

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

CARLA CRISTINA ALVES ANDRADE

**CARACTERÍSTICAS E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE POR
COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA ABORDAGEM DAS
VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS ATRAVÉS DA ANÁLISE DE
COMPONENTES PRINCIPAIS CATEGÓRICOS (CAPTCA)**

UBERLÂNDIA

2023

CARLA CRISTINA ALVES ANDRADE

**CARACTERÍSTICAS E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE POR
COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA ABORDAGEM DAS
VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS ATRAVÉS DA ANÁLISE DE
COMPONENTES PRINCIPAIS CATEGÓRICOS (CAPTCA)**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Morun Bernardino Neto

Co-Orientadores:

Prof. Dr. Nilson Penha-Silva

Prof. Lucas Tadeu Andrade

Uberlândia

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

A553c Andrade, Carla Cristina Alves, 1985-
2023 Características e fatores de risco para mortalidade por COVID-19 em pacientes hospitalizados [recurso eletrônico] : uma abordagem das variáveis prognósticas através da análise de Componentes Principais Categóricos (CAPTCA) / Carla Cristina Alves Andrade. - 2023.

Orientador: Morun Bernardino Neto.

Coorientador: Nilson Penha-Silva.

Coorientador: Lucas Tadeu Andrade.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2023.8078>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

I. Ciências médicas. I. Bernardino Neto, Morun, 1974-, (Orient.). II. Penha-Silva, Nilson, 1957-, (Coorient.). III. Andrade, Lucas Tadeu, 1984-, (Coorient.). IV. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. V. Título.

CDU: 61

André Carlos Francisco
Bibliotecário - CRB-6/3408



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



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 13/PPCSA				
Data:	28.11.2023	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	17:23h
Matrícula do Discente:	11913CSD005				
Nome do Discente:	Carla Cristina Alves Andrade				
Título do Trabalho:	Características clínicas e fatores de risco para mortalidade por COVID-19 em pacientes hospitalizados				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	1: EPIDEMIOLOGIA DA OCORRÊNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Desenvolvimento De Medida De Alta Precisão Dos Efeitos Citotóxicos De Praguicidas Por Meio De Escala Múltipla Baseada Em Variáveis Termodinâmicas E Cinéticas Relacionadas À Fragilidade Celular				

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: Profs. Drs. Romeu Paulo Martins Silva (UFCAT), Lucas Moreira Cunha (UNITRI), Denise Von Dolinger de Brito Röder (UFU), Márcia Aires Rodrigues de Freitas (UFU) e Morun Bernardino Neto (USP), orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa, Prof. Dr. Morun Bernardino Neto, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, 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(as) 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 Doutor.

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 **Denise Von Dolinger de Brito Roder, Professor(a) do Magistério Superior**, em 28/11/2023, às 17:24, 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 **Lucas Moreira Cunha, Usuário Externo**, em 28/11/2023, às 17:32, 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 **Morun Bernardino Neto, Usuário Externo**, em 28/11/2023, às 17:33, 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 **Romeu Paulo Martins Silva, Usuário Externo**, em 29/11/2023, às 10:03, 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 **Márcia Aires Rodrigues de Freitas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 30/11/2023, às 19:02, 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 **5001365** e o código CRC **46869B07**.

DEDICATÓRIA

A Deus, meu Senhor, que sempre esteve ao meu lado, me
amparando com sua infinita graça e misericórdia.
Aos meus filhos, Luísa e Miguel, que souberam compreender
minha ausência em alguns momentos. A eles meu eterno e
incondicional amor!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre guiar meus caminhos e tornar tudo possível.

Aos meus pais, José Pedro e Neusa, por sempre me fazerem acreditar que posso alcançar todos meus sonhos e por fazerem de tudo para que se tornem realidade.

Aos meus amados filhos Miguel e Luísa, obrigada por serem minha força e luz nesta jornada.

Ao meu esposo Lucas, por todo amor, companheirismo e incentivo. Obrigada por sempre estar ao meu lado me ajudando e me fazendo acreditar que este dia chegaria.

Ao meu irmão César e aos meus sobrinhos, Bernardo, Mateus e Camille, por todo amor e incentivo. Vocês estão sempre no meu coração.

Ao meu orientador Prof. Dr. Morun Bernardino Neto, por fazer com que esta jornada fosse mais leve e muito proveitosa. Obrigada por toda disponibilidade, atenção e por todos os preciosos ensinamentos durante este período. Você é exemplo de profissional ético, competente e que trabalha com muita dedicação. Ser sua orientanda foi um grande privilégio, obrigada por tudo!

Ao meu coorientador Prof. Dr. Nilson Penha Silva, que muito contribuiu para minha formação durante o mestrado e doutorado. Obrigada pela confiança e por todas as sugestões e contribuições sempre valiosas que me fizeram evoluir e me tornar mais concisa.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Lucas Tadeu Andrade, que além do apoio emocional, teve excelentes contribuições ao longo deste trabalho.

Agradeço ao Hospital Municipal de Patos de Minas, instituição que possibilitou a realização desse projeto. Minha gratidão a todos os profissionais que permitiram e apoiaram minha pesquisa naquela instituição.

A todos os professores da pós-graduação, pela sua excelência e pelos ensinamentos compartilhados.

Às secretarias da pós-graduação Gisele e Viviane, pela disponibilidade em auxiliar e ajudar.
Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFU, pela oportunidade de realização do doutorado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de doutorado.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse trabalho.

Muito Obrigada!

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita”

Mahatma Gandhi

APOIO

PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



LABORATÓRIO DE BIOFISICOQUÍMICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA



COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO AO PESSOAL DE ENSINO SUPERIOR



RESUMO

ANDRADE, C.C.A. Características e fatores de risco para mortalidade por COVID-19 em pacientes hospitalizados: uma abordagem das variáveis prognósticas através da análise de componentes principais categóricos (CAPTCA) [Tese]. Uberlândia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia; 2023.

Introdução: A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 trouxe grande diversidade de sintomas, evolução clínica e mortalidade entre os pacientes acometidos pelo vírus. Notadamente, a hospitalização tem sido necessária apenas para pacientes com sintomas graves ou críticos. Reconhecer padrões de comportamento entre as variáveis usadas no prognóstico da COVID-19 pode aumentar a acurácia do prognóstico destes pacientes. Através da Análise de Componentes Principais Categóricos (CAPTCA), grandes grupos de dados são reduzidos em um conjunto menor de componentes, com a menor perda possível de informação. Além disso, a CAPTCA é capaz de gerenciar eficientemente dados ausentes, um desafio comum em pesquisas e análises de dados. **Objetivo:** Identificar fatores de risco para mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19. **Métodos:** Foram avaliados prontuários de 205 pacientes, com investigação de características demográficas, clínicas e condições médicas. Os dados foram estruturados e analisados por meio de testes estatísticos descritivos, exploratórios e multivariados. **Resultados:** Esta pesquisa, realizada entre os meses de setembro e dezembro de 2022, mostrou que, entre os 205 pacientes investigados, 37 vieram a óbito. Revelou também, que a mortalidade em pacientes com COVID-19 é influenciada por uma variedade de fatores. Entre eles, se destacaram o tempo de internação, a idade avançada e a gravidade dos sintomas, como temperatura elevada e baixa saturação de oxigênio. A necessidade de admissão na UTI emergiu como um forte indicador de risco de morte. Além disso, comorbidades e comportamentos de risco, como tabagismo, obesidade, nefropatias, doenças neurológicas e uso prévio de medicação para doenças pulmonares ou psiquiátricas, aumentam significativamente o risco de desfechos fatais. Por meio da Análise de Componentes Principais Categóricos, foram identificadas 14 dimensões fundamentais a partir do conjunto inicial de 72 variáveis. Essas dimensões refletem de maneira abrangente o comportamento do conjunto total de variáveis, explicando 36,91% da sua variação. **Conclusão:** Este estudo apresenta uma análise abrangente sobre os fatores que contribuem para a mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19. Esta pesquisa além de confirmar algumas das observações feitas em estudos anteriores, como o papel da idade avançada e a necessidade de admissão em UTI como fatores preditivos para desfechos fatais, também introduz novas evidências sobre a influência de comorbidades e comportamentos de risco. Notavelmente, a admissão em UTI se mostrou um dos indicadores mais críticos para a mortalidade. Este resultado sinaliza a necessidade de diretrizes de triagem mais eficientes para otimizar o uso dos recursos hospitalares limitados. Evidências trazidas pelos resultados, como a presença de comorbidades como nefropatias, doenças neurológicas, e o uso prévio de medicação para doenças pulmonares ou psiquiátricas, apontam para a importância do manejo integrado dessas condições na tomada de decisões clínicas nos casos de pacientes doentes por COVID-19. Os resultados obtidos pelas técnicas multivariadas são de profunda relevância, uma vez que suportam um método para o desenvolvimento de protocolos de avaliação prognóstica mais ágeis e de menor custo. As implicações práticas deste trabalho transcendem a esfera acadêmica, aspirando a influenciar diretamente as práticas clínicas e as políticas de saúde pública na resposta a pandemias futuras.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus; SARS-CoV-2; pandemia; hospitalização; mortalidade; CAPTCA.

ABSTRACT

ANDRADE, C.C.A. Characteristics and risk factors for mortality from COVID-19 in hospitalized patients: an approach of prognostic variables through Categorical Principal Component Analysis (CAPTCA). [Thesis]. Uberlândia: Medical School, Federal University of Uberlândia; 2023.

Introduction: The pandemic caused by SARS-CoV-2 brought a wide diversity of symptoms, clinical progression, and mortality among patients affected by the virus. Notably, hospitalization has been necessary only for patients with severe or critical symptoms. Recognizing patterns among variables used in the prognosis of COVID-19 can increase the accuracy of predicting patient outcomes. Through Categorical Principal Component Analysis (CAPTCA), large data groups are reduced to a smaller set of components with the least possible loss of information. Furthermore, CAPTCA can efficiently manage missing data, a common challenge in research and data analysis. **Objective:** To identify risk factors for mortality in patients hospitalized for COVID-19. **Methods:** Records of 205 patients were evaluated, investigating demographic, clinical, and medical characteristics. The data were structured and analyzed using descriptive, exploratory, and multivariate statistical tests. **Results:** This research, conducted between September and December 2022, showed that out of the 205 patients studied, 37 died. It also revealed that mortality in COVID-19 patients is influenced by a variety of factors. Among them, length of hospital stay, advanced age, and severity of symptoms, such as high temperature and low oxygen saturation, were prominent. The need for ICU admission emerged as a strong indicator of risk of death. Additionally, comorbidities and risk behaviors, like smoking, obesity, nephropathies, neurological diseases, and prior use of medication for pulmonary or psychiatric diseases, significantly increased the risk of fatal outcomes. Through Categorical Principal Component Analysis, 14 fundamental dimensions were identified from the initial set of 72 variables. These dimensions comprehensively reflect the behavior of the total set of variables, explaining 36.91% of their variation. **Conclusion:** This study presents a comprehensive analysis of the factors contributing to mortality in patients hospitalized for COVID-19. This research not only confirms some of the observations made in previous studies, such as the role of advanced age and the need for ICU admission as predictive factors for fatal outcomes but also introduces new evidence on the influence of comorbidities and risk behaviors. Notably, ICU admission proved to be one of the most critical indicators for mortality. This result signals the need for more efficient screening guidelines to optimize the use of limited hospital resources. Evidence brought by the results, such as the presence of comorbidities like nephropathies, neurological diseases, and prior use of medication for pulmonary or psychiatric diseases, points to the importance of integrated management of these conditions in clinical decision-making in cases of COVID-19 patients. The results obtained through multivariate techniques are of profound relevance, as they support a method for developing more agile and lower-cost prognostic assessment protocols. The practical implications of this work transcend the academic sphere, aiming to directly influence clinical practices and public health policies in response to future pandemics.

KEYWORDS: Coronavirus; SARS-CoV-2; pandemic; hospitalization; mortality; CAPTCA.

LISTA DE TABELAS**Artigo 01**

Tabela 1	Características de base da população estudada, por variáveis numéricas.....	39
Tabela 2	Características de base da população estudada por variáveis categóricas.....	40
Tabela 3	Modelo logístico binário para predição de mortalidade (alta e óbito)	42

Artigo 02

Tabela 1	Autovalores e a proporção da variância explicada por cada componente.....	66
Tabela 2	Matriz de Carregamentos Fatoriais para os Primeiros 15 Fatores.....	69
Tabela 3	Matriz de Cargas Fatoriais Rotacionadas para os Primeiros 15 Fatores.....	73

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1.	Marcos iniciais da COVID-19.....	24
Figura 2.	Estrutura do vírus SARS CoV-2.....	25
Figura 3.	Síntese dos sinais e sintomas da COVID-19.....	27
Figura 4.	Representação visual da Análise de Componentes Principais (PCA).....	34
Figura 5.	Conceito de CAPTCA: destaque de pontos categóricos em um gráfico de dispersão 2D.....	36
Quadro 1	SRAG por classificação final segundo ano epidemiológico de início dos sintomas. Brasil, 2020 a 8/2023.....	31
Quadro 2	Total de doses aplicadas por faixa etária e sexo, no Brasil, entre os anos de 2021 a 2023.....	32
 Artigo 02		
Figura 1.	Scree Plot dos autovalores dos componentes principais.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Receptor da Enzima Conversora de Angiotensina-2
CATPCA	Análise de Componentes Principais Categórica
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
Cr	Creatina
E	Envelope
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular media
HCoV	Coronavírus Humano
HDL-C	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
Ht	Hematócrito
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
N	Nucleocapsídeo
M	Membrana
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCA	Análise de Componentes Principais
PEDV	Coronavírus da Diarreia Epidêmica
RBC	Eritrócito
RNA	Ácido Ribonucleico
S	Proteína Spike
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS CoV-2	Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TMPRSS2	Enzima Protease Serina Transmembranar 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	21
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	22
2.1 EPIDEMIOLOGIA, MORFOLOGIA E REPLICAÇÃO DO SARS-CoV-2.....	24
2.2 TRANSMISSÃO, SINAIS E SINTOMAS DA COVID-19.....	26
2.3 COVID E MORTALIDADE.....	29
2.4 COVID E MODELOS ESTATÍSTICOS AVANÇADOS.....	33
2.4.1 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS.....	33
2.4.2 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS CATEGÓRICA (CATPCA).....	34
2. OBJETIVOS	38
2.1 OBJETIVO GERAL.....	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4. RESULTADOS	39
5. ARTIGO 01	39
6. ARTIGO 02	62
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
8. REFERÊNCIAS	86

1 INTRODUÇÃO

Coronavírus (CoV) são uma ampla família de vírus conhecidos por causarem doenças em animais e humanos, que possuem um ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples e sentido positivo e pertencem à ordem Nidovirales. São subdivididos em diferentes subfamílias, como a Coronavirinae que, por sua vez, é subclassificada em alfa, beta, gama e delta. Seu genoma viral é formado por um RNA de 26 a 32 quilobases de comprimento, e eles podem ser encontrados em diversas espécies animais, como aves, gado, morcegos, civetas e camelos. Os coronavírus representam uma importante questão de saúde global devido ao seu potencial em causar pandemias (CHEN; LIU; GUO, 2020; FEHR; PERLMAN, 2015; LU; ZHAO; LI; NIU *et al.*, 2020).

Embora a maioria dos subtipos de CoVs cause apenas sintomas clínicos leves em humanos, existem exceções, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (KSIAZEK; ERDMAN; GOLDSMITH; ZAKI *et al.*, 2003).

O vírus SARS, identificado pela primeira vez em Guangdong, China, em 2002, é uma doença infecciosa grave que resulta em taxa de mortalidade de aproximadamente 10% (KSIAZEK; ERDMAN; GOLDSMITH; ZAKI *et al.*, 2003). O patógeno é reconhecido por ter se originado de morcegos e passado para humanos por intermédio de espécies de mamíferos selvagens vendidos em mercados de animais vivos; logo, o surto levou a um grande número de infecções e mortes em vários países. De maneira similar, o vírus MERS-CoV foi diagnosticado inicialmente na Arábia Saudita em 2012, sendo também conhecido por ser zoonótico, provavelmente originário de morcegos e transmitido aos humanos por dromedários, resultando em número um significativo de casos e óbitos (AL-TAWFIQ; AZHAR; MEMISH; ZUMLA, 2021; BANOEI; DINPARASTISALEH; ZADEH; MIRSAEIDI, 2021; CHEN; LIU; GUO, 2020; ZUMLA; MEMISH, 2014).

Em dezembro de 2019, surgiu um novo coronavírus em Wuhan, China, inicialmente chamado de 2019-nCoV e, posteriormente, designado como SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV). A *coronavirus disease* (doença do novo coronavírus – COVID-19) foi citada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em fevereiro de 2020 pela primeira vez, tendo se espalhado rapidamente e resultando em uma pandemia global (GUAN; NI; HU; LIANG *et al.*, 2020; YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021).

Pesquisas sugerem que o SARS-CoV-2, também zoonótico, possui os morcegos como seus hospedeiros naturais prováveis. O patógeno pertence à mesma família dos coronavírus que causam SARS e MERS, mas se trata de um novo vírus que não foi previamente identificado em humanos. Nesses termos, SARS-CoV-2 é único em sua alta transmissibilidade entre humanos, o que levou à rápida disseminação global do vírus (LI; GUAN; WU; WANG *et al.*, 2020). Ele é transmitido, sobretudo, por meio de gotículas respiratórias quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou fala, embora outras vias, como a transmissão por superfícies contaminadas, possam desempenhar um papel importante (ZHANG; ZHANG; WANG; ZHU *et al.*, 2020). Desde sua descoberta, tem sido objeto de intensas investigações científicas para entender sua origem e evolução (PHELAN; KATZ; GOSTIN, 2020; VENTER; RICHTER, 2020; YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021).

A propagação do vírus ocorreu de forma acelerada e, em pouco tempo, se tornou uma pandemia que afetou a saúde, a economia e o bem-estar de bilhões de pessoas. Com mais de 200 sintomas apresentados, o número de casos confirmados de COVID-19 continuam a crescer globalmente, com acréscimo diário na quantidade de casos (O'BRIEN; BROWN; BERGIN; ERLANDSON *et al.*, 2022).

Os sintomas da COVID-19 são variados e podem surgir de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus, em que incluem principalmente febre, tosse seca e fadiga. Alguns pacientes podem relatar dores, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés (GOSTIN, 2020; JAMALI-DOLATABAD; SARBAKSH; SADEGHI-BAZARGANI, 2021).

