

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA- FAMED
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

TIAGO ALVES SILVA

**FATORES PROGNÓSTICO CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO
ESPECTRO CRÍTICO DA COVID-19: UM ESTUDO DE COORTE
RETROSPECTIVO**

UBERLÂNDIA-MG

2022

TIAGO ALVES SILVA

**FATORES PROGNÓSTICO CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO
ESPECTRO CRÍTICO DA COVID-19: UM ESTUDO DE COORTE
RETROSPECTIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel e licenciatura.

Área de concentração: Ciências da saúde

Orientadora: Prof. Dra. Andréa Mara Bernades da Silva

Coorientador: Prof. Dr. Douglas Eulálio Antunes

UBERLÂNDIA-MG

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Curso de Graduação em Enfermagem
 Av. Pará, 1720, Bloco 2U, Sala 23 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: 34 3225-8603 - www.famed.ufu.br - cocen@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - GRADUAÇÃO

Curso de Graduação em:	Enfermagem				
Defesa de:	GEN067: Trabalho de Conclusão de Curso				
Data:	11/08/2022	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	14:30
Matrícula	11621ENF025				
Nome do Discente:	Tiago Alves Silva				
Título do Trabalho:	Fatores prognósticos clínicos e laboratoriais associados ao espectro crítico da COVID-19: um estudo de coorte retrospectivo				

Reuniu-se através Plataforma de Conferência online Plataforma Microsoft Teams, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Curso de Graduação em Enfermagem, assim composta: Professores: Déborah Raquel Carvalho de Oliveira - FAMED, Luana Araújo Macedo Scalia - FAMED e Andréa Mara Bernardes da Silva - FAMED como orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa, Andréa Mara Bernardes da Silva, apresentou a Comissão Examinadora e o(a) candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao(à) discente a palavra, para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do(a) discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do curso.

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):

Aprovado(a). Nota: 100

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 **Andrea Mara Bernardes da Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 11/08/2022, às 14:40, 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 **Déborah Raquel Carvalho de Oliveira, Professor(a) Substituto(a) do Magistério Superior**, em 11/08/2022, às 14:41, 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 **Luana Araújo Macedo Scalia, Professor(a) do Magistério Superior**, em 11/08/2022, às 14:41, 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_imprimir_web&acao_origem=anvore_visualizar&id_documento=4264844&infra_siste...

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos professores e orientadores Douglas e Andrea que ajudaram na produção deste trabalho, além de apresentarem muita paciência e zelo; Agradeço aos amigos, Thiago Crovato, Gesiel Timóteo, Lucas Lima, Isabella Gonçalves, Thayna Martins, Vinícius Resende César Augusto, o incentivo e por tornar essa caminhada acadêmica mais leve.

Agradeço a toda minha família por ter me apoiado todos esses anos, especialmente, minha mãe Kátia, meu pai Márcio, meu tio Edicarlos, minha irmã Larissa e a todos que sempre estiveram presentes.

Agradeço a Universidade Federal de Uberlândia pela bolsa concedida durante os anos do curso.

RESUMO

Introdução: A infecção causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2, SARS-CoV-2, surgiu pela primeira vez em Wuhan, China, no final de dezembro de 2019, como um surto de pneumonia e após alguns meses uma pandemia afetando todos os continentes. Embora a maior proporção de indivíduos assintomáticos predomine, a COVID-19 é uma doença que apresenta diversos espectros clínicos, dos quais o crítico é o mais preocupante, acarretando elevada letalidade e, principalmente, quando associada a fatores prognósticos que favorecem o desfecho óbito. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi investigar os fatores prognósticos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados ao desfecho morte em pacientes com espectro crítico da COVID-19, por meio da análise de sobrevida. **Métodologia:** Trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectivo, composto por uma amostra randomizada de 155 pacientes que vieram a óbito entre as datas de outubro de 2020 a outubro de 2021 na unidade de terapia intensiva (UTI) adulto do hospital de clínicas de Uberlândia. A amostra foi dividida em 2 grupos, como critério o tempo de sobrevida ≤ 5 dias e > 5 dias. A associação entre as variáveis foi analisada por meio do teste binomial, enquanto que o modelo da regressão logística foi empregado para avaliar a probabilidade combinada entre fatores. A análise de sobrevida foi conduzida com a implementação das curvas Kaplan-Meier e modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox. **Resultados:** Houve associação entre tabagismo ($p=0,0313$), etilismo ($p=0,0002$) e obesidade ($p=0,0001$) com o grupo de sobrevida < 5 dias após admissão na UTI. A proteína C-reativa ($p=0,7461$) e o D-dímero ($p=0,9048$) não apresentaram diferenças entre as medianas quando comparados os pacientes com tempo de sobrevida ≤ 5 e > 5 dias. Os fatores, uso de álcool, obesidade e a presença de alteração na contagem de leucócitos em combinação, acarretou uma chance de 80,19% do paciente vir a óbito durante os primeiros 5 dias após a internação. As curvas de sobrevida mostraram mau prognóstico na presença dos fatores obesidade (Log Rank, $p<0,0001$; Breslow, $p<0,0001$; Tarone-Ware, $p<0,0001$), etilismo (Log Rank, $p<0,0001$; Breslow, $p<0,0001$; Tarone-Ware, $p<0,0001$), frequência cardíaca >100 bpm (Log Rank, $p=0,003$; Breslow, $p=0,002$; Tarone-Ware, $p=0,003$), frequência respiratória >24 irpm (Log Rank, $p=0,001$; Breslow, $p<0,001$; Tarone-Ware, $p<0,00$), saturação de oxigênio $<94\%$ (Log Rank, $p=0,038$; Breslow, $p=0,047$; Tarone-Ware, $p=0,030$), alteração dos valores de leucócitos (Log Rank, $p=0,010$; Breslow, $p=0,001$; Tarone-Ware, $p=0,002$) e dentre outros. Na regressão de Cox, em um modelo multivariado, somente o etilismo (HR=2,31), obesidade (HR=2,66), frequência respiratória >24 rpm (HR=1,50) e contagem de leucócitos alterada

(HR=2,20) influenciaram o desfecho morte com riscos proporcionais significativos.

Conclusão: Nossos achados apontaram o etilismo, a obesidade, frequência respiratória >24irpm e alteração na contagem de leucócitos como os principais fatores associados a menor sobrevida dos pacientes internados com a COVID-19 na sua forma crítica. Tais fatores são critérios importantes na elaboração de protocolos de estratificação de risco e prognóstico durante a admissão na UTI adulto capazes de predizer o desfecho dos pacientes e implementar terapêuticas de alto custo para casos de elevada chance de mau prognóstico.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Análise de sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: The infection caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, which emerged in Wuhan, China, in late December 2019, as an outbreak of pneumonia and after a few months became a pandemic affecting worldwide. Although a higher proportion of asymptomatic individuals predominate, COVID-19 is a disease that presents several clinical spectrums, of which critical is the most worrisome, leading to high lethality and, especially, when associated with prognostic factors that favor the outcome death. **Objective:** The aim of this study was to investigate the epidemiological, clinical and laboratory prognostic factors associated with the outcome death in patients with the critical spectrum of COVID-19, through survival analysis. **Methodology:** This is an observational retrospective cohort study, composed of a randomized sample of 155 patients who died from October 2020 to October 2021 at adult intensive care unit (ICU) of Clinics Hospital, Federal University of Uberlândia. The sample was divided into 2 groups, being the criterion the survival time ≤ 5 days and > 5 days. The association among variables was analyzed using the binomial test, while the logistic regression model was used to evaluate the combined probability among factors. Survival analysis was conducted using Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazards regression model. **Results:** There was an association between smoking ($p=0.0313$), alcoholism ($p=0.0002$) and obesity ($p=0.0001$) with the survival group < 5 days after ICU admission. C-reactive protein ($p=0.7461$) and D-dimer ($p=0.9048$) showed no differences between the medians when comparing patients with survival time ≤ 5 and > 5 days. The factors, alcohol use, obesity and the presence of altered WBC counts in combination, led to an 80.19% chance of the patient dying during the first 5 days after hospitalization. The survival curves showed poor prognosis in the presence of the factors obesity (Log Rank, $p<0.0001$; Breslow, $p<0.0001$; Tarone-Ware, $p<0.0001$), alcoholism (Log Rank, $p<0.0001$; Breslow, $p<0.0001$; Tarone-Ware, $p<0.0001$), heart rate >100 bpm (Log Rank, $p=0.003$; Breslow, $p=0.002$; Tarone-Ware, $p=0.003$), respiratory rate >24 irpm (Log Rank, $p=0.001$; Breslow, $p<0.001$; Tarone-Ware, $p<0.001$), oxygen saturation $<94\%$ (Log Rank, $p=0.038$; Breslow, $p=0.047$; Tarone-Ware, $p=0.030$), altered WBC values (Log Rank, $p=0.010$; Breslow, $p=0.001$; Tarone-Ware, $p=0.002$) and among others. In Cox regression, in a multivariate model, only alcoholism (HR=2.31), obesity (HR=2.66), respiratory rate >24 rpm (HR=1.50) and altered WBC count (HR=2.20) influenced the outcome death with significant proportional hazards. **Conclusion:** Our findings pointed to alcoholism, obesity, respiratory rate >24 rpm and altered white blood cell count as the main

