de Reposição Renal |
| TSH | Hormônio Estimulante da Tireoide |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| VM | Ventilação Mecânica |
| VMI | Ventilação Mecânica Invasiva |
| VNI | Ventilação Não Invasiva |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA | 17 |
| 2.1. BREVE CONTEXTO HISTÓRICO DA COVID-19 | 17 |
| 2.2. FATORES DE RISCO RELACIONADOS A COVID-19 | 18 |
| 2.2.1 GÊNERO..... | 18 |
| 2.2.2. IDADE | 20 |
| 2.2.3 TABAGISMO | 23 |
| 2.2.4. COMORBIDADES | 26 |
| 2.2.4.1. Diabetes Mellitus | 28 |
| 2.2.4.2. Hipertensão Arterial Sistêmica | 30 |
| 2.2.4.3. Cardiopatia | 32 |
| 2.2.4.4 Doenças Respiratórias e Pneumopatias..... | 34 |
| 2.2.4.5. Doenças Imunológicas e Neoplásicas..... | 35 |
| 2.2.4.6. Obesidade | 36 |
| 2.2.4.7. Tireoide | 39 |
| 2.2.4.8 Doenças Renais Crônicas | 40 |
| 2.5. SINTOMATOLOGIA | 41 |
| 2.6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL | 44 |
| 2.6.1 Exames Laboratoriais..... | 44 |
| 2.7. INTERNAÇÃO | 48 |
| 2.8. EVOLUÇÃO E UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI)..... | 50 |
| 2.9. SUPORTE RESPIRATÓRIO | 52 |
| 2.10. COMPLICAÇÕES | 53 |
| 2.11. MORTALIDADE | 58 |
| 2.12. NÃO SOBREVIVENTES | 60 |
| 2.13 VARIÁVEIS USADAS EM PESQUISAS PARA CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E PREDITORAS DE ÓBITO..... | 61 |
| 3. OBJETIVOS | 65 |
| 3.1. Objetivo Geral | 65 |
| 3.2. Objetivos Específicos | 65 |
| 4. RESULTADOS | 66 |

| | |
|---|----|
| 4.1. Artigo..... | 67 |
| 4.1.1 Introdução | 67 |
| 4.1.2 Métodos..... | 69 |
| 4.1.3 Resultados | 70 |
| 4.1.4 Discussão..... | 84 |
| 4.1.5 Conclusão | 89 |
| 4.1.6 Limitações | 90 |
| 4.1.6 Referências | 91 |
| 5. CONCLUSÕES | 94 |
| 6. LIMITAÇÕES..... | 95 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 97 |

ANEXOS:

Anexo 1 - Aprovação do parecer pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia

Anexo 2 – Aprovação da Divisão de Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Feral de Uberlândia. Declaração de Autorização da Instituição Co-Participante

Anexo 3 - Instrumento de Coleta de Dados

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) é uma doença emergente infectocontagiosa, causada pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e se tornou um grande desafio para os sistemas de saúde no mundo (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020).

Os pacientes infectados com a doença apresentam diferentes manifestações, desde a forma assintomática à sintomática, de quadros leves àqueles que têm um impacto significativo na saúde, com gravidade clínica, necessidade de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), progressão para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), uso de Ventilação Mecânica Invasiva (VMI), complicações e óbito (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020; WEI, 2020).

A idade avançada, gênero masculino, portadores de enfermidades como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM) e Doenças Cardiovasculares (DCV) foram considerados fatores de risco para formas graves e óbito (LIU et al., 2020). Além disso, pacientes com exames alterados na admissão, intervalo maior entre o início da manifestação clínica à admissão hospitalar (YU et al., 2020) e tabagistas também apresentam risco elevado de mortalidade em relação àqueles sem essas características (ESTENSSORO et al., 2021).

O estudo de Semenzato et al. (2021) ainda reporta a privação econômica (SEMENZATO et al., 2021) e os autores Zeiser et al. (2021) citam a população rural e de cidades pequenas como de risco (ZEISER et al., 2021). A explicação se relaciona à ausência de infraestrutura e recursos de saúde, como o atraso e complicações durante a transferência do paciente para hospitais com melhor infraestrutura (ZEISER et al., 2021).

Entende-se que esses fatores de risco são agravantes para os indivíduos com SARS-CoV-2 e apesar de estarem sendo amplamente estudados, ainda há falta de consenso na literatura científica em relação à ocorrência, principalmente de doenças de base, na internação e óbito. E, dentre as explicações, pode-se citar o reflexo da prevalência de morbidades coexistentes em distintas regiões e etnias, reverberando assim as diferenças nos resultados encontrados (LIU et al., 2020; MEYEROWITZ-KATZ; MERONE, 2020).

O estudo de Navaratnam et al. (2021) sobre mortalidade intra-hospitalar reportou também que pacientes de etnias negras e brancas tiveram chances semelhantes de morte e os pacientes do sul da Ásia apresentaram chances significativamente maiores do que os pacientes brancos (NAVARATNAM et al., 2021).

Devido à heterogeneidade dos dados e da doença, essas controvérsias também podem ocorrer pelas características que predominam em uma região geográfica, período epidemiológico do estudo e diferenças socioeconômicas (NAVARATNAM et al., 2021). Além disso, a faixa etária da população, critérios de testagem, internação e avaliação de gravidade da doença tornam desafiadoras as comparações com outros estudos de coorte (TARTOF et al., 2020; GARIBALDI et al., 2021).

Colaborando com essa informação, a meta-análise realizada pelos pesquisadores Meyerowitz e Merone (2020) demonstrou uma estimativa de mortalidade de 0,68% (0,53% - 0,82%) em infectados com alta heterogeneidade ($p < 0,001$). No entanto, devido à heterogeneidade é difícil constatar se isso significa uma estimativa imparcial ou é consequente à idade e às morbidades pré-existentes na população, resultando que distintos locais vivenciem variadas taxas de mortalidade devido à doença (MEYEROWITZ-KATZ; MERONE, 2020).

Similarmente, as informações hospitalares não são amplamente conhecidas, uma vez que a maioria dos estudos relata dados incompletos, com um amplo grupo de pacientes hospitalizados ou em UTI ao término da coleta de dados (dados censurados) (SEMENZATO et al., 2021; DOCHERTY et al., 2021; RUSCICA et al., 2021).

Diante do exposto, múltiplas variáveis estão sendo investigadas individualmente e estudos esclarecem que fatores marcadores de óbito existem, no entanto, suas interações são menos compreendidas. Assim sendo, supõe-se que correlações distintas podem acontecer em subgrupos e, esta pesquisa tem a finalidade de investigar se elas ocorrem e quais são. Para isso, características clínicas, exames e desfecho de 160 internados com COVID-19, comprovados por RT-PCR, foram investigados, em um hospital terciário de Uberlândia/MG.

Com base na revisão da literatura, optou-se por analisar os fatores comumente relatados para mortalidade intra-hospitalar, como idade, gênero, história

de tabagismo, doenças de base (HAS, obesidade, DM, pneumopatias, doença renal crônica (DRC)), exames clínicos e laboratoriais de admissão, métodos de suporte respiratório e complicações.

Diante disso, esta pesquisa tem sua relevância, pois, a COVID-19 se tornou um desafio no cenário mundial, uma vez que a doença se apresenta de maneira complexa e distinta em relação às características clínicas, demográficas e socioeconômicas. É fundamental estudar e analisar os fatores de risco associados à mortalidade em pacientes internados com COVID-19 para que políticas de saúde pública possam ser direcionadas aos grupos mais vulneráveis.

Espera-se que essa dissertação possa contribuir para o fortalecimento de ações estratégicas que visem mitigar as taxas de morbidade, mortalidade e, erradicar a doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. BREVE CONTEXTO HISTÓRICO DO COVID-19

Em dezembro de 2019, o vírus SARS-CoV-2, da família do coronavírus foi detectado na cidade de Wuhan, na China, causando a doença conhecida mundialmente como COVID-19 (WEI, 2020).

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou a COVID-19 como uma pandemia (CASTRO et al., 2021). Os casos começaram a se propagar rapidamente pelo mundo, de início no continente asiático e em seguida para outros países e continentes (CASTRO et al., 2021).

Em fevereiro de 2020, o Brasil registrou o seu primeiro caso no estado de São Paulo e rapidamente a doença se espalhou para todas as Unidades Federais com números elevados de casos e mortes (CASTRO et al., 2021).

Os primeiros relatórios vieram da China, trazendo informações esparsas (WEI, 2020). Posteriormente, com o advento da pandemia novas informações permitiram o entendimento da doença (LIU et al., 2020). A COVID-19 apresenta alta transmissibilidade e uma combinação de variáveis demográficas e clínicas foram fortemente associadas ao seu início precoce, à gravidade ou morte (LUSIGNAN et al., 2020).

Assim sendo, com o intuito de cooperar com esse tema vasto, o próximo item discute sobre os fatores de risco para óbito e que podem contribuir para decisões futuras.

2.2. FATORES DE RISCO RELACIONADOS A COVID-19

A partir da revisão da literatura, notou-se que a maioria dos estudos aborda sobre os fatores de risco para mortalidade por COVID-19, em geral, os aspectos discutidos envolvem: gênero, idade, tabagismo, comorbidades (DM, HAS, pneumopatias, doenças imunológicas, neoplasias, obesidade, tireoide e DRC), dentre outras.

Com base nos estudos científicos publicados, os próximos itens abordam detalhadamente esses aspectos, assim como os sintomas, diagnóstico laboratorial, internação, complicações e mortalidade causada por COVID-19.

Por fim, são descritos detalhadamente os fatores associados à mortalidade hospitalar na admissão, assim como as variáveis usadas em pesquisas para classificação de risco e preditoras de mortalidade.

2.2.1. Gênero

O gênero masculino é o mais acometido, com alta mortalidade, inclusive hospitalar (aOR=2.08; CI(95)2.01-2.16) (SEMENZATO et al., 2021). A visão predominante é de que os homens possuem 2 a 18 vezes mais chance de óbito (CUMMINGS et al., 2020; ROSENTHAL et al., 2020).

A pesquisa realizada por Bhopal et al. (2020) verificou a taxa geral de mortalidade por sexo e grupos de idade para constatar se a mortalidade por COVID-19 em homens e mulheres seria a mesma em todas as idades (BHOPAL; BHOPAL, 2020). Os resultados encontrados apontaram que a proporção geral de mortalidade masculina e feminina por sexo por 100.000 habitantes foi de 1,4 (proporção bruta), no entanto, não foi uniforme para todas as faixas etárias (BHOPAL; BHOPAL, 2020). A proporção encontrada foi de 1,9 em pessoas da faixa etária de 40-49; 2,3 na faixa etária de 50-59; 2,6 na faixa etária 60-69 e 1,65 acima de 80 anos (BHOPAL; BHOPAL, 2020).

Inclusive, verificou-se em alguns estudos de coorte que, mesmo em internações em que a maioria dos pacientes eram mulheres, os maiores índices de mortalidade foram do sexo masculino (TARTOF et al., 2020; SULEYMAN et al., 2020). E as explicações mais prováveis para as diferenças observadas foram abordadas.

Há evidências crescentes de que a interação entre o vírus e os fatores de expressão do hospedeiro fornece uma justificativa para a disparidade de gênero (CARETHERS, 2021). Portanto, dentre as possibilidades de explicação, a imunológica foi citada, uma vez que em pacientes com COVID-19, os níveis de fatores pró-inflamatórios, quimiocinas de imunidade inata e citocinas, como IL-8, IL-18 e monócitos foram maiores em homens (TAKAHASHI et al., 2020). Por sua vez, as células T (responsável pela resposta imune nata - a primeira na linha de luta contra a COVID-19) são maiores significativamente nas mulheres (TAKAHASHI et al., 2020).

Embora respostas pífias de células T estejam associadas à progressão da doença nos homens, os maiores níveis de citocinas imunes inatas foram associados à gravidade nas mulheres (TAKAHASHI et al., 2020). Notavelmente, a resposta das células T foi significativa e negativamente correlacionada com a idade dos pacientes no sexo masculino, mas não no sexo feminino (TAKAHASHI et al., 2020).

Outra hipótese é que o SARS-CoV-2 é beneficiado pela expressão humana da Serinoprotease Transmembrana II Humana (TMPRSS2), presente em órgãos como pulmão e regulada por hormônios andrógenos (CARETHERS 2021). O SARS-CoV-2 utiliza a TMPRSS2 para preparar a proteína Spike S(S) para a atividade fuso gênica com o receptor celular da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) e promover a entrada do vírus nas células hospedeiras (CARETHERS 2021).

Outras respostas apontadas nos estudos científicos para as diferenças encontradas com relação ao gênero e à contaminação pelo vírus se referem a fatores sociais e culturais (SEMENZATO et al., 2021). Fatores estes que remetem ao estilo de vida, à maior prevalência de riscos comportamentais entre os homens (tornando-os mais propensos a desenvolver comorbidades), diferenças na ocupação e maior prevalência de tabagismo (BHOPAL; BHOPAL, 2020; LI et al., 2021).

Uma revisão sistemática realizada por LI et al. (2021) reportou outros motivos, como fatores associados aos cromossomos sexuais que podem levar a diferenças

na suscetibilidade e inflamação entre mulheres e homens. Como por exemplo, o cromossomo X na mulher que codificou alguns genes reguladores imunológicos que causaram níveis mais baixos de carga viral. Além disso, a concentração circulante de ACE2 é maior em homens do que em mulheres, o que poderia aumentar a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 (LI et al., 2021).

2.2.2. Idade

As pesquisas indicam que a idade é o indicador mais estreitamente relacionado ao óbito por COVID-19 (ROSENTHAL et al., 2020; SEMENZATO et al., 2021). As probabilidades foram até 16,2 vezes superiores em hospitalizados com 80 anos ou mais do que entre 18 a 34 anos (OR=16,20; IC(95)11,58-22,67; P<0,001) (ROSENTHAL et al., 2020). A cada ano adicional foi independentemente associado à morte na análise uni variada (OR=1,06) (MURTHY et al., 2021) e multivariada (OR=1,15; IC(95)1,11-1,2) (GUISADO-VASCO et al., 2020). Em cuidados intensivos constataram que a cada cinco anos de aumento na idade correspondeu-se a uma razão de risco maior (OR=1,28; IC(95)1,00-1,65; P=0,05) (RUSCICA et al., 2021).

Desse modo, a forma mais grave da doença está mais presente na faixa etária mais idosa (60,9 anos; 45,0-74,0) em comparação com a faixa etária mais jovem (43,8 anos; 37,0-60,0; p=0,003) (LIU et al., 2020). No momento da morte, a mediana foi de 71 anos no Brasil (CASTRO et al., 2021) e de idade mais avançada em estudos americanos, 76 anos (ROSENTHAL et al., 2020).

Os idosos internados foram eminentemente relacionados com maior mortalidade, D dímero elevado, linfopenia, propensão a ter Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e/ou embolia pulmonar, alta incidência de SDRA, insuficiência cardíaca e necessidade de VMI (YE et al., 2020).

No estudo de coorte dos autores Drake et al. (2021) sobre a caracterização de complicações hospitalares associadas a COVID-19 foi realizado um ajuste para idade, sexo, privação, comorbidades e local de coleta de dados. As conclusões obtidas revelaram que o aumento da idade e o sexo masculino foram preditores independentes significantes para o desenvolvimento de complicações, inclusive, para o aumento do risco de complicações que afetam um órgão específico (positivamente associado por comorbidades pré-existentes). Exceto as complicações

gastrointestinais e hepáticas, que foram propensas em pacientes mais jovens. (DRAKE et al., 2021).

Smorenberg et al. (2021) reportaram várias explicações sobre os mecanismos potenciais que aumentam a gravidade da doença em pacientes idosos (SMORENBERG et al., 2021). Tais mecanismos referem-se à transmissão viral, reserva física e sistema imunológico (SMORENBERG et al., 2021). Os resultados apontaram que essa população apresenta sintomas mais graves e uma maior carga viral respiratória, conseqüentemente, o aumento da disseminação do vírus nessa população também é maior (SMORENBERG et al., 2021). Esses pacientes também apresentam uma reserva cardiorrespiratória diminuída e um sistema imunológico enfraquecido, tornando-os mais propensos a terem complicações (SMORENBERG et al., 2021). As apresentações atípicas, como queda, delírio, alteração cognitiva, ausência de febre e sintomas típicos iniciais de COVID-19, com atraso de diagnóstico, menor acessibilidade de serviços de saúde, dificuldade de garantir o isolamento – seja devido não compreender as medidas, esquecimento e dependência de uma terceira pessoa – foram fatores discutidos que contribuem para a gravidade da doença em pacientes com idade avançada (SMORENBERG et al., 2021; WANG; WANG, 2021).

A fragilidade em idosos foi definida como uma síndrome geriátrica caracterizada por elevada vulnerabilidade, por ser causada e influenciada por fatores como comorbidade, diminuição da reserva funcional, nutricional, estado físico, fraqueza muscular, atividade física e estado mental (SMORENBERG et al., 2021). Além disso, apresenta estreita associação com a inflamação crônica, contribuindo para piorar a reserva física, disfunção da migração, quimiotaxia e fagocitose, diminuindo o sistema imune celular inato quanto o adaptativo (imunosenesescência) (SMORENBERG et al., 2021). Nesse sentido, uma tendência pró-inflamatória (inflamação), parece estar intensificada durante o COVID-19, aumentando a gravidade da doença, limitando a resiliência no paciente idoso e conseqüentemente, aumentando o risco de complicações e óbito (SMORENBERG et al., 2021; SEMENZATO et al., 2021).

Embora, a maioria das publicações relate a idade como sendo preditora independente de risco para forma grave e óbito, notou-se que as predições observadas aumentaram quando associadas à fragilidade, ao sexo masculino e às

doenças coexistentes como: pneumopatias, DRC, DM, DCV e HAS (NAVARATNAM et al., 2021; ESTENSSORO et al., 2021; MIKA et al., 2021; LIU et al., 2020; HOLMAN et al., 2020).

Desta forma, há autores que sugerem que a idade não seja preditora independente, uma vez que a presença de comorbidades pode ser o fator-chave em idosos – por estes apresentam maior prevalência de doenças de base que seriam a causa do risco de morte (XIAO et al., 2020; STARKE et al., 2020; SEMENZATO et al., 2021).

Semenzato et al. (2021) analisaram o risco de morte hospitalar comparando a faixa etária de 40 a 44 anos com 60 a 64 anos (OR=12.60; IC(95) 9.62 - 16.51), com 70 a 74 anos (OR=32.77; IC(95)25.16 - 42.67), de 80 a 84 anos (OR=106.43; IC(95) 81.87-38.36) e 90 anos ou mais (OR=280.42; IC(95) 215.83-364.34) (SEMENZATO et al., 2021). No entanto, após levar em consideração todas as comorbidades e ponderar o risco de morte, constataram que o efeito da idade foi atenuado parcialmente e explicado pelo aumento do risco de doenças com o avançar da idade (SEMENZATO et al., 2021).

Starke et al. (2020) usando meta-regressão, excluiu o efeito da idade da dependência de fatores comórbidos (DM, HAS, doença cardíaca coronária / doença cerebrovascular, imunodepressão, pneumopatia prévia e DRC). O resultado encontrado foi que o efeito bruto da idade (5,2% para maior risco de gravidade da doença e 13,4% para morte por ano de idade) diminuiu substancialmente ao ajustar para um de risco de 2,7% para a gravidade da doença e nenhum risco adicional de morte por ano de idade (STARKE et al., 2020).

Os estudos de Ye et al. (2020) sobre a identificação de fenótipos clínicos de COVID-19 concluíram que a idade isoladamente não pode ser usada para avaliar a condição de um paciente (YE et al., 2020). Também não é adequado considerar que os jovens apresentem a doença relativamente leve no COVID-19 (YE et al., 2020).

Os resultados deste estudo identificaram três grupos distintos, sendo: grupo 1 (média de 72 anos), grupo 2 (média de 54,1 anos) e grupo 3 (média de 31,4 anos). Embora houvesse diferenças significativas na idade entre o grupo 2 e 3, não foi identificada diferença significativa na taxa de mortalidade e na demanda por recursos médicos na internação. Também não houve diferença significativa nos exames usados como marcadores como leucócitos, monócitos, Transaminase

Oxalacética (TGO), Creatinina (Cr) e Procalcitonina (PCT) entre os três grupos e nos neutrófilos/linfócitos entre o grupo 2 e 3. Assim sendo, as conclusões mostram que apenas a idade não pode ser usada para avaliar as condições da COVID-19 (YE et al., 2020).

No começo da pandemia, a ideia inicial era que os idosos seriam mais susceptíveis e países de população mais jovem iriam ter menor mortalidade em comparação àqueles com população mais idosa (RANZANI et al., 2021). No entanto, a mortalidade brasileira foi visivelmente maior, mesmo em jovens em todas as regiões (20% dos casos <60 anos) (RANZANI et al., 2021). Deve-se considerar que a população brasileira analisada era, em média, 10 anos mais jovem (47% dos casos <60 anos) em relação à europeia (RANZANI et al., 2021).

2.3. TABAGISMO

É notório que o papel do tabagismo na mortalidade devido a COVID-19 ainda é um assunto não definido e controverso em estudos científicos (RAZJOUYAN et al., 2021).

Alguns autores citam o tabagismo como fator de gravidade e óbito porque deprime a função imunológica pulmonar, propicia contrair infecções e consequências mais deletérias, entre outros motivos (DESSIE; ZEWOTIR, 2021; ZHENG et al., 2020; PATANAVANICH; GLANTZ, 2020).

Estudos apontam que os fatores tabagismo, sexo masculino e idade avançada propiciam um escalonamento para condição crítica e quando associadas à comorbidades como HAS, DM, DCV e doenças respiratórias, estas afetam significativamente o desfecho (ZHENG et al., 2020). Os fumantes apresentam 1,91 vezes a possibilidade de evolução para caso grave de COVID-19 em relação àqueles que nunca fumaram (PATANAVANICH; GLANTZ, 2020), e fumantes tem 1,45 vezes mais em comparação para ex-fumantes e nunca fumantes (ALQAHTANI et al., 2020).

Desta forma, seria lógico esperar uma alta prevalência de fumantes atuais em pacientes com SARS-COV-2 e hospitalizados, no entanto, estudos relatam uma baixa prevalência em comparação com as estimativas na população (LACEDONIA et al., 2021). As taxas atuais de tabagismo registradas em pacientes com COVID-19 na

maioria dos países foram menores do que o esperado, mesmo em gravemente enfermos (CUMMINGS et al., 2020; LACEDONIA et al., 2021; SIMONS et al., 2021).

O estudo de revisão sistemática e meta-análise de indicadores de resultados clínicos realizado por Katzenschlager et al. (2021) cita que ex-fumantes e fumantes apresentam o mesmo risco de morte (OR=1.36; IC(95)1.10-1.67) (KATZENSCHLAGER et al., 2021). Paradoxalmente, a publicação de Semenzato et al. (2021) referente às condições de saúde, concluiu que fumar foi negativamente associado ao risco de hospitalização (aOR=0,86; IC(95)0.84-0.89) e positivamente associada ao risco de mortalidade intra-hospitalar relacionada ao COVID-19 (aOR=1.10; IC(95)1.01-1.8) em análise multivariada (SEMENZATO et al., 2021).

Outro estudo desenvolvido por Lacedonia et al. (2021) que objetivou analisar o impacto do tabagismo, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e comorbidades na mortalidade pela COVID-19, constatou que os pacientes com DPOC e ex-fumantes tinham mais comorbidades e índices elevados de mortalidade por todas as causas (LACEDONIA et al., 2021). No entanto, após a realização da análise multivariada, conclui-se que a presença de comorbidades foi responsável pelo óbito e não a DPOC e o tabagismo (LACEDONIA et al., 2021). Analisando essas divergências, notou-se que ex-tabagistas apresentam maior prevalência de doenças e idade mais avançada em comparação àqueles que nunca fumaram e fumantes atuais (LACEDONIA et al., 2021). Portanto, essa seria uma provável explicação para o número elevado de mortalidade entre os ex-fumantes (RAZJOUYAN et al., 2021). Porém, há poucos estudos que não mostram associação significativa entre tabagismo e gravidade de COVID-19 (LIPPI; HENRY, 2020).

Os estudos de Williamson et al. (2020) encontraram um modelo totalmente ajustado para o tabagismo ativo que foi associado a um risco mais baixo (aOR=0,89; IC(95)0,82-0,97) de morte e a explicação apresentada foi que a mudança na taxa de risco é impulsionada em grande parte pelo ajuste para doença respiratória crônica (OR=0,98; IC(95)0,90-1,06) após o ajuste (WILLIAMSON et al., 2020). Desta forma, isso pode ocorrer com outras comorbidades e que podem ser consequências do tabagismo (WILLIAMSON et al., 2020).

Devido a essas controvérsias, diferentes mecanismos pelos quais o tabagismo poderia exercer uma ação protetora ou nociva no curso clínico do COVID-19 têm sido propostos. Um possível mecanismo protetor relaciona-se à inibição da

produção de citocinas pró-inflamatórias pela nicotina, protegendo contra a síndrome de tempestade de citocinas (LACEDONIA et al., 2021). Outra teoria seria à supressão contínua dessas citocinas sistêmicas em fumantes, que podem adaptar sua resposta imune tornando-os mais tolerantes e menos reativos a estímulos inflamatórios contínuos do que pacientes que nunca fumaram (LACEDONIA et al., 2021).

Desta maneira, a exposição contínua ao stress oxidativo, o aumento da secreção de muco resultante e acúmulo de neutrófilos nas vias aéreas entre fumantes ativos pode potencialmente protegê-los de resultados graves de COVID-19 por lesionar as células com receptor ACE2 (RAZJOUYAN et al., 2021).

O SARS-CoV-2 depende de receptor ACE2 para entrar na célula, e nível crescente de ACE2 sugere um aumento da possibilidade de ligação viral, potencializando a virulência no pulmão (LUSIGNAN et al., 2020). Alguns autores apontam que a nicotina pode diminuir a regulação dos receptores da ACE2 (LUSIGNAN et al., 2020). Por outro lado, outros pesquisadores observaram o aumento da expressão pulmonar da ACE2 entre fumantes e pessoas com DPOC o que explicaria parcialmente a vulnerabilidade (HOFFMANN et al., 2020; SMITH et al., 2020).

No entanto, há estudos que reportam que falhas metodológicas de vários trabalhos, especialmente, na primeira fase da pandemia podem ter ocasionado publicações com vieses e conclusões errôneas (VAN WESTEN-LAGERWEIJ et al., 2021; LACEDONIA et al., 2021). Uma das explicações pelas controvérsias atuais seria, por exemplo, não considerar que pacientes com DCV e pulmonares graves são, na maioria das vezes, consequências resultantes do tabagismo a longo prazo (VAN WESTEN-LAGERWEIJ et al., 2021).

Assim sendo, nas análises sobre essa temática é importante que os pesquisadores da área se atentem para colocar tabagista e ex-tabagista em grupos distintos, bem como separá-los por categoria de quantidade de cigarros fumados ou tempo de abandono de hábito (PATANAVANICH; GLANTZ, 2020). Isto porque, como o pulmão pode se recuperar após o abandono do hábito, a inclusão de ex-fumantes no grupo exposto pode ocasionar viés da estimativa do efeito para nulo (PATANAVANICH; GLANTZ, 2020).

2.4. COMORBIDADES

A maioria das condições crônicas de saúde foram positivamente associadas a um risco aumentado de mortalidade intra-hospitalar relacionada com COVID-19 e doenças como as cardiopatias, pneumopatias, nefropatias, DM, obesidade, imunossupressão, neoplasia e HAS foram consideradas preditoras de óbito em hospitalizados (SEMENZATO et al., 2021; ZHENG et al., 2020; XIAO et al., 2020; DE LUSIGNAN et al., 2020).

Clark et al. (2020), usando dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), apresentou que 22% da população mundial tem pelo menos uma condição clínica pré-existente que os colocaria em risco aumentado de forma grave se infectado (CLARK et al., 2020). Esse mesmo estudo estimou que um em cada cinco indivíduos, ou seja, 20% da população, podem apresentar risco aumentado de COVID-19 grave, caso se infectem devido a patologias clínicas pré-existentes, mas esse risco poderia variar consideravelmente com a idade (CLARK et al., 2020).

Desta forma, associações fortes para COVID-19 foram relacionadas a óbito na internação, como síndrome de Down (aOR=22.9; IC(95)17.1-30.7), deficiência mental (aOR=7.3; IC(95)6.1-8.8), transplante renal (aOR=7.1; IC(95)6.0-8.4), transplante de pulmão (aOR= 6.2; IC(95)2.8-14.0), doença renal em estágio final em diálise (aOR=4.7; IC(95)4.2-5.2) câncer de pulmão ativo (aOR=4.0; IC(95)3.5-4.6), DM (aOR=1.75; IC(95)1.68-1.81), obesidade (aOR=1.56; IC(95)1.39-1.76), HAS (aOR=1.15; IC(95)1.10-1.19), DCV (maior risco de insuficiência cardíaca) (aOR=1.54; IC(95)1.47-1.62) e doença respiratória crônica (aOR=1.48; IC(95)1.42-1.55) (SEMENZATO et al., 2021).