A pandemia se mostrou desafiadora para governos e sistemas de saúde em todo o mundo, e diversos países precisaram implementar medidas extremas de distanciamento social e confinamentos (*lockdowns*) para conter sua disseminação (CHOU; WANG; HSIEH; NAMAZI *et al.*, 2021; YALCIN; YALCIN, 2020).

Embora o vírus acometa pessoas de diferentes idades, raças e comorbidades, alguns indivíduos têm apresentado maiores complicações graves da doença, como idosos em idade avançada, imunossuprimidos, pessoas com doenças crônicas, dentre outras situações que ainda não foram bem elucidadas (ALIZADEHSANI; ALIZADEH SANI; BEHJATI; ROSHANZAMIR *et al.*, 2021; TIRANDI; RAMONI; MONTECUCCO; LIBERALE, 2022; WU; MCGOOGAN, 2020; ZHANG; DONG; LIU; GAO, 2023). A COVID-19 continua como grande desafio para a saúde pública, visto que o surgimento de surtos recorrentes de coronavírus indicam uma ameaça contínua. A possibilidade de transmissão de animais para humanos e

destes entre si se torna mais provável com as mudanças em curso na ecologia e no clima (BHATIA; IMAI; WATSON; ABBOOD *et al.*, 2023; HILL; GITHINJI; VOGELS; BENTO *et al.*, 2023).

Além da preocupação com as mutações do SARS-CoV-2, houve um progresso notável na luta global contra a COVID-19. Uma das principais estratégias na redução da gravidade da pandemia corresponde ao desenvolvimento e à implantação de vacinas. Em resposta à crise de saúde global sem precedentes, cientistas de todo o planeta se mobilizaram para desenvolver terapias e imunizantes eficazes em um tempo recorde (LIU; YANG; LIAO; WAN *et al.*, 2022). Em um espaço de tempo curto, foram aprovadas várias vacinas para uso emergencial, como Pfizer-BioNTech, Moderna e AstraZeneca-Oxford, que demonstraram eficácia considerável na prevenção da doença (BADEN; EL SAHLY; ESSINK; KOTLOFF *et al.*, 2021; POLACK; THOMAS; KITCHIN; ABSALON *et al.*, 2020; VAN DOREMALEN; BUSHMAKER; MORRIS; HOLBROOK *et al.*, 2020). Como instrumentos poderosos de prevenção, elas têm demonstrado impacto significativo na redução das taxas de infecção e morte (GHRAM; MOALLA; LAVIE, 2021). Evidências sugerem que pessoas totalmente vacinadas estão menos propensas a desenvolver formas graves da doença ou a morrer de COVID-19, em comparação àquelas que não foram vacinadas (MISTRY; BARMANIA; MELLET; PETA *et al.*, 2021; VASILEIOU; SIMPSON; SHI; KERR *et al.*, 2021).

O avanço na vacinação contra a COVID-19 no Brasil e no mundo refletiu na redução progressiva no número de óbitos e casos pela doença. Até setembro de 2023, de acordo com a OMS, foram relatados mais de 770 milhões de ocorrências da enfermidade em todo o planeta, com mais de 6,9 milhões de mortes confirmadas, ao passo que, no território brasileiro, dados do Ministério da Saúde indicam mais de 37 milhões de casos confirmados e 705.494 óbitos (BRASIL, 2023).

Apesar dos esforços mundiais frente ao vírus SARS-CoV-2, a pandemia continua a afetar diferentes países e populações de forma desigual, com taxas de infecção e mortalidade elevadas em nações com menor acesso a recursos de saúde e vacinação. Além disso, novas variantes do vírus surgiram em várias partes do planeta, o que denota novos desafios na luta contra a pandemia. A vigilância contínua, a pesquisa epidemiológica e a implementação de medidas de prevenção e controle são imprescindíveis para enfrentar efetivamente a ameaça representada pelos coronavírus emergentes (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020; KLEIN; LEWIS; GODDARD; FIREMAN *et al.*, 2021).

Importante ressaltar que, a doença continua a ser grave para certos grupos de pacientes. Diversos estudos têm identificado fatores de risco que podem levar a piores prognósticos em pacientes hospitalizados com COVID-19, como idade avançada, presença de comorbidades (doenças cardiovasculares, diabetes, doenças pulmonares crônicas e câncer) e marcadores laboratoriais específicos (elevação de biomarcadores inflamatórios e da proteína C reativa, por exemplo). Ademais, aspectos sociodemográficos, como a falta de acesso a cuidados de saúde adequados, têm sido associados a um risco maior de progressão da doença e mortalidade. Com isso, enfatiza-se a necessidade de estratégias de atendimento direcionadas e intervenções precoces para otimizar os resultados em pacientes hospitalizados com COVID-19 (ALIZADEHSANI; ALIZADEH SANI; BEHJATI; ROSHANZAMIR *et al.*, 2021; ZHANG; DONG; LIU; GAO, 2023).

Buscando identificar estruturas latentes às variáveis potenciais prognósticas da COVID-19, o segundo artigo desta pesquisa utiliza a Análise de Componentes Principais Categóricas CAPTCA. Esta técnica estatística visa melhorar a interpretação da Análise de Componentes Principais (PCA), ajustando as correlações entre as variáveis observadas, com isso, fornecendo uma visão mais clara das estruturas latentes em um conjunto de dados, removendo o ruído introduzido por correlações irrelevantes ou não informativas (JAMALI-DOLATABAD; SARBAKSH; SADEGHI-BAZARGANI, 2021).

Os achados e abordagens adotadas nesta tese são caracterizados por sua relevância, originalidade e robustez. A pandemia de COVID-19 desencadeou desafios sem precedentes para os sistemas de saúde, tornando imperativo estudar pacientes hospitalizados para obter uma compreensão aprofundada da apresentação clínica da doença. Esta análise é crucial não apenas para otimizar o manejo clínico, mas também para gerenciar adequadamente os recursos de saúde diante da variabilidade da manifestação da doença. Além disso, a avaliação contínua desses pacientes pode elucidar a eficácia de tratamentos emergentes e orientar estratégias terapêuticas. Finalmente, os insights adquiridos têm um valor inestimável para informar o público sobre a gravidade da COVID-19, reforçando a importância das medidas preventivas.

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esta tese está organizada de acordo com modelo proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia (PPCSA-UFU), que orienta a apresentação dos resultados da pesquisa na forma de artigos científicos.

A estrutura da tese segue as seções: **Introdução** com explanação geral do tema, fundamentos do estudo, pergunta norteadora, justificativa, relevância, extensão e originalidade; **Fundamentação Teórica** com abordagens sobre a origem do vírus SARS CoV-2, epidemiologia. Após as contextualizações e definições importantes sobre a temática partiu-se para a forma de infecção do vírus no organismo humano, evidenciando sinais e sintomas da doença. Posteriormente, tem-se a forma de contágio entre os seres humanos. Na sequência, são apresentados desafios da saúde pública para conter o vírus, o avanço da vacinação no Brasil e no mundo e os mecanismos envolvidos no processo de morbidade e mortalidade em pacientes acometidos pela doença. Finalizando a abordagem teórica, são apresentadas ferramentas metodológicas avançadas, como a Análise de Componentes Principais (ACP) e a Análise de Componentes Principais Categóricos (CAPTCA). Estas técnicas têm o potencial de extrair padrões significativos e insights de conjuntos de dados complexos, proporcionando uma visão mais clara das dinâmicas e interações subjacentes que influenciam os desfechos em saúde pública.

A terceira seção refere-se aos **Objetivos** da pesquisa (objetivo geral e específicos) e na quarta seção são abordados os **Resultados** adquiridos a partir do desenvolvimento dessa investigação que gerou dois artigos científicos, sendo:

1º artigo: O primeiro manuscrito intitulado “Características clínicas e fatores de risco para mortalidade por COVID-19 em pacientes hospitalizados” teve como objetivo investigar fatores de risco para mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19.

2º artigo: O segundo manuscrito intitulado “Identificação das estruturas latentes às variáveis potenciais prognósticas da COVID-19 utilizando a CAPTCA”, teve como objetivo detectar as estruturas latentes às variáveis potenciais prognósticas da COVID-19, utilizando a CAPTCA.

Por fim, é apresentada a **Conclusão**, que discorre sobre a síntese dos principais resultados do estudo; limitações encontradas e sugestões para trabalhos futuros.

No **Pós-texto**, estão incluídas as Referências Bibliográficas.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os coronavírus são um grupo diversificado de vírus que infectam diversos animais e podem causar infecções respiratórias leves a graves nos seres humanos (HU; GUO; ZHOU; SHI, 2021). Os coronavírus que afetam os seres humanos (HCoV)s foram identificados pela primeira vez em 1962, como causa de infecção respiratória superior aguda (BULUT; KATO, 2020; FUNG; LIU, 2019).

Nas últimas duas décadas, foram identificados dois coronavírus humanos, de origem zoonótica, e altamente patogênicos: o Coronavírus Associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (CEVIK; TATE; LLOYD; MARAOLO *et al.*, 2021; DAI; ZHENG; XU; HAN *et al.*, 2020).

A epidemia de ambos causou graves doenças respiratórias, pois rapidamente se espalharam por diferentes regiões do mundo, causando mais de 10 mil casos cumulativos no passado, com taxas de mortalidade de 10% para SARS e de 35% para MERS (CHOU; WANG; HSIEH; NAMAZI *et al.*, 2021; HAMID; MIR; ROHELA, 2020; YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021).

Embora compartilhem semelhanças genômicas e estruturais, cada um apresenta características clínicas e epidemiológicas distintas. O vírus SARS-CoV emergiu na província de Guangdong, na China, ao se destacar como betacoronavírus altamente contagioso e podendo ser transmitido entre as pessoas por meio do contato próximo com outras infectadas. A análise viral do surto de SARS mostrou que os morcegos são reservatórios naturais para SARS-CoVs, enquanto algumas espécies de gatos e cães são descritas como os hospedeiros intermediários. O SARS-CoV utiliza a Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) como receptor para adentrar nas células. O surto de SARS-CoV de 2002 a 2004 resultou em mais de oito mil casos confirmados e quase 800 mortes em todo o planeta, sendo considerada, inclusive, a primeira epidemia de coronavírus relevante à saúde pública (HUANG; WEI; HU; WEN *et al.*, 2020).

Também advindo de um betacoronavírus, o vírus MERS-CoV possui uma taxa de mortalidade mais alta, mas a transmissão acontece, principalmente, a partir de animais infectados para humanos, com transmissão limitada entre estes últimos (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021). O MERS-CoV foi descoberto pela primeira vez na Arábia Saudita em 2012 e teve um número relativamente menor de casos, porém, uma taxa de mortalidade bem mais alta, de cerca de 35% (AL-TAWFIQ; AZHAR; MEMISH; ZUMLA,

2021; HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020). As fontes de infecção são os morcegos e podem ser transmitidos a gatos, pangolins e cães (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021).

Enquanto os coronavírus têm sido considerados uma grave ameaça à saúde humana, sua influência não se limita apenas neste contexto. Os coronavírus afetam diversas espécies animais e podem ser uma ameaça aos seus hospedeiros. Em 1984, uma infecção não conhecida se disseminou entre a população suína na Europa. Mais tarde, foi identificada como Coronavírus da Diarreia Epidêmica (PEDV). Em 2013, o PEDV causou a morte de 10% dos suínos na América (STEVENSON; HOANG; SCHWARTZ; BURROUGH *et al.*, 2013).

Notoriamente, o número total de vírus identificados tem aumentado ao longo dos anos, com sete coronavírus humanos (HCoVs): HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV (que causou a Síndrome Respiratória Aguda Grave), MERS-COV (que ocasionou a Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e o mais recente, o novo Coronavírus (inicialmente nomeado de 2019-nCoV) que, logo após, em 11 de fevereiro de 2020, recebeu o nome de SARS-CoV-2, cuja síndrome gripal respiratória associada passou a ser conhecida como COVID-19 (HU; GUO; ZHOU; SHI, 2021; ZHANG; ZHANG; WANG; ZHU *et al.*, 2020).

O patógeno foi identificado no início de dezembro de 2019, em um mercado de frutos do mar em Wuhan, China (BULUT; KATO, 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020; ZHU; ZHANG; WANG; LI *et al.*, 2020). Em 31 de dezembro do mesmo ano, a nova cepa foi isolada e nomeada pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) como Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em pacientes que apresentaram esta pneumonia de etiologia desconhecida (HAMID; MIR; ROHELA, 2020). Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou que COVID-19 seria uma “Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (VENTER; RICHTER, 2020).

O vírus emergiu como uma doença grave, e logo se tornou uma pandemia, ceifando a vida de milhões de pessoas em todo o mundo. Em comparação aos dois coronavírus citados anteriormente, a infecção por SARS-CoV-2 tem uma taxa de mortalidade mais baixa, mas é altamente transmissível entre as pessoas, e a transmissão pode ocorrer até mesmo quando as pessoas estão assintomáticas (FUNG; LIU, 2019; HUANG; WEI; HU; WEN *et al.*, 2020; PHELAN; KATZ; GOSTIN, 2020). A figura 1 sintetiza o histórico da COVID-19:

Figura 1. Marcos iniciais da COVID-19

Fonte: Elaboração da autora (2023).

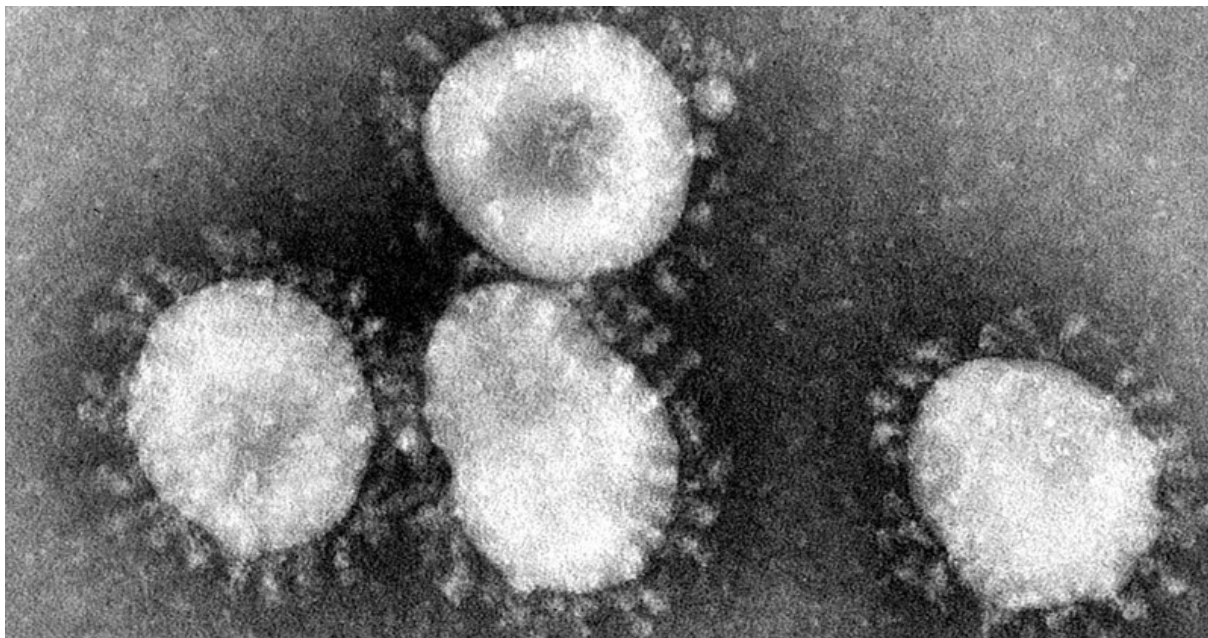
A pandemia da COVID-19 tem tido um impacto significativo na saúde pública e economia global, cujo controle depende de vacinação em massa, medidas de distanciamento social, testagem e rastreamento de contatos, e ações rigorosas no controle de infecção em ambientes hospitalares e de atendimento médico. Além disso, a rápida identificação de variantes do vírus e a resposta adaptativa das medidas de saúde pública são fundamentais para minimizar a disseminação da doença (BULUT; KATO, 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020; ZHANG; LIU, 2020).

2.1 EPIDEMIOLOGIA, MORFOLOGIA E REPLICAÇÃO DO SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2, agente causador da COVID-19, é um vírus de RNA de cadeia simples, pertencente à família Coronaviridae. O genoma do SARS-CoV-2 consiste em cerca de 30 mil nucleotídeos e codifica para vários genes que produzem proteínas virais relevantes para a replicação e patogênese do vírus (BULUT; KATO, 2020). Apesar de apresentar estrutura genética similar a outros coronavírus, ele exibe características distintas que podem estar ligadas à alta taxa de infecção (LI; GENG; PENG; MENG *et al.*, 2020).

Coronavírus possuem quatro proteínas fundamentais: a nucleocapsídeo (N), que cria um envoltório para conter o material genético viral, e as proteínas S (spike), E (envelope) e M (membrana), responsáveis por envolvê-lo (Figura 2) (HUANG; WEI; HU; WEN *et al.*, 2020; LI, 2016).

Figura 2. Estrutura do vírus SARS CoV-2



Fonte: Wikimedia Commons

O gene da proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 tem sido investigado por vários estudos, dada sua responsabilidade pela ligação do vírus às células hospedeiras. A estrutura tridimensional única permite ao vírus se conectar ao Receptor da Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ACE2) com alta afinidade, o que pode explicar a rápida disseminação do vírus entre os indivíduos. Tal proteína, inclusive, forma protuberâncias semelhantes a uma coroa (oriundo do termo em latim "corona") (BULUT; KATO, 2020; HU; GUO; ZHOU; SHI, 2021).

Alterações na proteína Spike do SARS-CoV-2 afetam a capacidade do vírus de infectar células e resistir a anticorpos. Diversas variantes do SARS-CoV-2, com modificações nesta proteína, demonstraram maior capacidade de propagação e possíveis impactos na eficácia das vacinas. Em virtude da sua importância na interação viral e resposta imunológica, tem sido fundamental monitorar alterações nesta proteína. Tal entendimento favoreceu a criação de diagnósticos mais acurados e desenvolvimento de terapias, como anticorpos monoclonais, que visam impedir a conexão da proteína Spike com o receptor ACE2 (ELJILANY; ELZOUKI, 2020; HELMY; FAWZY; ELASWAD; SOBIEH *et al.*, 2020; HUANG; DONG; MILEWSKA; GOLDA *et al.*, 2015; OUDIT; WANG; VIVEIROS; KELLNER *et al.*, 2023).