factors associated with shorter survival of patients hospitalized with COVID-19 in its critical form. Such factors are important criteria in the development of risk stratification and prognostic protocols during admission to the adult ICU capable of predicting the outcome of patients and implementing high-cost therapies for cases of high chance of poor prognosis.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Survival analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Heatmap das probabilidades estimadas para múltiplos preditores binários com o desfecho óbito < 5 dias após a admissão na UTI, por meio regressão logística múltipla, dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021.....	24
Figura 2A- Curva de Sobrevida IMC	25
Figura 2B - Curva de Sobrevida Tabagismo.....	25
Figura 2C - Curva de sobrevida Etilismo.....	26
Figura 2D - Curva de sobrevida FC >100.....	26
Figura 2E - Curva de sobrevida Fr > 24.....	26
Figura 2F - Curva de sobrevida SpO2 < 94%	27
Figura 2G - Curva de sobrevida Febre.....	27
Figura 2H - Curva de sobrevida Leucocitose/Leucopenia.....	27
Figura 3 - Riscos proporcionais relevantes quanto a ocorrência do desfecho óbito nos tempos medianos descritos nessa pesquisa.....	28
Figura 4 - Descrição dos tempos medianos para o desfecho óbito correlacionado a presença dos fatores associados ao pior prognósticos avaliados durante a admissão na UTI.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e hematológicas dos pacientes acometidos pela COVID-19 e internados na UTI adulto do HC-UFU entre os anos de 2020 a 2021.....	21
Tabela 2 - Descrição dos sinais vitais e perfil bioquímico dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021.....	23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	JUSTIFICATIVA.....	14
3	OBJETIVOS	15
3.1	Geral.....	15
3.2	Específico.....	15
4	MÉTODOLOGIA	15
4.1	Tipo de estudo.....	15
4.2	Local.....	15
4.3	Seleção da amostra.....	16
4.4	Crítérios de inclusão e exclusão da amostra.....	16
4.5	Tempo zero (t_0), seguimento e desfecho do estudo.....	17
4.6	Cálculo do tamanho amostral.....	17
4.7	Variáveis do estudo.....	18
4.8	Análises estatísticas.....	19
4.9	Aspectos éticos.....	19
5	Resultados.....	20
5.1	Características demográficas e laboratoriais.....	20
5.2	Curvas de sobrevida.....	24
6	DISCUSSÃO.....	30
7	CONCLUSSÃO.....	33
8	REFERÊNCIAS.....	34
9	ANEXOS.....	37
10	APÊNDICE.....	39

1 INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 surgiu em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, como um surto de pneumonia e em 11 de março de 2020 foi anunciado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma nova pandemia (CASCELLA et al., 2020).

A alta de taxa de propagação entre pessoas foi identificada com uma das principais características do novo coronavírus (HE et al., 2021). Diante disso, houve um aumento rápido no número pessoas infectadas, o que desencadeou uma intensificação no número de internações e como consequência o colapso nos sistemas de saúde em diversos países do mundo, como o Brasil (LEMOS et al., 2020).

A identificação das manifestações de sinais e sintomas teve grande impacto neste cenário pandêmico, possibilitando o diagnóstico clínico da doença. Posteriormente, com o mapeamento genético do vírus, descobertas terapêuticas e vacinas eficazes contra o patógeno vieram à tona (VASCONCELOS JÚNIOR et al., 2020; YADAV et al., 2020).

Por meio de pesquisas realizadas ao longo da primeira onda da doença, os sintomas mais comuns foram: febre, tosse, fadiga, cefaleia, dispneia, dor de garganta e sintomas neurológicos que incluem a anosmia e hiposmia (HE et al., 2021; ROSA et al., 2021). Entretanto, a infecção pelo vírus se manifesta de forma espectral na população, variando quanto a sintomatologia e gravidade da doença.

Diante essa inconstância nas manifestações clínicas, a doença foi dividida em 5 classificações que variam conforme a sua gravidade, sendo elas: forma assintomática, doença leve, moderada, grave e crítica (THE COVID-19 TREATMENT GUIDELINES PANEL, 2022, p.48-56).

As formas leve e moderada da doença se assemelham a uma síndrome gripal, sem necessidade de internação e/ou administração de oxigênio, tendo em vista a saturação periférica de oxigênio (SpO_2) \geq 94% em ar ambiente (THE COVID-19 TREATMENT GUIDELINES PANEL, 2022, p.48-56).

Já no estado grave da doença haverá alterações como queda da saturação de oxigênio em valores abaixo de 94% e diminuição da razão entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio do paciente (PaO_2/ FiO_2) para menos que 300 mmHg, associado a frequência respiratória maior que 30rpm e infiltração pulmonar maior que 50%. Por fim, o estágio crítico da doença é evidenciado por insuficiência respiratória que necessita de suporte

ventilatório invasivo, resposta excessiva do sistema imune (choque séptico) e falência múltipla de órgãos (MAIER et al., 2021; THE COVID-19 TREATMENT GUIDELINES PANEL, 2022, p.48-56).

A maioria dos infectados pelo vírus da COVID-19, desenvolverá sintomas leves e moderados. Contudo, de acordo com Carvalho e colaboradores (2020) por volta de 5% dos infectados que apresentaram sintomas evoluíram para a forma crítica da doença. E desses pacientes, perante a alguns fatores, como idade elevada, comorbidades preexistentes a taxa de óbito pode chegar a 50% (DIAS et al., 2020; ÉVILLA et al., 2020).

Em um estudo anterior, por meio de uma revisão sistemática, foi abordado os fatores prognósticos comuns nas pacientes que desenvolvem a doença no estágio crítico e tem o desfecho morte. Foram avaliados os parâmetros epidemiológicos, alterações clínicas e fisiológicas a fim de avaliar suas relações com o desfecho morte (IZCOVICH et al., 2020).

Os fatores epidemiológicos identificados foram: obesidade, idade avançada, tabagismo, presença de comorbidades como diabete mellitus, hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças renais e doenças cardiovasculares (IZCOVICH et al., 2020; BRUIN et al., 2021). Já em relação as manifestações clínicas apresentadas, foram: hipotensão, hipoxemia, taquicardia, dispneia e taquipneia (ÖNAL et al., 2022).

Quanto aos fatores laboratoriais, a diminuição da pressão parcial de oxigênio (PO_2) a valores inferiores a 300 mm Hg, e o aumento das dosagens D-Dímero, Proteína C reativa (PCR) e Lactato foram associados aos maiores índices de mortalidade (COVINO et al., 2020; FERRANDO-VIVAS et al., 2020; ÖNAL et al., 2022).

Diante o exposto, é possível associar variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais apresentadas pelo paciente a uma maior probabilidade de óbito. O estudo dos fatores prognósticos é uma importante ferramenta que auxilia na identificação desses fatores, se tornando indispensável para a criação de protocolos assistenciais que auxiliem no manejo clínico (IZCOVICH et al., 2020).

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil e no mundo são fundamentais as pesquisas que abordam a análise de sobrevida para investigar quais fatores prognósticos interferem no tempo de sobrevida dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva.

No mundo, atualmente, foram mais de 6 milhões de mortes devido a COVID-19, sendo mais de 670 mil delas no Brasil. Contudo, a abordagem dos fatores de fatores prognósticos associados a morte em pacientes internados em Unidades de Terapia intensiva ainda é escassa e pouco divulgada.

Desse modo, o presente estudo, almeja levantar informações principalmente sobre o tempo de sobrevida dos pacientes acometidos pelo desfecho principal, óbito, associado a infecção pelo SARS-CoV-2, por meio de curvas de sobrevida auxiliando estratégias futuras nos serviços de saúde para controle dessa pandemia ao analisar fatores de bom ou mau prognósticos para essa doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

O objetivo desse estudo foi investigar os fatores prognósticos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados ao desfecho morte em pacientes com espectro crítico da COVID-19, por meio da análise de sobrevida.

3.1 Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes acometidos pelas formas graves da SARS-CoV-2 ao longo da internação hospitalar;
- Avaliar a presença de variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e medicamentosas enquanto potenciais fatores prognóstico que interferem no desfecho óbito relacionado à infecção pelo SARS-CoV-2;
- Comparar curvas de sobrevida para diferentes fatores, clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, associados à infecção pelo SARS-CoV-2, além de empregar modelo de *Cox-regression* para análise multivariada.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte retrospectivo.

4.2 Local

O presente estudo foi realizado no Hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) na UTI adulto. A unidade destinou um total de 42 leitos para pacientes acometidos com COVID-19, durante a pandemia, e que evoluíram para o espectro clínico crítico da doença.

4.3 Seleção da amostra

Amostra foi composta por 155 pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) destinada a adultos infectados pelo SARS-CoV-2.

Para análise de associações e modelo multivariado da regressão logística, a amostra de 155 pacientes foi subdividida em 2 grupos utilizando-se como critério de corte o tempo de sobrevida e como definidor o valor do primeiro quartil (valor que delimita os 25% menores valores) do tempo de sobrevida (≤ 5 dias de sobrevida). Desse modo, a amostra foi dividida em um grupo contendo 25% (53/155) pacientes com a pior sobrevida da amostra com tempo ≤ 5 dias de sobrevida após admissão na UTI) e um grupo com valores >5 dias de sobrevida contendo, por conseguinte, os 75% (102/155) dos pacientes com prognóstico acima desse valor.