No Brasil, as doenças mais frequentes na internação foram DCV (34,5%) e DM (25,7%) que também foram associadas ao óbito (CASTRO et al., 2021), acrescentando o risco de mortalidade para doença neurológica (OR=1,34; IC(95)1,44-1,22), DRC (OR=1,11; IC(95)1,02-1,21) e pneumopatia (OR=1,12; IC(95)1,02-1,23) após ajuste para variáveis de confundimento (SANTOS et al., 2020).

Além da presença de doença de base, as múltiplas correlações de comorbidades foram citadas, sendo que 82% de casos graves tinham uma ou mais doenças pré-existentes na admissão (CUMMINGS et al., 2020) alcançando 92% em

caso de VMI (ESTENSSORO et al., 2021). Essas correlações mostram que o número de comorbidades reflete um aumento no risco de desenvolver uma forma grave de COVID-19; com cada comorbidade adicional sendo associada a um aumento de hospitalização e óbito hospitalar (SEMENZATO et al., 2021).

O número de comorbidades também foi mais fortemente relacionado em pacientes com menos de 80 anos em comparação com aqueles com 80 anos ou mais (SEMENZATO et al., 2021). Desta forma, a mortalidade aumentou progressivamente com a quantidade de distúrbios crônicos, variando de 6% para pelo menos um, 13% para 2 ou 3, 14% para 5 e chegando a 21% para 6 ou mais disfunções orgânicas (MAHUMUD; KAMARA; RENZAHO, 2020). E os pacientes com 5 ou mais comorbidades tiveram um risco maior de mortalidade intra-hospitalar para COVID-19 (aOR=10,00; IC(95)9.26 – 10.79) em comparação com àqueles sem qualquer comorbidade (SEMENZATO et al., 2021).

No entanto, as análises realizadas são de acordo com o número de comorbidades e não consideram a natureza específica de cada patologia, assim sendo, todas as comorbidades têm peso equivalente e sabe-se que na prática clínica a natureza específica é relevante (SEMENZATO et al., 2021).

No Brasil, no mínimo, uma doença foi verificada em 64,5% dos hospitalizados, em 76,8% dos não sobreviventes e 74,6% daqueles que necessitaram de serviço em UTI (CASTRO et al., 2021).

O estudo dos autores Khan et al. (2020) objetivou avaliar os riscos de mortalidade com cada categoria de comorbidades pré-existentes (KHAN et al., 2020). Os resultados apontaram que as comorbidades mais comuns em indivíduos com a doença foram respectivamente: HAS (39,5%), DCV (12,4%) e DM (25,2%) (KHAN et al., 2020). Foi encontrado que a maior probabilidade de morte era em pacientes com DCV, distúrbios imunológicos, doenças cerebrovasculares, DRC, hepáticas, respiratórias e qualquer tipo de câncer (KHAN et al., 2020). Nesta pesquisa, as morbidades foram agrupadas em oito categorias apresentando risco para desfecho fatal e relataram: DCV (HAS, arritmia, insuficiência cardíaca) (OR= 3,42); DRC (OR=3,02); doença imunológicas e metabólicas (DM, imunossupressão, autoimune, imunodeficiência, metabólica) (OR=2,46); do sistema respiratório (OR=1,94); neoplásicas (OR=2,22); enfermidades cerebrovasculares (OR= 4,12); hepática e gastrointestinal (OR= 2,35) (KHAN et al., 2020). Especificamente, para a

HAS, a possibilidade de óbito foi de OR=3,36 (KHAN et al., 2020). Ao analisar enfermidades pré-existentes e correlacionar com a idade avançada e gênero masculino, as maiores correlações com desfechos desfavoráveis foram com a DCV, HAS e DM (LIU et al., 2020; HOLMAN et al., 2020). Portanto, as chances de morte variam entre os tipos específicos de comorbidades preexistentes (KHAN et al., 2020).

O estudo de Carethers (2021) sugere fortemente que as comorbidades são um fator de gravidade, pois aumentam o risco de infecção por SARS-CoV-2, devido o aumento da expressão do receptor ACE2 e/ou TMPRSS2 nas células pulmonares do hospedeiro, aumentando a permissividade da infecção viral e a chance de progredir para doença grave (CARETHERS, 2021).

2.4.1. Diabetes Mellitus (DM)

Na revisão sistemática e meta-análise realizada por Dessie e Zewotir (2021) foi utilizado um conjunto de dados de 42 estudos para discutir os fatores de risco relacionados à mortalidade pelo coronavírus 2 (DESSIE; ZEWOTIR, 2021). Com relação à DM, os estudos mostraram que a mortalidade entre esses pacientes e COVID-19 hospitalizados foi maior em comparação com aqueles que não tinham; e a associação de complicações da DM aumentaram as chances de óbito (DESSIE; ZEWOTIR, 2021).

Os pacientes diabéticos apresentaram alta probabilidade de progredir rapidamente com SDRA e choque séptico (AGARWAL; FRANKLIN, 2020). E aqueles que desenvolveram SDRA apresentaram valores glicêmicos mais pronunciados em comparação aqueles que não desenvolveram (AGARWAL; FRANKLIN, 2020). Ademais, níveis glicêmicos acentuados conjuntamente com sintomas gastrointestinais foram considerados risco independente para forma grave/óbito (AGARWAL; FRANKLIN, 2020).

Similarmente, a DM concomitante às complicações, como insuficiência renal aguda (IRA), insuficiência cardíaca ou Acidente Vascular Cerebral (AVC) prévio, foram associadas à alta mortalidade tanto no DM1 quanto no DM2, apresentando robusta associação positiva com aumentos de marcadores glicêmicos (HOLMAN et al., 2020).

Entre óbitos, aqueles com DM eram mais propensos a terem recebido VMI, cuidados na UTI e complicação (como lesão renal aguda) em comparação àqueles que não tinham DM (RICHARDSON et al., 2020).

De modo paradoxal, a pesquisa de Cariou et al. (2020) constatou que utilizando covariáveis antes da admissão, como tipo de DM e complicações, após a realização de análises multivariadas, apenas diabéticos com alto índice de massa corpórea (IMC) permaneceram associados positivamente com risco maior de intubação e/ou morte (CARIOU et al., 2020).

Sobre os subtipos de DM, a maioria das publicações relata predomínio de DM2 na internação, associada ao gênero masculino e média etária avançada (HOLMAN et al., 2020; CARIOU et al., 2020).

O SARS-CoV-2 entra na célula por interação com o receptor ACE2, sendo que no pâncreas essa expressão é mais pronunciada na porção endócrina, podendo danificar as ilhotas pancreáticas e causar DM aguda dependente de insulina (AGARWAL; FRANKLIN, 2020). Desta forma, a glicemia elevada é um marcador importante, e é considerado preditor independente para mortalidade e morbidade com e sem uma história de DM prévia (AGARWAL; FRANKLIN, 2020). Conseqüentemente, a hiperglicemia na admissão está independentemente associada ao aumento de complicações hospitalares e desfecho desfavorável (WANG et al., 2020b). Wang et al. (2020) sugerem que a hiperglicemia na admissão é mais preditora que o controle glicêmico de longo prazo na previsão do prognóstico (WANG et al., 2020b).

A provável explicação da hiperglicemia como fator de risco seria que, em vigência desse fato, os monócitos infectados com SARS-CoV-2 expressem elevadas quantidades de citocinas pró-inflamatórias e podem promover a morte celular (CODO et al., 2020). Além disso, níveis elevados de glicose podem causar disfunção das células T e linfopenia - induzindo diretamente a replicação viral e expressão de citocinas pró-inflamatórias (CODO et al., 2020).

Entre os internados foi relatado o equivalente a 19,9% de DM e, entre óbitos, 35,75% em um estudo realizado na China (WANG; WANG, 2021), e em uma pesquisa americana, 28% na internação e a 49% no grupo óbito (ROSENTHAL et al., 2020).

É importante ressaltar que a DM e a obesidade são altamente representados entre os casos mais graves e óbitos (SEMENZATO et al., 2021; STEFAN, 2020). E o acúmulo de massa gorda é considerado um notável fator de risco para o aumento mundial do DM2 e DCV (também razão de risco para COVID-19), assim como as comorbidades HAS, DM e obesidade que aumentam o risco de desenvolver outras formas de DCV (STEFAN, 2020; SEMENZATO et al., 2021).

2.4.2. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

Foi constatado que a HAS é uma das doenças de maior prevalência em pacientes com SARS-CoV-2 e está associada ao aumento do risco de mortalidade, SDRA e necessidade de admissão à UTI (XIAO et al., 2020; MAHUMUD; KAMARA; RENZHO, 2020; KHAN et al., 2020; KARAGIANNIDIS et al., 2020; ROSENTHAL et al., 2020; KATZENSCHLAGER et al., 2021).

A presença de HAS foi relatada em 20,98% entre internados na China (YU et al., 2020) e 72,7% em uma pesquisa americana (SULEYMAN et al., 2020). Entre não sobreviventes foram reportados até 79,7% de hipertensos (ROSENTHAL et al., 2020). No estudo de Tadic et al (2021) sobre HAS e COVID-19 reportou-se que a duração da doença e os sintomas aumentaram gradualmente com o estágio de gravidade da HAS (TADIC et al., 2021).

O SARS-CoV-2 entra na célula hospedeira humana ao se ligar à ACE2, uma molécula que funciona como o principal receptor transmembrana para o vírus, e que é um componente do sistema renina-angiotensina (RAS) (TADIC et al., 2021).

Até o momento, ainda são desconhecidos quais os mecanismos precisos de como a HAS pode provocar as manifestações mais graves da doença (TAVARES; BAILEY; GIRARDI, 2020). Entretanto, alguns pesquisadores relatam que hipertensos podem ser mais propensos a desequilíbrio do RAS (elemento-chave tanto na transmissibilidade do SARS-CoV-2 quanto na fisiopatologia da HAS) (TAVARES; BAILEY; GIRARDI, 2020). Esse desequilíbrio provoca a vasoconstrição/inflamação devido ao efeito Angiotensina II sem oposição (TAVARES; BAILEY; GIRARDI, 2020).

Assim sendo, essa resposta desregulada, aliada à diminuição da reserva cardiovascular fisiológica induzida pela HAS ocasiona enrijecimento arterial;

hipertrofia ventricular esquerda, disfunção endotelial, piora da função cardíaca, renal e vascular (TAVARES; BAILEY; GIRARDI, 2020). Além disso, os hipertensos são mais propensos a apresentarem inflamação crônica de baixo grau (TAVARES; BAILEY; GIRARDI, 2020). Portanto, agregando todos esses fatores supracitados, nota-se que há um propício ambiente para lesão tecidual relacionada ao COVID-19 (TAVARES; BAILEY; GIRARDI, 2020).

A pesquisa de Tadic et al (2021) reporta que pacientes cronicamente hipertensos geralmente apresentam lesão de órgão-alvo que aumenta a suscetibilidade para SARS-CoV-2 e eleva o risco de desfechos desfavoráveis (TADIC et al., 2021).

Desta forma, quando HAS está presente simultaneamente a outras doenças como DM, o corpo fica constantemente em estado de estresse oxidativo, a imunidade tende a declinar e com a evolução do tempo essas morbidades danificam a estrutura vascular aumentando a chance de óbito (ZHENG et al., 2020).

Os pesquisadores Wang et al. (2021) também reportam como causas o ataque direto do vírus, a hipoxemia induzida pela pneumonia e a resposta imune com reação exagerada que desempenham papéis importantes na patogênese (WANG; WANG, 2021).

Sobre a Pressão Arterial (PA), a determinação da sua relação com o desfecho é complexa devido à sua alta variabilidade e dependência de comorbidades (TADIC et al., 2021). Ademais, a aferição da PA realizada após a admissão e não após o início dos sintomas, pode ser influenciado pelo COVID-19 (TADIC et al., 2021). Entretanto, seu declínio repentino sugere deterioração progressiva, ao contrário, sua elevação representa um importante preditor de desfecho adverso (TADIC et al., 2021).

O estudo de Williamson et al. (2020), embora sem explicação plausível, encontrou que a HAS foi associada a um risco maior de desfecho fatal até a idade de 70 anos e um risco menor acima de 70 anos (WILLIAMSON et al., 2020).

De modo paradoxal, alguns autores questionam a influência da enfermidade sobre o prognóstico, uma vez que a HAS representa maior prevalência na população, principalmente em idosos (SCHIFFRIN et al., 2020). E isso poderia explicar sua elevada participação como patologia de base no COVID-19 (SCHIFFRIN et al., 2020). Portanto, a frequência com que os pacientes acometidos

por SARS-CoV-2 apresentam HAS não é surpreendente, nem implica necessariamente em uma relação causal entre HAS e gravidade (SCHIFFRIN et al., 2020; LIU et al., 2020).

Em suma, as discussões apresentadas na literatura ainda apresentam muitas controvérsias sobre a relação entre HAS e COVID-19 (TADIC et al., 2021). As investigações recentes questionam se a HAS representa um preditor de desfecho em pacientes com COVID-19, independentemente de outras comorbidades comuns, como por exemplo, DM e obesidade (TADIC et al., 2021). Além disso, os pesquisadores também apontam a necessidade de estudos que ponderem outras morbidades associadas (TADIC et al., 2021).

Alguns dados conflitantes também vieram dos estudos de Richardson et al. (2020), realizado com 5700 pacientes em Nova Iorque (RICHARDSON et al., 2020). Entre óbitos, os pacientes com HAS tinham menos probabilidade de receber VMI ou cuidados na UTI em comparação com aqueles sem HAS (RICHARDSON et al., 2020).

Outro trabalho realizado por Williamson et al. (2020), sobre os fatores associados à morte por SARS-CoV-2, os autores relatam uma mudança na taxa de risco de HAS (OR=1,09; 1,05-1,14) ajustada para idade e sexo para (OR=0,89;0,85-0,93) (com todas as covariáveis incluídas), e observaram que DM e obesidade foram os principais responsáveis pela redução do risco (OR=0,97;0,92-1,01) (ajustado para idade, sexo, diabetes e obesidade) (WILLIAMSON et al., 2020).

2.4.3. Cardiopatias

A literatura científica também apresenta dados de forma diversificada sobre cardiopatias. Há autores que discriminam alguns subtipos de cardiopatias em seus estudos (ROSENTHAL et al., 2020). Outros reportam DCV de forma global, incluindo HAS e cardiopatias no mesmo grupo (WANG; WANG, 2021).

Alguns pesquisadores relataram diferentes motivos pelos quais os pacientes cardiopatas seriam propensos a óbito. Shi et al (2020) estudando injúria cardíaca em pacientes internados por COVID-19, encontraram que pacientes com cardiopatia preexistente podem ser mais susceptíveis a lesão cardíaca induzida por COVID-19 (SHI et al., 2020). Além disso, reportaram que aproximadamente 30% e 60% dos

pacientes com lesão cardíaca na internação tinham história de doença cardíaca coronária e HAS, respectivamente, e estes foram significativamente mais prevalentes em comparação àqueles sem lesão cardíaca (SHI et al., 2020).

Também foi citado que cardiopatas crônicos apresentam função cardíaca enfraquecida e baixa imunidade, com maior propensão a ter eventos cardiovasculares agudos e desenvolver doenças graves (ZHENG et al., 2020).

As investigações de Shi et al. (2020) relatam que as respostas inflamatórias agudas podem levar à isquemia na presença de doenças cardíacas pré-existentes e causar disfunção endotelial, o que aumenta a atividade pró-coagulante do sangue, contribuindo para a formação de trombo oclusivo sobre uma ruptura prévia em vasos (SHI et al., 2020). Além disso, a atividade inflamatória dentro das placas ateroscleróticas coronárias é exacerbada durante a resposta inflamatória sistêmica (SHI et al., 2020).

As observações de Zheng et al. (2020) reportam mecanismo direto e indireto do SARS-CoV-2 ser deletério (ZHENG et al., 2020). A lesão direta é caracterizada como ataque e infecção em cardiomiócitos pela identificação do receptor ACE2, enquanto a lesão indireta pode ser causada por tempestade inflamatória induzida por resposta imune e/ou desequilíbrio do suprimento de oxigênio induzido pela SDRA (ZHENG et al., 2020).

Os pesquisadores Rosenthal et al. (2020) realizaram um estudo analisando mortalidade e categorizaram os pacientes em grupos: externos (atendimento sem internação), internados e não sobreviventes. Os autores observaram que a prevalência de IAM progressiva foi de 1,4%; 9,4% e 18% respectivamente nesses grupos (ROSENTHAL et al., 2020). E compararam também óbito (18%), com não óbito (4,2%) para antecedente de IAM. Em relação a insuficiência cardíaca como doença pré-existente foi relatado no estudo o equivalente a 2,5%; 15% e 25,5%, respectivamente nos mesmos grupos.

Este estudo também reportou risco de mortalidade com antecedente de IAM (OR=2,89; IC(95)2,6-3,11) e insuficiência cardíaca (OR=2,47; IC(95)2,32-2,63) (ROSENTHAL et al., 2020). Desse modo, embora a prevalência de Insuficiência cardíaca tenha sido levemente superior na internação e no óbito, o risco de morte foi maior para antecedente de IAM. E entre óbitos, 17% apresentaram IAM como complicação.

Assim, sendo, esses dados corroboram para a importância de considerar as cardiopatias progressivas como risco, e, portanto, sinaliza diferenças entre subtipos de doenças cardíacas para risco de mortalidade (ROSENTHAL et al., 2020).

2.4.4. Doenças Respiratórias e pneumopatias

No início da pandemia, a vulnerabilidade dos pacientes pneumopatas representava uma situação de risco preocupante, devido uma função pulmonar fragilizada (característica da doença), especialmente aqueles que tinham DPOC e asma (CALMES et al., 2020; ZHENG et al., 2020). Isto porque a incidência de SARS-CoV-2 entre pessoas com doenças respiratórias foi relacionada com aumento do risco de mortalidade cerca de duas vezes (OR=1,94, IC(95)1,72-2,19) (KHAN et al., 2020) e maior risco de complicações em comparação com os pacientes sem doenças do sistema respiratório (WANG; WANG, 2021).

Entre os óbitos, foram encontrados 26,8% com DPOC (WANG; WANG, 2021). A asma, no entanto, não foi associada a risco maior de morte, embora outros estudos encontrem associação (KATZENSCHLAGER et al., 2021; CALMES et al., 2020).

Nesse sentido, a relação da DPOC como um fator de risco para prognóstico negativo em COVID-19 ainda é um assunto questionado por pesquisadores e profissionais da área (LACEDONIA et al., 2021). Alguns estudos constataram que pacientes com DPOC tiveram uma mortalidade geral mais alta em 30 dias do que os pacientes sem DPOC (LACEDONIA et al., 2021). No entanto, análises multivariadas revelaram que não era a doença pulmonar o fator de risco para a morte, mas sim, indicadores como: idade avançada, fumantes atuais ou ex-fumantes e a presença de outras comorbidades (principalmente DCV e doença neurológica) (CALMES et al., 2020; LACEDONIA et al., 2021).

Ressalta-se que, as pesquisas apontam que a cardiopatia é frequentemente associada à DPOC, revelando ser uma importante comorbidade para prever a morte após COVID-19 (CALMES et al., 2020).

O estudo de Calmes et al. (2020), realizado somente com pneumopatas, constatou que os pacientes com DPOC apresentavam taxas mais altas de enfisema e comorbidades (como HAS, cardiopatia, DRC e histórico de câncer). No entanto, os

resultados apresentados apontaram que a DPOC e a asma não foram fatores de risco independentes para admissão na UTI ou morte (CALMES et al., 2020). Assim, este estudo concluiu que a variável gênero masculino e obesidade foram preditoras de admissão na UTI, enquanto gênero masculino, idade avançada, cardiopatia e doença imunossupressora foram preditores independentes de morte devido a infecção por SARS-CoV-2 (CALMES et al., 2020).

As doenças respiratórias também são consideradas desafiadoras para o diagnóstico de COVID-19, pois, habitualmente, esses pacientes já apresentam hipoxemia basal, dependência de oxigênio e necessidades crônicas de ventilação, aspectos estes que podem confundir o julgamento da oxigenação no primeiro atendimento (SCHULTZE et al., 2020).

Sobre prevalência de doenças respiratórias, foi observado em 21,3% entre internados, 15% entre sobreviventes e 24,0% entre óbitos em estudo americano (ROSENTHAL et al., 2020). Entre pacientes ventilados (pacientes submetidos a VMI) com desfecho fatal na Argentina foi reportado 15% (ESTENSSORO et al., 2021).

As diferenças entre prevalência de doenças respiratórias em estudos não são ignoráveis. Uma das explicações aventadas seria a definição de DPOC, baseada apenas na história clínica e não em valores espirométricos, o que poderia ocasionar sobrediagnóstico de DPOC, além de falhas metodológicas e idade avançada (LACEDONIA et al., 2021).

As investigações de Calmes et al. (2020) reportam que outra possibilidade seria o subdiagnóstico, ocasionando a menor prevalência ou a combinação de DPOC e asma no mesmo grupo, resultando em menor efeito (CALMES et al., 2020).

2.4.5. Doenças Imunológicas e Neoplasia

Na literatura científica, as neoplasias são descritas como risco independente para mortalidade e as predições observadas aumentaram significativamente quando associadas à idade avançada, sexo masculino e tabagismo (SAINI et al., 2020; LEE et al., 2020).

Entre todas as neoplasias, as hematológicas (leucemia, linfoma e mieloma) mostraram acréscimo significativo na letalidade em comparação com tumores de órgãos sólidos (SAINI et al., 2020; LEE et al., 2020). E os pacientes com

antecedente inferior de 5 anos de malignidade hematológica, tiveram um risco aumentado de pelo menos 2,5 vezes de óbito, comparados a pacientes após 5 anos de tratamento. Ou seja, os riscos aumentados foram associados principalmente a diagnósticos recentes (WILLIAMSON et al., 2020).

No entanto, para alguns tipos de câncer, como de mama feminino ativo ou de pulmão ativo, no estudo de coorte realizado por Semenzato et al. (2021), foi encontrado que as razões de risco para mortalidade intra-hospitalar foram maiores em pacientes com idade inferior a 80 anos em comparação com a faixa etária acima (SEMENZATO et al., 2021).

A meta-análise realizada por Li et al (2021) encontrou uma relação potencial entre malignidade e condição grave (LI et al., 2021). Porém, algumas publicações apresentam resultados conflitantes, citando alguns pacientes com câncer com melhores resultados clínicos, uma vez que o possível surgimento de uma tempestade de citocinas foi atenuado por causa de seus sistemas imunológicos comprometidos (LI et al., 2021).

Com relação à admissão hospitalar as pesquisas indicam que a ocorrência de neoplasia foi de 8% e a probabilidade de morte foi o equivalente de até 25,6% (MAHUMUD; KAMARA; RENZHO, 2020). Entre óbitos, foi averiguado que 19,6% apresentam neoplasia (WANG; WANG, 2021).

2.4.6. Obesidade

A obesidade, inclusive a visceral, apresenta associação altamente positiva com a gravidade da COVID-19 (HUANG et al., 2020b).

As análises multivariadas revelam aumento da chance de risco associada ao índice de massa corpórea (IMC) mais alto - o equivalente a 2,36 para internação; 2,32 para admissão na UTI; 2,63 para VMI; e 1,49 para mortalidade, dando uma chance geral para forma grave de 2,09 (HUANG et al., 2020b).

Os autores Tartof et al. (2020) também correlacionaram obesidade com desfecho desfavorável e reportaram (OR=2,68; IC(95)1,43-5,04) para pacientes com IMC de 40 a 45, em relação a IMC< 25 (TARTOF et al., 2020). No entanto, em um estudo realizado na Argentina por Estenssoro et al. (2021) sobre as características clínicas de pacientes ventilados invasivamente com a doença encontrou alta

prevalência de obesos, mas, esta não estava associada ao aumento da mortalidade (ESTENSSORO et al., 2021).

As explicações citadas com relação à obesidade ser considerada um fator de risco, foram, dentre outras, que a mesma restringe a ventilação, impede a excursão do diafragma, afeta adversamente o sistema cardiovascular, prejudica respostas imunológicas aos vírus, é pró-inflamatória, induz DM e estresse oxidativo (KASS; DUGGAL; CINGOLANI, 2020).

A pesquisa de LI et al. (2021) reporta ainda que o alto nível de expressão do receptor ACE2 nos adipócitos pode transformar o tecido adiposo em um carreador viral que pode disseminar o SARS-CoV-2 para outros órgãos (LI et al., 2021).

Especificamente, para efeito de alto risco e óbito na COVID-19, a maioria dos autores utilizam IMC acima ou igual a 30 (GANDHI; LYNCH; DEL RIO, 2020; CUMMINGS et al., 2020). Porém, algumas limitações foram observadas na literatura, pois poucos artigos relacionando diretamente IMC e COVID-19 foram publicados na fase inicial da pandemia (OVALLE et al., 2021).

Também é importante salientar que a classificação de IMC para asiáticos e coreanos é diferente dos pontos de corte de IMC recomendados pela OMS para o Ocidente (OVALLE et al., 2021). Em países asiáticos o $IMC > 22,9$ é considerado sobrepeso, entretanto em ocidentais é considerado $IMC > 24,9$ (OVALLE et al., 2021). E isso pode ser um motivo que limite as comparações e até mesmo gerado controvérsias iniciais (OVALLE et al., 2021).

Dessa forma, o artigo dos autores OVALLE et al. (2021) propõe um $IMC \geq 24,9$ kg/m², que deveria ser usado como ponto de corte para os pacientes ocidentais passarem do estado não grave para grave (OVALLE et al., 2021), em detrimento de $IMC > 30$, utilizado por outros autores (GANDHI; LYNCH; DEL RIO, 2020).

Os pacientes obesos apresentam implicações maiores devido à presença de outras comorbidades subjacentes que podem agravar a doença (TARTOF et al., 2020; OVALLE et al., 2021). A obesidade, DM e HAS fazem parte da síndrome metabólica e são as morbidades mais evidentes em pacientes com COVID-19. Frequentemente são síncronas no mesmo indivíduo, podendo coexistir outras doenças crônicas (YANG; HU; ZHU, 2020), até mesmo naqueles com menos de 60 anos (TARTOF et al., 2020).

Colaborando com essas informações, a publicação de Yates et al. (2021) encontrou que em pacientes com menos de 50 anos de idade, a coexistência de obesidade e doenças crônicas estava associada à maior mortalidade hospitalar e a menor sobrevivência (YATES et al., 2021).

As investigações de Cummings et al. (2020) sobre fatores de risco em criticamente enfermos, reportaram que, nos Estados Unidos, 46% dos pacientes gravemente enfermos com SARS-CoV-2 tinham IMC mais alto (CUMMINGS et al., 2020). Além disso, foi identificada uma correspondência inversamente significativa entre idade e IMC, pois os pacientes mais jovens internados eram, em sua maioria, obesos (CUMMINGS et al., 2020). Assim sendo, este estudo revelou que o coronavírus-19 não era um problema específico apenas aos idosos, porém não foi constatada diferença em relação ao gênero (CUMMINGS et al., 2020).

Posteriormente, novos estudos agregaram mais informações. Algumas pesquisas relatam que o papel de risco da obesidade pode não ser uniforme em diferentes populações, que o IMC é fortemente associado com a mortalidade por COVID-19 em adultos jovens e homens, mas não em pacientes do sexo feminino e adultos mais velhos (TARTOF et al., 2020; KASS; DUGGAL; CINGOLANI, 2020).

Embora a obesidade seja um fator de risco com ou sem coexistência de outra doença crônica até os 70 anos, após essa faixa etária, ela pode não afetar significativamente os baixos níveis de sobrevivência associados à idade avançada, particularmente em homens (YATES et al., 2021).

Além disso, a obesidade severa, particularmente entre pacientes mais jovens, eclipsa o risco de mortalidade representado por outras condições relacionadas a ela, como história de IAM, DM, HAS ou hiperlipidemia (TARTOF et al., 2020). Esses fatores sugerem, conjuntamente, uma ligação fisiopatológica significativa entre o excesso de adiposidade e uma maior gravidade da doença COVID-19 (TARTOF et al., 2020).

Em estudos de coorte retrospectivos foi verificado que a prevalência de obesidade (IMC>30) em internados foi de 48%, em norte-americanos (ARGENZIAN et al., 2020). E entre os óbitos, no Brasil, 8% tinham obesidade (CASTRO et al., 2021).

2.4.7. Tireoide

A pesquisa de Zhang et al. (2021) mostrou que portadores de Disfunção Tireoidiana (DT), admitidos com o coronavírus-19, apresentaram níveis mais expressivos de proteína C reativa (PCR), D dímero, PCT e desidrogenase láctica (DHL), sinalizando uma associação aos processos inflamatórios mais robustos (ZHANG et al., 2021b). Ademais, obtiveram elevados TGO, linfopenia, plaquetopenia, uma taxa de letalidade significativamente pronunciada na hospitalização e estadias por mais de 28 dias em comparação aos sem DT (ZHANG et al., 2021b).

Na internação, esses pacientes com DT tiveram pelo menos mais uma comorbidade crônica (50,7%), englobando HAS (28,2%), DM (18,3%), doença cardíaca (12,7%), doença cerebrovascular (8,5%), DRC (7,0%) e câncer (7,0%), e a idade média foi $62,7 \pm 1,6$ anos (ZHANG et al., 2021b).