Após a partícula viral se conectar à célula-alvo, a proteína S é clivada nas subunidades S1 e S2, devido a atividade de proteases presentes na célula, o que corresponde a uma etapa fundamental para a entrada viral na célula. Esse processo de proteólise expõe o peptídeo responsável pela fusão, ao permitir que o envelope viral se una à membrana celular (HEALD-SARGENT; GALLAGHER, 2012). Várias proteases celulares são capazes de interagir com proteínas virais, com especificidades que variam entre os diferentes coronavírus e influenciam sua propagação e disseminação. A atividade da Enzima Protease Serina Transmembranar 2 (TMPRSS2) é particularmente relevante nesse contexto. Uma vez que a proteína S do coronavírus é clivada em suas subunidades S1 e S2, a TMPRSS2 facilita a fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira, promovendo assim a entrada do vírus na célula. Esta interação é crítica para a eficiência da infecção e propagação do vírus. Além da TMPRSS2, outras proteases, como a catepsina e a furina, também têm demonstrado potencial em mediar a entrada de coronavírus em células alvo, dependendo do tipo celular e do contexto tecidual. A especificidade das interações entre estas proteases e a proteína S varia entre os diferentes coronavírus e pode influenciar a tropismo viral, a severidade da doença e a transmissibilidade (HOFFMANN; KLEINE-WEBER; SCHROEDER; KRUGER *et al.*, 2020; SHANG; WAN; LUO; YE *et al.*, 2020). A compreensão da interação das proteases celulares com os coronavírus é crucial para decifrar os mecanismos de infecção e para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas potenciais (KRONENBERGER; LAUFER; PILLAIYAR, 2023; SHUAI; CHAN; HU; CHAI *et al.*, 2022; TANG; BIDON; JAIMES; WHITTAKER *et al.*, 2020).

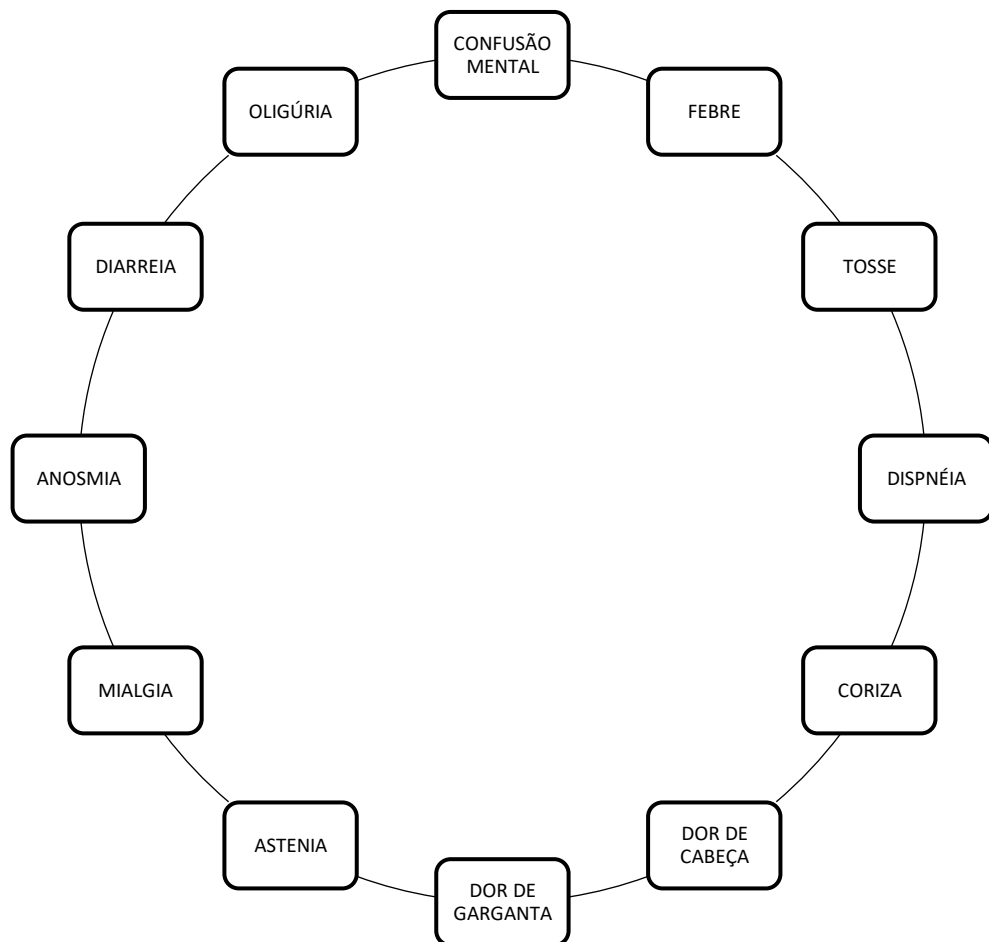
2.2 TRANSMISSÃO, SINAIS E SINTOMAS DA COVID-19

Acredita-se que os primeiros casos de COVID-19 em humanos tenham surgido devido ao contato direto com animais intermediários ou pela ingestão de animais selvagens, o que compreende as principais rotas de contaminação pelo SARS-CoV-2 (ZHANG; ZHANG; WANG; ZHU *et al.*, 2020).

Por ser um vírus transmitido pelo ar, o SARS-CoV-2 se propaga principalmente de indivíduos infectados sintomáticos, pré-sintomáticos ou assintomáticos para outros, por meio de partículas do vírus presentes em gotas provenientes da boca ou nariz, liberadas em espirros, tosses ou falas. Uma vez que o vírus se hospeda no corpo de uma pessoa, pode levar a uma série de manifestações clínicas (ARONS; HATFIELD; REDDY; KIMBALL *et al.*, 2020; GANDHI; YOKOE; HAVLIR, 2020), as quais variam de leve a grave, com sintomas comuns que incluem

febre, tosse seca, fadiga, dor de cabeça, perda de olfato ou paladar e dores musculares e de garganta. Além disso, alguns pacientes podem apresentar sintomas gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos e, em casos mais graves, pode ocorrer falta de ar e pneumonia, o que pode levar à insuficiência respiratória e morte (Figura 3) (HUANG; WEI; HU; WEN *et al.*, 2020; WANG; HU; HU; ZHU *et al.*, 2020).

Figura 3. Síntese dos sinais e sintomas da COVID-19



Fonte: Elaboração da autora (2023).

As manifestações clínicas do COVID-19 resultam da resposta imunológica do hospedeiro à infecção pelo vírus. Os sintomas iniciais são causados pela replicação viral em células epiteliais do trato respiratório, enquanto a pneumonia grave é resultado de uma resposta inflamatória exacerbada, que pode levar a danos no tecido pulmonar. A gravidade da doença pode ser influenciada por vários fatores, incluindo idade, comorbidades, carga viral e resposta imune individual (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020).

Torna-se evidente que o resultado de infecção com o vírus SARS-CoV-2 varia amplamente, com a maioria dos jovens apresentando uma forma branda da doença. Além disso,

o sexo é importante: os homens estão propensos entre os pacientes com a enfermidade grave, presumivelmente devido a diferenças nas respostas imunes induzidas. Comorbidades como obesidade, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica e problemas cardiovasculares estão associadas à gravidade da doença. Nesse contexto, quantidades mais altas de replicação de SARS-CoV-2 foram relatadas em pacientes com COVID-19 grave do que naqueles com sintomas leves. O cigarro tem sido relatado como considerado outro fator de risco, posto que a fumaça induz à expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que permite ao SARS-CoV-2 adentrar nas células, podendo influenciar na invasão viral, além de seus efeitos negativos na função pulmonar geral (CHENG; LAU; WOO; YUEN, 2007; MASTERS, 2006; SHANMUGARAJ; SIRIWATTANANON; WANGKANONT; PHOOLCHAROEN, 2020).

Neste sentido, as manifestações clínicas da COVID-19 variam, de doença assintomática à condição grave de saúde com insuficiência respiratória, disfunção de múltiplos órgãos, choque séptico e potencial risco de morte (GU; HAN; WANG, 2020).

Os sintomas iniciam após um período de incubação de cinco a seis dias, e pesquisas mostram que, entre o início dos sintomas e o desfecho há uma variação de 6 a 41 dias, com uma mediana de 14 dias, conforme o sistema imunológico e a idade do paciente. Nesse caso, os sintomas mais comuns no início da infecção são tosse, febre e fadiga, e outros incluem dispneia, linfopenia, trombocitopenia, diarreia, vômito, dor de cabeça, dor de garganta, escarro e conjuntivite (HAMID; MIR; ROHELA, 2020; MAYOR, 2020). Para um diagnóstico mais eficaz são utilizadas imagens de tomografia do tórax, para visualizar quadros de pneumonia que podem estar associados a outras complicações como lesão cardíaca aguda, síndrome do desconforto agudo respiratório e incidência de opacidades pleurais em vidro fosco que podem levar à morte (BUDD; MILLER, 2020; HOPMAN; ALLEGIANZI; MEHTAR, 2020; HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020).

Cerca de 87% dos pacientes com COVID-19 apresentam febre, enquanto a tosse seca é relatada em aproximadamente 67% dos casos. A fadiga, embora seja um sintoma inespecífico, também é prevalente em pacientes infectados (GUAN; NI; HU; LIANG *et al.*, 2020; HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020).

Além dos sintomas comuns, a COVID-19 pode se manifestar de formas atípicas, visto que alguns pacientes apresentam sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia. A perda do paladar e do olfato também tem sido amplamente relatada em pacientes com COVID-19 (ALIZADEHSANI; ALIZADEH SANI; BEHJATI; ROSHANZAMIR *et al.*, 2021; GUAN; NI; HU; LIANG *et al.*, 2020).

Complementando os sintomas respiratórios e gastrointestinais, a COVID-19 pode afetar o sistema cardiovascular. Estudos recentes mostraram que a doença está associada a complicações cardíacas, como miocardite e arritmias. Outro sintoma relevante é a dificuldade respiratória, que pode progredir para uma condição grave conhecida como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). A SDRA é uma das principais causas de mortalidade em pacientes com COVID-19. Aproximadamente 30% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem SDRA, destacando a importância da vigilância e do suporte respiratório adequado (HU; GUO; ZHOU; SHI, 2021; HUANG; WEI; HU; WEN *et al.*, 2020).

Além dos sintomas agudos, a COVID-19 também pode levar a complicações de longo prazo, conhecidas como "COVID longa" ou "Síndrome Pós-COVID". Pacientes com COVID longa podem experimentar sintomas persistentes, como fadiga, dificuldades respiratórias, problemas cognitivos e dores musculares. Cerca de 30% dos pacientes com a doença continuam a apresentar sintomas após seis meses (ou mais) do diagnóstico inicial (GOYAL; CHOI; PINHEIRO; SCHENCK *et al.*, 2020).

Diante dessas manifestações clínicas variadas e, muitas vezes, prolongadas da COVID-19, torna-se evidente a complexidade do vírus e seu impacto profundo na saúde dos indivíduos. As complicações cardíacas, respiratórias e as sequelas da "COVID longa" não apenas comprometem a qualidade de vida, mas também aumentam o risco de desfechos fatais. Embora muitos pacientes possam se recuperar dos sintomas iniciais, as complicações subsequentes podem levar a situações críticas, exigindo cuidados médicos intensivos. Esta realidade sublinha a gravidade da doença e a razão pela qual a COVID-19 resultou em uma alta taxa de mortalidade global. Assim, é imprescindível continuar os esforços de pesquisa e tratamento, bem como medidas preventivas, para combater eficazmente a doença e reduzir seu impacto mortal (NALBANDIAN; SEHGAL; GUPTA; MADHAVAN *et al.*, 2021; TADAYON NAJAFABADI; RAYNER; SHOKRAEE; SHOKRAIE *et al.*, 2023).

2.3 COVID-19 E MORTALIDADE

Estudos sobre mortalidade e dados associados são fundamentais para compreender a extensão da pandemia de COVID-19 em cada país ou região e avaliar seu impacto na saúde pública. A medição precisa das mortes é essencial para identificar os fatores que influenciam a variação na taxa de infecção e fatalidade entre as populações, o que permite prever o curso da pandemia e avaliar diferentes opções de políticas públicas. Mortes relatadas representam um

indicador mais confiável para monitorar a propagação da pandemia do que as taxas de casos, pois ajudam a quantificar a magnitude do problema ao longo do tempo em populações variadas (FRIEDMAN; LIU; TROEGER; CARTER *et al.*, 2021).

Nesta perspectiva, as mortes relatadas no Quadro 1 representam apenas uma contagem parcial do número total ocasionado pela pandemia da COVID-19, e a confiabilidade de tais ocorrências varia entre locais e ao longo do tempo. O excesso de mortalidade devido a esse período pandêmico, definido como a diferença líquida entre a quantidade de óbitos durante a pandemia (medidos por dados observados ou mortalidade estimada por todas as causas) e o de mortes esperadas, com base nas tendências passadas de mortalidade por todas as causas, é, portanto, uma medida crucial da pandemia, salientando que, existem lacunas entre as mortes relatadas e em excesso relacionadas à COVID-19 por vários motivos (RIEDEL; HOREN; REYNOLDS; HAMIDIAN JAHROMI, 2021; WOOLF; CHAPMAN; SABO; WEINBERGER *et al.*, 2020).

QUADRO 1. Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por classificação final no segundo ano epidemiológico de início dos sintomas - Brasil, 2020 a agosto de 2023

Ano	Covid-19	Influenza	Outros Vírus Respiratórios	Outros Agentes Etiológicos	Não Especificada	Em Investigação	Total
Óbitos por SRAG							
2020	231.571	312	343	744	82.620	732	316.322
2021	383.876	1.802	640	957	55.461	1.395	444.131
2022	62.875	1.455	888	638	24.004	707	90.567
2023*	1.312	23	40	30	1.047	71	2.523
Total	679.634	3.592	1.911	2.369	163.132	2.905	853.543

Fonte: Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), atualizado em 27 fev.2023
Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2023/boletim-epidemiologico>. Acesso em: 16 out. 2023.

Em primeiro lugar, no que concerne aos cuidados de saúde, os sistemas de notificação geralmente não listam COVID-19 como a causa da morte sem um teste SARS-CoV-2 positivo; assim, os falecimentos ocasionados pela doença são perdidos nas contagens em locais com baixa capacidade de testagem. Por exemplo, no início da pandemia, antes da disponibilização

ampla dos testes, muitas mortes por COVID-19 entre idosos em países de alta renda, sobretudo em instituições de cuidados de longo prazo, provavelmente não foram atribuídas à COVID-19, com evidências de extensa subnotificação em diversos locais (ALIZADEHSANI; ALIZADEH SANI; BEHJATI; ROSHANZAMIR *et al.*, 2021).

Em segundo lugar, os sistemas nacionais registros de óbitos variam conforme a qualidade e a abrangência, bem como nas definições utilizadas para contabilizar as mortes por COVID-19. Em terceiro lugar, entre os comunidades médicas, não há acordo universal sobre quando a morte de alguém infectado com SARS-CoV-2 deve ser relatada como uma ocorrência relacionada à COVID-19 (IOANNIDIS, 2021; ZHANG; DONG; LIU; GAO, 2023).

Por sua vez, em quarto lugar, outros fatores, como as considerações políticas, parecem ter impedido relatórios precisos de falecimentos em alguns locais. E em quinto, a magnitude e a distribuição de outras causas de morte podem ter sido modificadas em razão de respostas sociais, econômicas e comportamentais à pandemia, o que inclui bloqueios rígidos. Várias tentativas foram feitas para estimar a mortalidade por COVID-19, embora os dados tenham sido limitados nesse contexto (REN; PANG; LUO; CHENG *et al.*, 2022).

A complexidade e os desafios na contabilização das mortes por COVID-19, como detalhados acima, exigem soluções preventivas eficazes, a exemplo da vacinação como mostrado no Quadro 2. É evidente que a implementação bem-sucedida de campanhas de vacinação não apenas pode reduzir a incidência de casos graves e mortes, como também fornecer insights claros sobre a verdadeira mortalidade da enfermidade, uma vez que os dados se tornam menos obscurecidos por subnotificação e variações no que se refere à atribuição da *causa mortis* (BADEN; EL SAHLY; ESSINK; KOTLOFF *et al.*, 2021; POLACK; THOMAS; KITCHIN; ABSALON *et al.*, 2020).

QUADRO 2. Total de doses aplicadas por faixa etária e sexo – Brasil (2021 a 2023)

Masculino	Faixa etária	Feminino
1.526.051	6 meses a 4 anos	1.488.457
13.307.074	5 a 11 anos	13.100.157
18.340.995	12 a 17 anos	18.731.329
44.030.899	18 a 29 anos	49.979.433
39.988.647	30 a 39 anos	45.827.816
38.736.568	40 a 49 anos	44.709.813
33.967.793	50 a 59 anos	39.711.995
26.819.530	60 a 69 anos	31.928.953
14.674.262	70 a 79 anos	18.671.913
6.057.437	80 anos e mais	9.825.209

Fonte: Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), atualizado em 27 fev.2023
Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2023/boletim-epidemiologico>. Acesso em: 16 out. 2023.

A imunização é essencial para a prevenção de novos casos e para mitigar a gravidade da doença. Essa ênfase na vacinação se alinha diretamente com a necessidade crítica de entender melhor as ocorrências graves da COVID-19. Em muitos casos, as pessoas vacinadas ainda podem contrair o vírus e, em circunstâncias raras, desenvolver quadros críticos da enfermidade. Esse cenário reforça a relevância de investigar os fatores associados à mortalidade, especialmente em pacientes hospitalizados (RICHARDSON; HIRSCH; NARASIMHAN; CRAWFORD *et al.*, 2020; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020).

Concomitantemente, surge a necessidade de medidas inovadoras para entender o processo de adoecimento, causas de mortalidade e gerenciamento de sua disseminação, de forma ampla e abrangente. A Inteligência Artificial já tem sido usada para estratificação de pacientes, diagnóstico de pneumonia por COVID-19 e predição de padrões de propagação da doença em diferentes áreas do mundo (CHOU; WANG; HSIEH; NAMAZI *et al.*, 2021; HUANG; YANG; FONG; ZHAO, 2021).