Os participantes da pesquisa foram selecionados por meio de amostragem aleatória simples, utilizando-se um randomizador *on line* “<https://www.random.org/lists/>”, a fim de escolher os participantes ao acaso. Os pacientes selecionados estiveram internados no período entre outubro de 2020 a outubro 2021.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão da amostra

Os Critério de inclusão da amostra foram: pacientes internados na Unidade de Terapia intensiva Adulto, espectro clínico crítico, com diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 confirmados por meio da RT-PCR de amostras de secreção da nasofaringe; participantes com idade maior ou igual a 18 anos e pacientes sob uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) nas primeiras 24 horas antes e/ou após admissão;

Quanto aos critérios de exclusão estes foram: casos sem confirmação diagnóstica por RT-PCR do novo coronavírus; pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 confirmadas pelo RT-PCR, porém internados em outras unidades assistenciais e/ou com os espectros clínicos assintomático, doença leve, moderada ou até mesmo severa; paciente sem uso de VMI;

4.5 Tempo zero (t_0), seguimento e desfecho do estudo

Cada paciente foi avaliado de forma retrospectiva no período que compreende desde o tempo zero (t_0) até o tempo desfecho analisando a presença de fatores prognósticos presentes/reportados no momento da admissão em prontuário eletrônico.

No presente estudo o tempo zero (t_0) foi considerado a data de admissão na UTI adulto. Por outro lado, o desfecho foi o evento óbito associado a infecção pelo SARS-CoV-2. O tempo de sobrevivência, foi obtido pelo intervalo de tempos em dias compreendido entre o tempo zero (t_0) e a data de ocorrência do desfecho óbito.

4.6 Cálculo do tamanho amostral

Para determinar o tamanho da amostra foi utilizado o cálculo da proporção de uma população conhecida. Considerou-se um total de 259 pacientes que apresentaram o desfecho óbito associado a infecção pelo SARS-CoV-2 e internação na Unidade de Terapia Intensiva (dado com atualização no dia 2 de novembro de 2021). O nível de confiança desejado foi de 95%; nível α de 5%; a proporção da população foi de 50% (considerado esse percentual padrão por se tratar de doença não existente anteriormente). A amostra para essa pesquisa foi de 155 pacientes. O software utilizado para esse cálculo foi o *Action Stat*, versão: 3.7.

4.7 Variáveis do estudo

A coleta de dados ocorreu em fontes secundárias, prontuários eletrônicos dos pacientes selecionados, na Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, de janeiro a abril de 2022, por meio de um instrumento auxiliar na coleta de dados (Anexo A).

As variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais foram abordadas, ora enquanto potenciais fatores prognósticos ao desfecho óbito na análise de sobrevida, ora como chance de ocorrência do desfecho óbito ≤ 5 dias após internação na UTI, na análise de regressão logística multivariada. Todas as variáveis avaliadas, referem-se aquelas registradas nas primeiras 24 da admissão na UTI.

Desse modo, as principais variáveis epidemiológicas foram: sexo; idade; uso de tabaco; uso de álcool, índice de massa corporal, presença de comorbidades (diabetes, hipertensão, doença renal aguda, doença renal crônica, doença pulmonar crônica, lesões por pressão e dentre outras não mostradas). As variáveis clínicas/sinais vitais abordadas foram: Pressão arterial sistólica; frequência cardíaca; frequência respiratória; saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e temperatura corporal. Quanto as variáveis laboratoriais (hemograma e Bioquímica sanguínea) foram coletadas: contagem de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito; contagem de leucócitos e plaquetas. Aquelas variáveis da bioquímica foram: a quantificação de Aspartato aminotransferase; Fosfatase alcalina; Gama-glutamil tansferase; Bilirrubina direta e indireta; Ureia; Creatinina; Proteína C reativa; D-dímero (outras variáveis foram coletadas, porém não mostradas).

4.8 Análises estatísticas

O teste *D'Agostino-Pearson* foi realizado para verificar a normalidade das variáveis contínuas. O teste *Mann-Whitney* foi realizado para comparar diferenças entre grupos no que diz respeito a medianas/soma dos ranks de dados clínicos/sinais vitais e variáveis bioquímicas. O teste binomial foi utilizado para analisar a associação entre grupos e características epidemiológicas/demográficas dos participantes por meio da diferença de percentagens.

A regressão logística foi executada para compreender a relação entre a variável dependente, óbito ≤ 5 dias após internação na UTI, e variáveis independentes por meio da estimativa das probabilidades. As análises de multicolinearidade foram executadas por aferição dos fatores de inflação da variância (VIF) em que valores superiores a 10 indicam uma correlação elevada entre variáveis independentes e problemas de colinearidade (Apêndice A). O *heatmap* foi desenvolvido para mostrar as probabilidades estimadas de regressão logística por combinação de diferentes probabilidades dos fatores.

A análise de sobrevida foi realizada através da estimativa de *Kaplan Meier* de acordo com diferentes fatores de prognóstico presentes durante a admissão na UTI. A regressão de Cox tempo dependente, com risco proporcional (*hazard ratio*), foi utilizada para relacionar vários fatores de prognóstico numa análise multivariada.

O programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 22.0 (IBM, Armonk, NY, EUA) foi empregado para todas as análises estatísticas considerando um erro alfa de 5%.

4.9 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa na Universidade Federal de Uberlândia - Brasil (CAAE: 42880720.7.0000.5152) (Anexo B). O termo de consentimento informado por escrito foi dispensado por se tratar de uma pesquisa retrospectiva em fonte de dados secundários.

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas e laboratoriais

A presente coorte retrospectiva avaliou dados de 155 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com evolução clínica para o espectro crítico da doença e foram acometidos pelo desfecho óbito associado à COVID-19 após admissão em unidade de terapia intensiva adulto. O intervalo de tempo entre a admissão na UTI e o óbito foi calculado para fins de análise de sobrevida e pesquisa de fatores prognóstico associado a mortalidade da doença. A amostra foi dividida em dois grupos quanto ao critério tempo de sobrevida em dias sendo: grupo com tempo ≤ 5 (25%, 53/155) dias e > 5 dias (75%, 102/155).

De acordo com a tabela 1, não houve diferença significativa entre as proporções na comparação entre os dois grupos quanto ao sexo ($p=0,5853$), idade ≥ 60 anos ($p=0,7834$), presença de comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença renal aguda e/ou crônica) e alterações no eritrograma ($p>0,05$) e plaquetas ($p>0,05$).

Em relação ao tabagismo, 60,4% (32/53) dos pacientes com tempo de sobrevida ≤ 5 dias tiveram esse fator, enquanto que 42,2% (43/102) daqueles com tempo > 5 dias apresentavam esse habito na admissão ($p=0,0313$) (Tabela 1).

Houve maior proporção de etilistas no grupo com tempo de sobrevida ≤ 5 dias (64,2%, 34/53) quando contraposto ao grupo com sobrevida > 5 dias (33,3%, 34/102) com diferença significativa entre ambos ($p=0,0002$) (Tabela 1).

Na Tabela 1, referente a avaliação do índice de massa corporal (IMC), houve associação entre o grupo com sobrevida ≤ 5 dias, 73,6% (39/53), e obesidade ($IMC \geq 30$) quando defrontado com grupo de sobrevida > 5 dias, 27,5% (28/102), ($p=0,0001$).

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e hematológicas dos pacientes acometidos pela COVID-19 e internados na UTI adulto do HC-UFU entre os anos de 2020 a 2021 Uberlândia, 2022.

		Tempo até o evento (Sobrevida)				Total		<i>p-value</i>
		De 0 a 5 dias		Mais de 5 dias		n	%	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
Sexo	Masculino	33	62,3	68	66,7	101	65,2	0,5853
	Feminino	20	37,7	34	33,3	54	34,8	
Idade	<60 anos de idade	16	30,2	33	32,4	49	31,6	0,7834
	≥60 anos de idade	37	69,8	69	67,6	106	68,4	
Tabagismo	Não	21	39,6	59	57,8	80	51,6	0,0313
	Sim	32	60,4	43	42,2	75	48,4	
Uso de álcool	Não	19	35,8	68	66,7	87	56,1	0,0002
	Sim	34	64,2	34	33,3	68	43,9	
Índice de Massa Corporal (IMC)	<30	14	26,4	74	72,5	88	56,8	< 0,0001
	≥30	39	73,6	28	27,5	67	43,2	
Hipertensão	Não	25	47,2	42	41,2	67	43,2	0,4749
	Sim	28	52,8	60	58,8	88	56,8	
Diabetes	Não	39	73,6	66	64,7	105	67,7	0,262
	Sim	14	26,4	36	35,3	50	32,3	
Doença Renal Aguda	Não	32	60,4	49	48,0	81	52,3	0,1446
	Sim	21	39,6	53	52,0	74	47,7	
Doença Pulmonar Crônica	Não	48	90,6	88	86,3	136	87,7	0,4396
	Sim	5	9,4	14	13,7	19	12,3	
Glóbulos Vermelhos	Normal	20	37,7	37	36,3	57	36,8	0,8580
	Anemia	31	58,5	65	63,7	96	61,9	0,5243
	Policitemia	2	3,8	0	0,0	2	1,3	*
Leucócitos	Normal	7	13,2	37	36,3	44	28,4	0,0025
	Leucocitose	43	81,1	65	63,7	108	69,7	0,0253
	Leucopenia	3	5,7	0	0,0	3	1,9	*
Plaquetas	Normal	40	75,5	74	72,5	114	73,5	0,6956
	Trombocitose	3	5,7	3	2,9	6	3,9	0,4051
	Trombocitopenia	10	18,9	25	24,5	35	22,6	0,4255
Total		53	100	102	100	155		

Fonte: Autores, 2022. *Teste Binomial

Foram apresentadas na tabela 2, as medianas, valores mínimo e máximo referentes aos parâmetros dos sinais vitais; valores da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e indicadores bioquímicos, obtidos durante a admissão na UTI para ambos os grupos.