Na estadia, entre internados com DT, houve uma preponderância de idosos e gênero feminino, (ZHANG et al., 2021b; VAN GERWEN et al., 2020), e isso pode ser explicado pelo fato do hipotireoidismo acometer mais a população idosa e mulheres (DARAEI et al., 2020). Assim sendo, mudanças nessas duas variáveis poderiam interferir na frequência de hipotireoidismo nos estudos de coorte.

Entretanto, a British Thyroid Association declara que sobre controle as DT não ampliam o risco ou gravidade de infecções virais (DARAEI et al., 2020). Constatou-se também que não são associadas ao aumento do risco de hospitalização, de uso de VMI e morte (VAN GERWEN et al., 2020).

Diante disso, observa-se que esse assunto ainda não é definido nas publicações científicas, uma vez que estudos assinalam evidentes chances de óbito por coronavírus em caso de DT, e outros já apontam que essa disfunção não é fator de risco de infecções e morte (DARAEI et al., 2020; VAN GERWEN et al., 2020; DWORAKOWSKA; GROSSMAN, 2020).

Salienta-se também que o hipotireoidismo foi o mais citado entre as DT em pesquisas de vários países evidenciando sua preponderância em idosos com COVID-19 (DARAEI et al., 2020).

Verificou-se que a frequência de hipotireoidianos na internação foi 5,4% (DARAEI et al., 2020) a 6,8% (VAN GERWEN et al., 2020) e assemelha-se com a

população geral; e a taxa de mortalidade foi de aproximadamente 20%, entretanto, não apresentou diferença significativa de não hipotireoidianos (DARAEI et al., 2020).

Os hormônios tireoidianos são extremamente relevantes na regulação da resposta imune inata. O seu excesso ou deficiência levam à instabilidade dessa função e tem se aventado que essa função seja a que mais coopera para a patogênese da COVID-19 (a resposta imune é a primeira na linha de frente para enfrentar a batalha contra o SARS-CoV-2) (HARIYANTO; KURNIAWAN, 2020). No entanto, no hipotireoidismo, após a terapia de reposição hormonal adequada, o sistema imunológico restaura sua função normal (DARAEI et al., 2020).

Os dados também sugerem que a tireoide e o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT) são diretamente afetados pelo SARS-CoV-2 e; que o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e as concentrações livres de Triiodo tiroxina (T3) foram significativamente menores em falecidos do que nos recuperados (AGARWAL; FRANKLIN, 2020).

Desta forma, os baixos níveis de T3 também foram correlacionados com a gravidade incluindo deterioração clínica, exigência de dexametasona e/ou suplementação de oxigênio e estadia prolongada (AGARWAL; FRANKLIN, 2020) (LUI et al., 2020). Entretanto, os processos autoimunes no hipotireoidismo, especialmente a produção de anticorpos, levam tempo para se desenvolver (LUI et al., 2020). Assim, supõe-se que a DT observada na admissão era coexistente e não foi mediada pela autoimunidade desencadeada por sua infecção por SARS-CoV2 (LUI et al., 2020).

Portanto, pode-se concluir que, atualmente não há dados disponíveis para confirmar se os pacientes com doença auto-imune tireoidiana subsistem superior risco de COVID-19 (DWORAKOWSKA; GROSSMAN, 2020).

2.4.8. Doenças renais crônicas

A DRC foi associada a maior admissão em UTI (OR=1.48; IC(95)1.08-2.03) e morte (OR=2.36; IC(95)1.89-2.94) devido SARS-CoV-2 (KATZENSCHLAGER et al., 2021). Entre óbitos, a DRC foi reportada de 37,8% em estudo norte-americano (ROSENTHAL et al., 2020) e 19,6 % em estudo chinês (WANG; WANG, 2021).

Os motivos relacionados aos nefropatas como grupo de maior risco, em parte, podem ser ocasionados devido à indução de uremia inata e alterações do sistema imunológico que impedem a função de neutrófilos, monócitos e células B e T, conseqüentemente com capacidade bactericida e capacidade antimicrobiana reduzida (FLYTHE et al., 2021).

O maior risco foi associado de acordo com o grau de disfunção renal (menor taxa de filtração glomerular estimada) (WILLIAMSON et al., 2020). Do mesmo modo, uma história de diálise ou insuficiência renal em estágio final foi associada a risco aumentado (OR=3,69; IC(95)3,09-4,39) (WILLIAMSON et al., 2020).

O estudo realizado por Flythe et al. (2021) com portadores de DRC internados, surpreendentemente, reportou que a taxa de mortalidade entre os pacientes com DRC não dependentes de diálise foi equivalente ao de pacientes em diálise e notavelmente maior do que a de pacientes sem DRC subjacente (FLYTHE et al., 2021). Os pacientes em diálise de manutenção recebendo cuidados em nível de UTI para COVID-19 apresentaram uma taxa de mortalidade hospitalar de 50% (FLYTHE et al., 2021).

Sobre quadro clínico, os indivíduos com DRC tinham sintomas diferentes antes da admissão na UTI, como, por exemplo, estado mental alterado e uma frequência menor de sintomas respiratórios, febre e tosse (FLYTHE et al., 2021). Os pacientes em diálise têm vulnerabilidade neurológica relacionada a doenças vasculares e isquemia induzida pelo tratamento e mudanças de osmolaridade que podem deixá-los suscetíveis a ambos os fatores diretos (neuroinvasão) e indireto (estresse oxidativo, hipóxia e isquemia) apresentando assim, efeitos neurológicos de SARS-CoV-2 (FLYTHE et al., 2021).

A IRA é uma das complicações mais comuns em COVID-19, independente de antecedente de DRC, mas habitualmente o portador de nefropatia é um paciente mais susceptível (WANG; WANG, 2021; GUPTA et al., 2021).

2.5. SINTOMATOLOGIA

As manifestações clínicas habituais contemplam o sistema respiratório (febre, tosse, dispnéia, expectoração); musculoesquelético (mialgia, fadiga, artralgia, cefaleia) e entérico (dor abdominal, vômito e diarreia) (ARGENZIAN et al., 2020).

Além desses sintomas, a anosmia e ageusia (perda de paladar) (LECHIEN et al., 2020 et al., MIKA et al., 2021). A febre e a tosse foram os sintomas mais assíduos, seguido da mialgia (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020).

A discussão na literatura científica referente à febre no momento da internação ainda é controversa. Alguns estudos apontam que a temperatura acima de 39,0⁰ C é mais frequente em pacientes mais velhos em comparação com mais jovens (LIAN et al., 2020); e associada à elevada probabilidade de desenvolver SDRA (YANG et al., 2020b).

No entanto, Zheng et al (2020) encontraram que pacientes admitidos com febre evoluíram melhor do que aqueles sem febre (ZHENG et al., 2020). Yu et al. (2020) reportaram que o grupo óbito apresentou mais febre e nos afebris, os sinais mais constantes foram tosse (57,2%), opressão torácica (23,3%) e fadiga (17,8%) (YU et al., 2020).

Zheng et al. (2020) relatam que, quando a resposta imune do paciente é limitada, a doença pode manifestar com ausência de febre (ZHENG et al., 2020). Portanto, a presença de dispneia, que sugere função pulmonar deficiente e ausência de febre, sinaliza uma possível deterioração (ZHENG et al., 2020).

Por outro lado, a tríade representada por febre, tosse e dispneia foi associada às seguintes características: pessoas mais velhas, homens, com maior prevalência de comorbidades e tempo entre o início dos sintomas e a admissão; e valores laboratoriais acima de PCR (78 mg/L); DHL (332 U/L); ferritina (669 mcg /L) e D dímero (680 ng/mL) (RUBIO-RIVAS et al., 2020). Assim, o conjunto dessas características resultou em maior necessidade de UTI e mortalidade (RUBIO-RIVAS et al., 2020).

A dispneia é considerada um forte indicador de severidade e é o marcador mais usado entre os sintomas (CHEN et al., 2020a). Também foi associada com um risco de quase duas vezes maior de forma crítica e mortalidade por SARS-COV-2 (LIANG et al., 2020; CHEN et al., 2020a). As taxas mais altas de dispneia ocorreram em pacientes mais velhos em comparação com os mais jovens (LIAN et al., 2020); em casos mais graves significativamente do que em casos leves; (LIU et al., 2020) e na admissão 17,3% apresentaram uma frequência respiratória (FR) de > 24 respirações por minuto (RICHARDSON et al., 2020).

Ainda sobre os sinais e sintomas, alguns são preditores de gravidade e óbito como a fadiga, expectoração, hemoptise, dispneia, aperto no peito, taquipneia e hipóxia (baixa saturação de oxigênio) (YANG et al., 2020a; SULEYMAN et al., 2020).

A quantidade de sintomas na internação também foi considerada fator de risco e a letalidade aumentou significativamente - variando de 14% para pelo menos quatro sintomas; 15% para 5 ou 6 e 21% para 7 ou mais (MAHUMUD; KAMARA; RENZANO, 2020). Entretanto, Yang et al. (2020b) observaram que, a rapidez da progressão sintomatológica na UTI, não indicou um desfecho pior (YANG et al. 2020b).

No Brasil, os resultados de uma coorte retrospectiva multicêntrica realizada pelos autores Santos et al. (2020) apontaram que a sobrevivência em 10 dias foi significativamente mais baixa em caso de dispneia (57,0%), dificuldade respiratória (55,7%) e saturação de oxigênio (O_2) <95% (54,4%) (SANTOS et al., 2020).

Complementando, o trabalho dos pesquisadores, Ranzani et al. (2021), com dados separados do sudeste brasileiro mostrou que 71% dos pacientes com COVID-19 internaram com saturação de O_2 < 95%, 60% tinham critérios de SDRA e 79% tinham dispneia (RANZANI et al., 2021). A mortalidade hospitalar foi maior entre os pacientes que apresentaram hipoxemia (45%), dificuldade respiratória (43%) ou dispneia (41%) (RANZANI et al., 2021).

Assim, sendo, esses dados sugerem que os valores da região Sudeste se mostraram levemente superiores às médias brasileiras na internação de 58,1% com saturação de O_2 <95%, 56,7% com critérios de SDRA, 70,5% a 76,6% dispneia (CASTRO et al., 2021; SOUZA et al., 2020).

Entretanto, a determinação do prognóstico somente com base na sintomatologia inicial não é idealmente recomendada, devido à baixa especificidade dos sintomas clínicos e a presença de diversos sintomas sistêmicos (ZHOU et al., 2020b).

Além disso, a inexistência de sintomas, não implica necessariamente em uma exiguidade de dano, uma vez que relatórios denotam anormalidades pulmonares constantes mesmo em assintomáticos (ORAN; TOPOL, 2020).

2.6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) é um teste molecular que detecta RNA viral apresentando especificidade maior que 95% e sensibilidade analítica de tipicamente 90-95% conforme descrito no estudo realizado por Lusignann et al. (2020).

No período inicial da pandemia, o intervalo desde o início dos sintomas à confirmação diagnóstica foi em média de 7 (4-10) dias na Itália (RUSCICA et al., 2021) até 9,0 dias (IQR=5-14) na China (YU et al., 2020).

Os pesquisadores Richardson et al. (2020) reportaram que após o primeiro atendimento o resultado do exame de RT-PCR era obtido em 15 horas, também na fase inicial da pandemia. O resultado mais rápido auxilia na programação de tratamento e medidas de isolamento (RICHARDSON et al., 2020).

2.6.1. Exames Laboratoriais

As anormalidades laboratoriais encontradas predominantemente em COVID-19 foram marcadores inflamatórios elevados (PCR, ferritina, PCT), dano cardiovascular (troponina), tromboembolismo (D dímero), lactato, DHL e leucocitose com linfopenia (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020; ESTENSSORO et al., 2021). Esses aspectos permitem identificar os subgrupos de pacientes com alto risco de morbimortalidade hospitalar (GARIBALDI et al., 2021; ESTENSSORO et al., 2021).

Os fatores de risco para desfecho fatal também não são idênticos em diferentes comorbidades (CHEN et al., 2021). O PCR foi uma variável de risco relacionada ao óbito em curto prazo em hipertensos e D dímero para hepatopatas (CHEN et al., 2021). A gravidade para pacientes sem comorbidades está associada à idade, DHL, PCR, TAP e com comorbidades à idade, DHL, PCR, D dímero e linfócitos (CHEN et al., 2021).

Um exame laboratorial apresentando leucocitose foi associado à gravidade e desfecho reservado (YANG et al., 2020a; BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020).

Uma revisão sistemática da literatura e meta-análise sobre os fatores de risco de casos críticos e mortais da COVID-19 publicado por Zheng et al. (2020) mostrou

que o número total de leucócitos na fase inicial da doença é normal ou reduzido. Quando o número total de leucócitos é maior ($WBC >4 \times 10^9 / L$), o paciente pode estar associado a outras infecções que agravam a doença. (ZHENG et al., 2020). Enquanto valores menores ($WBC <4 \times 10^9 / L$) significa um melhor resultado clínico.

Uma linfopenia está consistentemente presente em mais de 40% dos casos de admissão (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020). E pode ser explicada pelo fato do coronavírus 2 destruir os linfócitos durante um processo agudo (WANG; WANG, 2021).

Desta forma, a diminuição dos linfócitos pode refletir uma subativação e/ou exaustão excessiva do sistema imunológico que, conseqüentemente, não consegue controlar a infecção por COVID-19 (WANG; WANG, 2021). A linfopenia também é considerada um marcador principal e precoce na admissão e sinaliza a gravidade (KATZENSCHLAGER et al., 2021).

A enzima intracelular DHL está envolvida na produção de energia por conversão de lactato em piruvato e está presente em quase todas as células do corpo (RUSCICA et al., 2021). Os níveis elevados dessa enzima sugerem que o SARS-COV-2 pode danificar órgãos como os músculos cardíacos e o fígado (XIAO et al., 2020). Porém, não é marcador específico de um tecido e pode indicar um dano em qualquer órgão ou de vários órgãos simultaneamente (RUSCICA et al., 2021).

A partir do embasamento teórico, observou-se que as pesquisas reportam que conjuntamente os fatores DHL, PCR e linfopenia foram associados à morte (XIAO et al., 2020; CARICCHIO et al., 2021). Para cada incremento de 250 U / L de DHL correspondeu a um ($OR=1,23; IC(95)1,10-1,37; P <0,001$) para mortalidade em UTI (RUSCICA et al., 2021).

A PCT, habitualmente, não apresenta alterações significativas em enfermidades virais (LIPPI; PLEBANI, 2020). Na admissão, o seu valor é geralmente normal, porém, seu aumento refletiria a coinfeção bacteriana sinalizando a forma grave de COVID-19 (LIPPI; PLEBANI, 2020). Os valores elevados de PCT ($PCT >0,5$ ng/mL) estão associados a aproximadamente 5 vezes na ocorrência de forma grave ($OR, 4,76$) (LIPPI; PLEBANI, 2020).

A plaquetopenia também é correlacionada a risco de mortalidade porque sinaliza coagulopatia, e pode ser associada a mais de cinco vezes a chance de

forma grave (LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2020). Inclusive casos graves exibem uma trombocitopenia mais acentuada em comparação àqueles com formas mais leves e, no caso de óbito, a queda é bem mais nítida (LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2020; GUAN et al., 2020). Conseqüentemente, a contagem de plaquetas no grupo fatal é menor em comparação ao de sobrevivência (ZHOU et al., 2020b).

A plaquetopenia pode indicar aumento de consumo de plaquetas devido à formação de trombos, por outro lado, um aumento na contagem de plaquetas sugere produção estimulada de megacariócitos e aumento da síntese plaquetária devido à inflamação (AMGALAN; OTHMAN, 2020).

Além disso, a trombocitopenia em coagulação intravascular disseminada (CIVD) está associada ao risco de sangramento e pode estar correlacionado com a gravidade (ZHOU et al., 2020b).

Desta forma, os indicadores de coagulação (como D dímero aumentados) também sugerem que os pacientes com COVID-19 são mais propensos a desenvolverem distúrbios de coagulação (por exemplo: CIVD e tromboembolismo) (ZHOU et al., 2020b).

A infecção viral causa inflamação no corpo humano e os fatores inflamatórios induzem a liberação de citocinas e a expressão de fatores teciduais, resultando em hipercoagulabilidade do sangue (ZHENG et al., 2020). Conseqüentemente, isso aumenta o risco de trombose e maior probabilidade de causar isquemia e hipóxia devido à embolização de órgãos - o que leva à progressão para doença crítica ou morte (ZHENG et al., 2020). Deste modo, D dímero $>0,5\text{mg/L}$ indica a hipercoagulabilidade do sangue e sugere a deterioração dos pacientes, e é um dos principais marcadores de tromboembolismo (ZHENG et al., 2020).

Outro exame bastante utilizado é o lactato que tem sido usado como um marcador de gravidade e choque, inclusive séptico (WANG; WANG, 2021). O seu aumento é consequência de hipoperfusão de tecidos e de uma taxa de depuração de lactato diminuída devido à disfunção do fígado e rins (WANG; WANG, 2021).

Desta forma, os estudos relatam que os não sobreviventes apresentam níveis elevados de lactato, além de associação com hiperglicemia e baixos níveis de Pressão Parcial de Oxigênio (PaO_2) (WANG; WANG, 2021).

A pesquisa de Pepys et al. (2021), que estudou o exame de PCR em pacientes internados com COVID-19, reportou que o PCR elevado na admissão foi

associado ao sexo masculino, febre elevada, menor saturação de oxigênio, contagens iniciais elevadas de leucócitos, D dímero e ferritina mais altas (PEPYS, 2021). Na admissão, para cada aumento de 10 mg/L, no PCR, o risco de morte observado foi 7% maior (GUISADO-VASCO et al., 2020).

A PCR também foi encontrada mais elevada na admissão dos não sobreviventes e os estudos referem essa associação com Tromboembolia pulmonar (TEP), IRA, doença crítica e mortalidade hospitalar em comparação com pacientes com um valor inicial de PCR abaixo da mediana, mesmo com D dímero baixo (PEPYS, 2021).

No entanto, essa associação é substancialmente maior em pacientes com elevações concomitantes de PCR e D dímero, suscitando um aumento significativo nas chances de mortalidade (PEPYS, 2021; DESSIE; ZEWOTIR, 2021). As investigações também revelam que a PCR já está bem estabelecida como um marcador de inflamação, infecção grave e como um reagente de fase aguda (PEPYS, 2021).

Ainda sobre o marcador PCR, assim como outros marcadores de inflamação refletem o fato de que a maioria dos fatores de risco para DCV - incluindo obesidade, síndrome metabólica, DM2, HAS e tabagismo; associam-se à inflamação sistêmica de baixo grau e valores basais de PCR modestamente aumentados, representando assim fatores de risco para óbito de COVID-19 (PEPYS, 2021).

No estudo observacional multicêntrico desenvolvido por Cariou et al. (2020), a redução da função renal também foi um fator independente de morte precoce em pacientes com DM (CARIOU et al., 2020). Isso confirma a relevância da função renal em diabéticos infectados pelo COVID-19 (CARIOU et al., 2020).

Os valores de ureia e creatinina (marcadores de função renal), também foram encontrados mais elevados no grupo óbito, independentemente de morbidade prévia (WANG; WANG, 2021).

As observações de Cummings et al. (2020) com pacientes críticos evidenciaram que na internação, as medianas de creatinina estavam acima da normalidade (1,5 mg/dL) e 87% tinham proteinúria, independentemente de doença pré-existente (CUMMINGS et al., 2020).

A disfunção orgânica e resultados adversos podem ser mediados por altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 (CUMMINGS et al.,

2020). Assim, a IL-6 é outro exame empregado como marcador de gravidade e suas concentrações elevadas foram observadas entre pacientes com doença clínica mais grave e associados à mortalidade intra-hospitalar. (CUMMINGS et al., 2020).

Os resultados dos exames que são considerados de risco apresentam PCR maior ou igual 10mg/L, D dímero maior ou igual 0,5 mg/L e na ocorrência de TGO > 40U / L, LDH > 250U / L e Cr \geq 133 mol /L há indicativos de que disfunções hepáticas e renais estão envolvidas (ZHENG et al., 2020; GUAN et al., 2020).

Por fim, o estudo de coorte prospectivo e multicêntrico realizado por Estenssoro et al. (2021) encontrou que mesmo não sobreviventes com variáveis laboratoriais dentro da faixa de normalidade, na admissão, ainda eram significativamente diferentes dos sobreviventes (ESTENSSORO et al., 2021).

Porém, as investigações científicas citam as limitações. Uma delas é que a diferença absoluta nos resultados de exames em comparação de óbito e não óbito pode ser mínima na admissão, até mesmo permanecerem dentro da faixa laboratorial normal e provavelmente não clinicamente relevante (como plaquetas, leucócitos, TGO, ureia, creatinina (KATZENSCHLAGER et al., 2021).

No entanto, mesmo com essas limitações pontuais o prognóstico ainda pode ser previsto usando indicadores laboratoriais e ressalta-se que são amplamente utilizados (ZHOU et al., 2020b).

2.7. INTERNAÇÃO

A indicação de internação é fundamentada em vários critérios, embora o mais comumente empregado seja a hipoxemia em ar ambiente, ou seja, oximetria <95% (ARGENZIAN et al., 2020). E os sintomas mais frequentes na admissão foram febre, tosse e dispneia (SULEYMAN et al., 2020).

O período de estadia, assim como intervalo entre admissão e óbito ou alta apresentou ampla variação na literatura. A internação ocorreu em uma mediana de 5 (3-7) após o início dos sintomas na Argentina (ESTENSSORO ET al., 2021) e também de 5 dias no estudo de Cummings et al (2020) em Nova Iorque (CUMMINGS et al., 2020). No Brasil, foi relatado 6 dias para sobreviventes e um tempo ligeiramente mais curto entre os não sobreviventes, o equivalente a 5 dias (CASTRO et al., 2021; RANZANI et al., 2021). Outros pesquisadores observaram

14,0 dias para alta versus 6 dias para óbito, sugerindo uma progressão mais rápida em não sobreviventes (WANG; WANG, 2021).

Os estudos de Yu et al. (2020) e Estenssoro et al. (2021) também concluíram que casos graves/críticos apresentam um período maior do início da manifestação com relação à confirmação diagnóstica e à admissão hospitalar, além de menor tempo de internação devido desfecho desfavorável (YU et al., 2020; ESTENSSORO et al., 2021).

A duração da doença pode afetar as respostas inflamatórias e imunológicas do hospedeiro e sua evolução (GUPTA et al., 2021). Desta forma, a duração dos sintomas antes da apresentação no hospital é um aspecto importante, pois o início tardio do tratamento de suporte pode afetar os resultados clínicos (CUMMINGS et al., 2020; YU et al., 2020).

A revisão sistemática e a meta-análise realizadas por Sarmadi et al. (2020) mostraram o período médio de internação geral de COVID-19 com amplo intervalo de 14-88 dias; para pacientes não graves foi de 11-54 e para graves foi de 14-56 dias. (SARMADI et al., 2020).

No entanto, em estudo dos Estados Unidos, o período de internação geral relatado em mediana foi de 6 dias (ROSENTHAL et al., 2020), na França 8 dias (IQR= 2-14) (SEMENZATO et al., 2021), no Brasil 8 dias (RANZANI et al., 2021) e 17 dias na China- onde a permanência hospitalar total entre não sobreviventes foram 9,0 dias e com sobreviventes 22,0 dias (WANG; WANG, 2021).

No Brasil, a estimativa da taxa de sobrevivência global foi equivalente a 79,21% em 5 dias de hospitalização, 59,22% em 10 dias e, em 45,4% dos casos na faixa etária acima de 68 anos (SANTOS et al., 2020).

Na Alemanha, a probabilidade de morrer foi particularmente elevada nos primeiros 10 dias de internação e metade de todos os óbitos transcorreram nos primeiros 12 dias após a admissão e um tempo de estadia superior a 18 dias foi associado à sobrevida (KARAGIANNIDIS et al., 2020).

Ressalta-se que, a relação entre o tempo de internação e sobrevida entre estudos apresentou diferenças, e uma das hipóteses aventadas seria reflexo da variabilidade de recursos hospitalares (ESTENSSORO et al., 2021).

Com relação ao intervalo médio de início de manifestação clínica da doença à morte, os estudos reportaram 15 (IQR=9-24) dias no Brasil (CASTRO et al., 2021) e 18 dias (IQR=11-23) na China (YU et al., 2020).

2.8. EVOLUÇÃO E UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI)

Observou-se a partir da teoria que comumente, o primeiro indício de agravo clínico é a dispneia e decorre em média de 6,5 a 7 dias após início dos sintomas (HUANG et al., 2020a; YANG et al., 2020b). A deterioração para SDRA é em média de 2,5 dias após o advento da dispneia, que é o principal sintoma que conduz a UTI, por hipoxemia (HUANG et al., 2020a; YANG et al., 2020b) e taquipneia (> 30 / min) (BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020).

No decorrer da internação, 5-20% dos pacientes manifestaram a forma crítica da doença caracterizada sobretudo, como SDRA, definida como uso de O₂ suplementar de alto fluxo (via cânula nasal de alto fluxo ou máscara facial a uma taxa de fluxo de 15 L por min ou superior) ou Ventilação Não Invasiva (VNI) ou VMI (CUMMINGS et al., 2020).

Outra forma de suporte ventilatório é a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), mas apresenta critérios de indicação precisos após o início ou falhas de outras terapias como VMI de proteção pulmonar e ventilação com posição prona. Assim sendo, esta apresenta a limitação da indicação e de recurso material e profissional que deve ser altamente qualificado (CUMMINGS et al., 2020).

Entre os hospitalizados, o equivalente a 25% requer serviço de UTI (GUAN et al., 2020) e, notou-se que essas requisições diversificaram nos hospitais americanos o equivalente foi de 19,4% (ROSENTHAL et al., 2020) a 39,7% (SULEYMAN et al., 2020). No Brasil, entre internados, foi relatada a necessidade de admissão, em UTI, em 39% dos pacientes (RANZANI et al., 2021).

Salienta-se que a alta incidência de doença crítica entre pacientes hospitalizados tem implicações agudas para os sistemas hospitalares, especificamente, com relação à necessidade potencial de aumentar a capacidade de UTI devido ao número elevado de pacientes que requerem VMI e outras formas de suporte de órgãos (fatores limitadores) (CUMMINGS et al., 2020).

Alguns estudos também relataram que as admissões na UTI ocorrem em uma mediana de 0 (IQR=0-1) dias após a internação hospitalar (ESTENSSORO et al., 2021; CASTRO et al., 2021), e 58,8% no primeiro dia de admissão e 75,9% dos pacientes nos primeiros 2 dias, refletindo a gravidade dos pacientes (MERKLER et al., 2020).

As observações de Yu et al. (2020), reportam que os pacientes que necessitaram de serviço de UTI, eram mais propensos a ter um tempo maior do início dos sintomas até a internação, do início dos sintomas até a confirmação do diagnóstico e menor tempo de internação (YU et al., 2020).

As investigações também apontam que os admitidos em UTI na maioria são homens (66,9%), idosos e requerem internações prolongadas (mediana de 23 dias (IQR=12-32) (ARGENZIAN et al., 2020). Além disso, são portadores de doenças, incluindo obesidade grave, DM, HAS e DRC e apresentam maior ocorrência de comorbidades do que os pacientes de enfermagem; e demandam VMI por mais tempo do que as doenças não causadas pelo SARS-CoV-2 (duas a três semanas) (BREIK et al., 2020; MILES et al., 2020; ESTENSSORO et al., 2021; SULEYMAN et al., 2020).

Porém, o estudo de Suleyman et al. (2020) relatou que após ajustar para fatores significativos, o sexo masculino (OR=2,0; IC(95)1,3-3,2; P=0,001), obesidade grave (OR=2,0; IC(95)1,4-3,6; P=0,02) e DRC (OR=2,0; IC(95)1,3-3,3; P=0,006) permaneceram significativamente associado à necessidade de UTI (SULEYMAN et al., 2020).

O estudo de Cumming et al (2020) sobre pacientes em UTI, reporta que 5% dos pacientes gravemente enfermos eram profissionais de saúde (CUMMINGS et al., 2020).

Embora a infecção hospitalar por SARS-CoV-2 não possa ser determinada com certeza devido à transmissão generalizada na comunidade, a doença crítica relacionada a COVID-19 nesses indivíduos destaca os riscos enfrentados pelos profissionais de saúde da linha de frente (CUMMINGS et al., 2020). Desse modo, o acesso contínuo e consistente a equipamentos de proteção individual para a equipe hospitalar é imprescindível para prevenir a transmissão nosocomial e resguardar a segurança do trabalhador de saúde (CUMMINGS et al., 2020).

Sobre doença renal aguda e UTI, as análises de Gupta et al. (2021) apontaram que um intervalo mais curto entre admissão hospitalar e a admissão na UTI (≤ 3 versus > 3 dias) foram associados a um menor risco de complicação renal, como IRA e diálise (GUPTA et al., 2021).

As investigações de Estenssoro et al. (2021) reportaram que as variáveis idade, necessidade de vasopressores (mesmo com níveis de lactato de 2.0 mmol/L ou menos), infecções respiratórias agudas, alto D dímero, menor pressão arterial sistólica (PAS) e intubação fora da UTI foram considerados como preditores de mortalidade em pacientes internados na terapia intensiva (ESTENSSORO et al., 2021).