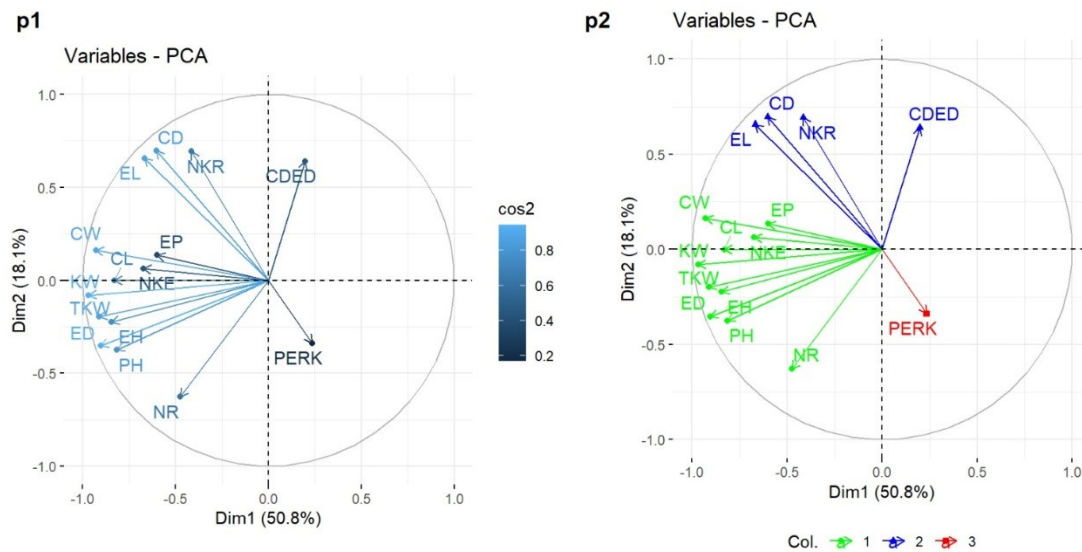
O enfrentamento da COVID-19 apresenta um cenário multifacetado que desafia a comunidade científica, principalmente quando se trata de pacientes hospitalizados. A vasta gama de variáveis – desde características clínicas e demográficas até comorbidades e tratamentos associados – torna complexa a tarefa de identificar os fatores mais determinantes no prognóstico do paciente (ELWAZIR; HOSNY, 2020; RAHMAN; KHATUN; UZZAMAN;

SAMI *et al.*, 2021). Além disso, o grande volume de dados coletados e as inter-relações entre essas variáveis frequentemente levam a análises fragmentadas, que não conseguem abarcar a realidade em sua totalidade. Nesse contexto, modelos estatísticos tradicionais podem apresentar limitações, principalmente pela dificuldade de integrar e interpretar um número tão grande de indicadores (HUANG; YANG; FONG; ZHAO, 2021; KIM, 2022). Visando superar esses desafios e oferecer uma visão holística e integrada das variáveis, esta pesquisa propõe a utilização da Análise de Componentes Principais Categórica (CATPCA). A CATPCA, com sua capacidade de lidar com variáveis categóricas e extrair os componentes principais que sintetizam a maior variância dos dados (NERY; JORDAO; FREIRE, 2019), surge como uma ferramenta poderosa para decifrar a complexa rede de fatores que influenciam os desfechos em pacientes hospitalizados por COVID-19. Assim, ao aplicar a CATPCA, espera-se não apenas identificar as variáveis mais significativas, mas também desenvolver um modelo explicativo mais robusto e abrangente para os desfechos associados à hospitalização por COVID-19.

2.4 COVID E MODELOS ESTATÍSTICOS AVANÇADOS

2.4.1 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS

Introduzida por Karl Pearson em 1901 e posteriormente nomeada por Harold Hotelling em 1933, a Análise de Componentes Principais (ACP) é uma técnica estatística avançada e amplamente utilizada em diversas áreas da ciência. Essa abordagem estatística é utilizada para a redução da dimensionalidade, visando transformar variáveis originais em um conjunto de variáveis denominadas "componentes principais". Estes componentes são combinações lineares das variáveis originais e são ortogonais entre si, ou seja, não estão correlacionados (**Figura 4**) (LINTING; MEULMAN; GROENEN; VAN DER KOOIJ, 2007; RINGNER, 2008). Este método de análise é aplicado em situações com um grande número de variáveis e indicadores, com o intuito de descobrir quais estão fortemente correlacionadas. Dessa forma, é possível descartar informações redundantes e focar no grupo de variáveis que mais contribuem para a explicação de um modelo estatístico, sintetizando as informações em um número reduzido de variáveis estatísticas, conhecidas como “fatores” (HAIR, 2009).

Figura 4. Representação visual da Análise de Componentes Principais (ACP).

Fonte: (SAHOO; DALL'AGNOL; SALOMAO; DA SILVA FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2020)

O procedimento para a implementação da ACP inclui várias etapas. Inicialmente, realiza-se a padronização dos dados, assegurando que possuam média zero e variância unitária. Em seguida, calcula-se a matriz de covariância dos dados padronizados, a qual encapsula a relação linear entre as variáveis. A partir desta matriz, determinam-se os autovalores e autovetores. Notavelmente, os autovetores simbolizam os componentes principais e correspondem aos eixos ortogonais no espaço transformado, enquanto os autovalores refletem a magnitude da variação representada por cada componente. Os componentes são subsequentemente ordenados conforme seus autovalores, em ordem decrescente. Assim, o primeiro componente principal encapsula a predominante variação dos dados, e os componentes subsequentes representam variações decrescentes. Finalmente, os dados originais são projetados nos componentes principais, gerando um conjunto de dados com dimensão reduzida (LACHER, 1987; RINGNER, 2008; SCHARF; WIDMANN; BONMASSAR; WETZEL, 2022).

Desta forma, a ACP é considerada uma ferramenta poderosa que permite extrair informações significativas de conjuntos de dados complexos. Ao reduzir a dimensionalidade dos dados sem perder muita informação, facilita-se a análise e interpretação dos dados, tornando-a uma técnica indispensável para muitos cientistas e pesquisadores (JOLLIFFE; CADIMA, 2016). No entanto, em contextos onde os dados são categóricos, surge a necessidade de abordagens estatísticas específicas. Neste cenário, a Análise de Componentes Principais

Categórica (CATPCA) é uma solução inovadora, projetada para lidar com esse tipo de dados (RENES CARRENO; ESCRIBA BARCENA; CATALAN GONZALEZ; ALVAREZ LERMA *et al.*, 2022).

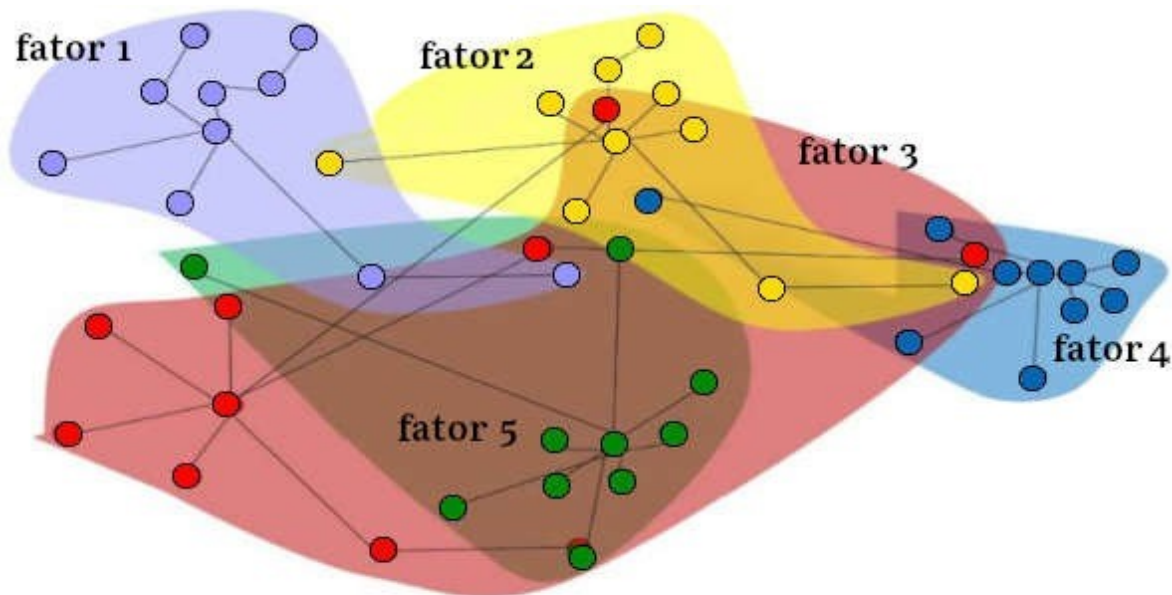
2.4.2 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS CATEGÓRICA (CATPCA)

Diferente da Análise de Componentes Principais tradicional, que é adequada para variáveis contínuas, a Análise de Componentes Principais Categórica (CATPCA) é uma técnica estatística projetada para lidar especificamente com variáveis categóricas. Esta análise preserva a estrutura relacional dos dados através da quantificação das categorias, transformando-as em valores numéricos antes da extração dos componentes principais (JAMALI-DOLATABAD; SARBAKHSH; SADEGHI-BAZARGANI, 2021; LINTING; MEULMAN; GROENEN; VAN DER KOOIJ, 2007).

Este processo de quantificação envolve a transformação de variáveis categóricas em valores numéricos, garantindo a manutenção das relações relativas entre as categorias. Após esta etapa, os dados são submetidos a uma análise similar à ACP tradicional, onde se busca sintetizar a variância presente nos dados em componentes principais (**Figura 5**) (JAMALI-DOLATABAD; SARBAKHSH; SADEGHI-BAZARGANI, 2021; RENES CARRENO; ESCRIBA BARCENA; CATALAN GONZALEZ; ALVAREZ LERMA *et al.*, 2022).

Uma das características marcantes da CATPCA é sua capacidade de gerenciar eficientemente dados ausentes, um desafio comum em pesquisas e análises de dados. Além disso, esta técnica é reconhecida por sua habilidade de identificar padrões e tendências em dados categóricos que, muitas vezes, podem passar despercebidos em análises convencionais. A robustez e adaptabilidade da CATPCA a diferentes tipos de conjuntos de dados e contextos de pesquisa a tornam especialmente valiosa (TURKMEN; YUAN; BILLOR, 2019; WAIRIMU; MBURU; GACHUIRI; NDAMBI, 2021).

Figura 5. Conceito de CAPTCA: destaque de pontos categóricos em um gráfico de dispersão



Fonte: Phylos.net. Disponível em <https://phylos.net/2020-12-16/pacote-factoranalyser> Acesso em: 05 nov. 2023.

Na Análise de Componentes Principais Categóricas (CATPCA), diversos elementos são essenciais para a interpretação eficaz dos dados. Entre esses elementos, destacam-se os números de fatores, autovalores, a rotação ortogonal, as cargas fatoriais, o coeficiente alfa de Cronbach, a matriz de cargas fatoriais e o gráfico de Scree-Plot. Estes componentes desempenham papéis vitais no processo de análise e são utilizados para maximizar a compreensão e a utilidade dos resultados estatísticos (HAIR, 2009; RAYKOV; ANTHONY; MENOLD, 2023).

A seleção do número adequado de fatores na Análise de Componentes Principais (ACP) é uma decisão fundamental que molda a interpretação dos dados multidimensionais. Este processo começa com a avaliação dos autovalores, que são indicadores da quantidade de variância explicada por cada componente principal. Tradicionalmente, segue-se o critério de Kaiser, que propõe reter componentes com autovalores superiores a um. No entanto, esta é uma diretriz heurística e não deve ser aplicada de forma rígida, uma vez que pode não ser apropriada em todos os contextos analíticos. Para uma determinação mais refinada, recorre-se ao gráfico de screeplot (proposta por Cattell em 1966), uma ferramenta gráfica que exibe os autovalores em ordem decrescente. A busca pelo ponto de inflexão no gráfico de Scree é uma prática comum, pois ele representa o ponto onde a curva se achata, indicando que os componentes

adicionais são provavelmente menos significativos e podem representar apenas ruído nos dados (HORN, 1965).

As cargas fatoriais também desempenham um papel crucial nesta seleção, pois indicam a força da associação entre as variáveis originais e os componentes. Componentes com cargas fatoriais substanciais sugerem uma correlação significativa com as variáveis, reforçando sua importância no modelo. A clareza interpretativa dos componentes é frequentemente aprimorada pela rotação ortogonal, que torna os fatores mais distintos e independentes entre si. Tal procedimento não apenas facilita a interpretação dos fatores, mas também pode revelar a importância relativa de cada um ao destacar variáveis com cargas altas após a rotação (KIM, 2008; VELICER; JACKSON, 1990).

A consistência interna dos fatores é avaliada através do coeficiente alfa de Cronbach, que mede a confiabilidade das escalas formadas pelas variáveis associadas a cada fator. Um alfa alto indica uma correlação consistente entre as variáveis dentro de um fator, reforçando a coerência do mesmo (DOVAL; VILADRICH; ANGULO-BRUNET, 2023; HAIR, 2009).

Embora os métodos quantitativos sejam indispensáveis, a fundamentação teórica dos dados não deve ser desconsiderada. A teoria subjacente ao campo de estudo deve guiar a retenção dos fatores, assegurando que a interpretação dos dados esteja alinhada com o conhecimento existente. Uma seleção cuidadosa é essencial para garantir que a redução da dimensionalidade não sacrifique informações vitais, possibilitando uma análise que seja ao mesmo tempo robusta e reveladora. Em conjunto, esses elementos formam o cerne da CATPCA, fornecendo uma estrutura analítica robusta para a redução de dimensionalidade e a interpretação de dados categóricos complexos. A compreensão aprofundada de cada um desses componentes é crucial para a realização de uma análise eficaz e a extração de insights significativos dos dados em estudo.

Neste sentido, a CATPCA emerge como uma ferramenta indispensável para pesquisadores e analistas. Sua combinação única de precisão, flexibilidade e profundidade analítica a coloca em uma posição de destaque, especialmente em campos de estudo onde os dados categóricos são predominantes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- ✓ Investigar os fatores de risco para progressão desfavorável e mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Estruturar banco de dados com variáveis demográficas, clínicas e hematológicas de pacientes hospitalizados por COVID-19;
- ✓ Analisar por meio de estatística descritiva e exploratória o comportamento das variáveis investigadas, bem como comparar e correlacionar os valores destas variáveis em face dos desfechos observados;
- ✓ Identificar as estruturas latentes às variáveis potencialmente usadas no prognóstico da COVID -19 utilizando a Análise de Componentes Principais Categóricas (CATPCA).
- ✓ Determinar os componentes principais cuja variância de erro e singularidade sejam mínimos e identificar as variáveis de mais elevada carga fatorial em cada componente;
- ✓ Rotular os componentes principais de mais elevado autovalor e identificar aqueles de maior significância clínica na previsibilidade de desfecho em pacientes adoentados por COVID-19.

4. RESULTADOS

Artigo 1. Artigo intitulado:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE POR COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Carla Cristina Alves Andrade¹, Lucas Tadeu Andrade³, Nilson Penha-Silva², Morun Bernardino Neto^{4*}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

² Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

³ Centro Universitário de Patos de Minas, UNIPAM, Patos de Minas, MG, Brasil

⁴ Universidade de São Paulo, Departamento de Ciências Básicas e Ambientais, Escola de Engenharia de Lorena, São Paulo, Brasil

* Autor correspondente em: Universidade de São Paulo, Departamento de Ciências Básicas e Ambientais, Escola de Engenharia de Lorena, São Paulo, Brasil. Email: morun@usp.br

RESUMO

Introdução: A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 trouxe uma diversidade de sintomas, evolução clínica e mortalidade entre os pacientes acometidos pelo vírus. Notadamente, a hospitalização tem sido necessária apenas para pacientes com sintomas graves ou críticos. A análise de características demográficas, clínicas e condições médicas de pacientes internados por COVID-19 tem revelado influência significativa no desfecho clínico. Além disso, foram investigados os fatores que podem prever resultados desfavoráveis em pacientes que vieram a óbito na unidade hospitalar. **Objetivo:** Investigar fatores de risco para mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19. **Métodos:** Foram avaliados prontuários de 205 pacientes, com investigação de características demográficas, clínicas e condições médicas. Os dados foram estruturados e analisados por meio de testes estatísticos. **Resultados:** Esta pesquisa, realizada entre os meses de setembro e dezembro de 2022, mostrou que, dentre os 205 pacientes investigados, 37 vieram a óbito. Revelou também, que a mortalidade em pacientes com COVID-19 é influenciada por uma variedade de fatores. Entre eles, se destacaram o tempo de internação, a idade avançada e a gravidade dos sintomas, como temperatura elevada e baixa saturação de oxigênio. A necessidade de admissão na UTI emergiu como um forte indicador de risco de morte. Além disso, comorbidades e comportamentos de risco, como tabagismo, obesidade, nefropatias, doenças neurológicas e uso prévio de medicação para doenças pulmonares ou psiquiátricas, aumentam significativamente o risco de desfechos fatais. **Conclusão:** Este estudo apresenta uma análise abrangente sobre os fatores que contribuem para a mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19. Ainda que nesta pesquisa confirmem algumas das observações feitas em estudos anteriores, como o papel da idade avançada e a necessidade de admissão em UTI como fatores preditivos para desfechos fatais, eles também introduzem novos insights sobre a influência de comorbidades e comportamentos de risco. Notavelmente, a admissão na UTI se mostrou um dos indicadores mais críticos para a mortalidade. Este dado sinaliza a necessidade de diretrizes de triagem mais rigorosas para otimizar o uso dos recursos hospitalares limitados. A presença de comorbidades como nefropatias, doenças neurológicas, e o uso prévio de medicação para doenças pulmonares ou psiquiátricas, levantam questões sobre o manejo integrado dessas condições no contexto da COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus; SARS-CoV-2, pandemia, hospitalização, mortalidade.

1. Introdução

A infecção por COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, se propagou de forma veloz e afetou populações por todo o mundo, resultando em números alarmantes de casos e óbitos, desde que foi inicialmente reportada em dezembro de 2019 (SURENDRA; PRAPTININGSIH; ERSANTI; RAHMAT *et al.*, 2023; ZHANG; SUN; WANG; YAZICI *et al.*, 2023). A pandemia trouxe consideráveis impactos econômicos, sociais e humanitários para países em desenvolvimento, como o Brasil (COLNAGO; BENVENUTO; CASACA; NEGRI *et al.*, 2022). A limitação dos recursos de saúde e da capacidade de tratamento pode impactar os resultados dos pacientes. Além disso, fatores de risco, como idade, sexo e presença de comorbidades, têm sido associados positivamente à internação e mortalidade por COVID-19 (FANG; LIU; XI; XIONG *et al.*, 2021; HENKENS; RAAFS; VERDONSCHOT; LINSCHOTEN *et al.*, 2022).