Embora a SpO₂ estivesse baixa no grupo com tempo de sobrevivência ≤ 5 dias (SpO₂=90%, Max.:99/Min.:57) e naquele com tempo > 5 dias (SpO₂=90%, Max.:99/Min.:41), não houve diferença significativa entre os valores medianos para tal parâmetro (p=0,3980) e sinais vitais (p>0,05) (Tabela 2).

Nas variáveis bioquímicas analisadas (Transaminase glutâmico-oxalacética, fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, ureia e creatinina) em ambos os grupos as medianas foram semelhantes.

A proteína C-reativa (PCR), um marcador inflamatório, para ambos os grupos analisados, não mostrou diferença significativa (p=0,7641), sendo que para ambos os grupos (≤ 5 dias e > 5 dias) as medianas foram 12,32 e 11,8, respectivamente (Tabela 2).

Em relação a dosagem D-dímero, as medianas estiveram elevadas em ambos os grupos, (≤ 5 dias, Mediana=1834; e > 5 dias, Mediana=1686; p=0,9048) sem diferença estatística entre esses valores (Tabela 2).

Tabela 2 – Descrição dos sinais vitais e perfil bioquímico dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021 Uberlândia, 2022.

	Tempo até o evento (Sobrevivência)				<i>p-value</i>	
	De 0 a 5 dias		Mais de 5 dias			
	<i>Mediana</i>	<i>Min/Max</i>	<i>Mediana</i>	<i>Min/Max</i>		
Sinais Vitais	Pressão arterial sistólica	128	76/156	129	85/240	0,4250
	Frequência cardíaca	90	41/143	86	36/131	0,1067
	Frequência respiratória	22	11/42	23	12/45	0,8897
	Saturação de oxigênio (%)	90	57/98	90	41/99	0,3980
	Temperatura (°C)	36,7	35/39,4	36,6	34,7/39,1	0,3165
Bioquímica	Transaminase oxalacética	37	7,3/6151	37	5/1763	0,738
	Fosfatase alcalina	99	99/652	99	37/575	0,3195
	Gama-glutamil transferase	110	38/1043	156,1	38/781	0,2674
	Bilirrubina Direta	0,3	0,21/5,79	0,3	0,21/6,8	0,8349
	Bilirrubina Indireta	0,3	0,3/1,9	0,3	0,19/62,1	0,5295
	Ureia	64,1	0,4/234,8	60,2	0,4/0,4	0,5069
	Creatinina	1,33	0,5/10,43	1,65	0,5/12,53	0,6533
	Proteína C reativa	12,32	1,19/35	11,8	1,86/35	0,7461
	D-Dímero	1834	4,98/4465083	1686	22,47/5000000	0,9048

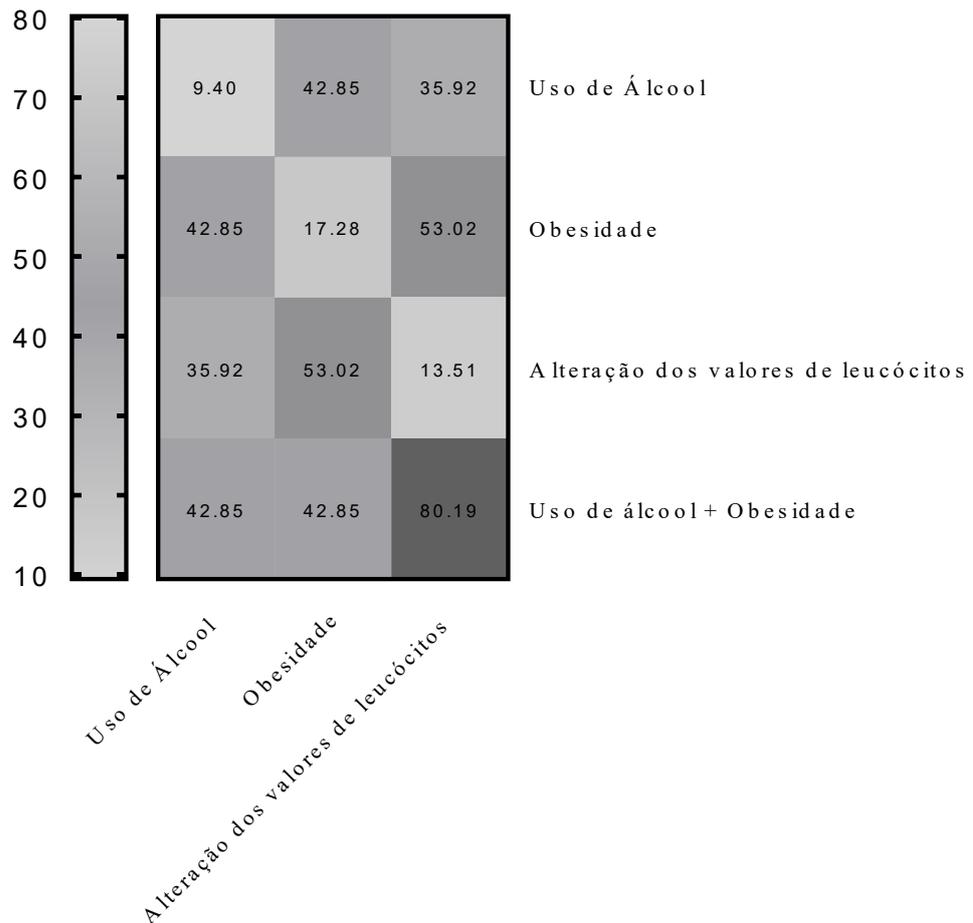
Fonte: Autores, 2022. *Teste de Mann-Whitney

A probabilidade combinada, entre os fatores uso de álcool, obesidade e contagem de leucócitos alterada na admissão da UTI, foi avaliada por meio da regressão logística, a fim de prever o desfecho tempo de sobrevida ≤ 5 dias (desfecho desfavorável).

O *heatmap* (figura 1) mostrou que a presença dos fatores obesidade e a presença de alteração dos valores de leucócitos no diagnóstico, e combinados de acordo com o perfil do indivíduo, acarretará uma probabilidade de 53,02% do paciente ir a óbito em até 5 dias.

Já a combinação entre os fatores, uso de álcool, obesidade e a presença de alteração dos valores de leucócitos, quando presentes em um mesmo indivíduo durante a admissão na UTI, resultará em uma chance de 80,19% do paciente vir a óbito durante os primeiros 5 dias após a internação (Figura 1). Ressalta-se que a chance, *odds ratio*, do desfecho óbito associado à COVID-19 nos primeiros 5 dias após admissão na UTI é de 7,22 vezes maior nos indivíduos obesos quando comparado aos não obesos ($p < 0,0001$), assim como o *odds ratio* para o mesmo desfecho naqueles com alteração dos valores de leucócitos é de 5,40 vezes maior se comparado àqueles com contagem de leucócitos normais ($p = 0,0012$).

Figura 1- *Heatmap* das probabilidades estimadas para múltiplos preditores binários com o desfecho óbito < 5 dias após a admissão na UTI, por meio regressão logística múltipla, dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021. Uberlândia, 2022.



Fonte: Autores, 2022.

5.2 Curvas de sobrevida

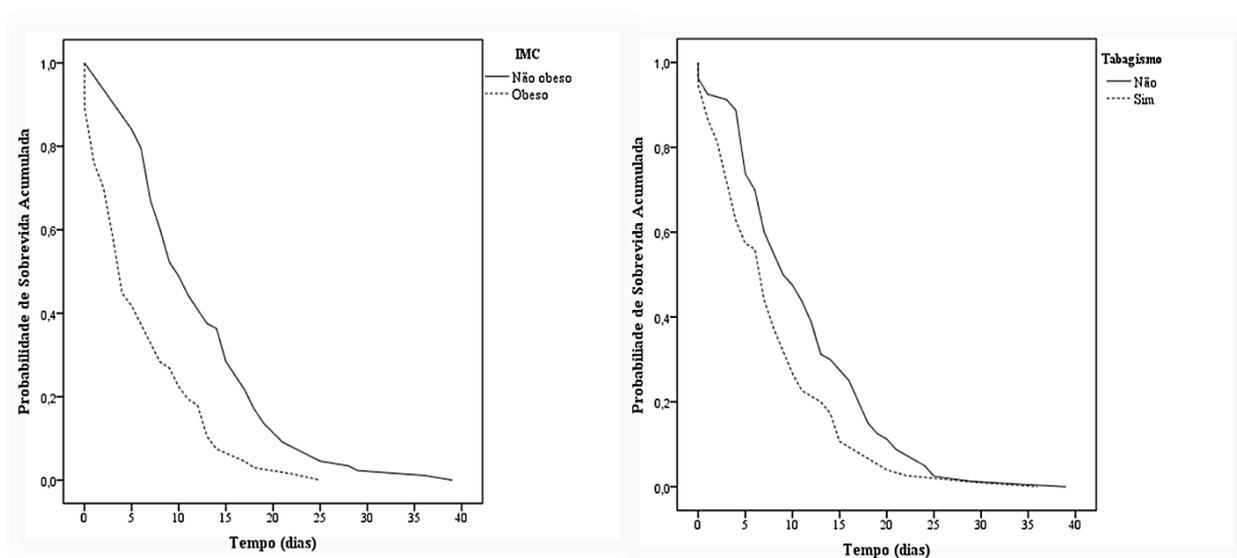
As curvas de sobrevida de *Kaplan-Meier* (Figuras 2A, B, C, D, E, F, G, H) mostram a probabilidade para o desfecho morte após admissão na UTI ao longo do tempo de internação. Para as variáveis associadas a comorbidades/hábitos de vida, nota-se que a presença de obesidade (*Log Rank*, $p < 0,0001$; *Breslow*, $p < 0,0001$; *Tarone-Ware*, $p < 0,0001$), o tabagismo (*Log Rank*, $p = 0,007$; *Breslow*, $p = 0,003$; *Tarone-Ware*, $p = 0,003$) e etilismo (*Log Rank*,