Ressalva-se que a intubação fora desse ambiente reflete severa hipoxemia e rápida deterioração na enfermaria, fatores esses que sinalizam restrição de recursos (ESTENSSORO et al., 2021).

No Brasil, os estudos reportaram que 13% dos pacientes submetidos à VMI foram intubados fora de UTI (RANZANI et al., 2021).

2.9. SUPORTE RESPIRATÓRIO

Em relação à ventilação, o estudo de Suleyman et al. (2020) envolvendo análise multivariada mostrou que as variáveis sexo masculino, idade acima de 60 anos (OR=3,5; IC (95)1,9-6,4; P<0,001), obesidade grave (OR=3,2; IC(95)1,7- 6,0; P<0,001) e câncer (OR=2,5; IC(95)1,2-5,0; P=0,01) foram independentemente associadas à necessidade de VMI (SULEYMAN et al., 2020). Assim, doenças pregressas e idade avançada mostraram forte associação a VMI (KARAGIANNIDIS et al., 2020).

Os dados sobre a necessidade de ventilação assistida (VNI, VMI e EMCO) foram distintos entre os países (KARAGIANNIDIS et al., 2020). Os estudos realizados por Rosenthal et al. (2020) e Richardson (2020) reportaram que, nos Estados Unidos, a necessidade de VMI foi de 12,2% (RICHARDSON et al., 2020) a 15,9% entre internados (ROSENTHAL et al., 2020) e atingindo 87.3% de ventilados entre pacientes de UTI na Lombardia (GRASSELLI et al., 2020).

No sudeste brasileiro, entre internados, 29% não demandaram suporte ventilatório, 51% usaram VNI e 20% precisaram de VMI (RANZANI et al., 2021), um

pouco acima da média de necessidade de VMI brasileira de 17,3% (CASTRO et al., 2021).

Uma pesquisa observacional realizada na Alemanha por Karagiannidis et al. (2020) no auge da pandemia e sem restrição de suporte, detectou que no grupo sem VMI não houve diferença entre homens e mulheres (KARAGIANNIDIS et al., 2020). Os pesquisadores observaram que casos conduzidos apenas com VNI apresentaram menor mortalidade, entretanto, a falha de VNI está ligada ao óbito quase tão expressivo quanto a VMI (KARAGIANNIDIS et al., 2020).

Esta pesquisa também evidenciou que 12% de mulheres e 22% de homens receberam VMI, a proporção etária foi de 24% entre 18-59, 22% entre 60-69, 31% entre 70-79 e 23% ≥ 80 , e os submetidos à VMI apresentavam mais de duas comorbidades (KARAGIANNIDIS et al., 2020).

Como este estudo foi realizado em local sem restrição de suporte, pode-se concluir que a mortalidade não sofreu influência dessa variável de confusão, portanto seria um sinalizador para comparações de outros estudos onde limitações foram evidenciadas. As discussões de Karagiannidis et al. (2020) também relatam que, a alta prevalência de idosos em UTI e entre ventilados, nesse estudo, se reportam devido à ausência de restrição (KARAGIANNIDIS et al., 2020). Isso permitiu que pacientes de idade avançada recebessem o tratamento, em detrimento de outros serviços hospitalares, onde a limitação foi evidente e provavelmente idosos não obtiveram o tratamento adequado (KARAGIANNIDIS et al., 2020).

Sobre o tempo de VMI em pacientes foi reportado de 10 dias em estudo alemão (IQR= 5-19) (KARAGIANNIDIS et al., 2020). Na Argentina foi descrito que foram 13 dias (IQR =7-22) (ESTENSSORO et al., 2021). Os pesquisadores Cummings et al. (2020) citaram que sobreviventes necessitaram de VMI por 27 dias (IQR=9-28) e não sobreviventes 10 dias (IQR=4-16) (CUMMINGS et al., 2020).

2.10. COMPLICAÇÕES

Inicialmente, o principal receio sobre complicações envolvendo a infecção pelo SARS-CoV-2 respaldava-se no risco de pneumonia progredindo para SDRA.

No entanto, uma série de casos e um estudo de coorte desenvolvido por Katsoularis et al. (2021) mostraram que as manifestações cardiovasculares e as

complicações tromboembólicas são fatores de risco independente para IAM e AVC isquêmico (KATSOULARIS et al., 2021).

A evidência indica que complicações cardiovasculares agudas podem representar uma manifestação clínica essencial e primária de COVID-19; e o risco de AVC isquêmico aumentou em aproximadamente seis vezes na primeira semana de diagnóstico e de oito vezes para IAM (KATSOULARIS et al., 2021).

As complicações cardíacas também foram associadas a cardiopatias progressivas e a idade avançada (DRAKE et al., 2021). Descobriu-se que as taxas de complicações foram altas em todas as faixas etárias e acresciam linearmente com o aumento da idade (DRAKE et al., 2021).

Entre os pacientes internados, multiplicidades de complicações agudas foram descritas e associadas à elevada razão de morte, distúrbios do sistema nervoso central ou periférico, tromboembólicas, coagulopatias e choque (ESTENSSORO et al., 2021). Todas estas complicações correlacionadas a sinais clínicos e laboratoriais de inflamação, febre alta, trombocitopenia, elevação de ferritina, elevações na PCR e IL6 (BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020; ESTENSSORO et al., 2021).

Similarmente, foram associadas a óbito anormalidades metabólicas, sepse, lesão hepática aguda, SDRA, lesão cardíaca aguda, insuficiência respiratória e renal aguda (ROSENTHAL et al., 2020; ARGENZIAN et al., 2020).

Assim, múltiplas complicações, inclusive concomitantes, foram reportadas em pacientes internados por COVID-19, porém a literatura indica que algumas são mais frequentes (ESTENSSORO et al., 2021; ARGENZIAN et al., 2020).

Desta forma, foram comumente relatadas entre óbitos, falência respiratória de 72% (ROSENTHAL et al., 2020) a 98% (ZHOU et al., 2020a), IRA de 50% (ZHOU et al., 2020a) a 65,3% (ROSENTHAL et al., 2020), injúria cardíaca (59%) (ZHOU et al., 2020a), sepse de 60,5% (ROSENTHAL et al., 2020) a 100% (ZHOU et al., 2020a), tromboembolismo (5,4%) (ROSENTHAL et al., 2020), coagulopatias (50 %) (ZHOU et al., 2020a) e choque séptico (70%) (ZHOU et al., 2020a).

Em particular, em curto prazo, as complicações respiratórias e cardiovasculares apresentaram associação mais forte com a mortalidade (DRAKE et al., 2021).

As observações de Zhou et al (2020) reportaram que, embora as infecções bacterianas sejam geralmente consideradas a principal causa de sepse, a infecção

viral também pode causar septicemia (ZHOU et al., 2020a). Entre óbitos, foi citado que 50% apresentavam uma infecção secundária, sendo mais prevalente em foco pulmonar (ZHOU et al., 2020a). Da mesma forma Drake et al. (2021) observaram que pneumonia bacteriana e provável SDRA foram às complicações respiratórias mais comuns (DRAKE et al., 2021).

Sobre a sepse (complicação de uma infecção), os autores Estenssoro et al (2021) descreveram que as diferenças expressivas observadas entre a mortalidade entre pacientes com VMI, entre países desenvolvidos como França e EUA em comparação àqueles com renda média como Brasil e Argentina tem como explicação a septicemia (ESTENSSORO et al., 2021). Isso porque a septicemia foi observada com mais frequência em países em desenvolvimento, apresentando forte relação com fatores econômicos e sistema de saúde deficitário entre outros motivos (ESTENSSORO et al., 2021).

Desta forma, foram citados a limitação de equipamentos de proteção individual e material humano escasso e despreparado propiciando contaminação intra-hospitalar (ESTENSSORO et al., 2021).

Analisando as complicações a partir dos dados da pesquisa de coorte prospectiva realizada por Drake et al. (2021) encontrou-se que 49,8% de sobreviventes e 61,5% de não sobreviventes apresentaram pelo menos uma complicação na internação (DRAKE et al., 2021).

Além disso, observou que o aumento do número de complicações foi associado com o número de doenças pregressas (DRAKE et al., 2021). Concomitantemente, verificou-se que a presença de qualquer morbidade, idade avançada e gênero masculino foram associados à morte (DRAKE et al., 2021). Embora essa associação ocorra, a relação de idade (>60 anos), gênero masculino e risco de complicações e morte persiste independentemente do número de morbidades pré-existentes (DRAKE et al., 2021).

A complicação renal, tanto a IRA como terapia de reposição renal (TRR) foram correlacionadas à maior mortalidade (GUPTA et al., 2021). Ressalta-se que a IRA com necessidade de TRR foi comum entre os pacientes criticamente enfermos com COVID-19, e associada à alta mortalidade aguda (63% morreram na internação), além de altas taxas de dependência contínua de diálise entre os sobreviventes, mesmo após alta hospitalar (GUPTA et al., 2021).

A publicação de Gupta et al. (2021) reporta que a idade avançada, oligúria, admissão em hospital com menor número de leitos de UTI ou com maior densidade regional de COVID-19 são preditores para óbito em dialíticos (GUPTA et al., 2021). E a possível explicação para isso se deve ao fato dos hospitais com maior densidade regional de COVID-19 estarem superlotados, conseqüentemente, postergando o atendimento dos pacientes e/ou fazendo com que estes procurem o serviço hospitalar em um estágio mais avançado de doença aguda (GUPTA et al., 2021).

O estudo realizado na Alemanha por Karagiannidis et al. (2020), constatou que a diálise foi necessária em 6% de todos internados, em 30,7% de pacientes com VMI e a morte em ventilados que necessitaram de diálise foi de 73% (KARAGIANNIDIS et al., 2020).

As análises de Argenzian et al. (2020) reportaram valores mais expressivos, onde 33,9% na internação apresentaram IRA e 13,8 necessitaram de diálise, atingindo 78% e 35%, respectivamente em UTI (ARGENZIAN et al., 2020).

Entre pacientes em diálise por IRA 98,1% necessitaram de VMI (KARAGIANNIDIS et al., 2020), evidenciando a forte associação dessas complicações (GUPTA et al., 2021). Constatou-se também que a Insuficiência renal Aguda (IRA) com necessidade de diálise ocorre comumente no momento da intubação (GUPTA et al., 2021). Isto sugere um papel de alterações na hemodinâmica como um mecanismo potencialmente importante para IRA em COVID-19, uma vez que os vasopressores são frequentemente iniciados no momento da intubação (GUPTA et al., 2021).

A alta incidência de IRA na COVID-19 reflete na frequência de terapia de reposição renal (TRR) utilizada por pacientes (CUMMINGS et al., 2020). Desta forma, é evidente as implicações consideráveis para a alocação de recursos, dados os suprimentos limitados de máquinas e materiais de consumo disponíveis e os requisitos de pessoal necessários para fornecer TRR contínua ou intermitente a pacientes em estado crítico (CUMMINGS et al., 2020).

Os autores Gupta et al. (2021), ao examinar a IRA em internados reportaram que pacientes com IRA em diálise eram mais propensos a serem homens, apresentarem maior IMC, condições coexistentes como DM, HAS, DRC, elevado D

dímero (> 2500 ng / ml), hipoxemia na admissão na UTI, choque, necessidade de vasopressor e com alta necessidade de VMI (GUPTA et al., 2021).

Complementarmente, as investigações de Drake et al. (2021) encontraram associação de IRA com aumento da idade, com afrodescendentes e à nefropatia progressiva, onde 39,85% de renais crônicos apresentam IRA na internação (DRAKE et al., 2021).

Os prováveis motivos explanados para ocorrência de IRA na COVID-19 seriam restrições de fluidos em SDRA, toxicidade renal direta pelo SARS-COV-2 e taxas elevadas de lesão renal aguda, mesmo em pacientes sem SDRA e cuidados intensivos (ARGENZIAN et al., 2020).

As complicações tromboembólicas também foram associadas a óbito (ESTENSSORO et al., 2021). Os elevados níveis de D dímero causados pela COVID-19 foram associados à hipercoagulabilidade do sangue, formação microtrombótica, trombose, embolia pulmonar e IAM, principalmente em pacientes de longa permanência (YE et al., 2020; WANG; WANG, 2021). Esses fatores ocasionaram também a hipoxemia refratária, insuficiência respiratória, CIVD e aumento da taxa de mortalidade, inclusive em sépticos (WANG; WANG, 2021; YE et al., 2020).

A meta-análise de Malas et al. (2020) detectou uma taxa geral de tromboembolismo hospitalar de 21% (IC (95);17-26), atingindo 31% (IC(95);23-39) em UTI (MALAS et al., 2020). Esses autores relatam que a taxa de mortalidade entre os pacientes com tromboembolismo foi de 23% (IC(95);14-32) comparados a 13% (IC(95);6-22) entre os pacientes sem essa complicação (MALAS et al., 2020).

Consequentemente, as chances combinadas de mortalidade foram 74% maiores entre os pacientes que desenvolveram qualquer tipo de tromboembolismo em comparação com aqueles que não desenvolveram (OR=1,74; IC(95)1,01-2,98;P=0,04) (MALAS et al., 2020).

O estudo de Vizcaychip et al. (2020) mostrou a correlação de tromboembolismo e óbito em internados. Dentre os pacientes internados com COVID-19 encontrou-se que 39,5% não apresentaram sinal de tromboembolismo, classificado como risco baixo (D dímero \leq 1000 ng / mL e PCR \leq 200 mg / L) e a mortalidade foi mais baixa (9,9%) (VIZCAYCHIPI et al., 2020). O grupo de pacientes com 25,5% de risco médio (D dímero entre 1001 e 3000 ng/ mL, ou PCR entre 201e

250 mg/L) apresentou mortalidade intermediária (28,5%) (VIZCAYCHIPI et al., 2020). E o grupo considerado de alto risco, 21,8%, com (D dímero entre 3001-5000 ng/mL ou CRP>250 mg/L) a mortalidade foi mais alta (51,2%) (VIZCAYCHIPI et al., 2020). Esse mesmo estudo sugere que na suspeita de tromboembolismo e D dímero > 5000 ng/mL, ocorra maior letalidade.

Ressalta-se também que, na COVID-19, a trombose é comumente microvascular de difícil confirmação por meio de exames de imagem (VIZCAYCHIPI et al., 2020).

2.11. MORTALIDADE

Múltiplas causas de morte em COVID-19 foram citadas, como hipoxemia refratária, choque séptico, falência de órgãos, tromboembolismo pulmonar, IAM entre outras (ESTENSSORO et al., 2021). No entanto, a causa mais frequentemente encontrada foi choque séptico e hipoxemia refratária (ESTENSSORO et al., 2021).

A mortalidade geral é facilmente medida e de extrema importância. Entre pacientes internados com COVID-19 foi de 13,9% (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020) a 31% dos casos em coortes internacionais (DRAKE et al., 2021). Em coortes brasileiras, de 34% a 38%, aumentando com a idade 12% entre 20-39 anos; 18% de 40-49; 27% de 50-59; 42% de 60- 69; 55% de 70-79; e 66% se ≥80 anos (RANZANI et al., 2021).

No entanto, na investigação realizada por Kurtz et al. (2021) com 30.571 pacientes internados por SARS-CoV-2 em uma rede hospitalar brasileira e privada apresentou uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 15% e uma taxa de necessidade de suporte ventilatório avançado de 42% (KURTZ et al., 2021). Reforçando assim, o fator econômico como variável externa e de confusão.

O estudo realizado por Marcolino et al. (2021) sobre as características de pacientes internados no Brasil reportou que hospitais públicos e mistos apresentaram maiores taxas de mortalidade em comparação com os privados (24,7% vs. 26,2% vs. 10,8%, $p < 0,001$) (MARCOLINO et al., 2021). Possivelmente, reflexo de usuários de redes públicas e hospitais mistos que podem ter perfis socioeconômicos diferentes dos usuários de rede privada, fatores especialmente importantes no caso do sistema de saúde brasileiro (MARCOLINO et al., 2021).

Sobre a quantidade de comorbidades, foi observado um número menor de doenças progressas em pacientes de hospitais privados (1 comorbidade (IQR=0-2); $p < 0,001$) do que no público e hospitais mistos (2 comorbidades (IQR=1-3); $p < 0,001$) (MARCOLINO et al., 2021).

Uma baixa renda foi associada a uma maior incidência de comorbidades, como HAS, DCV, DRC e obesidade (MARCOLINO et al., 2021).

No Brasil, também foi verificado aumento da mortalidade em regiões com menor índice de desenvolvimento, bem como entre as populações negras, evidenciando os efeitos regionais e étnicos, respectivamente (MARCOLINO et al., 2021).

A pesquisa de Gupta et al. (2020) reporta ainda que pacientes que receberam TRR ou VMI em UTI com maior número de leitos tiveram melhor resultado. A explicação pode ser a experiência profissional e obrigatoriedade da presença de intensivistas no atendimento o que aprimora a qualidade prestada (GUPTA et al., 2021).

Os dados sobre óbito hospitalar apresentaram diversificadas oscilações, sendo: paciente sem ventilação, o equivalente a 16%, para os usuários apenas de VNI foi de 45%; quando analisados apenas usuários com falha VNI foi de 50% e somente para os que necessitaram de VMI foi de 53% (KARAGIANNIDIS et al., 2020). Os autores Richardson et al. (2020) descrevem dados mais expressivos, atingindo 88% de mortes em VMI (RICHARDSON et al., 2020). A mortalidade para ventilados por faixa etária também variou de 28% de 18 a 59 anos a 72% acima de 80 anos (KARAGIANNIDIS et al., 2020).

No Brasil, o óbito hospitalar foi elevado em menores de 60 anos com maior evidência naqueles que utilizaram VMI (RANZANI et al., 2021). Os dados revelam que a mortalidade geral nos que receberam VMI foi de 80%, para indivíduos entre 20-39 anos que receberam VMI foi de 57% e, para 60 anos ou mais (87%) (RANZANI et al., 2021).

A taxa de mortalidade em UTI também foi heterogênea, sendo: Nova Iorque (43,6%) (ARGENZIAN et al., 2020) e no Sudeste do Brasil (49% a 51,8%) (RANZANI et al., 2021; CASTRO et al., 2021).

É provável que uma proporção de pacientes que sobrevivem à UTI possa morrer na enfermaria, por exemplo, por entrarem em cuidados paliativos, portanto

uma taxa de sobrevida da UTI superestima levemente a sobrevida até a alta hospitalar (ARMSTRONG; KANE; COOK, 2020).

Também é presumível que o amplo uso de suporte respiratório avançado (VNI ou oxigênio nasal de alto fluxo) tenha ocorrido fora de UTI (ARMSTRONG; KANE; COOK, 2020). Isto significa que realmente os admitidos foram mais doentes (ARMSTRONG; KANE; COOK, 2020).

Assim, como pacientes hospitalizados morreram sem terem sido internados em uma terapia intensiva (48,2% de todos os óbitos), sugerindo que limitações no cuidado estavam presentes (MURTHY et al., 2021).

Desta forma, deve-se considerar que, muito provavelmente, em vários locais a taxa de serviço de UTI tenha sido expressivamente inferior a taxa de requisição (ESTENSSORO et al., 2021).

2.12. NÃO SOBREVIVENTES

As pesquisas apontam associações robustas com mortalidade analisando os não sobreviventes.

Os pacientes que vieram a óbito apresentaram preponderância de DCV preexistentes, incluindo doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca crônica, HAS, DRC, imunossupressão, DM, doença oncohematológica e terem recebido quimioterapia; e relação com tabagismo foram significativamente mais comuns entre não sobreviventes (ESTENSSORO et al., 2021).

Os casos fatais apresentavam maior número de comorbidades pregressas e idade avançada (DRAKE et al., 2021), marcadamente > 50 anos, fragilidade e gênero masculino (SHOAR et al., 2020; DOCHERTY et al., 2021; NAVARATNAM et al., 2021).

Na admissão, os pacientes apresentavam maior número de sintomas, alta prevalência de hipoxemia e dispneia (CASTRO et al., 2021). Observou-se instabilidade do sistema cardiovascular, manifestada pela presença de choque, arritmias cardíacas e SDRA, lesão miocárdica ou agravamento de uma doença cardíaca pré-existente (SHOAR et al., 2020; MAHUMUD; KAMARA; RENZHO, 2020).

Alguns estudos reportaram que na internação os linfócitos, plaquetas e oximetria estavam baixos, PT estavam prolongados; e os níveis de DHL, lactato, ureia, creatinina, ALT, TGO, D dímero, PCR, PCT, controle de atividade de protrombina (INR), IL-6, ferritina e marcadores glicêmicos mais elevados (ZHOU et al., 2020a; WANG et al., 2020a ; PIERI et al., 2021; CHEN et al., 2020b; TANG et al., 2020; ZHOU et al., 2020b; WANG; WANG, 2021; CALMES et al., 2020; KATZENSCHLAGER et al., 2021).

Também foram reportadas anormalidades de coagulação e fibrinólise, com aumento de complicações tromboembólicas, como embolia pulmonar e CIVD, IRA, choque séptico, hipoxemia refrataria e IAM (ZHOU et al., 2020a; WANG et al., 2020a; AL-SAMKARI et al., 2020; GUAN et al., 2020; KLOK et al., 2020; TANG et al., 2020).

Os não sobreviventes também necessitaram com maior frequência de cuidados intensivos, VMI e vasopressor (ESTENSSORO et al., 2021).

Por fim, o estudo de Navaratnam et al. (2021), realizado na Inglaterra, relata um dado destoante; que não há evidências robustas que altas taxas de mortalidade no início da pandemia foram causados pelo aumento geral de casos de COVID-19 e sobrecarga dos serviços. Os dados ajustados mostraram que as taxas de mortalidade estavam reduzindo à medida que os números de casos estavam aumentando. E uma possível explicação é que a queda de mortalidade tenha ocorrido devido curva de aprendizado (NAVARATNAM et al., 2021). Provavelmente tal conclusão foi consequência do local do estudo.

2.14 VARIÁVEIS USADAS EM PESQUISAS PARA CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E PREDITORAS DE ÓBITO

A partir da revisão da literatura observou-se que, em geral, os estudos foram realizados com o intuito de caracterizar fatores que possam prever a mortalidade em COVID-19. E que possam ser utilizados para confecção de fórmulas de classificação de risco e traçar condutas médicas.

Porém, como demonstrado no início dessa dissertação, existem variáveis, como a prevalência de doenças, que podem intervir de modo que diferentes fatores sejam considerados nessas classificações, conforme será descrito a seguir.

A contagem de plaquetas com hipoxemia foram as duas únicas variáveis utilizadas por Zou et al. (2004) para SARS que exibiu 96,2% de acurácia e inicialmente também usada para SARS-CoV-2 (ZOU et al., 2004).

Os autores Ji et al. (2020) usaram o modelo de pontuação CALL para a predição de risco da progressão da doença COVID-19, utilizando variáveis como comorbidade, idade, linfócitos e DHL (JI et al., 2020).

O COVID-GRAM é outra pontuação que prediz o risco crítico em pacientes com COVID-19, usa anormalidade no RX de tórax, idade, hemoptise, dispneia, inconsciência, número de comorbidades, histórico de câncer, razão de neutrófilos para linfócitos, DHL e bilirrubina direta (LIANG et al., 2020; XIAO et al., 2020).

O HNC-LL pode identificar indivíduos infectados potencialmente graves no estágio inicial e utiliza HAS, neutrófilos, PCR, linfócitos e DHL. Esse método de pontuação apresentou uma boa capacidade preditiva para situar internados com doença leve e que progrediram para grave (XIAO et al., 2020).

O escore CURB-65 foi delineado para pneumonia adquirida na comunidade (PAC), mas também usado para COVID-19, e inclui confusão de início recente; ureia > 7 mmol / L; FR ≥ 30 min, PAS < 90 mmHg e/ou PAD ≤ 60 mmHg; e idade ≥ 65 anos (NGUYEN et al., 2020).

Por outro lado, o escore A-DROP emprega idade ≥ 70 anos em homens ou ≥ 75 anos em mulheres, ureia no sangue ≥ 21 mg/dL ou desidratação, pressão parcial de oxigênio (SpO_2) $\leq 90\%$ ou $PaO_2 \leq 60$ mmHg, confusão e PAS ≤ 90 mmHg. Este é uma versão modificada do CURB-65 (UCAN et al., 2021).

A MuLBSTA, usada para PAC, utiliza infiltração multilobular pulmonar, linfopenia, coinfeção bacteriana, história de tabagismo, HAS e idade ≥ 60 anos (MA et al., 2021).

Comparando os modelos preditivos qSOFA, MuLBSTA, PSI e CURB-65, a vantagem da qSOFA é que as variáveis utilizadas são clínicas (FR, estado mental e PAS). No entanto, o PSI e CURB-65 tiveram melhor desempenho do que qSOFA e MuLBSTA para prever gravidade (ARTERO et al., 2021).

O NEWS2 descrito para PAC é útil para prever a admissão na UTI, baseado em FR, insuficiência respiratória hipercapneica, O_2 suplementar, temperatura (T^0), PAS, frequência cardíaca (FC) e nível de consciência (SOCIO et al., 2021). Os

autores Gupta et al. (2020) afirmaram que a pontuação NEWS2 conseguiu ter boa previsão de deterioração ao longo de 24 horas (GUPTA et al., 2020).

As publicações de UCAN et al. (2021) e Garcia et al. (2020) mostraram que os escores de prognósticos usados rotineiramente para PAC (PSI e CURB-65) eram bons preditores de mortalidade em pacientes com PAC COVID-19. No entanto, eram insuficientes para necessidade de hospitalização ou admissão na UTI, ademais e muitos jovens estavam incorretamente categorizados como de baixo risco (GARCÍA CLEMENTE et al., 2020; UCAN et al., 2021).

O modelo PREDI-CO é usado para identificar no momento da hospitalização quem apresenta alta probabilidade de desenvolver SDRA por COVID-19 e utiliza as variáveis idade > 70 anos, obesidade, febre, FR > de 22/min, número de linfócitos \leq 900 células / mm³, Cr \geq 1 mg / dL, PCR \geq 10 mg/dL e DHL \geq 350 IU/L (BARTOLETTI et al., 2020).

Os autores Haimovich et al. (2020) analisaram pacientes dentro de 24 horas de admissão para avaliar insuficiência respiratória com uso inicial de O₂ \leq 6 L/min. Usaram o "COVID-rápido 19 Índice de gravidade" (FR, SpO₂ e taxa de fluxo O₂ administrada e identificaram recursos adicionais de análise preditiva para uso em aprendizado de software, como TGO, ferritina, PCT, FR, SpO₂, cloridria, PCR, glicose, idade, ureia, leucócitos e taxa de fluxo de O₂ administrada (HAIMOVICH et al., 2020).

Os pesquisadores Caricchio et al. (2021) classificaram os pacientes na admissão em risco para COVID-19, usando: (1) RT-PCR positivo (2) ferritina, PCR (3) uma característica de cada fator. Correspondendo ao Fator 1: albumina, linfócitos e neutrófilos absolutos; Fator 2: ALT, TGO, D dímero, DHL e troponina; Fator 3: potássio e ureia/Cr. A partir desses dados, concluíram que os pacientes em risco para forma grave apresentaram níveis significativamente mais elevados de ferritina, PCR e triglicérides. Além do mais, observaram diminuição dos valores de albumina e aumento de todos os sinais de inflamação sistêmica, sendo que DHL, PCR e linfopenia estavam associados a êxito letal (CARICCHIO et al., 2021).

A pesquisa de Guo et al. (2020) alcançou uma razão explicativa da variância de 79,19% com 7 componentes compreendendo: (1) Fator imunológico; (2) o tempo entre o início da manifestação e a intervenção médica, (3) idade, (4) TGO, (5) ALT, (6) doenças de base e sexo e (7) carga viral. Concluiu-se que esses fatores foram

relacionados à gravidade: idade avançada; temperatura corporal elevada dentro de 24 horas após a hospitalização; maior frequência de comorbidades e valores elevados de PCR, D dímero, PCT, TGO, leucócitos, neutrófilos (NE), relação NE para linfócitos (NLR) e linfopenia (GUO et al., 2020).

Por sua vez, a pesquisa desenvolvida por Chen et al. (2021) utilizou as variáveis idade, PCR, D dímero, DHL, albumina e linfopenia. A DHL e albumina eram importantes indicadores para separação de casos graves/críticos e leves/moderados. E as conclusões obtidas foram que os fatores de risco para desfecho fatal não são idênticos em diferentes comorbidades (CHEN et al., 2021).

Os autores Biamonte et al (2021) realizaram uma coorte com idosos usando leucócitos, granulócitos, linfócitos, plaquetas, hemoglobina, ferro total, ferritina, D dímero e IL-6. Sendo que D dímero, razão linfócitos/monócitos e razão ferro-ferritina (IFR) representaram os principais marcadores do grupo de alto e baixo risco, porém, com sensibilidade reduzida para casos intermediários (BIAMONTE et al., 2021). Neste trabalho, as análises de correlação identificaram a razão linfo/monócitos, D dímero e razão ferro-ferritina (IFR) como "divisor" da resposta à infecção. Os linfócitos e monócitos tiveram modulação semelhante, possivelmente sobre o mecanismo de ação do vírus, independente do grupo de risco. Encontrou-se correlação direta entre IFR e IL-6 apenas no risco intermediário; correlação direta entre IL-6 e D-dímero significativa apenas no sexo feminino; uma forte associação entre monócitos e linfócitos; e uma correlação inversa entre IFR e ferritina (BIAMONTE et al., 2021).