Em um esforço para compreender melhor a propagação do vírus e seus efeitos devastadores, diversas pesquisas têm sido realizadas em todo o mundo. A COVID-19 apresenta uma ampla gama de sintomas, variando de casos assintomáticos a condições severas, resultando em hospitalização e, em muitos casos, em morte (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020). Este espectro de gravidade da doença se relaciona fortemente com uma série de fatores de risco identificados, incluindo, entre outros, idade avançada, presença de comorbidades, como doenças cardíacas, pulmonares, renais e diabetes, além de fatores socioeconômicos e disparidades de acesso aos cuidados de saúde (ALIZADEHSANI; ALIZADEH SANI; BEHJATI; ROSHANZAMIR *et al.*, 2021; WANG; HU; HU; ZHU *et al.*, 2020).

A sobrecarga dos sistemas de saúde, particularmente em países em desenvolvimento, tem se mostrado um desafio significativo, com hospitais e clínicas lutando para lidar com a alta demanda de pacientes necessitando de cuidados intensivos (FILIP; GHEORGHITA PUSCASELU; ANCHIDIN-NOROCEL; DIMIAN *et al.*, 2022). Além disso, as consequências econômicas e sociais da pandemia são profundas e provavelmente de longo prazo, com o desemprego em ascensão, empresas fechando e a economia global se contraindo (JAYASINGHE; JALILZADEH; HETTIARATCHI, 2023).

No contexto brasileiro, em que a pandemia se manifestou de maneira particularmente severa, essas questões são ainda mais pronunciadas, demonstrando a necessidade urgente de estratégias de mitigação e de uma resposta coordenada à pandemia. Desse modo, é fundamental entender as características dos indivíduos que estão mais susceptíveis à infecção ou que possam

apresentar um curso mais severo da doença, pois estas informações são cruciais para guiar e aprimorar as estratégias de prevenção e tratamento.

Nesse contexto, o propósito fundamental do presente estudo consistiu em realizar uma análise abrangente das características clínicas, demográficas e laboratoriais, visando estimar os elementos predisponentes à mortalidade decorrente da COVID-19 em indivíduos hospitalizados.

2. Material e Métodos

2.1 Aspectos éticos, *design* do estudo e indivíduos avaliados

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia (Parecer 5.637.213/2022, CAAE: 56843922.8.0000.5152) e autorizado pelo responsável pelo Hospital Municipal da Prefeitura de Patos de Minas - MG, Brasil, onde a coleta de dados foi realizada. O *design* do estudo foi observacional transversal, a coleta foi realizada entre os meses de setembro e dezembro de 2022 e todos os pacientes envolvidos tiveram diagnóstico definitivo de infecção por SARS-CoV-2 por um resultado positivo de rRT-PCR, a partir de um *swab* nasofaríngeo.

Todos os prontuários médicos investigados foram de indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos e a análise foi feita por uma única pesquisadora. Foram avaliados 205 prontuários de pacientes acometidos por SARS-CoV-2. Neste conjunto de dados, foram envolvidas variáveis demográficas e clínicas dos pacientes, como: idade, gênero, alta e óbito, admissão na UTI, ventilação mecânica, comorbidades, sinais e sintomas da doença. Parâmetros clínicos basais também foram incluídos (pressão arterial, frequência cardíaca, saturação, frequência respiratória, bem como resultados de exames laboratoriais (proteína C-reativa (PCR), D-dímero, contagem de glóbulos brancos e glicose). O desfecho principal analisado do estudo foi óbito hospitalar.

2.2 Análise Estatística

As medidas de tendência central e variação das variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e quartis (percentil 25; percentil 75). A distribuição das variáveis categóricas foi apresentada por frequência absoluta e porcentual. A normalidade da distribuição de frequência

das variáveis contínuas foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As diferenças entre os grupos foram analisadas por meio dos testes t-Student ou Mann-Whitney para variáveis numéricas, na dependência da normalidade da variável. As frequências das variáveis categóricas foram comparadas pelos testes Exato de Fisher e qui-quadrado.

Para as variáveis que mostraram diferenças estatisticamente significantes na etapa anterior, foram processadas a avaliação de risco por meio da *odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança foram calculados a partir do ajuste dos modelos de regressão logística univariada. Todas as análises estatísticas foram executadas usando o IBM SPSS Statistics versão 23 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA). O erro de $\alpha \leq 0.05$ (nível de confiança de 95%) foram considerados significativos estatisticamente.

3. Resultados

Dos 205 prontuários de pacientes hospitalizados por COVID-19 investigados, com teste positivo de rRT-PCR no momento da admissão, 96 eram do gênero masculino (46,8%) e 109 (53.2%) eram mulheres. Destes, 168 (82%) sobreviveram e 37 (18%) vieram a óbito.

As características de base da população em estudo estratificada em alta e óbito, são apresentadas na **Tabela 1**. A mediana da idade no grupo alta foi 58 anos, enquanto para o grupo de óbito foi 70 anos. Foi observado que: os pacientes que foram à óbito eram mais velhos (p -valor < 0.001), tinham um número maior de patologias (p -valor = 0.032) e apresentaram dias de sintomas clínicos superior àqueles que receberam alta (p -valor < 0.001).

No grupo dos pacientes que vieram a óbito, foram observados maiores temperaturas corporais (p -valor < 0.001), menor saturação PO_2 (p -valor < 0.001) e maior frequência respiratória (p -valor < 0.001) além de menores valores de hemoglobina (p -valor = 0.039) e hematócrito (p -valor = 0.069), valores elevados de RDW (p -valor = 0.001), redução de linfócitos típicos (p -valor < 0.001), valores elevados de creatinina sérica (p -valor < 0.001), PCR (p -valor < 0.001) e variáveis relacionadas à coagulação do sangue (D-dímero, TTPA, RNI, Tempo de Protrombina) em comparação àqueles que ganharam alta, todas com significância ≤ 0.001 .

Tabela 1. Características de base da população estudada, por variáveis numéricas.

Variável	Alta	Óbito	p-valor ¹
Idade	58 (46 - 70)	70 (61 - 80)	<0.001***
Dias de Sintomas Clínicos	8 (5 - 10)	9 (7 - 11)	<0.001***
Número total de patologias	2 (1 - 3)	3 (2 - 4)	0.032**
Temperatura Corporal	36.5 (36.0 - 37.0)	37.5 (36.7 - 38.0)	<0.001***
Saturação	93 (90 - 95)	88 (82 - 90)	<0.001***
Frequência Respiratória	21 (20 - 23)	23 (20 ; 27)	<0.001***
Eritrócito	4.43 (4.09 - 4.91)	4.37 (4.05 ; 4.73)	0.375
Hemoglobina	13.2 (12.1 - 14.6)	12.6 (11.8 - 13.6)	0.039**
Hematócrito	39.1 (35.9 - 42.8)	36.8 (35.5 ; 40.1)	0.069*
VC	87.3 (83.8 - 90.2)	88 (83.5 ; 90.9)	0.894
CHCM	33.9 (33.2 - 34.5)	33.8 (33.1 ; 34.3)	0.030**
RDW	13.1 (12.5 - 13.9)	14.0 (13.1 ; 14.7)	0.001***
Leucócitos	8810 (641 - 11280)	10480 (6720 ; 13760)	0.062*
Linfócitos Típicos	15 (10 - 21)	7 (4 -10)	<0.001***
Plaquetas	239000 (184500 - 288500)	221000 (169000 - 258000)	0.079*
Creatinina	0.9 (0.8 ; 1.1)	1.2 (0.9 - 1.7)	<0.001***
PCR	58.5 (16.8 ; 102.1)	129.6 (90.3 145.9)	<0.001***
D-dímero	0.9 (0.3 ; 2.4)	3.6 (1.5 - 6.7)	<0.001***
TTPA	27.5 (24.0 ; 31.7)	30.8 (27.7 - 40.2)	<0.001***
RNI	1.1 (1.0 ; 1.2)	1.17 (1.08 - 1.3)	0.001***
Tempo de Protrombina	12.5 (11.8 ; 13.4)	13.7 (13.0 - 16.2)	<0.001***
pH	7.43 (7.41 - 7.47)	7.41 (7.33 - 7.47)	0.109

¹ Variáveis que têm distribuição normal. O teste utilizado foi o X². As demais variáveis foram testadas pelo Wilcoxon-Mann-Whitney

VCM: Volume Corpuscular Médio; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Amplitude de Distribuição de Eritrócitos; PCR: Proteína C-Reativa; TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; RNI: Razão Normalizada Internacional

***Significância à nível de $\alpha \leq 1\%$ (altamente significativa)

**Significância à nível de $1\% \leq \alpha \leq 5\%$ (significante)

*Significância à nível de $5\% \leq \alpha \leq 10\%$ (significância limitrofe)

As características de base da população em estudo, quanto às variáveis medidas em escalas categóricas, estão apresentadas na **Tabela 2** e foram comparadas de acordo com o desfecho principal, alta ou óbito. Estas características incluem: fatores demográficos (como gênero) e fatores relativos à condição clínica do paciente como: admissão em UTI, antecedentes pessoais patológicos (como tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade, entre outros), uso de medicamentos antes da hospitalização e sinais e sintomas destes pacientes em estudo.

Os testes de comparação evidenciaram maior proporção de óbito entre os homens (56.8%). Os pacientes que precisaram de internação em UTI tiveram taxa de óbito maior (p -valor ≤ 0.001).

Os antecedentes pessoais patológicos mais relevantes em pacientes que vieram a óbito neste estudo foram tabagismo/uso de drogas ($p = 0.001$), obesidade ($p = 0.022$), nefropatias ($p = 0.010$) e doenças neurológicas ($p = 0.009$).

A utilização de medicação pregressa, o uso de fármacos para doença pulmonar ($p = 0.023$) e doença psiquiátrica ($p = 0.053$), foi mais expressiva entre os pacientes que faleceram. Neste grupo os sintomas mais comuns foram: dispneia (81.1%), febre (67.6%), tosse (59.5%) e astenia (59.5%). A confusão mental também foi significativamente mais comum entre os pacientes que foram a óbito (18.9%, $p=0.025$).

Tabela 2. Características de base da população estudada por variáveis categóricas.

Variável	Alta		Óbito		<i>P</i> -valor ¹
	n	%	n	%	
Gênero					
Masculino	75	44.6%	21	56.8%	0.205
Feminino	93	55.4%	16	43.2%	
Admissão em UTI	32	19.0%	35	94.6%	<0.001***
Antecedentes Pessoais Patológicos					
Ex-Tabagista	16	9.5%	3	8.1%	1.000
Tabagista/usuário de drogas ¹	12	7.1%	7	18.9%	0.053*
Hipertensão Arterial	99	58.9%	26	70.3%	0.264
Diabetes Mellitus	48	28.6%	12	32.4%	0.691
Obesidade ¹	45	26.8%	17	45.9%	0.022**
Pneumopatias	22	13.1%	6	16.2%	0.792
Nefropatias ¹	2	1.2%	4	10.8%	0.010***
Cardiopatias	26	15.5%	8	21.6%	0.463
Hipotireoidismo ¹	14	8.3%	4	10.8%	0.747
Gestante ¹	1	0.6%	0	0.0%	1.000
Neoplasia	7	4.2%	1	2.7%	1.000
Imunodeficiência ¹	1	0.6%	0	0.0%	1.000
Dislipidemia ¹	15	8.9%	7	18.9%	0.075*
Doença Psiquiátrica ¹	15	8.9%	7	18.9%	0.094*
Doença Neurológica ¹	11	6.5%	8	21.6%	0.009***
Utilização de Medicação Pgressa					
Hipertensão Arterial	99	58.9%	25	67.6%	0.331

Tabela 2. Características de base da população estudada por variáveis categóricas (continua).

Diabetes	46	27.4%	10	27.0%	0.965
Coração ¹	22	13.1%	5	13.5%	1.000
Hipotireoidismo ¹	14	8.3%	4	10.8%	0.747
Corticóide ¹	5	3.0%	3	8.1%	0.158
Imunossupressor ¹	4	2.4%	1	2.7%	1.000
Dislipidemia (Estatinas) ¹	11	6.5%	6	16.2%	0.091*
Doença Pulmonar ¹	8	4.8%	6	16.2%	0.023**
Outra ¹	13	7.7%	7	18.9%	0.060*
Doença Psiquiátrica ¹	12	7.1%	7	18.9%	0.053*
Antibióticos	106	63.1%	26	70.3%	0.409
Corticoide	90	53.6%	23	62.2%	0.342
Hidroxicloroquina/Cloroquina	30	17.9%	11	29.7%	0.102
Ivermectina	33	19.6%	9	24.3%	0.523
Sinais e Sintomas					
Febre	91	54.2%	25	67.6%	0.137
Calafrio ¹	15	8.9%	5	13.5%	0.37
Tosse	106	63.1%	22	59.5%	0.679
Fadiga	42	25.0%	12	32.4%	0.353
Mialgia	35	20.8%	8	21.6%	0.915
Diarreia	25	14.9%	6	16.2%	0.837
Dispneia	122	72.6%	30	81.1%	0.287
Dor Abdominal ¹	6	3.6%	3	8.1%	0.208
Confusão Mental ¹	11	6.5%	7	18.9%	0.025**
Anosmia ¹	23	13.7%	4	10.8%	0.792
Astenia	88	52.4%	22	59.5%	0.434
Ageusia ¹	22	13.1%	5	13.5%	1.000
Oligúria ¹	3	1.8%	0	0.0%	1.000
Dor Torácica	29	17.3%	6	16.2%	0.878
Cefaléia	34	20.2%	8	21.6%	0.850
Náusea/vômito ¹	18	10.7%	2	5.4%	0.540
Coriza ¹	23	13.7%	2	5.4%	0.265
Hiporexia	40	23.8%	13	35.1%	0.154
Outro	26	15.5%	4	10.8%	0.467

¹ Teste Exato de Fisher e demais teste chi-quadrado (X²)

***Significância à nível de $\alpha \leq 1\%$ (altamente significativa)

**Significância à nível de $1\% \leq \alpha \leq 5\%$ (significante)

*Significância à nível de $5\% \leq \alpha \leq 10\%$ (significância limítrofe)

Os resultados deste trabalho sugerem que a mortalidade em pacientes com COVID-19 está associada a uma variedade de fatores. Dentre eles, duração da internação (p -valor < 0.001 ; ODDS 1.200), idade avançada (p -valor < 0.001 ; ODDS 1.052) e gravidade dos sintomas como:

temperatura elevada (p -valor < 0.001 ; ODDS 2.513), aumento da frequência respiratória (p -valor < 0.001 ; ODDS 1.235), aumento da creatinina (p -valor < 0.001 ; ODDS 3.379), aumento da PCR (p -valor < 0.001 ; ODDS 1.025) e aumento da TTPA (p -valor < 0.001 ; ODDS 1.064) se destacam. A necessidade de admissão na UTI (p -valor < 0.001 ; ODDS 74.375), os valores de RNI (p -valor = 0.003; ODDS 10.839) e a presença de nefropatias (p -valor < 0.009 ; ODDS 10.061) emergiram como fortes indicadores de risco de morte. O aumento da saturação de oxigênio (p -valor < 0.001 , ODDS 0.786) e aumento dos linfócitos típicos (p -valor < 0.001 ; ODDS 0.853) foram relacionadas à proteção contra o risco de mortalidade. Além disso, comorbidades e comportamentos de risco, como tabagismo (p -valor = 0.031), obesidade (p -valor = 0.024), doenças neurológicas (p -valor = 0.007) e uso prévio de medicação para doenças pulmonares ou psiquiátricas (p -valor = 0.031), também estão associados ao aumento do risco de desfechos fatais (**Tabela 3**).

Tabela 3. Modelo logístico binário para predição de mortalidade (alta e óbito).

	<i>P</i> -valor	ODDS	IC
Dias internados	$<0.001^{***}$	1.200	(1.120 ; 1.286)
Dias de sintomas clínicos	0.069*	1.112	(0.992 ; 1.246)
Idade	$<0.001^{***}$	1.052	(1.024 ; 1.080)
Temperatura	$<0.001^{***}$	2.513	(1.626 ; 3.884)
Saturação	$<0.001^{***}$	0.786	(0.781 ; 0.856)
Frequência Respiratória	$<0.001^{***}$	1.235	(1.103 ; 1.384)
Hemoglobina	0.029**	0.802	(0.657 ; 0.978)
Hematócrito	0.044**	0.931	(0.869 ; 0.998)
RDW	0.004**	1.436	(1.123 ; 1.836)
Linfócitos Típicos	$<0.001^{***}$	0.853	(0.793 ; 0.917)
Creatinina	$<0.001^{***}$	3.379	(1.760 ; 6.489)
PCR	$<0.001^{***}$	1.025	(1.016 ; 1.034)
D-dímero	$<0.001^{***}$	1.536	(1.310 ; 1.801)
TTPA	0.001***	1.064	(1.027 ; 1.102)
RNI	0.003**	10.839	(2.281 ; 51.502)
Tempo de Protrombina	0.005**	1.209	(1.057 ; 1.381)
Admissão em UTI	$<0.001^{***}$	74.375	(16.997 ; 325.443)
Tabagista/Usuário de Drogas	0.031**	3.033	(1.104 ; 8.334)
Obesidade	0.024**	2.323	(1.118 ; 4.827)
Nefropatias	0.009**	10.061	(1.769 ; 57.204)
Doença Neurológica	0.007**	3.937	(1.458 ; 10.630)
Medicação Pregressa para doença pulmonar	0.018**	3.871	(1.255 ; 11.938)

Tabela 3. Modelo logístico binário para predição de mortalidade (continua).