$p < 0,0001$; *Breslow*, $p < 0,0001$; *Tarone-Ware*, $p < 0,0001$) foram considerados fatores de mau prognóstico para o desfecho óbito no pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 admitidos na UTI ao longo de todo tempo de acompanhamento (Figuras 2 A,B, C).

Já na análise das variáveis referente aos sinais vitais (Figuras 2 D, E, F, G) é possível identificar que as alterações presentes na frequência cardíaca > 100 bpm (*Log Rank*, $p = 0,003$; *Breslow*, $p = 0,002$; *Tarone-Ware*, $p = 0,003$), frequência respiratória > 24 irpm (*Log Rank*, $p = 0,001$; *Breslow*, $p < 0,001$; *Tarone-Ware*, $p < 0,00$), saturação de oxigênio $< 94\%$ (*Log Rank*, $p = 0,038$; *Breslow*, $p = 0,047$; *Tarone-Ware*, $p = 0,030$) e febre ($\geq 37,7^\circ\text{C}$) (*Log Rank*, $p = 0,017$; *Breslow*, $p = 0,033$; *Tarone-Ware*, $p = 0,026$) evidenciaram ser fatores de mal prognóstico para o espectro clínico crítico da doença, quanto ao desfecho óbito, de acordo com as curvas de sobrevida apresentadas nas figuras citadas previamente.

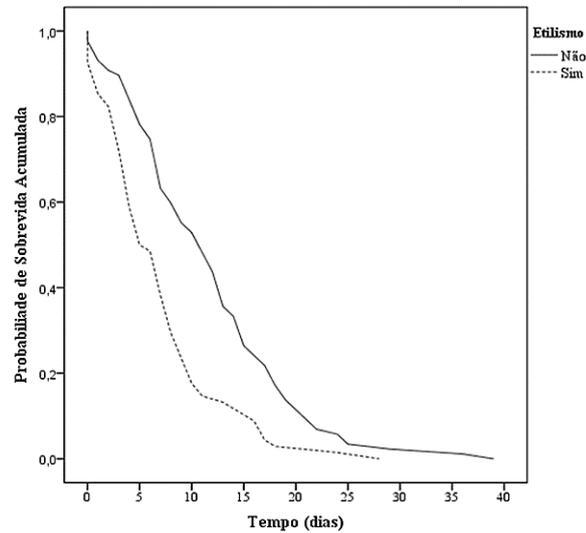
Para a variável hematológica, a alteração dos valores de leucócitos, isto é, leucocitose/leucopenia (Figura 2H) (*Log Rank*, $p = 0,010$; *Breslow*, $p = 0,001$; *Tarone-Ware*, $p = 0,002$) foi considerado fator de mal prognóstico, conforme descrito anteriormente.

Figura 2 - Curvas de Sobrevida IMC (A) e Tabagismo (B) dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021. Uberlândia, 2022.



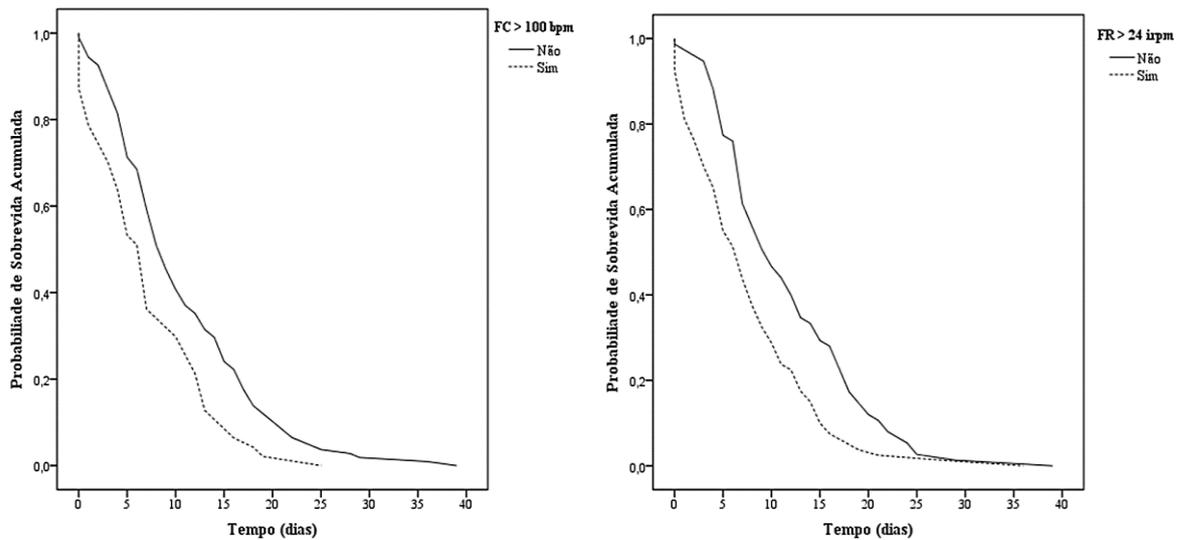
Fonte: Autores, 2022.

Figura 2 - Curvas de Sobrevida etilismo (C) dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021. Uberlândia, 2022.



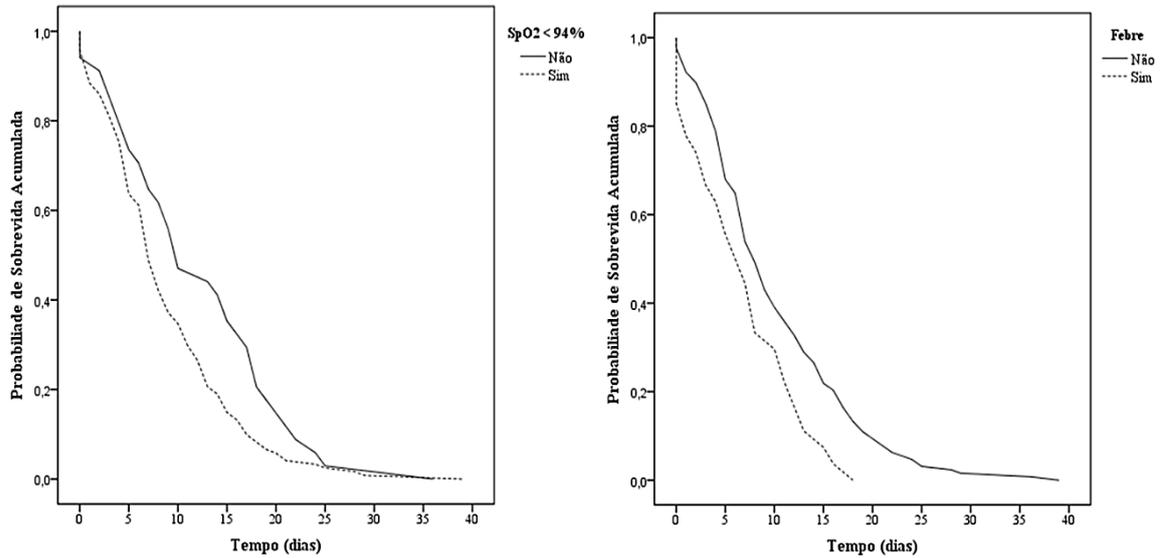
Fonte: Autores, 2022.

Figura 2 - Curvas de Sobrevida FC >100bpm (D) e FR>24irpm (E) dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021. Uberlândia, 2022.



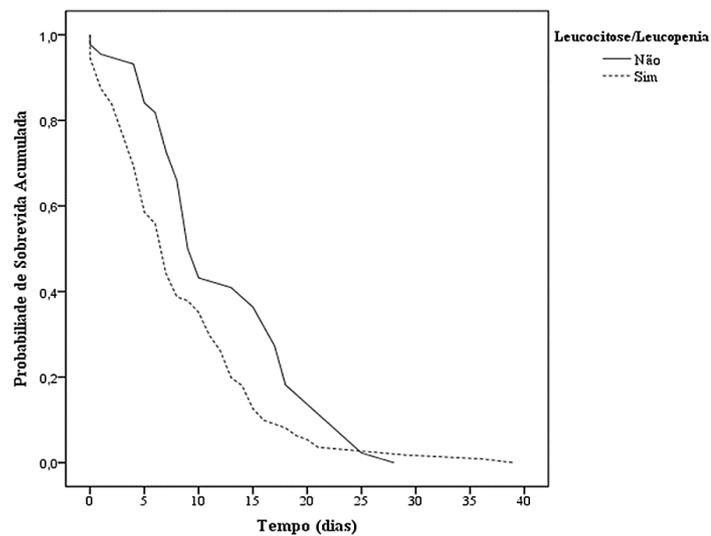
Fonte: Autores, 2022.