Sob outra perspectiva, a pesquisa de Zhang et al (2021) apresentou os fatores de risco de mortalidade incluindo idade avançada, maiores níveis de PCR, número de lobos afetados pela tomografia computadorizada (TC), sintoma de aperto no peito/dispneia e história de tabagismo. Os resultados apontaram que apenas a dispneia e leucocitose, foram consideradas risco independente de morte em pacientes criticamente enfermos com COVID-19 e não foi identificado D-dímero como marcador (ZHANG et al., 2021a).

Diante da revisão teórica realizada, pôde-se observar que os principais fatores de risco para óbito por COVID-19 foram abordados pelos pesquisadores. Assim como estudos que encontraram diferentes fatores como preditores, alguns com mesmos marcadores, porém, com níveis diferentes de corte.

Assim sendo, conhecer os fatores de risco é fundamental para auxiliar os médicos a escolherem uma estratégia terapêutica assim como reduzir a mortalidade pela doença.

Diante disso, esse trabalho tem a finalidade de contribuir com a gestão pública em saúde, propiciando sistemas de apoio à decisão que possam ajudar a equipe médica a identificar pacientes com probabilidade de pior evolução clínica. Promovendo assim, a intervenção precoce no cenário da atual situação pandêmica causada pelo SARS-CoV2.

Para tanto, determinou-se trabalhar com dados coletados de uma localidade, definir quais parâmetros clínicos e laboratoriais influenciam mais o resultado, analisá-los de modo a obter um conjunto de dados consistente. Nesse afã, os procedimentos metodológicos adotados nessa pesquisa abordam detalhadamente cada etapa realizada para atingir os objetivos propostos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Analisar os fatores correlacionados com o desfecho fatal em pacientes acima de 18 anos, internados por COVID-19, confirmados por exame RT-PCR, independente do motivo de internação.

3.2. Objetivos Específicos

- . Analisar o perfil de pacientes com desfecho óbito.
- . Analisar as variáveis mais associadas a desfecho fatal.
- . Analisar quais características são capazes de discriminar pacientes grupo alta e óbito.

4. RESULTADOS

4.1. Artigo

AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO DE ÓBITO POR COVID-19 DE PACIENTES BRASILEIROS INTERNADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

AValiação DE FATORES DE RISCO DE ÓBITO POR COVID-19 DE PACIENTES BRASILEIROS INTERNADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Andréa Mello Oliveira A. Claudio^{a,*,1}; Carlos Eduardo da Rocha Santos^{b,c}; Anaisa Filmiano Andrade Lopes^a; Morun Bernardino Neto^d

^aFaculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, CEP: 38405-320.

^bInstituto Policlín de Ensino e Pesquisa, São José dos Campos-SP, CEP 12243-780.

^cUniversidade Estadual Paulista, São José dos Campos-SP, CEP 12245-000.

^dDepartamento de Ciências Básicas e Ambientais, Universidade de São Paulo - EEL, SP, CEP: 12602-810.

*Correspondência para autor: Andréa Mello O. A. Claudio. Av: Getúlio Vargas 689, Uberlândia, MG, CEP 38400-299 Brasil. E-mail: andreamelloliveira@gmail.com.

¹Os autores contribuíram igualmente para esse trabalho

RESUMO

Objetivo: Identificar os mais importantes fatores de risco associados ao desfecho de óbito em pacientes internados com COVID-19. **Métodos:** Por meio de uma coorte histórica, 160 pacientes internados em um hospital público universitário, diagnosticados com COVID-19, por meio de Real Time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) tiveram sua evolução clínica acompanhada de fevereiro de 2020 a janeiro de 2021 através de exames laboratoriais, clínicos e complicações até o desfecho de alta ou óbito. **Resultados:** Sexo masculino, necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI), unidade de terapia intensiva (UTI) e complicações (cardíaca, insuficiência renal, diálise, choque séptico e tromboembolismo) foram os mais associados para óbito. Os fatores que mostraram diferenças significantes entre grupo óbito e não óbito foi a idade avançada, glicemia capilar (DXT), oximetria, leucócitos, linfócitos, D dímero, proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL), creatinina, ureia, lactato e atividade de protrombina (AP). Não foram encontradas diferenças significantes entre grupo fatal não fatal em relação a doenças pregressas. Entre óbitos a cardiopatia pregressa mostrou maior associação com homens e idade avançada. **Conclusão:** Idade avançada, gênero masculino, tabagismo atual e ex-tabagismo, cardiopatia pregressa e exames alterados de linfócitos, ureia e creatinina foram variáveis associadas a desfecho fatal.

Palavras-chaves: COVID-19, Fatores de risco, Morbidades, Mortalidade.

Introdução

Os fatores de risco associados ao desfecho de morte por COVID-19 constituem tema que ainda motiva pesquisas em todo o mundo, contudo a literatura científica sugere evidências de que a idade e enfermidades como Diabetes Mellitus (DM), doença cardiovascular (CV) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), sejam fatores de risco de agravamento do estado de saúde dos pacientes adoecidos por

COVID-19¹. O gênero masculino também representa a maioria dos internados, 56% a 60,3%, além de representarem a maioria dos óbitos^{1,2,3}.

Entre os sinais e sintomas, destacam-se: febre, tosse, mialgia e dispneia, fator que melhor discrimina o prognóstico óbito de alta no momento da admissão^{4,5,6}. Contudo, a baixa especificidade dos sinais clínicos e a diversidade dos sintomas tornam o prognóstico quando baseado apenas nessas evidências, ineficaz e não recomendado⁵.

As principais alterações encontradas em exames laboratoriais, no momento da admissão hospitalar foram: leucocitose com linfopenia, elevados valores de D dímero, lactato, proteína C-reativa (PCR) e desidrogenase láctica (DHL)⁴. Essas alterações foram evidências relevantes na identificação de pacientes com elevado risco de morbimortalidade, bem como na discriminação do prognóstico óbito de alta^{4,7}. Não obstante a utilidade dos exames laboratoriais na avaliação de prognóstico de agravamento do estado de saúde por COVID-19, a diferença absoluta, entre os valores encontrados nos casos com desfecho óbito e alta, pode ser muito pequena no momento da internação hospitalar, assim como as alterações nos valores de contagem de plaquetas, leucócitos, transaminase oxalacética (TGO), ureia e creatinina (Cr) não serem evidências relevantes ou até mesmo estarem dentro dos parâmetros de normalidade⁴.

Tornando esse cenário ainda mais complexo, diferentes complicações agudas adicionais como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), tromboembolismo, trombocitopenia, insuficiência renal aguda (IRA) e choque séptico, além de agravos relacionados a sinais clínicos e exames laboratoriais indicadores de estado inflamatório, como febre e valores elevados de PCR, visto que foram associadas a elevados índices de morte^{3,7}. Uma vez que a prevalência de doenças anteriores, predisponentes à complicações por COVID-19, é diferente entre regiões, países ou etnias, e face à complexa multiplicidade de fatores que influenciam o prognóstico e desfecho, não há consenso na literatura especializada, em relação aos fatores mais importantes de risco de agravamento ou óbito por COVID-19 e a comparação de diferentes estudos é dificultada^{6,8,9}.

O conhecimento do comportamento de indicadores clínicos e laboratoriais, capazes de corroborar com a conduta clínica e com a presciência de prognóstico de agravamento ou óbito, é de essencial importância para a prática médica no

tratamento de pacientes adoecidos por COVID-19. Nesse sentido, esse estudo objetiva produzir e avaliar potenciais indicadores de pior prognóstico e fatores de risco de óbito por COVID-19, bem como a força e sentido de suas correlações, apoiando a conduta médica na identificação do prognóstico de pacientes internados.

Métodos

Delineamento e População do Estudo

O estudo foi conduzido por meio de uma coorte histórica que acompanhou todos os pacientes (n = 160), internados de fevereiro de 2020 a janeiro de 2021, com diagnóstico de COVID-19 confirmado por meio de Real Time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), em um hospital público universitário. Desde o momento da admissão hospitalar até o desfecho de alta ou óbito. Os pacientes tiveram sua evolução clínica acompanhada, por meio de exames laboratoriais e eventuais complicações. Os dados obtidos, por meio dessa coorte histórica, foram tratados estatisticamente com a finalidade de identificar os mais importantes fatores de risco associados ao desfecho óbito.

Coleta de Dados e Variáveis Estudadas

A obtenção dos dados foi processada por meio de acesso aos prontuários médicos dos pacientes após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos e o apoio da Divisão de Ensino e Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

O desfecho óbito (variável resposta) em estudo foi avaliado por meio de variáveis categóricas e métricas organizadas em 8 subgrupos: (1) Antecedentes pessoais patológicos, (2) Sintomas clínicos, (3) Dados no momento da admissão hospitalar, (4) Exames laboratoriais na admissão, (5) Dados vitais na admissão, (6) Variáveis antropométricas e hábitos, (7) Suporte respiratório, (8) Complicações clínicas.

Métodos Estatísticos de Análise dos Dados

Os grupos alta e óbito foram preliminarmente caracterizados, por meio dos valores de n-amostral total, dados ausentes, valor mínimo, primeiro quartil (Q1), mediana, terceiro quartil (Q3), valor máximo e desvio interquartil (DIQ) para cada variável métrica e pela frequência absoluta e relativa a cada variável binária. As comparações de dois grupos foram feitas por meio do teste de Mann-Whitney. As

comparações entre variáveis categóricas foram realizadas usando o Teste Binomial de proporções. Realizamos a estratificação do grupo óbito por doença pré-existente e analisamos gênero e idade utilizando cut-off de 60 anos. Todas as análises foram processadas pelo software SPSS® e o nível de significância considerado nos testes foi de $\alpha \leq 0,05$, sendo que níveis de significância entre $0,05 < \alpha \leq 0,10$ foram considerados como limítrofes.

Aspectos Éticos

Esse trabalho foi, anteriormente ao seu início, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos tendo sido aprovado com número de parecer 4.293.835 e contou com o apoio da Divisão de Ensino e Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Resultados

Os grupos alta e óbito foram caracterizados em todas as variáveis dos 8 grupos organizados por natureza, a saber: 'Exames laboratoriais na admissão' e 'Dados vitais e outros dados na admissão hospitalar' (Tabelas 1 e 5), 'Antecedentes pessoais patológicos' e 'Variáveis antropométricas e hábitos' (Tabela 2), 'Complicações clínicas' (Tabela 3), 'Sintomas clínicos' e 'Suporte respiratório' (Tabela 4).

Os grupos de variáveis métricas 'Exames laboratoriais na admissão' e 'Dados vitais e outros no momento da admissão hospitalar', além das variáveis 'Idade' e 'Dias de ventilação mecânica invasiva' foram comparados pelo teste de Mann-Whitney. No grupo 'Dados vitais e outros no momento da admissão', foram encontradas diferenças significantes entre os grupos alta e óbito nos valores das variáveis que seguem: tempo de internação ($p = 0,035$), glicemia ($p < 0,001$), oximetria ($p = 0,036$). No grupo 'Exames laboratoriais na admissão', diferenças significantes, entre os grupos alta e óbito, foram encontradas na comparação das variáveis: controle do tempo de atividade de protrombina ($p = 0,026$), creatinina ($p = 0,001$), D dímero ($p = 0,010$), desidrogenase láctica ($p < 0,001$), lactato ($p = 0,040$), leucócitos ($p = 0,049$), linfócitos ($p < 0,001$), proteína C reativa ($p = 0,028$), atividade de protrombina ($p = 0,003$), ureia ($p < 0,001$). Também foram significantes as diferenças de idade ($p < 0,001$), entre os grupos estudados (Tabela 5).

Tabela 1 - Características de base dos grupos estudados - condições de saúde no momento da admissão, idade e dias de ventilação mecânica (variáveis métricas)

| | N total | | N ausentes | | Valor mínimo | | 1° quartil (Q1) | | Mediana | | 3° quartil (Q3) | | Valor máximo | | Desvio interquartilico (Q3- Q1) | | | |
|---|---|--|------------|-------------|--------------|-------------|-----------------|-------------|------------|-------------|-----------------|-------------|--------------|-------------|---------------------------------|-------------|--------|--------|
| | Grupo alta | Grupo óbito | Grupo alta | Grupo óbito | Grupo alta | Grupo óbito | Grupo alta | Grupo óbito | Grupo alta | Grupo óbito | Grupo alta | Grupo óbito | Grupo alta | Grupo óbito | Grupo alta | Grupo óbito | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dados vitais e outros no momento da admissão hospitalar | Idade (anos) | 105 | 55 | 0 | 50 | 18 | 26 | 40 | 60 | 54 | 68 | 67 | 78 | 91 | 95 | 27 | 18 | |
| | Dias em ventilação mecânica (dias) | 100 | 49 | 5 | 56 | 1 | 1 | 6 | 5 | 8 | 8 | 10 | 9 | 20 | 15 | 4 | 4 | |
| | Dias de sintomas clínicos (dias) | 105 | 55 | 0 | 50 | 1 | 0 | 5 | 6 | 10 | 13 | 14 | 33 | 55 | 87 | 9 | 27 | |
| | Tempo de internação Δ_i (dias) | 15 | 42 | 90 | 63 | 6 | 1 | 9 | 5 | 17 | 12 | 27 | 24 | 50 | 66 | 18 | 19 | |
| | Glicemia capilar (mg/dL) | 73 | 40 | 32 | 15 | 78.0 | 79.0 | 100.0 | 123.0 | 117.0 | 149.5 | 139.0 | 232.0 | 332.0 | 464.0 | 39.0 | 109.0 | |
| | Frequência cardíaca (bpm) | 101 | 51 | 4 | 4 | 53.0 | 56.0 | 78.0 | 76.0 | 86.0 | 90.0 | 98.0 | 100.0 | 143.0 | 153.0 | 20.0 | 24.0 | |
| | Frequência respiratória (rpm) | 99 | 50 | 6 | 5 | 16.0 | 14.0 | 20.0 | 19.0 | 22.0 | 22.0 | 26.0 | 28.0 | 45.0 | 42.0 | 6.0 | 9.0 | |
| | Oximetria digital (%) | 103 | 52 | 2 | 3 | 74.0 | 68.0 | 90.0 | 88.0 | 94.0 | 92.0 | 96.0 | 95.0 | 100.0 | 100.0 | 6.0 | 7.0 | |
| | Pressão arterial diastólica (mmHg) | 101 | 50 | 4 | 5 | 10.0 | 30.0 | 64.0 | 60.0 | 74.0 | 72.0 | 81.5 | 84.3 | 130.0 | 125.0 | 17.5 | 24.3 | |
| | Pressão arterial sistólica (mmHg) | 101 | 50 | 4 | 5 | 60.0 | 80.0 | 110.0 | 110.0 | 121.0 | 124.5 | 139.0 | 142.8 | 200.0 | 180.0 | 29.0 | 32.8 | |
| | Temperatura (°C) | 90 | 44 | 15 | 11 | 33.7 | 34.0 | 36.0 | 35.5 | 36.4 | 36.4 | 36.8 | 37.0 | 39.4 | 39.1 | 0.8 | 1.4 | |
| | Volume de oxigênio na admissão (L) | 30 | 22 | 75 | 33 | 1.0 | 0.5 | 2.0 | 2.0 | 3.5 | 4.0 | 6.5 | 10.0 | 15.0 | 15.0 | 4.5 | 8.0 | |
| | Exames laboratoriais na admissão | Controle do tempo de atividade de protrombin | 84 | 45 | 21 | 10 | 1.0 | 0.9 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.1 | 1.6 | 4.2 | 0.0 | 0.1 | |
| | | Creatinina (mg/dL) | 93 | 46 | 12 | 9 | 0.5 | 0.4 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 1.3 | 1.3 | 2.8 | 12.8 | 12.5 | 0.6 | 1.9 |
| | | D-dímero (ng/mL) | 72 | 34 | 33 | 21 | 227.0 | 111.6 | 468.2 | 791.1 | 795.6 | 2378.0 | 2077.2 | 3748.3 | 65506.0 | 50000.0 | 1609.1 | 2957.2 |
| | | Desidrogenase láctica (UI/L) | 67 | 28 | 38 | 27 | 142.0 | 309.0 | 277.0 | 435.0 | 360.0 | 538.5 | 439.0 | 705.5 | 1167.0 | 2422.0 | 162.0 | 270.5 |
| | | Gasometria bicarbonato HCO ₃ (mmol/L) | 81 | 47 | 24 | 8 | 15.4 | 12.7 | 20.0 | 17.8 | 22.5 | 21.5 | 24.9 | 24.2 | 77.0 | 54.9 | 4.9 | 6.4 |
| Gasometria lactato arterial (mmol/L) | | 64 | 43 | 41 | 12 | 0.8 | 0.9 | 1.3 | 1.5 | 1.6 | 1.9 | 2.1 | 2.3 | 3.9 | 8.8 | 0.8 | 0.9 | |
| Gasometria oxigênio pO ₂ (mmHg) | | 83 | 46 | 22 | 9 | 11.8 | 23.6 | 59.4 | 62.2 | 72.7 | 71.3 | 89.7 | 92.1 | 180.0 | 191.0 | 30.3 | 30.0 | |
| Leucócitos (cel/mm ³) | | 101 | 51 | 4 | 4 | 2700.0 | 2700.0 | 5250.0 | 6700.0 | 7500.0 | 9900.0 | 10850.0 | 12300.0 | 55100.0 | 24100.0 | 5600.0 | 5600.0 | |
| Linfócitos (cel/mm ³) | | 100 | 51 | 5 | 4 | 144.0 | 141.0 | 640.0 | 369.0 | 1044.5 | 616.0 | 1499.3 | 891.0 | 14839.0 | 2200.0 | 859.3 | 522.0 | |
| Plaquetas (mil/mm ³) | | 100 | 48 | 5 | 7 | 28.4 | 16.0 | 177.3 | 134.5 | 221.0 | 195.0 | 280.0 | 267.3 | 777.0 | 523.0 | 102.8 | 132.8 | |
| Procalcitonina (ng/mL) | | 18 | 11 | 87 | 44 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | 0.2 | 0.9 | 2.2 | 1.3 | 8.7 | 19.6 | 2.1 | 1.0 | |
| Proteína C-reativa (mg/L) | | 80 | 40 | 25 | 15 | 0.1 | 1.1 | 3.9 | 6.6 | 7.5 | 9.5 | 13.0 | 22.2 | 35.0 | 35.0 | 9.1 | 15.6 | |
| Atividade de protrombina (%) | | 84 | 44 | 21 | 11 | 30.0 | 26.0 | 98.5 | 74.0 | 100.0 | 99.0 | 100.0 | 100.0 | 1000.0 | 100.0 | 1.5 | 26.0 | |
| Transaminase glutâmico oxalacética (U/L) | 73 | 30 | 32 | 25 | 7.8 | 14.3 | 24.4 | 26.7 | 33.4 | 38.0 | 54.6 | 82.5 | 273.6 | 266.0 | 30.2 | 55.8 | | |
| Ureia (mg/dL) | 88 | 44 | 17 | 11 | 10.3 | 25.3 | 25.6 | 43.5 | 38.8 | 62.7 | 58.1 | 106.3 | 244.0 | 288.9 | 32.6 | 62.8 | | |

* Os valores de referência são: Temperatura < 37,90 °C; Dextrostix entre 70 mg/dL e 126 mg/dL; Oximetria digital > 95%; Litros de oxigênio na admissão = zero L; Pressão arterial sistólica entre 90 mmHg e 135 mmHg; Pressão arterial diastólica entre 6 mmHg e 8 mmHg; Frequência cardíaca entre 60 bpm e 100 bpm; Frequência respiratória entre 16 rpm e 20 rpm; Leucócitos entre 3.500 cel/mm³ e 10.500 cel/mm³; Linfócitos entre 900 e 2.900 cel/mm³; Plaquetas entre 150 mil/mm³ e 450 mil/mm³; D dímero exame até 550 ng/mL; Transaminase glutâmico oxalacética: Homens até 40 U/L e Mulheres até 32 U/L; Proteína C reativa < 5,00 mg/L; Procalcitonina < 0,5 ng/mL (baixo risco) e > 2,0 ng/mL (risco elevado); Desidrogenase láctica: Homens entre 135 U/L e 225 U/L, Mulheres entre 135 U/L e 214 U/L; Creatinina: Homens entre 0,7 mg/dL e 1,2 mg/dL, Mulheres entre 0,5 mg/dL e 0,9 mg/dL; Ureia entre 15mg/dL e 50 mg/dL; Gasometria oxigênio (pO₂) entre 80 mmHg e 100 mmHg; Gasometria bicarbonato HCO₃ entre 22 mmol/L e 26 mmol/L; Gasometria lactato entre 0,5 mmol/L e 2,2 mmol/L; Atividade de protrombina (%) 70 a 110 %; Controle do tempo de atividade protrombina entre 0,85 a 1,20.

Tabela 2 - Características de base dos grupos estudados - Gênero, hábitos e antecedentes pessoais patológicos (variáveis categóricas) (continua)

| | | Grupo alta | | Grupo óbito | | Grupo Alta x Grupo óbito (p-valor)‡ | |
|-------------------------------------|--------------------------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|--|-------|
| | | Frequência | Porcentagem (%) | Frequência | Porcentagem (%) | | |
| Variáveis antropométricas e hábitos | Gênero feminino | Não | 53 | 50.5 | 36 | 65.5 | 0.070 |
| | | Sim | 52 | 49.5 | 19 | 34.5 | |
| | Ex tabagista | Não | 91 | 86.7 | 41 | 74.5 | 0.004 |
| | | Sim | 14 | 13.3 | 14 | 25.5 | |
| | Tabagista | Não | 100 | 95.2 | 50 | 90.9 | 0.028 |
| | | Sim | 5 | 4.8 | 5 | 9.1 | |
| | Cardiopatias | Não | 85 | 81.0 | 37 | 67.3 | 0.054 |
| | | Sim | 20 | 19.0 | 18 | 32.7 | |
| | Diabetes tipo 1 | Não | 101 | 96.2 | 53 | 96.4 | 0.956 |
| | | Sim | 4 | 3.8 | 2 | 3.6 | |
| | Diabetes tipo 2 | Não | 85 | 81.0 | 40 | 72.7 | 0.232 |
| | | Sim | 20 | 19.0 | 15 | 27.3 | |
| | Dislipidemia | Não | 97 | 92.4 | 52 | 94.5 | 0.607 |
| | | Sim | 8 | 7.6 | 3 | 5.5 | |
| | Doença neurológica | Não | 102 | 97.1 | 51 | 92.7 | 0.195 |
| | | Sim | 3 | 2.9 | 4 | 7.3 | |
| | Doença psiquiátrica | Não | 96 | 91.4 | 53 | 96.4 | 0.241 |
| | | Sim | 9 | 8.6 | 2 | 3.6 | |
| | Hipertensão arterial sistêmica | Não | 45 | 42.9 | 21 | 38.2 | 0.568 |
| | | Sim | 60 | 57.1 | 34 | 61.8 | |
| | Hipotireoidismo | Não | 92 | 87.6 | 45 | 81.8 | 0.321 |
| | | Sim | 13 | 12.4 | 10 | 18.2 | |
| | Imunodeficiência | Não | 101 | 96.2 | 53 | 96.4 | 0.956 |
| | | Sim | 4 | 3.8 | 2 | 3.6 | |
| | Nefropatias | Não | 93 | 88.6 | 46 | 83.6 | 0.380 |
| | | Sim | 12 | 11.4 | 9 | 16.4 | |
| Antecedentes pessoais patológicos | | | | | | | |

Tabela 2 - Características de base dos grupos estudados - Gênero, hábitos e antecedentes pessoais patológicos (variáveis categóricas) (conclusão)

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------|-----|-----|------|----|------|-------|
| Antecedentes pessoais patológicos | Neoplasia | Não | 96 | 91.4 | 46 | 83.6 | 0.139 |
| | | Sim | 9 | 8.6 | 9 | 16.4 | |
| | Obesidade | Nao | 84 | 80.0 | 43 | 78.2 | 0.787 |
| | | Sim | 21 | 20.0 | 12 | 21.8 | |
| | Pneumopatias | Não | 91 | 86.7 | 43 | 78.2 | 0.161 |
| | | Sim | 14 | 13.3 | 12 | 21.8 | |
| | Sequela cognitiva | Nao | 103 | 98.1 | 51 | 92.7 | 0.090 |
| | | Sim | 2 | 1.9 | 4 | 7.3 | |
| | Sequela física | Não | 100 | 95.2 | 48 | 87.3 | 0.069 |
| | | Sim | 5 | 4.8 | 7 | 12.7 | |

¥Teste binomial das proporções (p-valor) sendo significância p-valor < 0.05 e significância limítrofe 0.05 < p-valor < 0.10

Tabela 3 - Características de base dos grupos estudados - Complicações clínicas (variáveis categóricas)

| | | Grupo alta | | Grupo óbito | | Grupo Alta x Grupo óbito (p-valor)¥ | |
|-----------------------|------------------------------|------------|-----------------|-------------|-----------------|--|----------|
| | | Frequência | Porcentagem (%) | Frequência | Porcentagem (%) | | |
| Complicações clínicas | Cardíaca | Não | 85 | 81.0 | 31 | 56.4 | 0.001 |
| | | Sim | 20 | 19.0 | 24 | 43.6 | |
| | Choque séptico | Não | 93 | 88.6 | 14 | 25.5 | < 0.0001 |
| | | Sim | 12 | 11.4 | 41 | 74.5 | |
| | Diálise | Não | 99 | 94.3 | 32 | 58.2 | < 0.0001 |
| | | Sim | 6 | 5.7 | 23 | 41.8 | |
| | Insuficiência hepática aguda | Não | 102 | 97.1 | 50 | 90.9 | 0.086 |
| | | Sim | 3 | 2.9 | 5 | 9.1 | |
| | Insuficiência renal aguda | Não | 92 | 87.6 | 16 | 29.1 | < 0.0001 |
| | | Sim | 13 | 12.4 | 39 | 70.9 | |
| | Neurológica | Não | 100 | 95.2 | 47 | 85.5 | 0.032 |
| | | Sim | 5 | 4.8 | 8 | 14.5 | |
| | Plaquetopenia | Não | 97 | 92.4 | 38 | 69.1 | 0.000 |
| | | Sim | 8 | 7.6 | 17 | 30.9 | |
| | Pulmonar | Não | 103 | 98.1 | 53 | 96.4 | 0.505 |
| | | Sim | 2 | 1.9 | 2 | 3.6 | |
| Respiratória | Não | 22 | 21.0 | 14 | 25.5 | 0.517 | |
| | Sim | 83 | 79.0 | 41 | 74.5 | | |
| Sangramento diversos | Não | 98 | 93.3 | 44 | 80.0 | 0.011 | |
| | Sim | 7 | 6.7 | 11 | 20.0 | | |
| Trombo embolismo | Não | 104 | 99.0 | 44 | 80.0 | < 0.0001 | |
| | Sim | 1 | 1.0 | 11 | 20.0 | | |
| UTI | Não | 76 | 72.4 | 15 | 27.3 | < 0.0001 | |
| | Sim | 29 | 27.6 | 40 | 72.7 | | |

¥Teste binomial das proporções (p-valor) sendo significância p-valor < 0.05 e significância limítrofe 0.05 < p-valor < 0.10

Tabela 4 - Características de base dos grupos estudados - Sintomas clínicos e suporte respiratório (variáveis categóricas) (continua)

| | | Grupo alta | | Grupo óbito | | Grupo Alta x Grupo óbito (p-valor)¥ | |
|-------------------|----------|------------|-----------------|-------------|-----------------|--|-------|
| | | Frequência | Porcentagem (%) | Frequência | Porcentagem (%) | | |
| Sintomas Clínicos | Ageusia | Não | 89 | 84.8 | 51 | 92.7 | 0.148 |
| | | Sim | 16 | 15.2 | 4 | 7.3 | |
| | Anosmia | Não | 84 | 80.0 | 50 | 90.9 | 0.076 |
| | | Sim | 21 | 20.0 | 5 | 9.1 | |
| | Cafafrio | Não | 100 | 95.2 | 53 | 96.4 | 0.741 |
| | | Sim | 5 | 4.8 | 2 | 3.6 | |
| | Cefaléia | Não | 91 | 86.7 | 51 | 92.7 | 0.249 |
| | | Sim | 14 | 13.3 | 4 | 7.3 | |
| | Confusao | Não | 99 | 94.3 | 52 | 94.5 | 0.946 |
| | | Sim | 6 | 5.7 | 3 | 5.5 | |
| | Coriza | Não | 91 | 86.7 | 52 | 94.5 | 0.125 |
| | | Sim | 14 | 13.3 | 3 | 5.5 | |
| | Diarreia | Não | 91 | 86.7 | 50 | 90.9 | 0.431 |
| | | Sim | 14 | 13.3 | 5 | 9.1 | |
| | Dispneia | Não | 48 | 45.7 | 28 | 50.9 | 0.532 |
| | | Sim | 57 | 54.3 | 27 | 49.1 | |
| Dor abdominal | Não | 102 | 97.1 | 51 | 92.7 | 0.195 | |
| | Sim | 3 | 2.9 | 4 | 7.3 | | |
| Dor torácica | Não | 93 | 88.6 | 49 | 89.1 | 0.921 | |
| | Sim | 12 | 11.4 | 6 | 10.9 | | |
| Fadiga | Não | 93 | 88.6 | 46 | 83.6 | 0.380 | |
| | Sim | 12 | 11.4 | 9 | 16.4 | | |
| Febre | Não | 42 | 40.0 | 19 | 34.5 | 0.500 | |
| | Sim | 63 | 60.0 | 36 | 65.5 | | |
| Hiporexia | Não | 92 | 87.6 | 49 | 89.1 | 0.921 | |
| | Sim | 13 | 12.4 | 6 | 10.9 | | |