Medicação Pregressa para doença psiquiátrica	0.031**	3.033	(1.104 ; 8.334)
--	---------	-------	-----------------

¹ Modelo de regressão logística univariada

ODDS: Razão de Chances; IC: Intervalo de Confiança; RDW: Red Cell Distribution Width; PCR: Proteína C-Reativa; TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; RNI: Razão Normalizada Internacional

***Significância à nível de $\alpha \leq 1\%$ (altamente significativa)

**Significância à nível de $1\% \leq \alpha \leq 5\%$ (significante)

*Significância à nível de $5\% \leq \alpha \leq 10\%$ (significância limitrofe)

4. Discussão

O estudo das características clínicas e fatores de risco para mortalidade por COVID-19 em pacientes hospitalizados evidenciou maior adoecimento entre os homens. O agravamento das doenças respiratórias em homens, incluindo a COVID-19, e o aumento da taxa de adoecimento podem sugerir a existência de um mecanismo biológico subjacente. Para além das variações anatômicas, de hábitos de vida, comportamentais, comorbidades e diferenças socioeconômicas entre homens e mulheres, as disparidades no sistema imunológico entre os gênero podem, ao menos em parte, justificar as diferenças observadas na incidência e na severidade das infecções do trato respiratório entre homens e mulheres (BARTZ; CHITNIS; KAISER; RICH-EDWARDS *et al.*, 2020; FALAGAS; MOURTZOUKOU; VARDAKAS, 2007; HOCKHAM; LINSCHOTEN; ASSELBERGS; GHOSSEIN *et al.*, 2023; LUNDBERG; SANTOSA; BJORK; BRANDEN *et al.*, 2023).

Homens têm mostrado desfechos piores em relação à COVID-19 em comparação às mulheres, uma tendência que pode ser atribuída a várias razões inter-relacionadas. Biologicamente, as mulheres tendem a ter uma resposta imunológica mais potente a infecções, em parte devido aos efeitos moduladores dos hormônios sexuais e à presença de dois cromossomos X, que abrigam genes cruciais para a imunidade. Além disso, a expressão diferencial do receptor ACE2, porta de entrada do SARS-CoV-2 nas células, pode influenciar a suscetibilidade e gravidade da infecção entre os gêneros. Comportamentos de risco, como tabagismo e consumo excessivo de álcool, são mais prevalentes em homens em muitas culturas, predispondo-os a complicações. Esta vulnerabilidade é ampliada pela maior incidência de comorbidades, como hipertensão e diabetes, entre os homens. Além disso, respostas inflamatórias mais agressivas observadas em homens, como a "tempestade de citocinas", podem contribuir para complicações e desfechos desfavoráveis (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017; SCULLY; HAVERFIELD; URSIN; TANNENBAUM *et al.*, 2020).

Pacientes hospitalizados com COVID-19 frequentemente apresentam uma resposta imune desregulada, manifestada por uma elevação de moléculas inflamatórias como IL-6. Paralelamente, muitos exibem linfopenia, indicando comprometimento do sistema imunológico, enquanto outros enfrentam hiperatividade imune, resultando em danos a órgãos vitais. Uma coagulação anormal, caracterizada por formação de coágulos sanguíneos, é outro aspecto crítico em casos graves, possivelmente associado à resposta imune exacerbada. Embora anticorpos contra o SARS-CoV-2 sejam detectados nesses pacientes, sua eficácia pode variar. A conjunção de todos esses fatores imunológicos pode culminar em disfunção de múltiplos órgãos, exigindo tratamentos que não apenas combatam o vírus, mas também modulem a resposta imune (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020).

Este estudo também constatou que o avanço da idade é um fator de risco para o aumento da probabilidade de mortalidade em adultos hospitalizados. Com o progresso da senescência, ocorrem modificações significativas na funcionalidade do sistema imunológico. Neste estudo podemos observar uma diferença significativa na idade daqueles que vieram a óbito. O processo de envelhecimento, entre outras coisas, é marcado por um estado crônico pró-inflamatório do sistema imunológico, com uma constante ativação imune inata de baixo nível que pode potencializar o dano tecidual resultante de infecções em pessoas idosas (GRIFONI; ALONZI; ALTER; NOONAN *et al.*, 2023; MUELLER; MCNAMARA; SINCLAIR, 2020; NIKOLICH-ZUGICH; KNOX; RIOS; NATT *et al.*, 2020).

A idade mediana da população estudada foi 58 anos para indivíduos que receberam alta e 70 anos para aqueles que vieram a óbito. Os achados foram próximos a de outros estudos populacionais com pacientes hospitalizados. A mortalidade por COVID-19 aumenta drasticamente em pacientes mais velhos, especialmente aqueles com 80 anos ou mais (DESSIE; ZEWOTIR, 2021; GRIFONI; ALONZI; ALTER; NOONAN *et al.*, 2023). A idade é fator significativo para a mortalidade (MUELLER; MCNAMARA; SINCLAIR, 2020; NOTARTE; DE OLIVEIRA; PELIGRO; VELASCO *et al.*, 2022). O envelhecimento está associado a uma alta incidência de comorbidades e a um declínio na capacidade de reserva de órgãos vitais, o que pode resultar em maior fragilidade. Esses fatores, em conjunto com um sistema imunológico envelhecido, expõe os idosos a um pior prognóstico e a um risco elevado de mortalidade em caso de infecção por COVID-19 (FANG; LIU; XI; XIONG *et al.*, 2021; JEFFERSON; WATSON; CERTA; GORDON *et al.*, 2022; LIU; YANG; LIAO; WAN *et al.*, 2022; PIJLS; JOLANI; ATHERLEY; DERCKX *et al.*, 2021; ZHANG; DONG; LIU; GAO, 2023).

Em relação aos dias de sintomas da COVID-19, observou-se que sua duração prolongada, indicada por um maior número de dias sintomáticos, pode estar associada a uma maior gravidade da doença e potencial risco de mortalidade. Muitos pacientes se recuperam com sintomas leves em algumas semanas, mas outros podem desenvolver complicações graves, como pneumonia ou a síndrome de liberação de citocinas, uma resposta inflamatória intensa (MASLO; FRIEDLAND; TOUBKIN; LAUBSCHER *et al.*, 2022). Fatores de risco, como idade avançada e comorbidades, podem agravar a evolução da doença. Além disso, alguns desses indivíduos experimentam a "COVID-19 prolongada", apresentando sintomas persistentes por meses após a recuperação inicial. A monitorização contínua de pacientes é crucial, especialmente para aqueles com sintomas prolongados ou agravados (STEIN; RAMELLI; GRAZIOLI; CHUNG *et al.*, 2022).

Neste estudo, sugerimos que um maior número de patologias pode aumentar o risco de óbito, como confirmado pelo p-valor significativo. Este resultado está em consonância com os achados da literatura, mostrando que, comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes e doenças pulmonares, estão associadas a um maior risco de desfechos adversos em doenças, como a COVID-19 (Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21, 2022; ALIZADEHSANI; ALIZADEH SANI; BEHJATI; ROSHANZAMIR *et al.*, 2021; HUANG; WEI; HU; WEN *et al.*, 2020; TIRANDI; RAMONI; MONTECUCCO; LIBERALE, 2022).

A obesidade foi identificada como um fator de risco significativo para mortalidade neste estudo, o que é consistente com estudos anteriores que relatam que a obesidade está associada a um maior risco de resultados graves de COVID-19 (FRASCA; REIDY; CRAY; DIAZ *et al.*, 2021; JAISINGHANI; KUMAR, 2023; POPKIN; DU; GREEN; BECK *et al.*, 2020; STEFAN; BIRKENFELD; SCHULZE; LUDWIG, 2020).

A obesidade é frequentemente associada a desfechos adversos em pacientes com COVID-19, devido a múltiplos fatores. Vários estudos respaldam essa associação, apontando para comorbidades frequentemente presentes em indivíduos obesos, como doenças cardiovasculares e diabetes. Além disso, a obesidade compromete a função pulmonar, com o excesso de gordura potencialmente comprimindo os pulmões e dificultando a respiração - uma preocupação crítica quando se trata de uma doença respiratória como a COVID-19. A inflamação crônica associada à obesidade também pode enfraquecer a resposta imune, desafiando ainda mais a capacidade do corpo de combater o vírus. Apesar disso, é vital destacar que nem todos os indivíduos obesos enfrentam desfechos graves e que a gestão do peso deve

ser promovida como uma medida preventiva, reconhecendo-se simultaneamente a complexidade dos fatores de risco associados à COVID-19 (DEMEULEMEESTER; DE PUNDER; VAN HEIJNINGEN; VAN DOESBURG, 2021; LIGHTER; PHILLIPS; HOCHMAN; STERLING *et al.*, 2020; RAEISI; MOZAFFARI; SEPEHRI; DARAND *et al.*, 2022; SATTAR; MCINNES; MCMURRAY, 2020; TADAYON NAJAFABADI; RAYNER; SHOKRAEE; SHOKRAIE *et al.*, 2023).

Semelhantemente, a presença de nefropatias e doenças neurológicas também foram associadas a um maior risco de morte, o que sugere que essas comorbidades podem exacerbar a gravidade da COVID-19 (CHENG; LUO; WANG; ZHANG *et al.*, 2020; NAICKER; YANG; HWANG; LIU *et al.*, 2020; SUN; LUO; LIU; WU *et al.*, 2023).

Os resultados desta pesquisa indicam que a dispneia, a tosse, a febre e a astenia foram os sintomas mais comuns entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, tanto entre aqueles que receberam alta quanto entre aqueles que morreram. Esses achados são consistentes com a literatura existente, que identificou esses sintomas como os mais frequentes em pacientes com COVID-19 (CHILAMAKURI; AGARWAL, 2021; GUAN; NI; HU; LIANG *et al.*, 2020).

A febre é um sintoma comum em várias doenças infecciosas, incluindo COVID-19. Neste estudo, a febre, sendo um sintoma comum em inúmeros pacientes, demonstrou ter associação significativa entre temperatura e predição de mortalidade (CHEN; ZHOU; DONG; QU *et al.*, 2020; GAO; LI; HAN; LI *et al.*, 2020; HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020).

O aumento da temperatura corporal é um sintoma comum da COVID-19 e tem sido amplamente relatado em estudos observacionais (KARTSONAKI; BAILLIE; BARRIO; BARUCH *et al.*, 2023). A temperatura corporal é um indicador crucial da resposta do corpo a patógenos e, em doenças como a COVID-19, a febre surge como um mecanismo de defesa na tentativa de combater o vírus. Contudo, extremos na temperatura, seja febre alta persistente ou hipotermia, podem sinalizar complicações ou uma resposta imunológica inadequada. Neste contexto, monitorar as variações de temperatura em pacientes com COVID-19 não serve apenas para rastrear o sintoma febril comum, mas também para antecipar possíveis desfechos adversos e otimizar intervenções clínicas. Alguns estudos sugerem que a febre pode estar associada a um curso mais grave da doença. A presença e a gravidade da febre podem ser influenciadas por muitos fatores, incluindo a idade do paciente, a presença de comorbidades e o uso de medicamentos antipiréticos (GOYAL; CHOI; PINHEIRO; SCHENCK *et al.*, 2020; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020).

A saturação de oxigênio reduzida tem sido associada a desfechos piores em doenças respiratórias, incluindo COVID-19. Baixa saturação de oxigênio está associada a um maior risco de morte em pacientes hospitalizados com COVID-19 (ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020).

A frequência respiratória descompensada também foi associada a maiores chances de mortalidades entre os pacientes estudados. A COVID-19 tem um impacto significativo no sistema respiratório dos pacientes. A frequência respiratória descompensada, ou seja, uma taxa respiratória anormalmente alta ou baixa, é um sinal clínico preocupante em pacientes hospitalizados com COVID-19 e tem sido associada a um risco aumentado de mortalidade. Quando os pulmões são afetados pela infecção, sua capacidade de oxigenar o sangue pode ser comprometida, levando a hipoxemia e, conseqüentemente, a uma frequência respiratória alterada (CHATTERJEE; JENSEN; HARRIS; NGUYEN *et al.*, 2021). O monitoramento da frequência respiratória é, portanto, crucial para a avaliação e manejo de pacientes com COVID-19. Alterações na frequência respiratória podem sinalizar a necessidade de intervenções, como a administração de oxigênio, ventilação não invasiva ou até mesmo ventilação mecânica invasiva em casos mais graves. A identificação precoce e a resposta a essas alterações podem melhorar os desfechos e reduzir o risco de mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19 (PYA; BEKBOSSYNOVA; GAIPOV; LESBEKOV *et al.*, 2021).

A piora nas variáveis hematológicas pode refletir uma resposta inflamatória sistêmica, lesão de órgãos e uma condição clínica mais grave, o que pode levar a uma maior chance de mortalidade entre os pacientes hospitalizados (ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020). Neste estudo foram percebidos alguns *insights* sobre estas condições. Foram observados valores diminuídos nas variáveis hemoglobina e hematócrito em pacientes que vieram a óbito por COVID-19. Por conseguinte, este estudo propõe que alterações nessas variáveis foram associados a uma maior chance de mortalidade por COVID-19. A relação entre os níveis de hemoglobina, hematócrito e a mortalidade em pacientes com COVID-19 é um tópico muito relevante para investigação. A COVID-19 pode influenciar esses níveis através de várias maneiras, como causando hipóxia, induzindo respostas inflamatórias intensas, provocando problemas na coagulação, interagindo com outras doenças presentes no paciente e também em decorrência de tratamentos administrados. Estes fatores, juntos ou isoladamente, podem impactar a progressão da COVID-19 e os desfechos associados à doença (ABURUZ; AL-AZAYZIH; ZAINALABDIN; BEIRAM *et al.*, 2022; SOARES; HUSSEIN; MUHAMMAD; SEMREEN *et al.*, 2023; ZHANG; HU; HUANG; FU *et al.*, 2022). Valores alterados de RDW

também estão associados à maior chance de mortalidade por COVID-19. Em pacientes com COVID-19, um RDW elevado tem sido associado a um prognóstico pior e a uma maior mortalidade. Acredita-se que o RDW elevado possa refletir uma inflamação subjacente e disfunção da medula óssea, que são comuns em casos graves de COVID-19 (FOY; CARLSON; REINERTSEN; PADROS *et al.*, 2020; WANG; PAN; PAN; GE *et al.*, 2011).

A linfopenia, caracterizada por uma contagem reduzida de linfócitos, tem sido consistentemente associada a prognósticos desfavoráveis em diversas patologias, e nossa pesquisa sobre a COVID-19 corroborou essa associação. Observou-se que a diminuição dos linfócitos compromete a resposta imunológica adaptativa, diminuindo a eficiência da defesa do organismo contra agentes infecciosos e potencialmente exacerbando o curso clínico da infecção. Este fenômeno pode resultar em uma progressão acelerada da doença, uma vez que a capacidade de vigilância imunológica e eliminação do patógeno é prejudicada. Consequentemente, a variação nos níveis de linfócitos reflete não apenas uma imunossupressão, mas também pode antecipar uma escalada na severidade da COVID-19, o que reforça a importância do monitoramento contínuo dessas células como um biomarcador crítico de severidade e um alvo para intervenções terapêuticas direcionadas. (TAN; WANG; ZHANG; DING *et al.*, 2020).

Vários estudos têm demonstrado que marcadores elevados de inflamação e disfunção da coagulação estão associados a desfechos piores em doenças como a COVID-19. Estudos relataram que elevações na PCR, D-dímero e creatinina estavam associadas a um maior risco de morte em pacientes com COVID-19 (GUAN; LIANG; ZHAO; LIANG *et al.*, 2020; MILENKOVIC; HADZIBEGOVIĆ; KOVAC; JOVANOVIĆ *et al.*, 2022; ZHANG; YAN; FAN; LIU *et al.*, 2020; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020).

A admissão na UTI foi significativamente associada à mortalidade, o que é esperado, já que, pacientes que precisam de cuidados intensivos são geralmente mais graves e têm maior risco de complicações, incluindo a morte (ARENTZ; YIM; KLAFF; LOKHANDWALA *et al.*, 2020; GRASSELLI; ZANGRILLO; ZANELLA; ANTONELLI *et al.*, 2020; RICHARDSON; HIRSCH; NARASIMHAN; CRAWFORD *et al.*, 2020).

O uso pregresso de medicação para doença pulmonar e psiquiátrica foi significativamente associado à mortalidade neste estudo. Isso sugere que os pacientes com doenças pulmonares preexistentes, que já estão em um estado de saúde comprometido, podem ter maior risco de complicações graves quando infectados com o vírus (ALQAHTANI; OYELADE; ALDHAHIR; ALGHAMDI *et al.*, 2020).

Não se observou variação estatisticamente significativa no histórico de administração de fármacos, particularmente aqueles propostos para a profilaxia da COVID-19 (GROUP; HORBY; MAFHAM; LINSELL *et al.*, 2020; LOPEZ-MEDINA; LOPEZ; HURTADO; DAVALOS *et al.*, 2021). Isso pode sugerir que o efeito dos medicamentos usados no tratamento de COVID-19 pode ser similar em todos os pacientes, no entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses resultados.

A confusão mental foi significativamente mais comum entre os pacientes que morreram. Isso está alinhado com estudos anteriores que sugerem que as manifestações neurológicas da COVID-19, como a confusão mental, podem ser associadas a um pior prognóstico (HARAPAN; YOO, 2021; KLEIN; LEWIS; GODDARD; FIREMAN *et al.*, 2021; RIEDEL; HOREN; REYNOLDS; HAMIDIAN JAHROMI, 2021). Pode-se especular que a confusão mental possa ser um indicador de envolvimento do sistema nervoso central pelo vírus, ou um sinal de gravidade da doença, levando a um maior risco de desfechos adversos (ROGERS; CHESNEY; OLIVER; POLLAK *et al.*, 2020).

Os demais sinais e sintomas envolvidos neste estudo não mostraram diferenças significativas entre os pacientes que receberam alta e aqueles que morreram, sugerindo que eles podem ser menos úteis como indicadores prognósticos individuais. No entanto, isso não diminui a importância de um exame clínico completo e uma avaliação abrangente dos sintomas em pacientes com COVID-19, pois a apresentação da doença pode variar amplamente entre os indivíduos, visto que cada indivíduo se comporta como o resultado da interação de múltiplas variáveis (fatores) que interagem entre si.

As limitações deste estudo referem-se à variabilidade individual e a presença de variáveis confundidoras comprometem a detecção de associações mais precisas. Reconhecendo essas restrições, pesquisas futuras deveriam ser multicêntricas e prospectivas, incluir variáveis genômicas e biomarcadores, e considerar modelos preditivos multivariados. Isso poderia conduzir a insights mais profundos sobre a interação complexa de fatores que influenciam a progressão da COVID-19 e desfechos clínicos, potencializando estratégias terapêuticas direcionadas e melhorando a gestão da saúde dos pacientes.