Figura 2 - Curvas de Sobrevida $SpO_2 < 94\%$ (F) e Febre (G) dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021. Uberlândia, 2022.



Fonte: Autores, 2022.

Figura 2 - Curvas de Sobrevida leucocitose/leucopenia (H) dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021. Uberlândia, 2022.



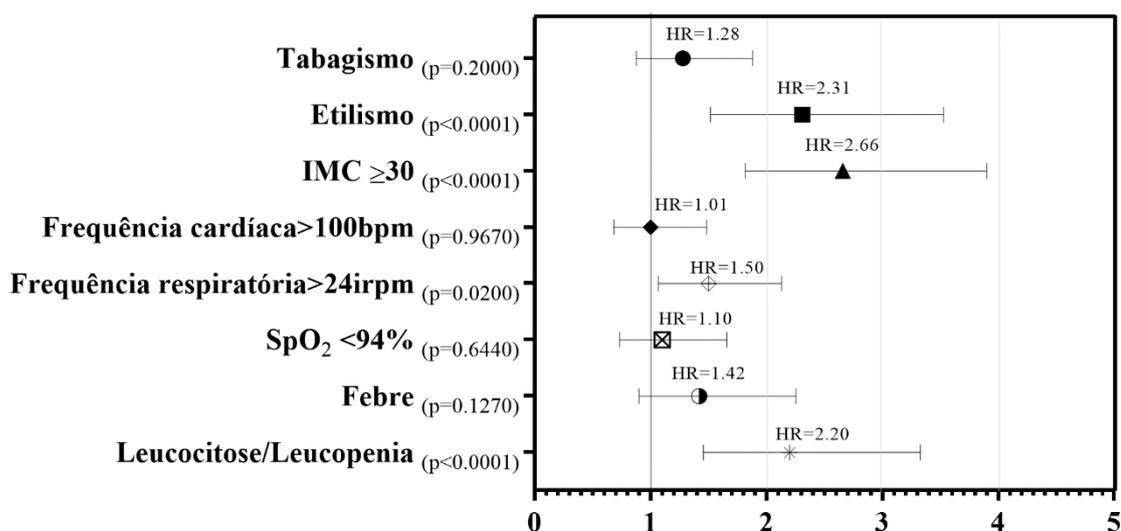
Fonte: Autores, 2022.

As figuras 3 e 4, mostram respectivamente, o modelo de riscos proporcionais (*hazard ratios*) por meio da regressão múltipla de Cox, tempo dependente, e os tempos médios de sobrevida para os fatores covariados na análise.

Na figura 3, em um modelo envolvendo as covariáveis descritas, somente uso de álcool ($HR=2,31$), obesidade ($HR=2,66$), frequência respiratória $>24rpm$ ($HR=1,50$) e leucitose/leucopenia ($HR=2,20$) influenciaram o desfecho morte com riscos proporcionais significativos referentes ao período descrito nos tempos medianos para cada covariável.

Consoante descrito acima, o risco proporcional do evento óbito em 5 dias naqueles pacientes etilistas foi de 2,31 vezes maior quando comparado aos pacientes que não têm histórico de uso de álcool ($p<0,0001$). Já naqueles pacientes classificados como obesos, na admissão, o risco proporcional para ocorrência do evento óbito em 4 dias, foi de 2,66 vezes maior quando contraposto àqueles não obesos avaliados no mesmo período. Em relação a presença de leucitose/leucopenia, foi identificado risco proporcional de 2,20 maior do paciente vir a óbito em 7 dias ($p<0,0001$) quando contrastado aos pacientes com contagem normal de leucócitos.

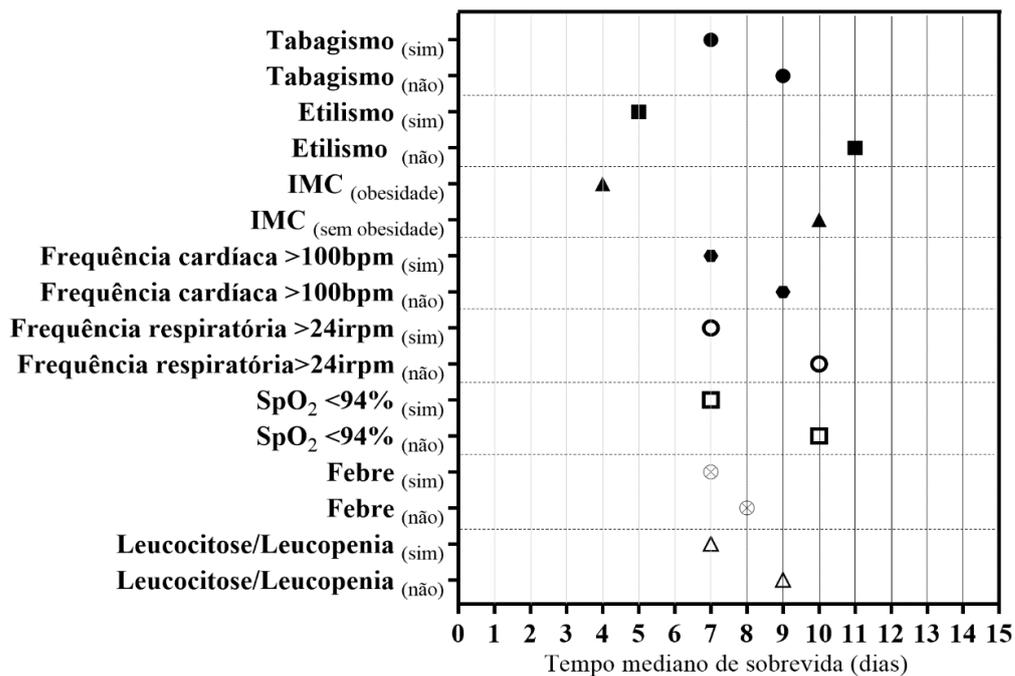
Figura 3 - Riscos proporcionais relevantes quanto a ocorrência do desfecho óbito nos tempos medianos descritos nessa pesquisa em pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021 Uberlândia, 2022



Fonte: Autores, 2022.

Observa-se na Figura 4, os tempos medianos de sobrevida (em dias) concernente a presença ou ausência dos fatores prognósticos durante a admissão na UTI. No que diz respeito ao etilismo enquanto fator prognóstico, o tempo mediano de sobrevida daqueles pacientes que apresentaram esse fator foi de 5 dias *versus* 11 dias de sobrevida daqueles sem o fator em análise. Ou seja, 50% (34/68) dos pacientes sob uso de álcool apresentaram o desfecho em 5 dias, enquanto 50% (44/87) daqueles que não fazem uso de álcool foram a óbito em 11 dias após admissão na UTI. A mesma análise pode ser realizada para os demais fatores descritos no Figura 4.

Figura 4 - Descrição dos tempos medianos para o desfecho óbito associado a presença dos fatores relativos ao pior prognósticos avaliados durante a admissão em pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021. Uberlândia, 2022.



Fonte: Autores, 2022.

6 DISCUSSÃO

Esse estudo partiu da análise de associações, comparou curvas de sobrevida e avançou para a abordagem multivariada covariando fatores que apresentaram valor prognóstico, no desfecho morte associada à COVID-19, daqueles pacientes que evoluíram para o espectro clínico crítico. Os principais fatores prognósticos, após análise retrospectiva, foram a presença de etilismo, obesidade, FR>24irpm e leucocitose/leucopenia reportadas no diagnóstico, sendo, portanto, úteis na implementação de futuros protocolos assistenciais, a fim de estratificar o risco ou prognóstico de pacientes quanto ao evento óbito relacionado a essa doença. Contudo, outros achados, embora não relevantes no modelo multivariado, foram significativos nos modelos bivariados e expressivos para uma apreciação.

Um achado plausível em nossa pesquisa foi tabagismo enquanto fator de mal prognóstico. O nosso resultado foi concordante ao apontado na revisão sistemática realizada por Zhang e colaboradores (2021), que concatenaram tanto ex-fumantes, quanto fumantes ativos a maior necessidade de cuidados intensivos e a mortalidade pela COVID-19.

Em relação a obesidade e etilismo, um estudo conduzido por Fan e outros autores (2021), alinhou-se aos nossos resultados referentes a probabilidade combinada desses fatores ao concluir que pacientes que apresentavam tais fatores, em conjunto, estavam associados a maior probabilidade de morte relacionada a infecção pelo SARS-CoV-2, mostrando uma chance 2 vezes maior quando comparado aqueles com ausência desses mesmos fatores.

Em um estudo pregresso, sobre a mortalidade e sobrevida associados à COVID-19, pacientes obesos tiveram pior prognóstico quando comparado a não obesos, tal como ocorreu na presente pesquisa (SOUSA et al., 2020).