Tabela 4 - Características de base dos grupos estudados - Sintomas clínicos e suporte respiratório (variáveis categóricas) (conclusão)

| | | | | | | | |
|----------------------|----------------------------------|-----|------|------|------|-------|---------|
| Sintomas Clínicos | Mialgia | Não | 62 | 59.0 | 45 | 81.8 | 0.004 |
| | | Sim | 43 | 41.0 | 10 | 18.2 | |
| | Náusea | Não | 95 | 90.5 | 53 | 96.4 | 0.179 |
| | | Sim | 10 | 9.5 | 2 | 3.6 | |
| | Odinofagia | Não | 93 | 88.6 | 51 | 92.7 | 0.405 |
| | | Sim | 12 | 11.4 | 4 | 7.3 | |
| Oligúria | Não | 99 | 94.3 | 53 | 96.4 | 0.567 | |
| | Sim | 6 | 5.7 | 2 | 3.6 | | |
| Tosse | Não | 31 | 29.5 | 17 | 30.9 | 0.856 | |
| | Sim | 74 | 70.5 | 38 | 69.1 | | |
| Suporte respiratório | Necessidade de aminas vasoativas | Não | 89 | 84.8 | 11 | 20.0 | < 0.001 |
| | | Sim | 16 | 15.2 | 44 | 80.0 | |
| | Oxigênio via cateter | Não | 52 | 49.5 | 42 | 76.4 | 0.001 |
| | | Sim | 53 | 50.5 | 13 | 23.6 | |
| | Ventilação mecânica invasiva | Não | 91 | 86.7 | 14 | 25.5 | < 0.001 |
| | | Sim | 14 | 13.3 | 41 | 74.5 | |
| | Ventilação não invasiva | Não | 87 | 82.9 | 40 | 72.7 | 0.133 |
| | | Sim | 18 | 17.1 | 15 | 27.3 | |

¥Teste binomial das proporções (p-valor) sendo significância p-valor < 0.05 e significância limítrofe 0.05 < p-valor < 0.10

Tabela 5 - Teste de comparação de postos de Mann-Whitney - condições de saúde no momento da admissão e dados temporais (*continua*)

| | n-amostral total | U de Mann-Whitney padronizado | Grupo alta | | Grupo óbito | | p-valor | |
|---|---------------------------------------|---|------------|-------------|-------------|-------------|---------|---------|
| | | | n-amostral | Posto Médio | n-amostral | Posto Médio | | |
| Dados vitais e outros no momento da admissão hospitalar | Idade (anos) | 160 | 4.6 | 105 | 68.42 | 55 | 103.55 | 0.000** |
| | Dias em ventilação mecânica (dias) | 57 | -1152.0 | 15 | 33.23 | 42 | 27.49 | 0.249 |
| | Dias de sintomas clínicos (dias) | 149 | -1071.0 | 100 | 77.64 | 49 | 69.62 | 0.284 |
| | Tempo de internação Δt (dias) | 160 | 2.1 | 105 | 74.92 | 55 | 91.15 | 0.035* |
| | Glicemia capilar (mg/dL) | 113 | 2112.5 | 73 | 48.06 | 40 | 73.31 | 0.000** |
| | Frequência cardíaca (bpm) | 152 | 2772.5 | 101 | 74.55 | 51 | 80.36 | 0.442 |
| | Frequência respiratória (rpm) | 149 | 2355.5 | 99 | 76.21 | 50 | 72.61 | 0.629 |
| | Oximetria digital (%) | 155 | 2127.5 | 103 | 83.34 | 52 | 67.41 | 0.036* |
| | Pressão arterial diastólica (mmHg) | 151 | 2489.0 | 101 | 76.36 | 50 | 75.28 | 0.886 |
| | Pressão arterial sistólica (mmHg) | 151 | 2784.5 | 101 | 73.43 | 50 | 81.19 | 0.304 |
| | Temperatura (°C) | 134 | 1770.0 | 90 | 69.83 | 44 | 62.73 | 0.319 |
| | Volume de oxigênio na admissão (L) | 52 | 365.0 | 30 | 25.33 | 22 | 28.09 | 0.512 |
| | Exames laboratoriais na admissão | Controle do tempo de atividade de protrombina | 129 | 2271.5 | 84 | 60.46 | 45 | 73.48 |
| Creatinina (mg/dL) | | 139 | 2872.5 | 93 | 62.11 | 46 | 85.95 | 0.001** |
| D-dímero (ng/mL) | | 106 | 1606.0 | 72 | 48.19 | 34 | 64.74 | 0.010** |
| Desidrogenase láctica (UI/L) | | 95 | 1509.0 | 67 | 39.48 | 28 | 68.39 | 0.000** |
| Gasometria bicarbonato HCO_3 (mmol/L) | | 128 | 1612.0 | 81 | 68.10 | 47 | 58.30 | 0.150 |
| Gasometria lactato arterial (mmol/L) | | 107 | 1698.5 | 64 | 48.96 | 43 | 61.50 | 0.040* |
| Gasometria oxigênio pO_2 (mmHg) | | 129 | 1954.0 | 83 | 64.46 | 46 | 65.98 | 0.825 |
| Leucócitos (cel/mm ³) | | 152 | 3079.5 | 101 | 71.51 | 51 | 86.38 | 0.049* |
| Linfócitos (cel/mm ³) | | 151 | 1340.0 | 100 | 88.10 | 51 | 52.27 | 0.000** |
| Plaquetas (mil/mm ³) | | 148 | 1995.5 | 100 | 78.55 | 48 | 66.07 | 0.098 |
| Procalcitonina (ng/mL) | | 29 | 129.5 | 18 | 13.31 | 11 | 17.77 | 0.170 |
| Proteína C reativa (mg/L) | 120 | 1995.0 | 80 | 55.56 | 40 | 70.38 | 0.028* | |

Tabela 5 - Teste de comparação de postos de Mann-Whitney - condições de saúde no momento da admissão e dados temporais (*conclusão*)

| | | | | | | | |
|--|-----|--------|----|-------|----|-------|---------|
| Atividade de protrombina (%) | 128 | 1354.0 | 84 | 70.38 | 44 | 53.27 | 0.003** |
| Transaminase glutâmico oxalacética (U/L) | 103 | 1202.0 | 73 | 50.53 | 30 | 55.57 | 0.437 |
| Ureia (mg/dL) | 132 | 2910.0 | 88 | 55.43 | 44 | 88.64 | 0.000** |

**diferença estatisticamente significativa à nível de 0.05; **diferença estatisticamente significativa à nível de 0.01*

** Os valores de referência são: Temperatura < 37.90 oC; Dextrostix entre 70 mg/dL e 126 mg/dL; Oximetria digital > 95%; Litros de oxigênio na admissão = zero L; Pressão arterial sistólica entre 90 mmHg e 135 mmHg; Pressão arterial diastólica entre 6 mmHg e 8 mmHg; Frequência cardíaca entre 60 bpm e 100 bpm; Frequência respiratória entre 16 rpm e 20 rpm; Leucócitos entre 3.500 cel/mm³ e 10.500 cel/mm³; Linfócitos entre 900 e 2.900 cel/mm³; Plaquetas entre 150 mil/mm³ e 450 mil/mm³; D dímero exame até 550 ng/mL; Transaminase glutâmico oxalacética: Homens até 40 U/L e Mulheres até 32 U/L; Proteína C reativa < 5.00 mg/L; Procalcitonina < 0.5 ng/mL (baixo risco) e > 2.0 ng/mL (risco elevado); Desidrogenase láctica: Homens entre 135 U/L e 225 U/L. Mulheres entre 135 U/L e 214 U/L; Creatinina: Homens entre 0.7 mg/dL e 1.2 mg/dL. Mulheres entre 0.5 mg/dL e 0.9 mg/dL; Ureia entre 15mg/dL e 50 mg/dL; Gasometria oxigênio (pO₂) entre 80 mmHg e 100 mmHg; Gasometria bicarbonato HCO₃ entre 22 mmol/L e 26 mmol/L; Gasometria lactato entre 0.5 mmol/L e 2.2 mmol/L; Atividade de protrombina (%) 70 a 110 %; Controle do tempo de atividade protrombina entre 0.85 a 1.20.*

As comparações das variáveis categóricas foram realizadas utilizando o teste Binomial das proporções e não observamos diferença significativa entre grupos em relação a doenças pregressas (Tabela 2). Foi observada diferença significativa em relação a complicações (choque séptico, IRA, diálise, tromboembolismo, todas com $p < 0.0001$) (Tabela 3) e necessidade de aminas vasoativas ($p < 0.001$) e ventilação mecânica invasiva (VMI) ($p < 0.001$) (Tabela 4).

O grupo óbito foi estratificado e a comparação dos antecedentes pessoais patológicos entre grupos etários (Tabela 6) e gêneros (Tabela 7) não apresentou diferença significativa. Exceção à cardiopatia pregressa que apresentou diferença na comparação de cut-point de 60 anos ($p = 0,018$) (Tabela 6) e de gênero ($p = 0,052$) (Tabela 7).

Tabela 6 - Comparação dos antecedentes pessoais patológicos entre grupos etários (*continua*)

| | | Grupo óbito | | | | Grupo > 60 x Grupo < 60 (p-valor)‡ |
|--------------------------------|-----|-------------|-----------------|------------|-----------------|---------------------------------------|
| | | < 60 anos | | > 60 anos | | |
| | | Frequência | Porcentagem (%) | Frequência | Porcentagem (%) | |
| Cardiopatas | Não | 13 | 0.93 | 24 | 0.59 | 0.018 |
| | Sim | 1 | 0.07 | 17 | 0.41 | |
| Diabetes tipo 1 | Nao | 12 | 0.86 | 41 | 1.00 | * |
| | Sim | 2 | 0.14 | 0 | 0.00 | |
| Diabetes tipo 2 | Não | 11 | 0.79 | 29 | 0.71 | 0.570 |
| | Sim | 3 | 0.21 | 12 | 0.29 | |
| Dislipidemia | Nao | 14 | 1.00 | 38 | 0.93 | * |
| | Sim | 0 | 0.00 | 3 | 0.07 | |
| Doença neurológica | Não | 14 | 1.00 | 37 | 0.90 | * |
| | Sim | 0 | 0.00 | 4 | 0.10 | |
| Doença psiquiátrica | Nao | 14 | 1.00 | 39 | 0.95 | * |
| | Sim | 0 | 0.00 | 2 | 0.05 | |
| Hipertensão arterial sistêmica | Não | 7 | 0.50 | 14 | 0.34 | 0.292 |
| | Sim | 7 | 0.50 | 27 | 0.66 | |
| Hipotireoidismo | Nao | 13 | 0.93 | 32 | 0.78 | 0.215 |
| | Sim | 1 | 0.07 | 9 | 0.22 | |
| Imunodeficiência | Não | 13 | 0.93 | 40 | 0.98 | 0.417 |
| | Sim | 1 | 0.07 | 1 | 0.02 | |
| Nefropatias | Nao | 10 | 0.71 | 36 | 0.88 | 0.153 |
| | Sim | 4 | 0.29 | 5 | 0.12 | |
| Neoplasia | Não | 10 | 0.71 | 36 | 0.88 | 0.153 |
| | Sim | 4 | 0.29 | 5 | 0.12 | |
| Obesidade | Nao | 9 | 0.64 | 34 | 0.83 | 0.145 |
| | Sim | 5 | 0.36 | 7 | 0.17 | |
| Pneumopatias | Não | 13 | 0.93 | 30 | 0.73 | 0.124 |
| | Sim | 1 | 0.07 | 11 | 0.27 | |

Tabela 6 - Comparação dos antecedentes pessoais patológicos entre grupos etários (*conclusão*)

| | | | | | | |
|-------------------|-----|----|------|----|------|-------|
| Sequela cognitiva | Não | 14 | 1.00 | 37 | 0.90 | * |
| | Sim | 0 | 0.00 | 4 | 0.10 | |
| Sequela física | Não | 12 | 0.86 | 36 | 0.88 | 0.839 |
| | Sim | 2 | 0.14 | 5 | 0.12 | |

¥Teste binomial das proporções (p-valor) sendo significância p-valor < 0.05 e significância limítrofe 0.05 < p-valor < 0.10

* ausência de casos em um dos grupos

Tabela 7 - Comparação dos antecedentes pessoais patológicos entre gêneros (*continua*)

| | | Gênero Masculino | | Gênero Feminino | | Masculino x Feminino | |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|-------|
| | | Frequência | Porcentagem (%) | Frequência | Porcentagem (%) | (p-valor)¥ | |
| Antecedentes pessoais patológicos | Cardiopatias | Não | 21 | 0.6 | 16 | 0.8 | 0.052 |
| | | Sim | 15 | 0.4 | 3 | 0.2 | |
| | Diabetes tipo 1 | Não | 35 | 1.0 | 18 | 0.9 | 0.640 |
| | | Sim | 1 | 0.0 | 1 | 0.1 | |
| | Diabetes tipo 2 | Não | 27 | 0.8 | 13 | 0.7 | 0.602 |
| | | Sim | 9 | 0.3 | 6 | 0.3 | |
| | Dislipidemia | Não | 34 | 0.9 | 18 | 0.9 | 0.964 |
| | | Sim | 2 | 0.1 | 1 | 0.1 | |
| | Doença neurológica | Não | 35 | 1.0 | 16 | 0.8 | 0.077 |
| | | Sim | 1 | 0.0 | 3 | 0.2 | |
| | Doença psiquiátrica | Não | 35 | 1.0 | 18 | 0.9 | 0.640 |
| | | Sim | 1 | 0.0 | 1 | 0.1 | |
| | Hipertensão arterial sistêmica | Não | 15 | 0.4 | 6 | 0.3 | 0.464 |
| | | Sim | 21 | 0.6 | 13 | 0.7 | |
| | Hipotireoidismo | Não | 30 | 0.8 | 15 | 0.8 | 0.688 |
| | | Sim | 6 | 0.2 | 4 | 0.2 | |
| | Imunodeficiência | Não | 35 | 1.0 | 18 | 0.9 | 0.640 |
| | | Sim | 1 | 0.0 | 1 | 0.1 | |
| | Nefropatias | Não | 30 | 0.8 | 16 | 0.8 | 0.933 |
| | | Sim | 6 | 0.2 | 3 | 0.2 | |
| Neoplasia | Não | 30 | 0.8 | 16 | 0.8 | 0.933 | |
| | Sim | 6 | 0.2 | 3 | 0.2 | | |
| Obesidade | Não | 29 | 0.8 | 14 | 0.7 | 0.557 | |
| | Sim | 7 | 0.2 | 5 | 0.3 | | |
| Pneumopatias | Não | 29 | 0.8 | 14 | 0.7 | 0.557 | |
| | Sim | 7 | 0.2 | 5 | 0.3 | | |

Tabela 7 - Comparação dos antecedentes pessoais patológicos entre gêneros (*conclusão*)

| | | | | | | |
|-------------------|-----|----|-----|----|-----|-------|
| Sequela cognitiva | Não | 34 | 0.9 | 17 | 0.9 | 0.500 |
| | Sim | 2 | 0.1 | 2 | 0.1 | |
| Sequela física | Não | 32 | 0.9 | 16 | 0.8 | 0.621 |
| | Sim | 4 | 0.1 | 3 | 0.2 | |

¥Teste binomial das proporções (p-valor) sendo significância p-valor < 0.05 e significância limitrofe 0.05 < p-valor < 0.10

Discussão

A identificação dos fatores de risco, mais fortemente associados ao desfecho óbito, pode permitir que os pacientes adoecidos por COVID-19 que apresentem tais fatores ou a associação deles, recebam os cuidados adequados à sua condição particular. Nesse sentido, seis fatores se destacaram entre aqueles estudados nesse trabalho de pesquisa, a saber: gênero, idade, presença de comorbidades, exames clínicos e laboratoriais, necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) e ocorrência de complicações.

Em concordância com a literatura atual, o gênero masculino representou a maior parte dos óbitos (65,5%) e superior ao descrito em estudos de coorte brasileiros (59%)^{10,11}. Entre os indivíduos com desfecho de alta, essa magnitude de diferença não foi observada ($p=0,07$) (Tabela 2), o que evidencia que o gênero não é fator determinante, mas age como um componente de uma complexa estrutura de fatores.

Na estratificação do grupo óbito, entre gênero (Tabela 7) e idade (Tabela 6), utilizando antecedentes patológicos, não foi constatada diferença significativa, à exceção de cardiopatia ($p=0,052$ para gênero e $p=0,018$ para idade). Provavelmente devido a limitação do tamanho da amostra não foi possível maior poder para obter outras associações. A cardiopatia, mesmo em amostra pequena, apresentou diferença estatística, sinalizando maior associação com o gênero masculino e idade avançada.

Os grupos alta e óbito foram caracterizados (Tabela 1) e comparados estatisticamente, sendo encontrada diferença significativa entre as idades dos pacientes do grupo óbito e alta ($p < 0,001$) (Tabela 5), o que nos permite afirmar que a idade é mais um dos fatores capazes de agir como indicador de gravidade do quadro de COVID-19. É importante ressaltar que esse estudo não objetiva determinar relações causais. As variáveis indicadoras de gravidade podem estar associadas ao óbito de modo indireto ou apenas ser o reflexo de outra variável que esteja realmente associada ao desfecho, sem ter qualquer relação com ele. Embora ainda não estejam claras as razões que expliquem o maior número de casos fatais entre os idosos, diversos estudos chegaram ao mesmo resultado^{5,10}. A maior prevalência de comorbidades, a ausência de febre ou outros sintomas iniciais de

COVID-19 ou até apresentações atípicas, mais presentes entre os idosos como quedas, delírios e alterações cognitivas, o que leva ao atraso no diagnóstico, a redução das reservas funcionais e nutricionais, fraqueza muscular e tendência pró-inflamatória, foram propostas que tentaram justificar o pior desfecho para os mais idosos, apresentadas por pesquisadores^{3,12}.

Entre as comorbidades, HAS (61,9%) e cardiopatias (32,7%) (Tabela 2) foram as mais frequentemente encontradas no grupo óbito. Esses resultados estão concordantes com a literatura atual, mas HAS ($p= 0,568$) não apresentou diferença estatística entre grupos e cardiopatia mostrou limítrofe ($p= 0,054$)^{6,10,11,13}. (Tabela 2) Os grupos alta e óbito foram caracterizados (Tabela 1) e comparados estatisticamente, sendo encontrada diferença significativa nos valores de glicemia capilar ($p < 0,001$) (Tabela 5), avaliação que foi feita independente de diagnóstico de diabetes mellitus (DM) anterior. Glicemia elevada na admissão hospitalar, independente de DM, tem sido associada a maior índice de mortalidade e complicações, sendo a hiperglicemia aguda mais importante que o controle glicêmico de longo prazo¹⁴. Na hiperglicemia, os monócitos infectados por SARS-CoV-2 produzem grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias; ademais, a glicemia elevada pode levar à disfunção das células T e linfopenia, o que resulta em maior replicação viral e maior expressão de citocinas pró-inflamatórias(15). A DM, tipo 1 ou 2, quando associada a complicações, como insuficiência renal (IR), insuficiência cardíaca ou acidente vascular periférico (AV) prévio, também foi associada à alta mortalidade¹⁶

Entre os indivíduos do grupo óbito, 21,8% (Tabela 2) apresentaram pneumopatias, percentual maior que estudo nacional brasileiro (8,5%) e menor que os repostados pelos estudos norte-americanos (24,7%)^{10,13}. No entanto, não verificamos diferença estatística entre grupo fatal e não fatal ($p= 0,161$) (Tabela 2). Uma possível explicação para maior prevalência, tanto na internação como no óbito, se reporta a gravidade clínica dos pacientes internados, concomitantemente poderiam também apresentar outras doenças de base ou idade avançada necessitando tratamento especializado. Além disso, os pacientes com doenças pulmonares já apresentam hipoxemia basal, com eventual dependência de oxigênio, o diagnóstico de COVID-19 pode se tornar desafiador, ademais, esses pacientes tendem a evoluir para agravamento do seu quadro de saúde, visto que

que a infecção por SARS-CoV2 agrava os sintomas respiratórios já existentes⁵. Os grupos alta e óbito foram caracterizados (Tabela 1) e comparados estatisticamente, sendo que diferenças significantes nos valores de oximetria ($p = 0,032$) (Tabela 5) foram encontradas, com valores menores para o grupo óbito, resultado já esperado e também já descrito na literatura⁴. Uma amostragem com presença maior de pneumopatas, apresentando hipoxemia basal, característica de doença em progressão, poderia diminuir a mediana de oximetria do grupo. Seria uma explicação, por termos encontrado valores de oximetria abaixo do critério de normalidade, ou seja, encontramos oximetria na admissão $< 95\%$, nos dois grupos, embora no grupo fatal tenha sido menor (92% vs 94%) e com diferença estatística. Estudos referem que o grupo óbito apresenta menor oximetria⁵, entretanto, a oximetria deve ser analisada com parcimônia nesse estudo, principalmente porque um dos critérios de internação é uma oximetria $< 95\%$, o que justifica as medianas abaixo de 95% nos dois grupos.

O tabagismo é conhecido fator depressor da função imunológica pulmonar e, por isso, favorece infecções respiratórias com consequências mais danosas para os indivíduos¹⁷. Dessa forma, é esperado que entre os tabagistas evoluam para piores prognósticos que os não fumantes ou ex-tabagistas^{17,18}, contudo, nossos resultados mostraram que o percentual de ex-tabagistas no grupo óbito (25,5%) foi maior que o percentual de tabagistas (9.1%) (Tabela 2). Mesmo assim, logramos em encontrar diferença significativa entre os grupos em relação ao tabagismo atual ($p=0,028$) e ex-tabagista ($p=0,004$) (Tabela 2). Desta forma, mesma em uma amostra pequena, conseguimos detectar relação do cigarro com gravidade. Na avaliação desse resultado é preciso considerar que o tempo desde o abandono do hábito de fumar e a quantidade de cigarros usados não foram ponderados, o que constitui uma variável de confundimento, o que deve explicar essa preponderância de ex-tabagistas, uma vez que a homeostase pulmonar tende a ser recuperada com a interrupção do hábito de fumar¹⁷. Portanto, podemos aventar como explicação que os ex-tabagistas seriam mais velhos, de alto consumo, portadores de doenças de base e abandonaram o hábito já com sequelas graves, refletindo também no encontro de maior ocorrência de pneumopatias no grupo óbito do nosso estudo, além do que os tabagistas seriam mais recentes e ainda sem sequelas. Assim, a associação do ex-tabagismo deve ser considerada com extrema cautela; pois, como

não delineamos para causalidade, não pudemos excluir a possibilidade de confusão. Dessa forma, examinamos as relações entre muitas variáveis e óbito hospitalar e nenhuma hipótese foi pré-especificada; conseqüentemente, esses fatores aumentam a probabilidade de associações espúrias serem encontradas. Portanto, uma relação de causa e efeito entre ex-tabagista e o óbito ser maior que tabagista não deve ser inferida.

Em relação à obesidade, nossa pesquisa não conseguiu obter o índice de massa corpórea (IMC) de todos os internados porque muitas medidas antropométricas não foram realizadas. No entanto, inicialmente, essa limitação também foi encontrada na literatura, onde poucos artigos foram publicados relacionando diretamente IMC e COVID-19¹⁹. A obesidade é conhecida como fator de risco para um grande número de comorbidades que podem agravar o quadro de COVID-19; além disso, a síndrome metabólica, DM e HAS, doenças que não raramente coexistem no mesmo indivíduo^{8,9,19,20}. Ademais, a obesidade restringe a ventilação impedindo a excursão do diafragma, atua adversamente sobre o sistema cardiovascular, prejudica a resposta imunológica, induz a DM e, além disso, aumenta o estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias^{6,21}. Não houve diferença entre os obesos nos grupos alta e óbito ($p= 0,787$) (Tabela 2), contudo, nosso estudo apresentou, entre os internados, 20,6% de obesos, percentual que é superior ao apresentado em estudo brasileiro (7,4%) e inferior ao encontrado em estudos americanos (48,3%)^{10,22,23}. O papel de risco para indivíduos obesos também pode não ser uniforme em diferentes populações, com alto IMC mais fortemente associado com mortalidade por COVID-19 em adultos jovens e homens, mas não em pacientes do sexo feminino e adultos mais velhos^{8,21}. Portanto, poderia ser a idade avançada a explicação para a pouca diferença entre a prevalência de obesidade entre sobrevivente (20,8%) e não sobrevivente no nosso estudo (21,8%), assim como a ausência de IMC, ou grau de obesidade, resultando em efeito nulo ou a falta de poder devido tamanho amostral. No afã de se estabelecer o valor de IMC referência para maior risco por COVID-19 devem-se considerar as limitações da classificação dos indivíduos pelo IMC, Palacio et al.¹⁹ propõem que valores de índice de massa corpórea (IMC) superiores a 24,9 Kg/m² já classificam os pacientes em piores prognósticos em detrimento de IMC >30 utilizado por outros autores^{7,19}.

A contagem de plaquetas entre os indivíduos que foram a óbito por COVID-19 foi menor que entre os indivíduos do grupo alta ($p = 0,098$), com significância limítrofe (Tabela 5). De fato, a literatura reporta que os indivíduos que evoluem a óbito possuem menor contagem de plaquetas e maiores valores para indicadores de coagulação como D-dímero, o que sugere a propensão dos adoecidos a distúrbios de coagulação e associação direta dos valores desses indicadores com risco de óbito⁵. Valores de D dímero elevados estão associados à hipercoagulabilidade do sangue e risco de tromboembolismo²⁴. Estudos também relatam alta associação de PCR com tromboembolismo (TEP), insuficiência renal, doença crítica e mortalidade hospitalar, inclusive como marcador de sobrevivência, mesmo com D-dímero baixo²⁵. Dessa forma, exames marcadores (PCR, D dímero e AP), com diferença significativa, e mesmo plaquetas, com valor limítrofe encontrados na admissão podem explicar as coagulopatias encontrados com maior frequência entre óbitos. Encontramos no grupo de não sobreviventes maior prevalência de sangramentos diversos ($p=0,011$) e tromboembolismo e plaquetopenia (ambos $p<0,001$) comparando a sobreviventes. (Tabela 3)

Níveis elevados de contagem de leucócitos, D dímero, creatinina, ureia, glicose, lactato desidrogenase (DHL), proteína C-reativa (PCR), procalcitonina (PCT) e hiperglicemia, bem como valores menores para linfócitos e contagem de plaquetas são relatados para o grupo óbito na literatura (3). Especificamente quando $TGO > 40U / L$, $DHL > 245U / L$ e $Cr \geq 1.33 \text{ mg / dL}$ são considerados marcadores de óbito²⁴.

A leucocitose e linfopenia, como um reflexo do esgotamento do sistema imune, bem como o aumento dos valores de lactato, consequência de hipoperfusão tecidual e taxa de depuração de lactato reduzida pela perda da função hepática e renal, estão associadas à maior gravidade³. Inclusive a linfopenia é considerada um marcador precoce de risco⁴. Nossos resultados mostraram diferenças significantes entre os valores do grupo alta e óbito nos exames de PCR ($p = 0,028$), lactato ($p = 0,040$), ureia ($p < 0,001$), DHL ($p < 0,001$), leucócitos ($p = 0,049$), linfócitos ($p < 0,001$) e creatinina ($p < 0,001$). (Tabela 5). Esses exames são sinalizadores de

complicações como choque séptico e insuficiência renal, principalmente em pacientes com doenças de base^{3,5,13}. Entre óbitos encontramos alta prevalência de

choque séptico, IRA e diálise (todos $p < 0.0001$) (Tabela 3) comparados a sobreviventes.

As requisições de UTI, reportadas em publicações científicas variam de 14,2 a 39,0%^{2,26}, sendo que, em nosso trabalho, encontramos 43,1%, valor próximo ao limite superior de outros estudos. Também diversificada é a mortalidade entre internados em UTI, com percentuais que oscilam entre 43,6% em estudos de coorte internacionais a 49,0% em estudos brasileiros; e entre óbitos 55% tiveram serviço de UTI em estudo nacional^{2,10,23}. Nosso estudo encontrou 27,6% de internados em UTI no grupo alta e 72,7% no grupo óbito ($p < 0,001$), resultado esperado e que afiança o bom delineamento e condução do trabalho (Tabela 3).