5. Conclusão

A análise dos dados apresentados sugere uma interação complexa de fatores que contribuem para a mortalidade em pacientes com COVID-19. Fica claro que a duração da

internação, a idade avançada e a gravidade dos sintomas, como temperatura elevada e baixa saturação de oxigênio, têm um papel significativo no aumento da mortalidade. De maneira mais importante, a admissão na UTI emerge como um forte indicador de risco de morte. Além disso, a presença de comorbidades e comportamentos de risco, como tabagismo, obesidade, nefropatias, doenças neurológicas e uso prévio de medicação para doenças pulmonares ou psiquiátricas, aumenta substancialmente o risco de resultados fatais. Esses resultados reforçam a necessidade de uma abordagem multidimensional no tratamento da COVID-19, que leve em consideração não apenas o tratamento da doença em si, mas também a gestão de comorbidades e a otimização do cuidado ao paciente em geral. A identificação precoce de pacientes de alto risco e a intervenção adequada são cruciais para melhorar os resultados e reduzir a mortalidade associada à COVID-19.

Conflitos de Interesse

Não há.

Financiamento

O presente trabalho foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), [Bolsa nº 88887.504353/2020-00]; Brasil.

REFERÊNCIAS

- ABURUZ, S.; AL-AZAYZIH, A.; ZAINALABDIN, S.; BEIRAM, R. et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality among COVID-19 hospitalized patients in UAE: Does ethnic origin have an impact. PLoS One, 17, n. 3, p. e0264547, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264547>
- ALIZADEHSANI, R.; ALIZADEH SANI, Z.; BEHJATI, M.; ROSHANZAMIR, Z. et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. 93, n. 4, p. 2307-2320, Apr 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26699>
- ALQAHTANI, J. S.; OYELADE, T.; ALDHAHIR, A. M.; ALGHAMDI, S. M. 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, 15, n. 5, p. e0233147, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>

ARENTZ, M.; YIM, E.; KLAFF, L.; LOKHANDWALA, S. et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*, 323, n. 16, p. 1612-1614, Apr 28 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>

ARIZA, M.; CANO, N.; SEGURA, B.; ADAN, A. et al. COVID-19 severity is related to poor executive function in people with post-COVID conditions. *J Neurol*, 270, n. 5, p. 2392-2408, May 2023.

<https://doi.org/10.1007/s00415-023-11587-4>

BARTZ, D.; CHITNIS, T.; KAISER, U. B.; RICH-EDWARDS, J. W. et al. Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All: A Review. *JAMA Intern Med*, 180, n. 4, p. 574-583, Apr 1 2020.

<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.4347>

CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 39, n. 5, p. 529-539, Jul 2017. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>

CHATTERJEE, N. A.; JENSEN, P. N.; HARRIS, A. W.; NGUYEN, D. D. et al. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza Other Respir Viruses*, 15, n. 5, p. 569-572, Sep 2021. <https://doi.org/10.1111/irv.12869>

CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; QU, J. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.

Lancet, 395, n. 10223, p.507-513, Feb 15 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

CHENG, Y.; LUO, R.; WANG, K.; ZHANG, M. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*, 97, n. 5, p. 829-838, May 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>

CHILAMAKURI, R.; AGARWAL, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10, n. 2, Jan 21 <https://doi.org/10.3390/cells10020206> 2021.

COLNAGO, M.; BENVENUTO, G. A.; CASACA, W.; NEGRI, R. G. et al. Risk Factors Associated with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 during the Omicron Wave in Brazil. *Bioengineering (Basel)*, 9, n. 10, Oct 20 2022.

<https://doi.org/10.34293/commerce.v10iS1-Oct.6144>

DEMEULEMEESTER, F.; DE PUNDER, K.; VAN HEIJNINGEN, M.; VAN DOESBURG, F. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review. *Cells*, 10, n. 4, Apr 17 2021. <https://doi.org/10.3390/cells10040933>

DESSIE, Z. G.; ZEWOITIR, T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and metaanalysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*, 21, n. 1, p. 855, Aug 21 2021.

<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>

FALAGAS, M. E.; MOURTZOUKOU, E. G.; VARDAKAS, K. Z. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med*, 101, n. 9, p. 1845-1863, Sep 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.011>

FANG, H.; LIU, Q.; XI, M.; XIONG, D. et al. Impact of comorbidities on clinical prognosis in 1280

patients with different types of COVID-19. *J Investig Med*, 69, n. 1, p. 75-85, Jan 2021.

<https://doi.org/10.1136/jim-2020-001555>

FILIP, R.; GHEORGHITA PUSCASELU, R.; ANCHIDIN-NOROCEL, L.; DIMIAN, M. et al. Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems. *J Pers Med*, 12, n. 8, Aug 7 2022.

<https://doi.org/10.3390/jpm12081295>

FOY, B. H.; CARLSON, J. C. T.; REINERTSEN, E.; PADROS, I. V. R. et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*, 3, n. 9, p. e2022058, Sep 1 2020.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>

FRASCA, D.; REIDY, L.; CRAY, C.; DIAZ, A. et al. Influence of obesity on serum levels of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients. *PLoS One*, 16, n. 3, p. e0245424, 2021.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245424>

GAO, Y.; LI, T.; HAN, M.; LI, X. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*, 92, n. 7, p. 791-796, Jul 2020.

<https://doi.org/10.1002/jmv.25770>

GOYAL, P.; CHOI, J. J.; PINHEIRO, L. C.; SCHENCK, E. J. et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*, 382, n. 24, p. 2372-2374, Jun 11 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>

GRASSELLI, G.; ZANGRILLO, A.; ZANELLA, A.; ANTONELLI, M. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323, n. 16, p. 1574-1581, Apr 28 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2019.13404>

GRIFONI, A.; ALONZI, T.; ALTER, G.; NOONAN, D. M. et al. Impact of aging on immunity in the contexto of COVID-19, HIV, and tuberculosis. *Front Immunol*, 14, p. 1146704, 2023.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1146704>

GROUP, R. C.; HORBY, P.; MAFHAM, M.; LINSELL, L. et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 383, n. 21, p. 2030-2040, Nov 19 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>

GUAN, W. J.; LIANG, W. H.; ZHAO, Y.; LIANG, H. R. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*, 55, n. 5, May 2020.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01227-2020>

GUAN, W. J.; NI, Z. Y.; HU, Y.; LIANG, W. H. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382, n. 18, p. 1708-1720, Apr 30 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

HARAPAN, B. N.; YOO, H. J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*, 268, n. 9, p. 3059-3071, Sep 2021.

<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10406-y>

HENKENS, M.; RAAFS, A. G.; VERDONSCHOT, J. A. J.; LINSCHOTEN, M. et al. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*, 22, n. 1, p. 184, Mar 5 2022

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-955049/v1>

HOCKHAM, C.; LINSCHOTEN, M.; ASSELBERGS, F. W.; GHOSSEIN, C. et al. Sex differences in cardiovascular complications and mortality in hospital patients with covid-19: registry based observational study. *BMJ Med*, 2, n. 1, p. e000245, 2023.

<https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000245>

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel

coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, n. 10223, p. 497-506, Feb 15 2020.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

HUANG, X.; WEI, F.; HU, L.; WEN, L. et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. 23, n. 4, p. 268-271, Apr 1 2020 <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>

JAISINGHANI, P.; KUMAR, R. Obesity and Viral Infections. *Gastroenterol Clin North Am*, 52, n. 2, p. 393-402, Jun 2023. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2023.03.012>

JAYASINGHE, P. A.; JALILZADEH, H.; HETTIARATCHI, P. The Impact of COVID-19 on Waste Infrastructure: Lessons Learned and Opportunities for a Sustainable Future. *Int J Environ Res Public Health*, 20, n. 5, Feb 28 2023. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054310>

JEFFERSON, C.; WATSON, E.; CERTA, J. M.; GORDON, K. S. et al. Differences in COVID-19 testing and adverse outcomes by race, ethnicity, sex, and health system setting in a large diverse US cohort. *PLoS One*, 17, n. 11, p. e0276742, 2022.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276742>

KARTSONAKI, C.; BAILLIE, J. K.; BARRIO, N. G.; BARUCH, J. et al. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19. *Int J Epidemiol*, 52, n. 2, p. 355-376, Apr 19 2023.

KLEIN, N. P.; LEWIS, N.; GODDARD, K.; FIREMAN, B. et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*, 326, n. 14, p. 1390-1399, Oct 12 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072>

LIGHTER, J.; PHILLIPS, M.; HOCHMAN, S.; STERLING, S. et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*, 71, n. 15, p. 896-897, Jul 28 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>

LIU, W.; YANG, C.; LIAO, Y. G.; WAN, F. et al. Risk factors for COVID-19 progression and mortality in hospitalized patients without pre-existing comorbidities. *J Infect Public Health*, 15, n. 1, p. 13-20, Jan 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.11.012>

LOPEZ-MEDINA, E.; LOPEZ, P.; HURTADO, I. C.; DAVALOS, D. M. et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325, n. 14, p. 1426-1435, Apr 13 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>

LUNDBERG, C. E.; SANTOSA, A.; BJORK, J.; BRANDEN, M. et al. Age and sex differences in causespecific excess mortality and years of life lost associated with COVID-19 infection in the Swedish population. *Eur J Public Health*, Jun 1 2023. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad086>

MASLO, C.; FRIEDLAND, R.; TOUBKIN, M.; LAUBSCHER, A. et al. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*, 327, n. 6, p. 583-584, Feb 8 2022. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868>

MILENKOVIC, M.; HADZIBEGOVIĆ, A.; KOVAC, M.; JOVANOVIĆ, B. et al. D-dimer, CRP, PCT, and IL-6 Levels at Admission to ICU Can Predict In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, p. 8997709, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8997709>

MUELLER, A. L.; MCNAMARA, M. S.; SINCLAIR, D. A. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*, 12, n. 10, p. 9959-9981, May 29 2020. <https://doi.org/10.18632/aging.103344>

NAICKER, S.; YANG, C. W.; HWANG, S. J.; LIU, B. C. et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*, 97, n. 5, p. 824-828, May 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>

NIKOLICH-ZUGICH, J.; KNOX, K. S.; RIOS, C. T.; NATT, B. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*, 42, n. 2, p. 505-514, Apr 2020. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>

NOTARTE, K. I.; DE OLIVEIRA, M. H. S.; PELIGRO, P. J.; VELASCO, J. V. et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 11, n. 24, Dec 9 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11247314>

ONDER, G.; REZZA, G.; BRUSAFERRO, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323, n. 18, p. 1775-1776, May 12 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>

ONDER, G.; REZZA, G.; BRUSAFERRO, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323, n. 18, p. 1775-1776, May 12 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>

POPKIN, B. M.; DU, S.; GREEN, W. D.; BECK, M. A. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*, 21, n. 11, p. e13128, Nov 2020. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>

PYA, Y.; BEKBOSSYNOVA, M.; GAIPOV, A.; LESBEKOV, T. et al. Mortality predictors of hospitalized patients with COVID-19: Retrospective cohort study from Nur-Sultan, Kazakhstan. *PLoS One*, 16, n. 12, p. e0261272, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261272>

RAEISI, T.; MOZAFFARI, H.; SEPEHRI, N.; DARAND, M. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*, 27, n. 3, p. 893-911, Apr 2022. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01269-3>

RICHARDSON, S.; HIRSCH, J. S.; NARASIMHAN, M.; CRAWFORD, J. M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323, n. 20, p. 2052-2059, May 26 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13448>

RIEDEL, B.; HOREN, S. R.; REYNOLDS, A.; HAMIDIAN JAHROMI, A. Mental Health Disorders in Nurses During the COVID-19 Pandemic: Implications and Coping Strategies. *Front Public Health*, 9, p. 707358, 2021. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.707358>

ROGERS, J. P.; CHESNEY, E.; OLIVER, D.; POLLAK, T. A. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7, n. 7, p. 611-627, Jul 2020. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)

SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*, 142, n. 1, p. 4-6, Jul 7 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>

SCULLY, E. P.; HAVERFIELD, J.; URSIN, R. L.; TANNENBAUM, C. et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*, 20, n. 7, p. 442-447, Jul 2020.

<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>

SOARES, N. C.; HUSSEIN, A.; MUHAMMAD, J. S.; SEMREEN, M. H. et al. Plasma metabolomics profiling identifies new predictive biomarkers for disease severity in COVID-19 patients. *PLoS One*, 18, n. 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289738>

STEFAN, N.; BIRKENFELD, A. L.; SCHULZE, M. B.; LUDWIG, D. S. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*, 16, n. 7, p. 341-342, Jul 2020.

<https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>

STEIN, S. R.; RAMELLI, S. C.; GRAZIOLI, A.; CHUNG, J. Y. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*, 612, n. 7941, p. 758-763, Dec 2022.

SUN, Y.; LUO, B.; LIU, Y.; WU, Y. et al. Immune damage mechanisms of COVID-19 and novel strategies in prevention and control of epidemic. *Front Immunol*, 14, p. 1130398, 2023.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1130398>

SURENDRA, H.; PRAPTININGSIH, C. Y.; ERSANTI, A. M.; RAHMAT, M. et al. Clinical characteristics and factors associated with COVID-19-related mortality and hospital admission during the first two epidemic waves in 5 rural provinces in Indonesia: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 18, n. 3, p. 0283805, 2023

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283805>

TADAYON NAJAFABADI, B.; RAYNER, D. G.; SHOKRAEE, K.; SHOKRAIE, K. et al. Obesity as an independent risk factor for COVID-19 severity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, n. 5, p. 15201, May 24 2023.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD015201>

TAN, L.; WANG, Q.; ZHANG, D.; DING, J. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*, 5, n. 1, p. 33, Mar 27 2020. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>

TIRANDI, A.; RAMONI, D.; MONTECUCCO, F.; LIBERALE, L. Predicting mortality in hospitalized COVID19 patients. *Intern Emerg Med*, 17, n. 6, p. 1571-1574, Sep 2022.

<https://doi.org/10.1007/s11739-022-03017-6>

VERITY, R.; OKELL, L. C.; DORIGATTI, I.; WINSKILL, P. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*, 20, n. 6, p. 669-677, Jun 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 323, n. 11, p. 1061-1069, Mar 17 2020 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

WANG, F.; PAN, W.; PAN, S.; GE, J. et al. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. Ann Med, 43, n. 1, p. 40-46, Feb 2011. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.521766>

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, 323, n. 13, p. 1239-1242, Apr 7 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

ZHANG, H. P.; SUN, Y. L.; WANG, Y. F.; YAZICI, D. et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. Allergy, 78, n. 2, p. 369-388, Feb 2023. <https://doi.org/10.1111/all.15593>

ZHANG, J.; HU, J.; HUANG, X.; FU, S. et al. Association Between Red Blood Cell Distribution Width and COVID-19 Severity in Delta Variant SARS-CoV-2 Infection. Front Med (Lausanne), 9, p. 837411, 2022. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837411>

ZHANG, J. J.; DONG, X.; LIU, G. H.; GAO, Y. D. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. Clin Rev Allergy Immunol, 64, n. 1, p. 90-107, Feb 2023. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>

ZHANG, L.; YAN, X.; FAN, Q.; LIU, H. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost, 18, n. 6, p. 1324-1329, Jun 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 395, n. 10229, p. 1054-1062, Mar 28 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Artigo 2. Artigo intitulado:**IDENTIFICAÇÃO DAS ESTRUTURAS LATENTES ÀS VARIÁVEIS POTENCIAIS PROGNÓSTICAS DA COVID-19 UTILIZANDO A CAPTCA**

Carla Cristina Alves Andrade¹, Lucas Tadeu Andrade³, Nilson Penha-Silva², Morun Bernardino Neto^{4*}

⁵ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

⁶ Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

⁷ Centro Universitário de Patos de Minas, UNIPAM, Patos de Minas, MG, Brasil

⁸ Universidade de São Paulo, Departamento de Ciências Básicas e Ambientais, Escola de Engenharia de Lorena, São Paulo, Brasil

* Autor correspondente em: Universidade de São Paulo, Departamento de Ciências Básicas e Ambientais, Escola de Engenharia de Lorena, São Paulo, Brasil. Email: morun@usp.br

RESUMO

Introdução: A infecção pelo SARS-CoV-2 resultou em uma grande variedade de manifestações clínicas, de progressão e taxas de mortalidade entre grupos de indivíduos infectados. Reconhecer padrões de comportamento entre as variáveis usadas no prognóstico da COVID-19 pode aumentar a acurácia do prognóstico destes pacientes. **Objetivo:** Este estudo visa determinar a estrutura latente às variáveis com potencial de prognóstico da COVID-19, utilizando a CAPTCA. **Métodos:** Foram avaliados prontuários de 205 pacientes, com investigação de características demográficas, clínicas e exames médicos. A técnica de Análise de Componentes Principais Categóricos (CATPCA) foi empregada para identificar a estrutura latente às variáveis, os componentes principais e variáveis representativas a partir das 72 variáveis originais. **Resultados:** Foram identificados quatorze componentes principais, capazes de explicar 36,9% da variação total. **Conclusão:** Por meio da CATPCA, o conjunto de 72 variáveis originais usadas no prognóstico de casos de COVID-19 foi reduzido à 14 dimensões com capacidade de explicar 36,9% da variância total.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Análise de componente principal categórico (CATPCA), PCA, SARS CoV-2.

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, tornou-se uma pandemia global, apresentando desafios sem precedentes para a comunidade científica, devido à sua complexidade e natureza multifacetada (HUANG; WEI; HU; WEN *et al.*, 2020). Diferentes manifestações clínicas, taxas variadas de transmissão e desfechos divergentes em

pacientes tornaram essencial a busca por métodos eficazes de análise e predição (Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21, 2022; ALIZADEHSANI; ALIZADEH SANI; BEHJATI; ROSHANZAMIR *et al.*, 2021; CHOU; WANG; HSIEH; NAMAZI *et al.*, 2021).

Desde a sua emergência em dezembro de 2019, o entendimento sobre o SARS-CoV-2, tem evoluído continuamente. No entanto, aspectos importantes permanecem envoltas em incertezas. A origem exata do SARS-CoV-2 ainda é objeto de intenso debate e estudo, com a teoria dominante apontando para uma origem zoonótica, mas sem identificação definitiva do reservatório animal ou da cadeia de transmissão inicial para os humanos (LIU; LIU; LEI; JIA *et al.*, 2023; ZHOU; YANG; WANG; HU *et al.*, 2020). No contexto clínico, particularmente em ambientes hospitalares, a doença manifesta-se de forma heterogênea em diferentes populações (ZHAO; ZHAO; GUO; YUAN *et al.*, 2022). Enquanto muitos pacientes apresentam sintomas leves a moderados, populações específicas, como idosos, obesos, fumantes, crianças, pacientes imunocomprometidos e sedentários, podem exibir respostas clínicas distintas, cujas implicações e mecanismos ainda não são totalmente compreendidos (GUAN; LIANG; ZHAO; LIANG *et al.*, 2020; HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020; NOTARTE; DE OLIVEIRA; PELIGRO; VELASCO *et al.*, 2022). Adicionalmente, os mecanismos exatos de patogênese da COVID-19, especialmente em casos de alta gravidade, permanecem uma área de investigação ativa. A complexidade dos mecanismos envolvidos nesta patogenicidade, por sua vez, implica em desafios na busca por tratamentos específicos e mais eficazes contra a doença (SANDERS; MONOGUE; JODLOWSKI; CUTRELL, 2020). Em meio a este cenário, a aplicação de abordagens estatísticas inovadoras, torna-se essencial para decifrar padrões e nuances nos dados que podem não ser evidentes por meio de métodos analíticos tradicionais (BUJA; COOK; HOFMANN; LAWRENCE *et al.*, 2009).