O uso do álcool foi outra variável que teve relevância independente nesse estudo e acarretou um impacto negativo na sobrevida dos pacientes internados devido a infecção por SARS-CoV-2. Semelhante ao achado no estudo de Bhalla e colaboradores (2021) que correlacionaram o uso indiscriminado do álcool a prejuízos nos mecanismos de defesa inata do corpo, esse fator esteve associado à maior taxa de pacientes graves com uso de ventilador mecânico e a maior probabilidade de morte.

A alteração na contagem de leucócitos, isto é, leucocitose e/ou leucopenia, foi o parâmetro do hemograma relacionado ao mal prognóstico dos pacientes nessa amostra. Similar ao nosso achado, foi identificado no estudo de Lippi e Plebani (2020), no qual os pacientes acometidos com espectro severo da COVID-19 apresentaram uma taxa maior de leucocitose

quando comparados aqueles com doença leve e moderada. Já em estudo prospectivo envolvendo características clínicas da doença, foi mostrado que os pacientes graves tiveram a leucopenia associada ao espectro severo da doença (Guan et al., 2020).

Com relação aos achados clínicos, a febre enquanto fator de mal prognóstico para o desfecho óbito em nosso estudo, se alinhou aos resultados da pesquisa de Han e colaboradores (2020) que mostrou esse sinal associado ao desfecho morte em quase toda amostra de infectados pelo novo coronavírus;

A frequência cardíaca >100 bpm, no estudo foi favorável a uma pior sobrevida dos pacientes da amostra, assemelhando ao reportado em estudo progressivo que relacionou o aumento dos batimentos cardíacos à progressão da gravidade da doença e uma taxa de mortalidade maior que 60%, valor substancialmente maior quando comparados a indivíduos com FC mais baixas (Jin et al., 2021).

Quanto a frequência respiratória >24 irpm, uma pesquisa progressiva que avaliou pacientes internados na UTI com pneumonia grave ocasionada pela COVID-19, identificou que a frequência respiratória >23 irpm foi um dos fatores associados ao aumento da mortalidade similar ao que foi reportado em nosso estudo (Mahendra et al., 2021). A saturação periférica de oxigênio $<94\%$ foi outro parâmetro clínico, nesta pesquisa, ligado a uma sobrevida menor nos pacientes portadores de COVID-19. Tal achado foi identificado no estudo de Gopalan e colaboradores (2022) que evidenciaram $SpO_2 < 95\%$ na admissão como um fator prognóstico negativo na sobrevida dos participantes da pesquisa.

Nossos apontamentos no modelo multivariado envolvendo a regressão de Cox, tempo dependente, mostrou que a obesidade afetou o desfecho principal e acarretou maior risco proporcional comparado aos não obesos. Um levantamento anterior realizado por Kim e colaboradores (2020), constatou que a obesidade acarretou risco significativo de morte, sendo quase duas vezes maior quando comparado aos indivíduos com o IMC normal;

O etilismo, na análise multivariada, esteve relacionado a mau prognóstico nesta pesquisa. Conforme é exposto no estudo de Balhala (2021), os pacientes que faziam o uso indiscriminado do álcool uma razão de chances de 1,5 para mortalidade elevada. No entanto, na pesquisa realizada no Reino Unido, não encontraram relação do uso do álcool ao risco aumentando para morte devido a COVID-19 (Huang et al., 2022).

A frequência respiratória > 24 irpm, fator de mal prognóstico em nosso estudo, teve um risco proporcional significativo, tal como citado por Mikami e colaboradores (2021) em sua

pesquisa sobre fatores relacionadas a mortalidade por COVID-19, sendo, portanto, consoante aos nossos achados.

A contagem de leucócitos alterada também afetou a sobrevivência em um modelo multivariado nesta pesquisa, em conformidade com uma pesquisa realizada no centro hospital de Coimbra que concluiu que a alteração na contagem de leucócitos na admissão oferece um risco de mortalidade 5 vezes maior quando comparado a contagem de leucócitos normais (Urbano; Costa; Geraldês; 2022).

Ainda que neste estudo os valores da proteína C-reativa não tenham apresentado diferença significativa na comparação de mediana entre os grupos, é importante destacar que a existência de algum tipo de processo inflamatório ou infeccioso em curso, geralmente estará correlacionado a valores em níveis elevados desse marcador de fase aguda.

Estudos clínicos apresentam uma forte correlação entre os níveis da proteína C-reativa e o agravamento da doença em pacientes acometidos com COVID-19. O estudo realizado por Guan e colaboradores (2020), com 1099 pacientes de diferentes hospitais da China, registraram níveis de PCR elevada em 81,5% dos casos graves analisados, em comparação com os não graves. A justificativa para os altos níveis da PCR, está na capacidade da infecção pelo SARS-CoV-2 em provocar uma resposta imune intensa, denominada *cytokine storm* ou tempestade de citocinas. Está também como característica acentuada a produção exacerbada de citocinas inflamatórias, tais como a interleucina-6 (IL-6), ocasionando complicação para o paciente (Hu, Huang & Yin, 2020).

De acordo com o estudo de Hadid, Kafri e Al-Katib (2021), há um aumento progressivo e constante de D-dímero ocorrendo em pacientes com desfecho óbito devido a complicações da COVID-19, contrapondo aos pacientes que permaneceram estáveis ou obtiveram melhora significativa, evidenciando que o D-dímero aparenta ser altamente eficaz para o prognóstico, e estabelece relações com o aumento de mortalidade.

Durante a realização desta pesquisa foi encontrada algumas limitações, tais como a ausência de descrições precisas em grande número nos prontuários eletrônicos, o que acarreta exclusão de casos; e ausência de padrão nas solicitações de exames laboratoriais do diagnóstico e por um tempo regular de seguimento, como a ferritina, um importante marcador de infecção aguda e prognosticador da doença. Além disso, perante as restrições de contato vigentes no período alguns prontuários não contêm a avaliação antropométrica, tendo apenas uma avaliação generalista, como ocorreu com a obesidade, onde não foi relatado nem possível de realizar a classificação do grau.

7 CONCLUSÃO

Nossos achados apontaram o etilismo, a obesidade, frequência respiratória >24 irpm e alteração na contagem de leucócitos como os principais fatores associados a menor sobrevivência dos pacientes internados com a COVID-19 na sua forma crítica. Tais fatores são critérios importantes na elaboração de protocolos de estratificação de risco e prognóstico durante a admissão na UTI adulto capazes de prever o desfecho dos pacientes e implementar terapêuticas de alto custo para casos de elevada chance de mau prognóstico.

8 REFERÊNCIAS

- ALTABLE, M.; AKRAM, M.; MOISÉS DE LA SERNA, J. Alcoholism as a Risk Factor for COVID-19: The Alcoholic Storm. **Journal of Drug and Alcohol Research**. nov, 2021.
- ARMSTRONG, R. A. et al. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. **Anaesthesia Blackwell Publishing Ltd**, 1 abr. 2021.
- 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 Blackwell Publishing Ltd**, 1 out. 2020.
- BHALLA, S. et al. Investigating unhealthy alcohol use as an independent risk factor for increased covid-19 disease severity: Observational cross-sectional study. **JMIR Public Health and Surveillance**, v. 7, n. 11, 1 nov. 2021.
- CASCELLA, A. et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) Italy Uniformed Services Un of the Health Sc Istituto Nazionale Tumori-IRCCS-Fondazione Pascale, 2020.
- CICHOŹ-LACH, H.; MICHALAK, A. Liver injury in the era of COVID-19. **World Journal of Gastroenterology Baishideng Publishing Group Co**, 2021.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. **National Institutes of Health**, 2022.
- COVINO, M. et al. Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged ≥80 years. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 20, n. 7, p. 704–708, 1 jul. 2020.
- DE BRUIN, S. et al. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. **EBioMedicine**, v. 67, 1 maio 2021.
- DIAS, V.C.M.H. et al. Guidiline on diagnosis, treatment and isolation of patients with COVID-19. **Journal of infection control**. n. 2. Jun, 2020.
- ÉVILLA. D. et al. Prognosis of patients with COVID-19 and chronic diseases: a systematic review. **Ciências Saúde**, 2020.
- FAN, X. et al. Alcohol consumption is associated with poor prognosis in obese patients with covid-19: A mendelian randomization study using uk biobank. **Nutrients**, v. 13, n. 5, 2021.
- FERRANDO-VIVAS, P. et al. Prognostic Factors for 30-Day Mortality in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019: An Observational Cohort Study. **Critical Care Medicine**, p. 102–111, 2020.
- FU, Y. et al. Prognostic Factors for COVID-19 Hospitalized Patients with Preexisting Type 2 Diabetes. **International Journal of Endocrinology**, 2022.

GOPOLAN, N. et al. Predictors of mortality among hospitalized COVID-19 patients and risk score formulation for prioritizing tertiary care. An experience from South India. **PLOS ONE** **17**, 2022.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020.

HAN, J. et al. Analysis of factors affecting the prognosis of COVID-19 patients and viral shedding duration. **Epidemiology and Infection**, 2020.

HADID, T.; KAFRI, Z.; & AL-KATIB, A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. **Journal Blood Reviews**, 2021

HE, X. et al. Clinical Symptom Differences Between Mild and Severe COVID-19 Patients in China: A Meta-Analysis. **Frontiers in Public Health**. **Frontiers Media S.A**, 14 jan. 2021.