Com relação à ventilação, dados da Alemanha podem ser usados como referência, visto que, mesmo durante o pico de casos da pandemia, não houve limitação de recurso, o que seria uma variável externa moduladora. Nesse país, a morte em casos de ventilação não invasiva (VNI) foi de 45% e em ventilação mecânica invasiva (VMI) foi de 53% dos internados, porém em outras publicações internacionais há relatos de até a 88,1% de óbitos em VMI (dados censurados)^{26,27}. No Brasil a mortalidade entre os indivíduos que receberam VMI foi de 75,5 a 80,0%^{2,10}. Cabe-nos aqui ressaltar que, no Brasil, a limitação de equipamentos disponíveis pode ter atrasado o atendimento àqueles que precisaram, o que constitui uma variável de confundimento. Nossos resultados mostram que 74,5% do grupo óbito receberam VMI ($p < 0,001$) e 27,2% receberam VNI ($p = 0,133$) (Tabela 4), resultados próximos daqueles encontrados nos estudos brasileiros. Também a mortalidade geral, de pacientes internados por COVID-19 encontrada em no nosso estudo (34,4%) foi semelhante àquela apontada pelas publicações de estudos internacionais (16% a 22,0%) e coortes brasileiras de 30,7% a 38,0%^{2,6,10,23}. É importante observar que os fatores que estão sendo apontados como indicadores de pior prognóstico visam construir o cenário crítico para avaliação em clínica médica e, desse modo, não faz parte do escopo desse trabalho encontrar relações causais.

Assim, concluímos que idade avançada, gênero masculino, tabagismo atual e ex-tabagismo e cardiopatia progressiva foram variáveis associadas a desfecho fatal. Os exames laboratoriais ureia, creatinina e linfócitos apresentaram diferença significativa e clínica entre grupo óbito e alta.

Conclusão

As variáveis idade, gênero masculino, a presença de comorbidades, necessidade de VMI, UTI e ocorrência de complicações estão associadas à mortalidade por COVID-19. Entre as comorbidades, no grupo óbito foi observada maior associação de cardiopatia pregressa com gênero masculino e idade avançada. Entre as complicações, o choque séptico, cardíaca, insuficiência renal, diálise e tromboembolismo são as mais associadas com maior risco de mortalidade.

Os exames clínico-laboratoriais também podem ser indicadores de pior prognóstico da doença e mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos alta e óbito. Os exames com maior associação com desfecho óbito foram glicemia capilar, oximetria, leucócitos, linfócitos, D-dímero, PCR, DHL, creatinina, ureia, lactato e atividade de protrombina (AT). Ureia, creatinina e linfócitos foram os únicos exames que estavam dentro dos parâmetros normais no grupo alta e alterados no grupo óbito e, por essa razão, podem ser os indicadores laboratoriais de melhor sensibilidade na discriminação dos indivíduos entre os grupos de maior e menor risco de morte.

As variáveis apontadas por esse trabalho podem servir de base a uma análise multivariada dos indicadores de risco de óbito por COVID-19 e, assim, permitir a melhor compreensão da rede de variáveis mais estreitamente ligadas ao prognóstico, o que vai corroborar com a prática clínica médica e tomada de decisão. Mais estudos são necessários para melhor compreensão dos fatores de risco a óbito pelo COVID-19, incorporando outros estudos brasileiros, a fim de identificar possíveis diferenças de comportamento nas diferentes regiões de um vasto país como o Brasil.

Limitações

A amostra por conveniência proveniente de um único hospital pode não ter validade externa para alguma outra região ou país, considerada a diversidade e a complexa rede de fatores que interagem no quadro de COVID-19.

Declaração de conflito de interesse: nenhum.

Esse manuscrito não está atualmente em revisão ou submetido a outra revista.

Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento públicas, comerciais ou setores sem fins lucrativos

A.M.O.A.C teve acesso total a todos os dados do estudo e tinha a responsabilidade final pela decisão de envio para publicação. Todos os autores concordam em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo que as questões relacionadas à precisão ou integridade do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas.

Referências

1. Khan MMA, Khan MN, Mustagir MG, Rana J, Islam MS, Kabir MI. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2020;**10**(2):020503. DOI: 10.7189/jogh.10.020503. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020503>
2. 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. *The Lancet* 2021;**2600**(20):407-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
3. Wang Z, Wang Z. Identification of risk factors for in-hospital death of COVID - 19 pneumonia -- lessons from the early outbreak. *BMC Infect Dis* 2021;**21**(113):1-10. DOI: 10.1186/s12879-021-05814-4. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05814-4>
4. Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C, Grafeneder J, Schmitz S, Kraker S, et al. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? *PLoS One* 2021;**16**(7):e0255154. DOI: 10.1101/2020.11.09.20228858. <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228858>
5. Zhou X, Cheng Z, Shu D, Lin W, Ming Z, Chen W. Characteristics of mortal COVID-19 cases compared to the survivors. *Aging (Albany NY)* **2020**;12(24):24579-24595. DOI: 10.18632/aging.202216. <https://doi.org/10.18632/aging.202216>.
6. Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, Robinson ML, Rouhizadeh M, Perin J, et al. Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19: A Cohort Study. *Ann Intern Med* **2021**;174(1):33-41. DOI: 10.7326/M20-3905. <https://doi.org/10.7326/M20-3905>

7. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021;**9**(9):989-998. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00229-0. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00229-0)
8. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med* 2020;**173**(10):773-81. DOI: 10.7326/M20-3742. <https://doi.org/10.7326/M20-3742>
9. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism [Internet]* 2020;**113**:154378. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
10. Castro MC, Gurzenda S, Macário EM, França GVA. Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-19 in Brazil: A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2021;**11**(5):e049089. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049089. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049089>
11. Santos MM, Lucena EES, Lima KC, Brito AAC, Bay MB, Bonfada D. Survival and predictors of deaths of patients hospitalized due to COVID-19 from a retrospective and multicenter cohort study in Brazil. *Epidemiol Infect* 2020;**148**(e198):1-11. DOI: 10.1017/S0950268820002034. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002034>
12. Smorenberg A, Peters EJ, van Daele P LA, Nossent EJ, Muller M. How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. *Eur J Intern Med* 2021;**83**:1-5. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.024. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.024>
13. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* 2020;**3**(12):e2029058. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.29058. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29058>
14. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes : a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* 2020;**63**(10):2102-2111. DOI: 10.1007/s00125-020-05209-1.

<https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>

15. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro L de B, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab* 2020;**32**(3):437-446.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.07.007. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>

16. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]* 2020;**8**(10):823-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0).

[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)

17. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020;**22**(9):1653-6. DOI: 10.1093/ntr/ntaa082.

<https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa082>

18. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One [Internet]*. 2020;**15**(5):1-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>

19. Palacios Ovalle DL, Rodrigo-Cano S, González A, Soler C, Catalá-Gregori AI, Merino-Torres JF, et al. COVID obesity: A one-year narrative review. *Nutrients* 2021;**13**(6):1-15. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13062060>.

<https://doi.org/10.3390/nu13062060>

20. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;**93**(1):257-261. DOI: 10.1002/jmv.26237.

<https://doi.org/10.1002/jmv.26237>

21. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet [Internet]* 2020;**395**(10236):1544-5. DOI:

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)

22. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet [Internet]*

2020;**395**(10239):1763-70. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)

23. Argenzian MG, Bruc SL, Slate CL, Tia JR, Baldwi MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ* 2020;**369**(m1996):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>
24. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;**81**(2):e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
25. Pepys MB. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? *Eur Heart J* 2021;**42**(23):2280-2283. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab169>. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab169>
26. 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):2052-2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
27. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020;**8**(9):853-62. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)

5. CONCLUSÕES

As variáveis idade, gênero masculino, a presença de comorbidades, necessidade de VMI, UTI e ocorrência de complicações estão associadas à mortalidade por COVID-19. Entre as comorbidades, no grupo óbito foi observada maior associação de cardiopatia progressa com gênero masculino e idade avançada. Entre as complicações, o choque séptico, cardíaca, insuficiência renal, diálise e tromboembolismo são as mais associadas com maior risco de mortalidade.

Os exames clínico-laboratoriais também podem ser indicadores de pior prognóstico da doença e mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos alta e óbito. Os exames com maior associação com desfecho óbito foram glicemia capilar, oximetria, leucócitos, linfócitos, D dímero, PCR, DHL, creatinina, ureia, lactato e atividade de protrombina (AT). Ureia, creatinina e linfócitos foram os

únicos exames que estavam dentro dos parâmetros normais no grupo alta e alterados no grupo óbito e, por essa razão, podem ser os indicadores laboratoriais de melhor sensibilidade na discriminação dos indivíduos entre os grupos de maior e menor risco de morte.

As variáveis apontadas por esse trabalho podem servir de base a uma análise multivariada dos indicadores de risco de óbito por COVID-19 e, assim, permitir a melhor compreensão da rede de variáveis mais estreitamente ligadas ao prognóstico, o que vai corroborar com a prática clínica médica e tomada de decisão. Mais estudos são necessários para melhor compreensão dos fatores de risco a óbito pelo COVID-19, incorporando outros estudos brasileiros, a fim de identificar possíveis diferenças de comportamento nas diferentes regiões de um vasto país como o Brasil.

6. LIMITAÇÕES

Esse estudo tem limitações, em primeiro lugar é sua natureza retrospectiva e a amostra de conveniência, pequena e exclusiva de um único centro terciário referenciado. A realização de uma pesquisa com amostra aleatória da população em geral pode ser complexa em uma pandemia, o que implica no recebimento de casos transferidos mais graves, mesmo com livre demanda, pode ter ocorrido viés de seleção para forma mais grave neste hospital. No entanto, ele fornece uma amostra representativa da região. Também é um desafio aplicar ferramentas de avaliação em ambientes referenciados terciários porque condutas anteriores podem confundir na admissão.

A similaridade da mediana e dos dados obtidos derivados desse trabalho com aqueles derivados de outros trabalhos anteriores fornecem a conclusão de viés de seleção limitado nos nossos resultados. Embora, uma limitação adicional dessa abordagem para estimar fatores é que os resultados podem não ser representativos nacionalmente. Os dados locais, entretanto, de prevalência de sintomas, doenças e complicações foram semelhantes a coortes nacionais. A validade externa foi verificada comparando os de comunidade contemporâneos disponíveis.

O uso exclusivo de casos RT-PCR limitou a amostragem, essa restrição foi necessária porque na fase inicial vários testes começaram a ser realizados e não

havia uma padronização, acrescenta se ainda a limitação de recursos para testagem inicial.

Nosso estudo compreendeu o surto pandêmico inicial, sujeito à curva de aprendizado e alta demanda de saúde refletindo nas mudanças no padrão de condutas e dados surgindo nos prontuários.

Como o objetivo inicial da pesquisa foi avaliar internações com PCR-RT positivos, ocorreram grupos distintos: grupo internado com diagnóstico e dispneia, grupo internado com diagnóstico sem dispneia, para procedimento como parto e cirurgia de urgência.

O uso de antecedentes para realizar estimativas pressupõe que todas as patologias estão presentes a internação e não citam doenças desconhecidas ou subtratadas o que pode alterar a prevalência.

Outra limitação, durante parte da pandemia, muitos pacientes não foram aferidos em dados antropométricas de peso e altura e os dados informados sobre obesidade foram estimados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

AGARWAL, Shubham; FRANKLIN, Rosalind. Endocrine changes in SARS- • CoV-2 patients and lessons from SARS- • CoV. **Postgraduate medical journal**, [s. l.], p. 412-416, 2020.

DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137934. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137934>

AL-SAMKARI, Hanny *et al.* COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood**, [s. l.], v. 136, n. 4, p. 489-500, 2020. DOI:

10.1182/BLOOD.2020006520. Disponível em:

<https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>

ALQAHTANI, Jaber S.; OYELADE, Tope; ALDHAHIR, Abdulelah M.; ALGHAMDI, Saeed M.; ALMEHMADI, Mater; ALQAHTANI, Abdullah S.; QUADERI, Shumonta; MANDAL, Swapna; HURST, John R. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 1-13, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147. Disponível em:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>

AMGALAN, Ariunzaya; OTHMAN, Maha. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. **Platelets**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 740-745, 2020. DOI:

10.1080/09537104.2020.1768523. Disponível em:

<https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1768523>

ARGENZIAN, Michael G. *et al.* Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. **The BMJ**, [S. l.], v. 369, n. March, 2020. DOI: 10.1136/bmj.m1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>:

ARMSTRONG, R. A.; KANE, A. D.; COOK, T. M. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies.

Anaesthesia, [s. l.], v. 75, n. 10, p. 1340-1349, 2020. DOI: 10.1111/anae.15201. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/anae.15201>

ARTERO, Arturo *et al.* Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. **Journal of General Internal Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 1338-1345, 2021. DOI: 10.1007/s11606-021-06626-7. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s11606-021-06626-7>

BARTOLETTI, Michele *et al.* Development and validation of a prediction model for severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study (PREDI-CO study). **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 26, n. 11, p. 1545-1553, 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.003. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.003>

BERLIN, David A.; GULICK, Roy M.; MARTINEZ, Fernando J. Severe COVID-19. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 383, n. 25, p. 2451-2460, 2020. DOI:

10.1056/nejmcp2009575. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>

BHOPAL, Sunil S.; BHOPAL, Raj. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. **Lancet**, London, England, v. 6736, n. 20, p. 31748, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31748-7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32798449>

BIAMONTE, Flavia *et al.* Combined lymphocyte/monocyte count, D-dimer and iron status predict COVID-19 course and outcome in a long-term care facility. **Journal of Translational Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1-10, 2021. DOI: 10.1186/s12967-021-02744-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02744-2>.

BRAMANTE, Carolyn T. *et al.* Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. **The Lancet Healthy Longevity**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. e34-e41, 2020. DOI: 10.1016/s2666-7568(20)30033-7. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30033-7](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30033-7)

BREIK, Omar *et al.* Safety and 30-day outcomes of tracheostomy for COVID-19: a prospective observational cohort study. **British Journal of Anaesthesia**, [s. l.], v. 125, n. 6, p. 872-879, 2020. DOI: 10.1016/j.bja.2020.08.023. Disponível em: Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.08.023>

CALMES, Doriane; GRAFF, Sophie; MAES, Nathalie; FRIX, Anne-no; THYS, Marie. Asthma and COPD Are Not Risk Factors for ICU Stay and Death in Case of SARS-CoV2 Infection. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In practice**. [s. l.], p. 160-169, 2020. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.044. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.044>

CARETHERS, J. M. Insights into disparities observed with COVID-19. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 289, n. 4, p. 463-473, 2021. DOI: 10.1111/joim.13199. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13199>

CARICCHIO, Roberto; GALLUCCI, Marcello; DASS, Chandra; ZHANG, Xinyan; GALLUCCI, Stefania; FLEECE, David; BROMBERG, Michael; CRINER, Gerard J. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 80, n. 1, p. 88-95, 2021. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218323>

CARIOU, Bertrand *et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. **Diabetologia**, [s. l.], v. 63, n. 8, p. 1500-1515, 2020. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>

CASTIGLIONE, Vincenzo; CHIRIACÒ, Martina; EMDIN, Michele; TADDEI, Stefano; VERGARO, Giuseppe. Statin therapy in COVID-19 infection. **European heart journal: Cardiovascular pharmacotherapy**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 258-259, 2020. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa042. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>

CASTRO, Marcia C.; GURZENDA, Susie; MACÁRIO, Eduardo Marques; FRANÇA, Giovanni Vinícius A. Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-19 in Brazil: A retrospective cohort study. **BMJ Open**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 1-9, 2021. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049089. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049089>

CHEN, Ruchong *et al.* Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. **Chest**, [s. l.], v. 158, n. 1, p. 97-105, 2020 a. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>

CHEN, Tao *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. **The BMJ**, [s. l.], v. 368, 2020. b. DOI: 10.1136/bmj.m1091. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>

CHEN, Zaishu *et al.* Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 1-12, 2021. DOI: 10.1002/jcla.23644. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcla.23644>

CHENG, Xu *et al.* Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. **Cell Metabolism**, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 537- 547.e3, 2020. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.013>.

CLARK, Andrew *et al.* Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e1003-e1017, 2020. DOI: 10.1016/s2214-109x(20)30264-3. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30264-3)

CODO, Ana Campos *et al.* Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 437- 446.e5, 2020. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.07.007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>

CUMMINGS, Matthew J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10239, p. 1763-1770, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)

DARAEI, Morteza; HASIBI, Mehrdad; ABDOLLAHI, Hamed; MIRABDOLHAGH HAZAVEH, Mojgan; ZEBARADST, Jayran; HAJINOORI, Mitra; ASADOLLAHI-AMIN, Ali. Possible role of hypothyroidism in the prognosis of COVID-19. **Internal Medicine Journal**, [s. l.], v. 50, n. 11, p. 1410-1412, 2020. DOI: 10.1111/imj.15000. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/imj.15000>

DESSIE, Zelalem G.; ZEWOTIR, Temesgen. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 1, 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-06536-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>.

DOCHERTY, Annemarie B. *et al.* Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 773-785, 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00175-2. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00175-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00175-2)

DRAKE, Thomas M. *et al.* Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 398, n. 10296, p. 223-237, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00799-6. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00799-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00799-6)

DWORAKOWSKA, Dorota; GROSSMAN, Ashley B. Thyroid disease in the time of COVID-19. **Endocrine**, [s. l.], p. 10-13, 2020. DOI: 10.1007/s12020-020-02364-8. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/s12020-020-02364-8>.

ESTENSSORO, Elisa *et al.* Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated

patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 2600, n. 21, p. 1-10, 2021. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00229-0. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00229-0)

FLYTHE, Jennifer E. *et al.* Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 190-203.e1, 2021. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.09.003. Disponível: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.003>

GANDHI, Rajesh T.; LYNCH, John B.; DEL RIO, Carlos. Mild or Moderate COVID-19. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 383, n. 18, p. 1757-1766, 2020. DOI: 10.1056/nejmcp2009249. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2009249>

GARCÍA CLEMENTE, Marta María *et al.* Assessment of risk scores in COVID-19. **International Journal of Clinical Practice**, [s. l.], n. September, 2020. DOI: 10.1111/ijcp.13705. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13705>

GARIBALDI, Brian T. *et al.* Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19: A Cohort Study. **Annals of internal medicine**, [s. l.], v. 174, n. 1, p. 33-41, 2021. DOI: 10.7326/M20-3905. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M20-3905>

GRASSELLI, Giacomo *et al.* Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. **JAMA Internal Medicine**, [s. l.], v. 180, n. 10, p. 1345-1355, 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>

GUAN, Wei-jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2002032. Disponível em <https://www.nejm.org/doi/10.1056/nejmoa2002032>

GUISADO-VASCO, Pablo *et al.* Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective obser. **EClinicalMedicine**, [s. l.], v. 28, 2020. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100591. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100591>

GUO, Xiaoyan *et al.* Upper respiratory tract viral ribonucleic acid load at hospital admission is associated with coronavirus disease 2019 disease severity. **Open Forum Infectious Diseases**, [S. l.], v. 7, n. 7, p. 1-5, 2020. DOI: 10.1093/ofid/ofaa282. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa282>

GUPTA, Rishi K. *et al.* Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: An observational cohort study. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 56, n. 6, 2020. DOI: 10.1183/13993003.03498-2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.03498-2020>.

GUPTA, Shruti *et al.* AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. **Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 161-176, 2021. DOI: 10.1681/ASN.2020060897. Disponível em: [//jasn.asnjournals.org/content/32/1/161](https://jasn.asnjournals.org/content/32/1/161)

HAIMOVICH, Adrian D.; RAVINDRA, Neal G.; STOYTCHIEV, Stoytcho; YOUNG, H. Patrick; WILSON, Francis P.; VAN DIJK, David; SCHULZ, Wade L.; TAYLOR, R. Andrew.

Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation. **Annals of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 442-453, 2020. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2020.07.022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.07.022>.

HARIYANTO, Timotius Ivan; KURNIAWAN, Andree. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 1429-1430, 2020. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.044. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.044>.

HOFFMANN, Markus *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [S. l.], v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

HOLMAN, Naomi *et al.* Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 823-833, 2020. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0).

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. a. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

HUANG, Yi; LU, Yao; HUANG, Yan Mei; WANG, Min; LING, Wei; SUI, Yi; ZHAO, Hai Lu. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 113, p. 154378, 2020. b. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154378. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>.

Ji, Dong *et al.* Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL score. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 71, n. 6, p. 1393-1399, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa414. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>

KARAGIANNIDIS, Christian *et al.* Case characteristics, resource use, and outcomes of 10021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. 853-862, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)

KASS, David A.; DUGGAL, Priya; CINGOLANI, Oscar. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10236, p. 1544-1545, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31024-2. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2).

KATSOULARIS, Ioannis; FONSECA-RODRÍGUEZ, Osvaldo; FARRINGTON, Paddy; LINDMARK, Krister; FORS CONNOLLY, Anne-Marie. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 398, Issue 10300, p. 599-607, 2021. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00896-5. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5)

KATZENSCHLAGER, Stephan *et al.* Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? **PLoS ONE**, [s. l.], v.

16, n. 7, July, p. 1-19, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0255154. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255154>

KHAN, Mostaufred Ali; KHAN, Nuruzzaman; MUSTAGIR, Golam; RANA, Jewel; ISLAM, Saiful; KABIR, Iqbal. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of global health**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 020503, 2020. DOI: 10.7189/jogh.10.020503. Disponível em: <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020503>

KLOK, F. A. *et al.* Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. **Thrombosis Research**, [s. l.], v. 191, n. April, p. 148-150, 2020. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.

KURTZ, Pedro; BASTOS, Leonardo S. L.; SALLUH, Jorge I. F.; BOZZA, Fernando A.; SOARES, Marcio. SAPS-3 performance for hospital mortality prediction in 30,571 patients with COVID-19 admitted to ICUs in Brazil. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 47, n. 9, p. 1047-1049, 2021. DOI: 10.1007/s00134-021-06474-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06474-3>.

LACEDONIA, Donato *et al.* Impact of smoking, COPD and comorbidities on the mortality of COVID-19 patients. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1-9, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-98749-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98749-4>.

LECHIEN, Jerome R.; CHIESA-ESTOMBA, Carlos M.; HANS, Stephane; BARILLARI, Maria Rosaria; JOUFFE, Lionel; SAUSSEZ, Sven. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. **Annals of internal medicine**, [S. l.], v. 173, n. 8, p. 672-675, 2020. DOI: 10.7326/M20-2428. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M20-2428>

LEE, Lennard Y. W. *et al.* COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 1309-1316, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30442-3)

LI, Xinyang; ZHONG, Xianrui; WANG, Yongbo; ZENG, Xiantao; LUO, Ting; LIU, Qing. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 5, May, p. 1-21, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0250602. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250602>

LIAN, Jiangshan *et al.* Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) outside Wuhan. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 71, n. 15, p. 740-747, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa242. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>

LIANG, Wenhua *et al.* Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. **JAMA Internal Medicine**, [s. l.], v. 180, n. 8, p. 1081-1089, 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>

LIPPI, Giuseppe; HENRY, Brandon Michael. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **European Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 75, n. March, p. 107-108, 2020. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.03.014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 505, n. March, p. 190-191, 2020. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario; HENRY, Brandon Michael. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 506, p. 145-148, 2020. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.

LIU, Hong; CHEN, Shiyan; LIU, Min; NIE, Hao; LU, Hongyun. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Ageing and Disease**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 668-678, 2020. DOI: 10.14336/AD.2020.0502. Disponível em: <http://www.ageinganddisease.org/EN/10.14336/AD.2020.0502>

LUI, David Tak Wai *et al.* Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 106, n. 2, p.e926-e935, 2020. DOI: 10.1210/clinem/dgaa813. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa813>

LUSIGNAN, Simon *et al.* Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 3099, n. 20, 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30371-6. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6).

MA, Bei; GONG, Jun; YANG, Yu; YAO, Xuan; DENG, Xiaoqin; CHEN, Xi. Applicability of MuLBSTA scoring system as diagnostic and prognostic role in early warning of severe COVID-19. **Microbial Pathogenesis**, [s. l.], v. 150, n. December 2020, p. 104706, 2021. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104706. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104706>.

MAHUMUD, Rashidul Alam; KAMARA, Joseph K.; RENZANO, Andre M. N. The epidemiological burden and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. **Infection**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 813-833, 2020. DOI: 10.1007/s15010-020-01502-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01502-8>.

MALAS, Mahmoud B.; NAAZIE, Isaac N.; ELSAYED, Nadin; MATHLOUTHI, Asma; MARMOR, Rebecca; CLARY, Bryan. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. **EClinicalMedicine**, [s. l.], v. 29-30, p. 100639, 2020. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100639. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>.

MARCOLINO, Milena S. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 107, p. 300-310, 2021. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.019>

MERKLER, Alexander E. *et al.* Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 2019, p. 1-7, 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2730. Disponível em:

<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>

MEYEROWITZ-KATZ, Gideon; MERONE, Lea. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 101, p. 138-148, 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1464. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1464>.

MIKA, Justyna *et al.* Symptom-based early-stage differentiation between SARS-CoV-2 versus other respiratory tract infections—Upper Silesia pilot study. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1-13, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-93046-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93046-6>.

MILES, Brett A. *et al.* Tracheostomy during SARS-CoV-2 pandemic: Recommendations from the New York Head and Neck Society. **Head and Neck**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 1282-1290, 2020. DOI: 10.1002/hed.26166. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hed.26166>

MURTHY, Srinivas *et al.* Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study. **CMAJ Open**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. E181-E188, 2021. DOI: 10.9778/cmajo.20200250. Disponível em: <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200250>

NAVARATNAM, Annakan V.; GRAY, William K.; DAY, Jamie; WENDON, Julia; BRIGGS, Tim W. R. Patient factors and temporal trends associated with COVID-19 in-hospital mortality in England: an observational study using administrative data. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 397-406, 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30579-8. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30579-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30579-8).

NGUYEN, Yann; CORRE, Félix; HONSEL, Vasco; CURAC, Sonja; ZARROUK, Virginie; FANTIN, Bruno; GALY, Adrien. Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19. **Journal of Infection**, [s. l.], v. 81, n. 3, p. e96-e98, 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.049. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.049>

ORAN, Daniel P.; TOPOL, Eric J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. **Annals of internal medicine**, [s. l.], v. 173, n. 5, p. 362-367, 2020. DOI: 10.7326/M20-3012. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M20-3012>

OVALLE, Diana L. Palacios; RODRIGO-CANO, Susana; GONZÁLEZ, Aránzazu; SOLER, Carla; CATALÁ-GREGORI, Ana I.; MERINO-TORRES, J. Francisco; SORIANO, Jose M. Covid obesity: A one-year narrative review. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 1-15, 2021. DOI: 10.3390/nu13062060. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13062060>

PATANAVANICH, Roengrudee; GLANTZ, Stanton A. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. **Nicotine & tobacco research** : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, [s. l.], v. 22, n. 9, p. 1653-1656, 2020. DOI: 10.1093/ntr/ntaa082. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa082>

PEPYS, Mark B. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? **European heart journal**, [S. l.], v. 42, n. 23, p. 2280-2283, 2021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab169. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab169>

PIERI, Massimo; CIOTTI, Marco; NUCCETELLI, Marzia; PERRONE, Marco Alfonso; CALIÒ, Maria Teresa; LIA, Maria Stella; MINIERI, Marilena; BERNARDINI, Sergio. Serum Amyloid A Protein as a useful biomarker to predict COVID-19 patients severity and prognosis. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 95, n. January, p. 13-16, 2021. DOI:

10.1016/j.intimp.2021.107512. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107512>

RANZANI, Otavio T.; BASTOS, Leonardo S. L.; GELLI, João Gabriel M.; MARCHESI, Janaina F.; BAIÃO, Fernanda; HAMACHER, Silvio; BOZZA, Fernando A. Articles Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet**, v.9, n. 4, [s. l.], p. 407 – 408, 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30560-9. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)

RAZJOUYAN, J.; HELMER, D.A.; LYNCH, K.E.; HANANIA, N.A.; KLOTMAN, P.E.; SHARAFKHANE, A. Amos CI. Smoking Status and Factors associated with COVID-19 In-hospital Mortality among U.S. Veterans. **Nicotine Tob**, [s. l.], Oct 25, 2021. DOI: 10.1093/ntr/ntab223. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab223>

RICHARDSON, Safiya *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 323, n. 20, p. 2052-2059, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6775. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], v. 34, n. February, p. 101623, 2020. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.

ROSENTHAL, Ning; CAO, Zhun; GUNDRUM, Jake; SIANIS, Jim; SAFO, Stella. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. **JAMA network open**, [s. l.], v. 3, n. 12, p. e2029058, 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29058. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29058>

RUBIO-RIVAS, Manuel *et al.* Predicting Clinical Outcome with Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12,066 Hospitalized Patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. 3488, 2020. DOI: 10.3390/jcm9113488. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm9113488>

RUSCICA, Massimiliano *et al.* Prognostic parameters of in-hospital mortality in COVID-19 patients—An Italian experience. **European Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 51, n. 9, p. 1-9, 2021. DOI: 10.1111/eci.13629. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eci.13629>

SAINI, Kamal S.; TAGLIAMENTO, Marco; LAMBERTINI, Matteo; MCNALLY, Richard; ROMANO, Marco; LEONE, Manuela; CURIGLIANO, Giuseppe; AZAMBUJA, Evandro. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. **European Journal of Cancer**, [s. l.], v. 139, p. 43-50, 2020. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.08.011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.011>.