HU, B.; HUANG, S.; YIN, L. The cytokine storm and COVID-19. **Journal of Medical Virology John Wiley and Sons**, 2021.

HUANG, B. H. et al. Alcohol intake and mortality risk of COVID-19, pneumonia, and other infectious diseases: An analysis of 437191 UK biobank participants. **Preventive Medicine Reports**, v. 26, 1 abr. 2022.

IZCOVICH, A. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 15, n. 11 November, 1 nov. 2020.

JIN, H. et al. Elevated resting heart rates are a risk factor for mortality among patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **Journal of Translational Internal Medicine**, v. 9, n. 4, p. 285–293, 1 dez. 2021.

KIM, S. et al. Analysis of Mortality and Morbidity in COVID-19 Patients with Obesity Using Clinical Epidemiological Data from the Korean Center for Disease Control & Prevention. **International journal of environmental research and public health**, 2020.

LEMOS, D. R. Q. et al. Health system collapse 45 days after the detection of COVID-19 in Ceará, Northeast Brazil: A preliminary analysis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 1–6, 2020.

LIPPI, G.; PLEBANI, M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine De Gruyter**, 1 jul. 2020.

MAGLIETTA, G. et al. Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine MDPI**, 1 mar. 2022.

MAHENDRA, M. et al. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia a retrospective study. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 89, n. 2, p. 135–144, 30 abr. 2021.

- MAIER, H. E. et al. Clinical Spectrum of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Protection From Symptomatic Reinfection. **Clinical Infectious Diseases**, 19 ago. 2021.
- MIKAMI, T. et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. **J Gen Intern Med** 36, 2021.
- NAKESHBANDI, M. et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. **International Journal of Obesity**, v. 44, n. 9, p. 1832–1837, 1 set. 2020.
- ÖNAL, U. et al. Prognostic factors for COVID-19 patients. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 16, n. 03, p. 409–417, 31 mar. 2022.
- ROSA. et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. **Wiener Klinische Wochenschrift** Springer, 1 abr. 2021.
- SHARMA, A. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 2, 1 ago. 2020.
- SILVA, L. A. DA et al. Pandemias e suas repercussões sociais ao longo da história associado ao novo SARS-COV-2: Um estudo de revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e59110313783, 27 mar. 2021.
- SOUSA, G. J. B. et al. Mortality and survival of COVID-19. **Epidemiology and Infection**, 2020.
- THOMSON, R. J. et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12 December, 1 dez. 2020.
- URBANO, M.; COSTA, E.; GERALDES, C. Hematological changes in SARS-COV-2 positive patients. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, n. 2, p. 218–224, 1 abr. 2022.
- VAGNER, J.; NOGUEIRA, D.; MARIA DA SILVA, C. Conchecendo a origem do SARS-CoV-2 (COVID 19). **Revista Saúde e Meio Ambiente-RESMA**, n. 11, p. 115–124.
- VASCONCELOS JÚNIOR, F. C. F. et al. Espectro clínico da infecção por COVID-19 nos organismos humanos: revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 46, p. e3763, 30 jul. 2020.
- YADAV, P. et al. Full-genome sequences of the first two SARS-CoV-2 viruses from India. **Indian Journal of Medical Research**, v. 151, n. 2, p. 200–209, 2020.
- ZHANG, H. et al. Association of smoking history with severe and critical outcomes in COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 43, 1 abr. 2021.

9 ANEXOS

ANEXO A – INSTRUMENTO USADO NA COLETA DE DADOS

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS/DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS/LABORATORIAIS E MEDICAMENTOSO RELACIONADOS A(S) PACIENTE(S) DIAGNOSTICADOS COM A COVID-19			
1. Identificação/epidemiológicas/demográficas Nº Controle _____ Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino Idade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____. Peso: _____ kg Altura: _____ IMC: _____ Ocupação: _____ Cidade de Origem: _____ Grupo Étnico: <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Outros Município de Residência: <input type="checkbox"/> Uberlândia - MG <input type="checkbox"/> Outro _____ UF _____			
Data da Admissão na UTI (t_a): ____/____/____ Data do óbito associado a COVID-19: ____/____/____	2- Condições de saúde Tabagismo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Etilismo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sinais Vitais no diagnóstico Temp. corporal: _____ °C Freq. Resp.: _____ rpm Freq. Card.: _____ bpm SpO ₂ : _____ % PAS: _____ mmHg; PAI: _____ mmHg;	Sinais Vitais 24 horas antes do desfecho (óbito) Temp. corporal: _____ °C Freq. Resp.: _____ rpm Freq. Card.: _____ bpm SpO ₂ : _____ % PAS: _____ mmHg; PAI: _____ mmHg;	
2- Condições de saúde / Variáveis clínicas Comorbidades: Hipertensão Arterial <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Disfunção Renal aguda <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Disfunção Renal Crônica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Doença hematológica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Neuropatia periférica/central <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Doenças cardiovasculares <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Doença respiratória crônica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Disfunção Hepática <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Doença osteomuscular/osteoporose/artrite <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Doença venosa <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Doença Arterial <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Lesão por pressão <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
3. Exames laboratoriais RT-PCR: _____ Ferritina: _____ D-dímero: _____ TGO: _____ TGP: _____ GGT: _____ FA: _____ BB direta: _____ BB indireta: _____ DHL: _____	Na.: _____ K: _____ Ureia: _____ creatinina: _____ Mg: _____ PCR: _____ VHS: _____ BB direta: _____ DHL: _____	Eritrocito: _____ Hemog.: _____ Hemat.: _____ VCM: _____ HCM: _____ CHCM: _____ RDW: _____ Contagem plaqueta: _____	leucócitos: _____ Neutrófilos: _____ Basófilos: _____ Eosinófilos: _____ Monócitos: _____ Linfócitos: _____
4. Variáveis relacionadas aos Fármacos Uso de Hidroxicloroquina <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quais? _____ Uso de anticoagulantes (enoxaparina e/ou heparina de não fracionada) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quais? _____ Uso de Ivermectina <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quais? _____ Uso de antibióticos (azitromicina/ceftriaxona/vancomicina/outros) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quais? _____ Uso de antivirais (Remdesivir, Fapiripiravir, lopinavir, ritonavir, entricitabine, Tenofovir, arbidol, e outros) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quais? _____ Uso de outros medicamentos (corticoterapia - hidrocortisona, Metilprednisolona, prednisona) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quais? _____			

Fonte: ZHOU et al. (2020)

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)



Continuação do Parecer: 4.690.687

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: SETEMBRO/2021.

* Tolerância máxima de 01 mês para atraso na entrega do relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1640513.pdf	24/04/2021 10:56:06		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_INSTITUICAO.pdf	24/04/2021 10:55:33	Douglas Eulálio Antunes	Aceito
Outros	INSTRUCAO_DA_RESPOSTA_A_PEN-DENCIA_PARECER_CEP_4571632.doc	24/04/2021 10:55:00	Douglas Eulálio Antunes	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoCOVID_SURVIVAL_ANALYSIS.PDF	24/04/2021 10:54:20	Douglas Eulálio Antunes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_COVID19UFUV3.pdf	01/04/2021 15:59:37	Douglas Eulálio Antunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_de_TCLE_Covid_Survival.pdf	02/02/2021 19:39:14	Douglas Eulálio Antunes	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso_Equipe_Executiva_2020.pdf	02/02/2021 19:32:31	Douglas Eulálio Antunes	Aceito
Outros	Instrumento_para_coleta_de_dados_COVID19.pdf	02/02/2021 19:31:17	Douglas Eulálio Antunes	Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES_PROJETO_COVID.docx	12/10/2020 13:30:32	Douglas Eulálio Antunes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

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

10 APÊNDICE

Teste de multicolinearidade para regressão logística das variáveis uso de álcool, IMC, frequência respiratória > 24irpm e leucitose/leucopenia dos pacientes internados na UTI adulto do HC-UFU, entre os anos de 2020 a 2021. Uberlândia, 2022.

Coeficientes ^a								
Modelo	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados	t	Sig.	Estatísticas de colinearidade		
	B	Erro Padrão	Beta			Tolerância	VIF	
1	(Constante)	-.144	.074					
	USE OF ALCOHOLIC DRINK **	.224	.066	.234	3.376	.001	.955	1.047
	BMI- RESPIRATORY FREQ >24**	.348	.067	.363	5.175	.000	.933	1.072
	LEUKOCYTES**	.128	.066	.134	1.927	.056	.946	1.057
		.242	.072	.230	3.345	.001	.968	1.033

a. Variável Dependente: LESS THAN 5 DAYS

Diagnóstico de colinearidade ^a								
Modelo	Dimensão	Autovalor	Índice de condição	Proporções de variância				
				(Constante)	USE OF ALCOHOLIC DRINK **	BMI-	RESPIRATORY FREQ >24**	LEUKOCYTES**
1	1	3.519	1.000	.01	.03	.03	.03	.02
	2	.551	2.528	.00	.55	.08	.17	.07
	3	.448	2.802	.01	.22	.84	.00	.04
	4	.353	3.157	.03	.08	.03	.77	.22
	5	.129	5.218	.94	.13	.02	.03	.66

a. Variável Dependente: LESS THAN 5 DAYS

VIF: Fator de inflação da variância.