SANTOS, M. M.; LUCENA, E. E. S.; LIMA, K. C.; BRITO, A. A. C.; BAY, M. B.; BONFADA, D. Survival and predictors of deaths of patients hospitalized due to COVID-19 from a retrospective and multicenter cohort study in Brazil. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], 2020. DOI: 10.1017/S0950268820002034. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0950268820002034>

SARMADI, Mohammad; KAKHKI, Samaneh; FOROUGHI, Maryam; ABADI, Tahere Sarbooz Hosein; NAYYERI, Somayyeh; MOGHADAM, Vahid Kazemi; RAMEZANI, Mahsan. Hospitalization period of COVID-19 for future plans in hospital. **British Journal of Surgery**,

[s. /], v. 107, n. 10, p. e427-e428, 2020. DOI: 10.1002/bjs.11871. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bjs.11871>

SCHIFFRIN, Ernesto L.; FLACK, John M.; ITO, Sadayoshi; MUNTNER, Paul; WEBB, R. Clinton. Hypertension and COVID-19. **American Journal of Hypertension**, [s. /], v. 33, n. 5, p. 373-374, 2020. DOI: 10.1093/ajh/hpaa057. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057>

SCHULTZE, Anna *et al.* Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. /], v. 8, n. 11, p. 1106-1120, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X. Disponível em : [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X).

SEMENZATO, Laura; BOTTON, Jérémie; DROUIN, Jérôme; CUENOT, François; DRAY-SPIRA, Rosemary; WEILL, Alain; ZUREIK, Mahmoud. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. **The Lancet Regional Health - Europe**, [s. /], v. 8, p. 100158, 2021. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100158. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100158>

SHI, Shaobo *et al.* Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Cardiology**, [s. /], v. 5, n. 7, p. 802-810, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

SHOAR, Saeed; HOSSEINI, Fatemeh; NADERAN, Mohammad; MEHTA, Jawahar L. Meta-analysis of Cardiovascular Events and Related Biomarkers Comparing Survivors Versus Non-survivors in Patients With COVID-19. **American Journal of Cardiology**, [s. /], v. 135, p. 50-61, 2020. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.044. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.044>.

SMITH, Joan C.; SAUSVILLE, Erin L.; GIRISH, Vishruth; YUAN, Monet Lou; VASUDEVAN, Anand; JOHN, Kristen M.; SHELTER, Jason M. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. **Developmental Cell**, [s. /], v. 53, n. 5, p. 514- 529.e3, 2020. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.05.012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>

SIMONS, David; SHAHAB, Lion; BROWN, Jamie; PERSKI, Olga. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). **Addiction**, [s. /], v. 116, n. 6, p. 1319-1368, 2021. DOI: 10.1111/add.15276. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/add.15276>.

SMORENBERG, Annemieke; PETERS, Edgar JG; VAN DAELE, Paul LA; NOSSENT, Esther J.; MULLER, Majon. How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity **European Journal of Internal Medicine**, 2021. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.024>.

SOCIO, Giuseppe Vittorio; GIDARI, Anna; SICARI, Francesco; PALUMBO, Michele; FRANCISCI, Daniela. National Early Warning Score 2 (NEWS2) better predicts critical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) illness than COVID-GRAM, a multi-centre study. **Infection**, [s. /], v. 2, p. 3-8, 2021. DOI: 10.1007/s15010-021-01620-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01620-x>.

SOUZA, William Marciel *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. 856-865, 2020. DOI: 10.1038/s41562-020-0928-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>

STARKE, Karla Romero; PETEREIT-HAACK, Gabriela; SCHUBERT, Melanie; KÄMPF, Daniel; SCHLIEBNER, Alexandra; HEGEWALD, Janice; SEIDLER, Andreas. The age-related risk of severe outcomes due to COVID-19 infection: A rapid review, meta-analysis, and meta-regression. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 16, p. 1-24, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17165974. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph17165974>

STEFAN, Norbert. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, [s. l.], v. 8, n. 7, p. 616-627, 2020. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30110-8. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30110-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30110-8).

SULEYMAN, Geehan *et al.* Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. **JAMA network open**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. e2012270, 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>

TADIC, Marijana; SAEED, Sahrai; GRASSI, Guido; TADDEI, Stefano; MANCIA, Giuseppe; CUSPIDI, Cesare. Hypertension and COVID-19: Ongoing Controversies. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [s. l.], v. 8, p. 6-11, February, 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.639222. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.639222>

TAKAHASHI, T. *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. **Nature**, [s. l.], v. 588, December, p.315-320, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2700-3. Disponível em <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>.

TANG, Ning; LI, Dengju; WANG, Xiong; SUN, Ziyong. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020. DOI: 10.1111/jth.14768. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

TARTOF, Sara Y. *et al.* Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. **Annals of internal medicine**, [s. l.], v. 173, n. 10, p. 773-781, 2020. DOI: 10.7326/M20-3742. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M20-3742>

TAVARES, Caio A. M.; BAILEY, Matthew A.; GIRARDI, Adriana C. C. Biological Context Linking Hypertension and Higher Risk for COVID-19 Severity. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 11, n. November, 2020. DOI: 10.3389/fphys.2020.599729. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.599729>

UCAN, E. S. *et al.* Pneumonia severity indices predict prognosis in coronavirus disease-2019. **Respiratory Medicine and Research**, [s. l.], v. 79, 2021. DOI: 10.1016/j.resmer.2021.100826. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2021.100826>

VAN GERWEN, Maaïke; ALSEN, Mathilda; LITTLE, Christine; BARLOW, Joshua; NAYMAGON, Leonard; TREMBLAY, Douglas; SINCLAIR, Catherine F.; GENDEN, Eric. Outcomes of Patients With Hypothyroidism and COVID-19: A Retrospective Cohort Study.

Frontiers in Endocrinology, [s. l.], v. 11, p. 1-5, August, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00565. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00565>

VAN WESTEN-LAGERWEIJ, Naomi A.; MEIJER, Eline; MEEUWSEN, Elisabeth G.; CHAVANNES, Niels H.; WILLEMSSEN, Marc C.; CROES, Esther A. Are smokers protected against SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? The origins of the myth. **npj Primary Care Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 2-4, 2021. DOI: 10.1038/s41533-021-00223-1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41533-021-00223-1>.

VIZCAYCHIPI, Marcela P. *et al.* Increase in COVID-19 inpatient survival following detection of Thromboembolic and Cytokine storm risk from the point of admission to hospital by a near real time Traffic-light System (TraCe-Tic). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 412-421, 2020. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.07.010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.07.010>.

WANG, Dawei *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020. a. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

WANG, Sufei *et al.* Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. **Diabetologia**, v. 63, n. 10, p. 2102-2111, 2020b. DOI: 10.1007/s00125-020-05209-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>

WANG, Zhigang; WANG, Zhiqiang. Identification of risk factors for in-hospital death of COVID - 19 pneumonia -- lessons from the early outbreak. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-05814-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05814-4>

WEI, Pei-Fang. (ed.). Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial version 7). **Chinese Medical Journal**, [s. l.], v. 133, n. 9, p. 1087-1095, 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000819. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000819>

WILLIAMSON, Elizabeth J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. **Nature**, [s. l.], v. 584, n. 7821, p. 430-436, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

WU, Chaomin *et al.* Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, [s. l.], v. 180, n. 7, p. 934-943, 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

XIAO, Lu shan *et al.* Development and validation of the HNC-LL score for predicting the severity of coronavirus disease 2019. **EBioMedicine**, [s. l.], v. 57, p. 102880, 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102880. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102880>.

YANG, Jun; HU, Jiahui; ZHU, Chunyan. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], p. 0-3, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26237. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.26237>

YANG, Lan; JIN, Jing; LUO, Wenxin; GAN, Yuncui; CHEN, Bojiang; LI, Weimin. Risk factors for predicting mortality of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Plos One**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. e0243124, 2020. a. DOI: 10.1371/journal.pone.0243124. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243124>.

YANG, Xiaobo et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020. b. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

YATES, Thomas et al. Obesity, chronic disease, age, and in-hospital mortality in patients with COVID-19: analysis of ISARIC clinical characterisation protocol UK cohort. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 1-9, 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-06466-0. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06466-0>

YE, Wenjing et al. Identification of COVID-19 Clinical Phenotypes by Principal Component Analysis-Based Cluster Analysis. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 7, n. 570614, p. 1-7, 2020. DOI: 10.3389/fmed.2020.570614. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.570614>

YU, Caizheng; LEI, Qing; LI, Wenkai; WANG, Xiong; LI, Wengang; LIU, Wei. Epidemiological and clinical characteristics of 1663 hospitalized patients infected with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center experience. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, Issue 9, [s. l.], p. 1202 – 1209, sept. 2020. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.07.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.002>.

ZEISER, Felipe André *et al.* First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. **The Lancet Regional Health - Americas**, [s. l.], v. xx, p. 100107, 2021. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100107. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>

ZHANG, Jin jin *et al.* Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 533-550, 2021 a. DOI: 10.1111/all.14496. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.14496>

ZHANG, Yan *et al.* Thyroid dysfunction may be associated with poor outcomes in patients with COVID-19. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [s. l.], v. 521, n. 111097, 2021 b. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111097. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111097>

ZHENG, Zhaohai *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. **Journal of Infection**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. e16-e25, 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>

ZHOU, Fei *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020. a. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

ZHOU, Xianghui; CHENG, Zhipeng; SHU, Dan; LIN, Wenyi; MING, Zhangyin; CHEN, Wei. Characteristics of mortal COVID-19 cases compared to the survivors. **Aging**, [s. l.], v. 12, n. 24, p. 24579-24595, 2020. b. DOI: 10.18632/aging202216. Disponível em:

<https://doi.org/10.18632/aging.202216>

ZOU, Zhengsheng *et al.* Prognostic Factors for Severe Acute Respiratory Syndrome: A Clinical Analysis of 165 Cases. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 483-489, 2004. DOI: 10.1086/380973. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/380973>

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos fatores de risco e possíveis fatores de proteção dos casos confirmados em laboratório para Covid 19 no município de Uberlândia.

Pesquisador: ANDREA MELLO OLIVEIRA ATIQUE CLAUDIO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36958120.9.0000.5152

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLANDIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.293.835

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de respostas que os pesquisadores apresentaram às pendências apontadas no parecer consubstanciado número 4.267.435, de 09 de Setembro de 2020.

Conforme apresenta o protocolo:

Uma das estratégias para tratamento de doenças é conhecer os fatores de risco que podem levar ao seu agravamento e prever quais casos teriam mais probabilidade de evolução desfavorável. Esses fatores culminam em atitudes que podem levar a intervenção mais precoce, seja no cuidado de tratar os fatores de risco e na sua impossibilidade traçar condutas para minimizar a situação do grupo de risco. A COVID 19 iniciou na China e se tornou uma pandemia mundial em questão de meses do seu aparecimento e no dia de 01/08/2020 contava com 17.791.377 casos confirmados e 683.988 mortes no mundo segundo John Hopkins(1). Vários fatores de risco têm sido aventados, mas a relação entre comorbidade e pacientes com COVID-19 ainda não está totalmente elucidada. Assim como vários estudos apontam fatores diferenciais da atuação do vírus em diferentes populações. A análise retrospectiva de dados de prontuário de pacientes atendidos por Covid 19, confirmados laboratorialmente por RT-PCR, atendidos no município de Uberlândia e sua evolução poderiam ajudar no melhor entendimento da atuação do vírus na população local, avaliar se a população local apresenta comportamento homogêneo frente ao vírus, quais fatores são mais relevantes do ponto de vista de prognóstico e se há população local apresenta fator de proteção.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.293.835

Amostra:

Estudo primário, analítico, não intervencional, clínico, retrospectivo, com revisão de prontuário, incluindo no estudo pacientes adultos com teste sorológicos positivos RT-PCR (do inglês reverse-transcriptase polymerase chain reaction) para COVID 19, confirmação obtida através da detecção do RNA do SARS-CoV-2 na amostra analisada. Atendidos no município de Uberlândia no período de 27/02/2020 a 30/11/2020.

Procedimentos:

Revisão de prontuário de pacientes atendidos no município de Uberlândia. confirmados laboratorialmente pelo teste padrão RT-PCR (.do inglês reverse-transcriptase polymerase chain reaction) para COVID 19, confirmação obtida através da detecção do RNA do SARS-CoV-2 na amostra analisada, no período de 27/02/2020 a 30/11/2020. Serão coletados dados após aprovação do CEP. Inicialmente será solicitado ao Hospital a lista de pacientes atendidos com confirmação positiva por covid 19. A partir dessa listagem será verificado os critérios de inclusão na pesquisa. Preenchido os critérios de inclusão será iniciada a coleta de dados no prontuário: na data de admissão: idade, gênero, profissão, local de admissão, queixa clínica, tempo de sintomatologia, exame clínico, resultado de exames laboratoriais e de exames de imagem, morbidades, antecedentes patológicos, medicação em uso e tratamento feito. Desfecho primário (após o primeiro atendimento): alta, internação, óbito. Desfecho secundário: em caso de retorno, em caso de internação: presença de co infecção, tempo de internação, tratamento, resultado de último exame laboratorial e de imagem realizado. Para fins da pesquisa no quesito exames laboratoriais serão coletados somente o primeiro e último exame de cada tipo de exame realizado pelo paciente. Desfecho final: alta ou óbito (Anexo 1- Instrumento de Coleta de Dados). Para medida de prevenção e precaução apropriada como forma de evitar a contaminação dos pesquisadores por covid 19: a pesquisa será realizada com revisão de prontuário eletrônico, não havendo contato direto com nenhum paciente. O acesso ao prontuário eletrônico será feito em computador em sala sem acesso a paciente ou no setor administrativo. Para adentrar ao hospital o pesquisador irá utilizar como Equipamento De Proteção Individual a própria máscara N95 e faceshield. Seguirá todas as normas técnicas preconizadas pelo hospital e manterá distanciamento físico. Também higienização frequente das mãos, higienização do posto de trabalho onde será usado para coleta de dados (computador, notebook, mouse e cadeira com álcool 70%, passando 3 vezes com utilização de não tecido e descartado após uso.) Para evitar contaminação do ambiente

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.293.835

hospitalar, o pesquisador ao entrar no prédio se compromete a se submeter as normas exigidas no momento pelo hospital, aferição de temperatura, higienizar as mãos e não comparecer ao trabalho se apresentar sintomas

Critérios de Inclusão:

Pacientes adultos, acima de 18 anos, com teste sorológico positivo RT-PCR (do inglês reverse-transcriptase polymerase chain reaction) para COVID 19, confirmação obtida através da detecção do RNA do SARS-CoV-2 na amostra analisada, atendidos no município de Uberlândia.

Critérios de Exclusão:

Pacientes adultos, acima de 18 anos, com teste sorológico NEGATIVO RT-PCR (do inglês reverse-transcriptase polymerase chain reaction) para COVID 19.

Análise de dados:

Os resultados descritivos serão apresentados em média \pm desvio padrão, e os demais resultados estarão apresentados em média \pm erro padrão. Antes das análises estatísticas será aplicado um teste de normalidade de Shapiro-Wilk para verificar se há uma distribuição normal dos resultados. Quando analisado os resultados pré e pós-intervenção será aplicado o teste t student para amostras dependentes. Quando comparado os resultados entre os grupos, o teste t student para amostras independentes será aplicado. Todas as análises serão realizadas utilizando o software de estatística Statistica versão 7.0 e GraphPad Prisma versão 4. O nível de significância será adotado com $p > 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo do presente trabalho é avaliar os casos confirmados de COVID 19 atendidos no município de Uberlândia e seu perfil diante da evolução cura ou morte, tempo de recuperação e fatores relacionados e dados de epidemiologia a partir de revisão de prontuário.

Objetivos Secundários:

-Avaliar os dados de idade, gênero, profissão, antecedentes patológicos pessoais, medicações em uso e co morbididades.

-Avaliar a relação do tipo de medicação pregressa e evolução da doença

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.293.835

- Avaliar quadro clinica de entrada no hospital, exames laboratoriais e tentar correlacionar com fatores preditores de melhor ou pior prognóstico e co relacionar evolução do caso: alta, internação, óbito.
- Avaliar co infecção.
- Avaliar o tratamento instituído
- Avaliar o tempo de internação
- Avaliar reinternação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Durante a coleta de dados ocorre o risco de paciente ser identificado, mas a privacidade será respeitada durante todo o projeto através do uso de códigos.

Benefícios:

Avaliar Covid 19 na população local, fatores de risco, identificando fatores de prognóstico, avaliação de perfil de resposta a tratamento, podendo beneficiar a conduta a ser traçada para gerenciar pacientes considerados de risco e gerar conhecimento para possíveis pacientes futuros

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Análise das pendências referente ao parecer nº 4.267.435 de 09 de Setembro de 2020:

Pendências:

1. Considerando a emergência em saúde pública em decorrência da infecção humana pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) ou COVID-19, a pesquisa não contempla medida de prevenção e precaução apropriada como forma de evitar a contaminação dos pesquisadores bem como evitar contaminação do ambiente hospitalar. Adequar.

RESPOSTA DOS PESQUISADORES:

Para medida de prevenção e precaução apropriada como forma de evitar a contaminação dos pesquisadores por covid 19: a pesquisa será realizada com revisão de prontuário eletrônico, não havendo contato direto com nenhum paciente. O acesso ao prontuário eletrônico será feito em

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.293.835

computador em sala sem acesso a paciente ou no setor administrativo. Para adentrar ao hospital o pesquisador irá utilizar como Equipamento De Proteção Individual a própria máscara N95 e faceshield. Seguirá todas as normas técnicas preconizadas pelo hospital e manterá distanciamento físico. Também higienização frequente das mãos, higienização do posto de trabalho onde será usado para coleta de dados (computador, notebook, mouse e cadeira com álcool 70%, passando 3 vezes com utilização de não tecido e descartado após uso.) Para evitar contaminação do ambiente hospitalar, o pesquisador ao entrar no prédio se compromete a se submeter as normas exigidas no momento pelo hospital, aferição de temperatura, higienizar as mãos e não comparecer ao trabalho se apresentar sintomas.

ANÁLISE CEP/UFU: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. É necessário apresentar no projeto detalhado, bem como consta no formulário Plataforma Brasil, o tamanho da amostra (número de prontuários necessários para compor o estudo).

RESPOSTA DOS PESQUISADORES:

Necessário 267 prontuários. Anexado no projeto detalhado

ANÁLISE CEP/UFU: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.1. É necessário apresentar no projeto detalhado o critério/procedimento adotado para determinação do tamanho da amostra, ou seja, o cálculo amostral ($n = 267$) segundo consta no formulário Plataforma Brasil.

RESPOSTA DOS PESQUISADORES:

CÁLCULO DO N-AMOSTRAL

A lógica de cálculo do tamanho de uma amostra, reflete o problema de se estimar uma prevalência. Em inferência estatística, temos que, para um determinado tamanho amostral (n), pode-se estimar a prevalência do evento (ou fator) estudado a partir da construção de um intervalo de confiança (SOARES; SIQUEIRA, 1999). Por outro lado, sabemos que o conceito de erro-padrão (EP), que se refere a uma medida de variabilidade de um estimador de um parâmetro

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.293.835

populacional depende do tamanho da amostra (n) (EVERITT; FLEISS, 1981). Esses conceitos foram usados para se determinar o tamanho da amostra a priori, uma vez que o presente estudo não dispõe de informações anteriores de prevalência do evento (ou fator) estudado. Sendo que o erro-padrão para uma proporção é dado por:

Em que P é a prevalência. Assim, os limites do intervalo de confiança de 95% para a prevalência P , aproximando-se pela distribuição normal, são dados por:

Em que \hat{p} é a prevalência amostral (EVERITT; FLEISS, 1981) e 1,96 é o valor tabelado da distribuição normal padronizada ($\mu = 0$ e $\sigma = 1$) correspondente a um intervalo de 95%. Associado a esse intervalo de confiança de 95%, tem-se um $\alpha = 0,05$. Então, para um qualquer, tem-se um intervalo de confiança de $1 - \alpha$. E, com base na distribuição normal padronizada, para cada α há um valor tal que o intervalo entre $\hat{p} \pm z_{\alpha/2}$ corresponde a uma probabilidade de $1 - \alpha$. Assim, os limites do intervalo de confiança de $1 - \alpha$ para a prevalência P podem ser ilustrados pela desigualdade:

Isto é, a prevalência amostral dista do parâmetro de interesse (prevalência populacional P) por um erro tal que:

A partir desta expressão, a fórmula é resolvida para isolar n -amostral partindo da elevação ao quadrado de ambos os lados dessa igualdade, o que resulta em (FIELDING; LEVY; LEMESHOW, 1993):

Onde $z_{\alpha/2}$ expressa o nível de confiança de 95% (ou seja, $z_{0,025}$), P expressa a prevalência do evento (ou fator) na população e E expressa a margem de erro (ou erro máximo da estimativa) aceito pelos pesquisadores nesse estudo.

Sendo o produto nE^2 uma parábola com um ponto máximo em $n = 1/E^2$, foi definido, de modo conservador, o produto nE^2 e, desse modo, calcula-se o tamanho da amostra minimamente suficiente em detrimento de ligeiramente insuficiente.

A partir da lógica acima descrita, o cálculo do n -amostral a priori foi feito por:

Em que E foi definido pelos pesquisadores como o erro máximo da estimativa que seria tolerado

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.293.835

pelo estudo. Por fim, o n-amostal foi arredondado, também de modo conservador, para 267 observações.

ANÁLISE CEP/UFU: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram os seguintes documentos:

- Projeto de pesquisa detalhado;
- Link dos currículos da equipe executora;
- Instrumento de coleta;
- Orçamento no projeto de pesquisa detalhado;
- Declaração dos pesquisadores;
- Declaração da coparticipante;
- Justificativa de ausência de TCLE
- Folha de rosto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no parecer consubstanciado número 4.267.435, de 09 de Setembro de 2020, foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, Resolução 510/16 e suas complementares, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Maio de 2021.

* Tolerância máxima de 06 meses para atraso na entrega do relatório final.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.293.835

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo as Resoluções CNS 466/12 e 510/16, o pesquisador deverá manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento as Resoluções CNS 466/12, 510/16 e suas complementares, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 e 510/16) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, destacando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.293.835

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|--|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1610278.pdf | 14/09/2020 17:00:26 | | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | respostapendenciadocep.docx | 14/09/2020 16:51:09 | ANDREA MELLO OLIVEIRA ATIQUÉ CLAUDIO | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | segundoprojetocovid19epidemiologiacep2.pdf | 11/09/2020 22:42:50 | ANDREA MELLO OLIVEIRA ATIQUÉ CLAUDIO | Aceito |
| Outros | instrumentodecoletadedados.docx | 24/08/2020 22:59:35 | ANDREA MELLO OLIVEIRA ATIQUÉ CLAUDIO | Aceito |
| Outros | curriculumlattespesquisadores.pdf | 24/08/2020 22:23:35 | ANDREA MELLO OLIVEIRA ATIQUÉ CLAUDIO | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderosto.pdf | 19/08/2020 15:55:49 | ANDREA MELLO OLIVEIRA ATIQUÉ CLAUDIO | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | declaracaoHCcoparticipanteinfrastruura.jpeg | 17/08/2020 18:03:36 | ANDREA MELLO OLIVEIRA ATIQUÉ CLAUDIO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TermodeJustificativadeausenciaTCLE.docx | 17/08/2020 17:59:15 | ANDREA MELLO OLIVEIRA ATIQUÉ CLAUDIO | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | compromissoequipeexecutora.jpeg | 17/08/2020 17:53:08 | ANDREA MELLO OLIVEIRA ATIQUÉ CLAUDIO | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 23 de Setembro de 2020

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br




DECLARAÇÃO DA INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE

Declaro estar ciente que o Projeto de Pesquisa “AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO E POSSÍVEIS FATORES DE PROTEÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS EM LABORATÓRIO PARA COVID-19, NO MUNICÍPIO DE UBERLÂNDIA.” será avaliado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), concordar com o parecer ético emitido por este CEP, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Esta Instituição está ciente de suas corresponsabilidades do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar. Declaro, ainda, que o projeto de pesquisa apresentado não tem financiamento oriundo de recursos do SUS. -

Autorizo os pesquisadores **ANDRÉA MELLO OLIVEIRA ATIQUE CLÁUDIO// MORUM BERNARDINO NETO** a realizar a pesquisa utilizando a infraestrutura deste Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, avaliando os dados de idade, gênero, profissão, antecedentes patológicos pessoais, medicações em uso e morbidades, exames laboratoriais, exames de imagem em pacientes atendidos e internados neste Hospital.

Uberlândia-MG, 14/08/2020


PROF. DR NILTON PEREIRA JÚNIOR
GERENTE DE ENSINO E PESQUISA
Portaria-SEI/ EBSEERH N. 593/2019

Prof. Dr. Nilton Pereira Júnior
Gerente de Ensino e Pesquisa do HCUFU
Portaria EBSEERH nº 593 de 31/10/2019
CPF: 856.160.281-34

Dados de identificação código:.....

Data de admissão:...../...../.....Data da coleta PCR-RT:...../...../.....:

() internado: enfermaria/ UTI () transferido de hospital () óbito

| | | |
|----------|-------------------------------|-------------|
| 1.idade: | 2. () Masculino () Feminino | 3.profissão |
|----------|-------------------------------|-------------|

Dados de historia pregressa

4. tabagismo () não () sim () ex tabagista () número e frequência.....

5. etilismo () não () social () sim qual e frequência.....

6.Pesokg 7. Altura.....IMC 8.historia médica pregressa – co morbidades

8.1 () HAS 8.2 () Diabetes1 8.3 () Diabetes2 8.4. () obesidade 8.9 () hipotireoidismo

8.5 () Pneumopata. Qual.....

8.6 () Nefropata. Qual.....

8.7 () Cardiopata.Qual.....

8.8 () Imunodeficiência. Qual.....

8.10 () Outra. Qual.....

9. Medicações e doses em uso progresso ao atendimento

.....
.....

10. sintomas de admissão e tempo de sintomatologia até consulta:

10.1-Febre () não () sim 10.2-Calafrios () não () sim 10.3-Tosse () não () sim

10.4-Garganta() não () sim 10.13- ageusia () não () sim 10.5-Fadiga () não () sim

10.6-Mialgia () não () sim 10.12- anosmia () não () sim 10.7-Diarreia () não () sim

10.8-Náusea/vômitos () não () sim 10.9-dispneia () não () sim

10.10-G intes precedendo respiratório: () não () sim 10.11- confusão mental () não () sim

10.14-outro.....

11.12- Paciente já realizou exame de diagnóstico prévio a admissão () não () sim.

11.13- Paciente já recebeu diagnostico de covid 19: () não () sim.

11.14 paciente é contato de caso confirmado ou suspeito de covid : () não () sim

12. Dados de exame fisicode admissão: sinais vitais

11.1-temperatura11.2-saturação de oxigenação periférica.....

11.3-FC.....11.4-FR..... 11.5-PAS.....11.6 PAD-.....

13. Dados laboratoriais de admissão/resultado

| | | | | |
|-----------------------------|---|--|----------------------|--|
| 12.1-glicemia capilar | | | 12.14-procalcitonina | |
| 12.2-contagem de leucoc | | | 12.15-PCR | |
| 12.7-hemoglobina | | | 12.16-DHL | |
| 12.8-plaquetas | | | 12.17- ferritina | |
| 12.3-contagem de neut | % | | 12.18-Interleuc 6 | |
| 12.5-linfócitos contagem | % | | 12.19- CPK | |
| 12.9- ureia | | | 12.20-Fibrinogênio | |
| 12.10- creatinina | | | 12.16-D dimero | |
| 12.11- TGO | | | PaO2 | |
| 12.12-TGP | | | PaO2/FiO2, mm H | |
| T de tromboplastina parcial | | | HCO3, mEq/ | |
| T de atividade protrombina | | | Lactato arterial | |
| 13.13- troponina | | | | |

14. Exame de imagem Radiologico de tórax de admissão - Típico de covid 19() não () sim

- Tomografia () Normal Alterado () ate 25% () 25-50% () 50 -75% () > de 75%

15 Complicações () choque séptico foco..... () aminas
 () I RESP () I RENAL AG () INS HEPAT () TEP () Plaquetopenia () cardiaca
 () iquemica () neuro () outra_

15.1. Exame outros/diag

Doppler ECO
 ECG USG

15.2 Coinfeccão na internação

() Não () Sim. QUAL foco.....

Hemocul
 Urocul
 Cateter
 Secreção
 Swab anal

16.Tratamento submetido

-Antibióticos.() não () sim qual.....

- antiviral () não () sim qual.....
 - anticoagulação () não () sim
 - Corticóide () não () sim qual/.....
 - ventilação não invasiva () não () sim
 - oxigênio cateter () não () sim
 - outro

16.Tratamento invasivo submetido /complicação

-Ventilação mecânica data..... () não () sim numero de dias.....
 -Traqueostomia data dreno torácico data
 -Dissecção venosa debridamento dialise
 -Desobstrução vascular Cat
 - outra
 -Cirurgia

17. Diagnósticos de fatores de risco na internação.....

18.Desfecho final:data.....() Alta
 () transferido de hospital () óbito data :