Embora as análises tradicionais sejam consideradas métodos apropriados e tenham sido amplamente adotadas em estudos anteriores, o requisito de que os dados devem ser medidos em escala numérica, bem como as suposições de relações lineares entre as variáveis, podem impedir o conhecimento aprofundado nas relações entre as variáveis categóricas que se relacionam à saúde e adoecimento (RINGNER, 2008). O campo da saúde frequentemente se depara com a necessidade de analisar variáveis categóricas, que não se ajustam diretamente às técnicas tradicionais de análise de dados métricos contínuos (LINTING; MEULMAN; GROENEN; VAN DER KOOIJ, 2007). A Análise de Componentes Principais Categórica (CATPCA) surge como uma técnica estatística avançada advinda da Análise de Componentes

Principais, otimizada para analisar variáveis categóricas, fornecendo insights significativos sobre o constructo em dados categóricos. A CAPTCA é um procedimento de redução de dimensões, usado para selecionar e reduzir um conjunto de dados em um conjunto menor de componentes, com a menor perda possível de informação (KELTON; LEARDMANN; SMITH; BOYKO *et al.*, 2010). Uma vantagem significativa da CAPTCA é sua capacidade de manejar dados ausentes, uma ocorrência comum em pesquisas sociais, o que a torna uma ferramenta de valor inestimável em contextos onde a coleta de dados completos pode ser um desafio (RENES CARRENO; ESCRIBA BARCENA; CATALAN GONZALEZ; ALVAREZ LERMA *et al.*, 2022). A criação de escalas é outro aspecto importante da CAPTCA, pois maximiza as relações de correspondência entre as categorias, tornando os dados mais interpretáveis (LINTING; MEULMAN; GROENEN; VAN DER KOOIJ, 2007; LINTING; VAN DER KOOIJ, 2012).

Neste sentido, este estudo busca identificar as estruturas latentes associadas às principais variáveis usadas no prognóstico da COVID-19 utilizando a CAPTCA, o que permitirá o avanço de análises preditivas de prognóstico para casos de COVID-19 à medida em que esta técnica é capaz de reduzir as dimensões envolvidas no complexo mecanismo patogênico de evolução desta doença, com a menor perda de informação possível.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Aspectos éticos, coleta de dados e amostra

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia (Parecer 5.637.213/2022, CAAE: 56843922.8.0000.5152) e autorizada pelo responsável pelo Hospital Municipal da Prefeitura de Patos de Minas - MG, Brasil, onde a coleta de dados foi realizada. Trata-se estudo observacional transversal, com a coleta realizada entre os meses de setembro e dezembro de 2022. Todos os sujeitos avaliados tiveram diagnóstico definitivo de infecção por SARS-CoV-2 através do resultado positivo de RT-PCR, realizado com swab nasofaríngeo.

Foram investigados prontuários médicos de indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos e a coleta de dados foi conduzida por uma única pesquisadora. Foram examinados 205 prontuários de pacientes acometidos por SARS-CoV-2. Neste conjunto de dados, foram consideradas variáveis demográficas e clínicas dos pacientes, como: gênero, idade, alta e óbito, admissão na UTI, comorbidades, ventilação mecânica, sinais e sintomas da doença. Além disso,

foram coletados parâmetros clínicos basais (frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, saturação, bem como resultados de exames laboratoriais (D-dímero, proteína C-reativa (PCR), glicose e contagem de glóbulos brancos).

2.2 Seleção de Variáveis para a Construção dos Componentes

Neste estudo foram utilizadas 72 variáveis originais no processo de obtenção dos componentes mostrados na **Tabela 1**. A Análise de Componentes Principais Categóricas (CATPCA), é uma técnica multivariada de interdependência capaz de encontrar o constructo inerente às variáveis métricas e não métricas e reduzir o número total de variáveis envolvidas na análise com a menor perda de informação possível (JAMALI-DOLATABAD; SARBAKHSH; SADEGHI-BAZARGANI, 2021; RINGNER, 2008) .

2.3 Análise Estatística

A Análise de Componentes Principais Categóricas (CATPCA) foi processada por meio do software IBM SPSS Statistics versão 23® (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA). Foi utilizado a rotação Varimax como método de rotação e teste de Scree como critério para extração dos componentes principais. Assim como a Análise de Componentes Principais (PCA), a CATPCA tem o objetivo reduzir as dimensões do conjunto total de dados, composto por muitas variáveis e padrões de correlação complexos à um número menor de variáveis correlacionadas (componentes principais) (HAIR, 2009).

Na análise CATPCA, categorias de variáveis são atribuídas a valores numéricos por meio de um processo chamado quantificação ótima, escalonamento ótimo ou pontuação ótima. Este processo então irá transformar variáveis categóricas medidas em escala nominal ou ordinal em variáveis métricas. A quantificação ótima substituirá os rótulos de categoria de cada variável por quantificações de categoria de tal forma que o máximo possível da variância nas variáveis quantificadas seja contabilizado. Desse modo, a análise fatorial CATPCA é também adequada para variáveis medidas em escalas nominal, ordinal, além das variáveis métricas, que podem não estar linearmente relacionadas entre si.

3. RESULTADOS

3.1 Obtenção da matriz de cargas fatoriais e extração dos Componentes Principais

A Análise de Componentes Principais Categóricas identificou 14 dimensões que, coletivamente, explicam 36,91% da variância total nos dados, com mínima perda de informação. Cada componente representa a melhor combinação não linear das variáveis originais capaz de explicar a variância total do conjunto original de variáveis, não explicada pelo componente anterior. A maioria dos componentes apresentou bom ajuste, com Alfa de Cronbach próximo ou superior à 0,6 (**Tabela 1**).

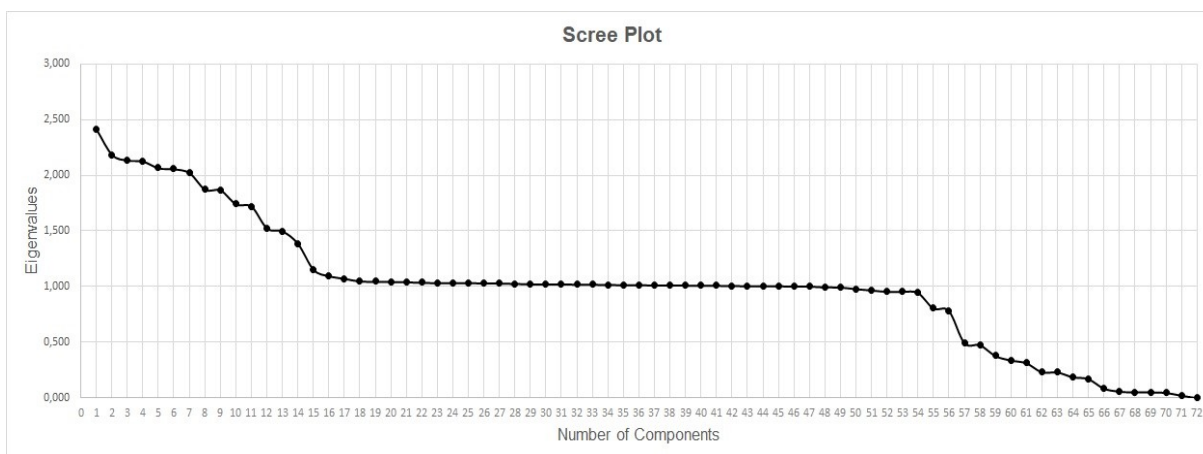
O teste de Scree para os componentes rotacionados indicou inequivocamente a extração de 15 componentes principais, ponto de inflexão no gráfico componentes principais *versus* autovalores (**Figura 01**), a partir do qual a contribuição dos componentes adicionais para o total de variância explicada é muito baixa, provavelmente pelo aumento de variância de erro ou variância individual. Todos os componentes extraídos apresentaram autovalor maior que 1,000, o que é corroborado pelo o critério de Kaiser (**Tabela 01**) (HAIR, 2009).

Tabela 01 - Autovalores e a proporção da variância explicada por cada componente.

RESUMO DO MODELO DE ROTAÇÃO				
Dimensão	Alfa de Cronbach	Variância explicada:		
		Total (Autovalor)	Percentual de variância	Percentual cumulativo de variância
1	0,684	2,412	3,35%	3,35%
2	0,716	2,185	3,03%	6,38%
3	0,704	2,136	2,96%	9,34%
4	0,615	2,126	2,95%	12,29%
5	0,656	2,065	2,86%	15,15%
6	0,604	2,056	2,85%	18,01%
7	0,647	2,022	2,80%	20,81%
8	0,663	1,873	2,60%	23,41%
9	0,676	1,866	2,59%	26,00%
10	0,568	1,741	2,42%	28,41%
11	0,589	1,720	2,39%	30,80%
12	0,657	1,524	2,11%	32,91%
13	0,525	1,498	2,08%	34,99%
14	0,611	1,385	1,92%	36,91%
15	0,374	1,153	1,60%	38,51%

* Método de Rotação: Varimax com Normalização de Kaiser.

** O Alfa de Cronbach total é baseado no valor próprio total.

Figura 01 – Scree Plot dos autovalores dos componentes principais.

A matriz de cargas fatoriais não rotacionada mostrou 4 fatores sem cargas fatoriais significantes (acima de 0,400) e 8 variáveis com cargas fatoriais cruzadas (medicação para alta pressão sanguínea, hipertensão, hidroxiclороquina/cloroquina, insulina para diabetes, Diabetes Mellitus, hematócrito, hemoglobina, imunodeficiência) (**Tabela 02**). Como esperado, a maior parte das variáveis foram incluídas no primeiro componente, que se tornou um resumo inespecífico do constructo latente do conjunto do conjunto total de variáveis. Tal resultado nos levou à reespecificação dos fatores por meio do uso de rotação ortogonal (Varimax).

A matriz de cargas fatoriais após rotação ortogonal Varimax (**Tabela 03**), definiu claramente 14 componentes, sendo que o décimo quinto componente foi excluído como consequência de ter ficado com apenas 1 variável com carga fatorial significativa (maior que 0,400).

3.2 Rotulagem dos Componentes Principais, identificação do constructo latente e variáveis marcadoras

Após a avaliação do número de cargas fatoriais significantes, bem como a magnitude de cada uma delas e análise das conexões conceituais entre as variáveis de cada componente extraído, foi possível rotular os 14 componentes conforme **Figura 2**. Assim como foi possível identificar as 14 variáveis representativas: Hematócrito, hipertensão arterial, diabetes mellitus, hipotireoidismo, medicação cardíaca, Volume Corpuscular Médio (VCM), medicação para dislipidemia, doença psiquiátrica, Hidroxiclороquina cloroquina, anosmia, doenças pulmonares, Razão Normalizada Internacional (RNI), neoplasias, antibióticos.

Na análise realizada na tabela 02, observou-se que a variável “número total de patologias” se destacou com uma correlação de 0,659 na primeira dimensão. Isso indica uma forte correlação positiva com o primeiro componente principal, sugerindo que o número total de patologias pode desempenhar um papel crucial na variabilidade observada nos dados. Em relação ao tratamento hospitalar, tanto UTI quanto "dias hospitalizados" mostraram associações significativas, com correlações de 0,535 e 0,511, respectivamente. Estes resultados enfatizam a importância destas variáveis no contexto da COVID-19. No entanto, é importante notar que algumas variáveis não foram representadas em qualquer componente principal. Isto pode indicar que sua contribuição à variabilidade total é limitada ou que estão distribuídas de forma mais diluída entre os componentes. Essas observações fornecem uma perspectiva valiosa sobre os padrões subjacentes presentes nos dados da COVID-19.

Variáveis	Dimensão														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Medicação imunossupressora	0,097	-0,063	-0,208	0,244	-0,168	0,441	0,242	-0,480	-0,017	-0,090	-0,082	-0,066	0,156	-0,099	0,201
Náusea e vômito	0,004	0,151	0,235	-0,151	-0,045	-0,092	0,105	-0,074	0,407	-0,231	0,154	0,072	-0,046	0,127	0,078
Anosmia (perda do olfato)	0,177	0,347	0,194	-0,025	0,003	0,144	-0,189	-0,103	0,403	0,134	0,213	-0,325	0,167	0,077	-0,066
Dispneia (Falta de ar)	0,156	0,056	-0,042	0,128	-0,013	0,091	0,112	0,052	-0,113	0,097	0,134	0,197	-0,130	0,491	0,093
Diarreia	-0,051	-0,074	0,290	-0,057	-0,008	-0,079	0,324	-0,086	0,090	-0,189	0,132	0,097	0,019	-0,375	0,173
Imunodeficiência	-0,063	-0,065	-0,004	0,045	-0,079	0,236	0,446	-0,122	-0,039	0,009	0,043	-0,105	0,058	0,026	0,469
Dor abdominal	0,190	0,117	0,031	-0,036	0,031	-0,066	-0,209	0,085	0,032	-0,097	0,255	-0,113	0,187	-0,157	0,404
Oligúria (redução da produção de urina)	0,144	0,074	0,137	-0,087	0,144	-0,216	-0,087	-0,186	0,046	-0,218	0,277	-0,005	0,062	0,045	0,401

* Normalização do Componente Principal. ** Variáveis que não aparecem não fazem parte de nenhum destes fatores.

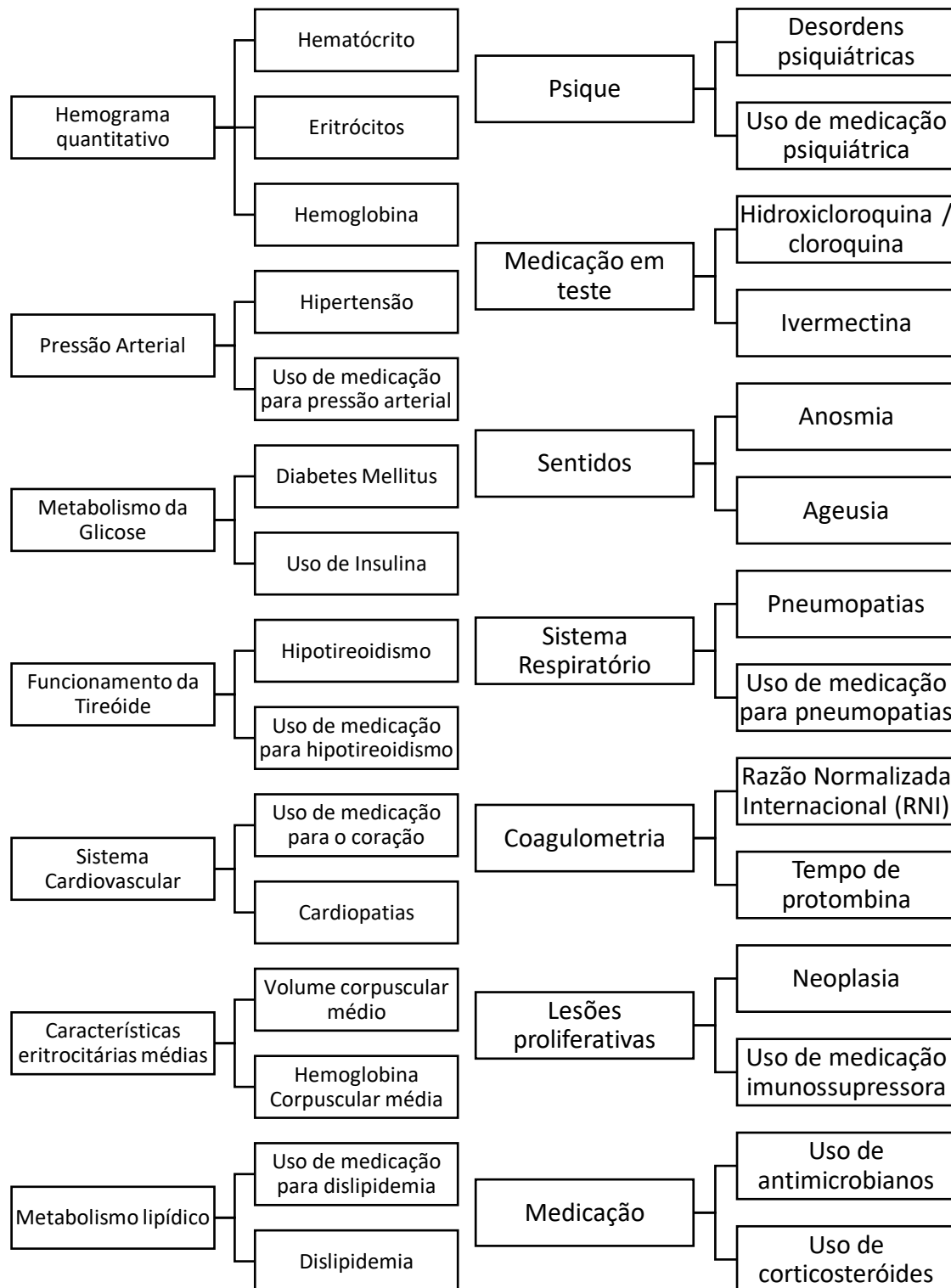
Tabela 03 - Matriz de Cargas Fatoriais Rotacionadas para os Primeiros 15 Fatores **

Variáveis	Cargas do Componente Rotacionadas														
	Dimensão														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Hematócrito	0,949	0,052	-0,021	-0,048	0,008	0,079	-0,034	-0,073	-0,020	0,017	-0,022	-0,062	-0,024	0,010	0,008
Eritrócito	0,862	-0,035	-0,028	-0,050	0,021	-0,354	-0,030	-0,052	-0,002	-0,017	0,039	-0,099	-0,040	-0,009	-0,014
Hemoglobina	0,697	0,054	-0,032	0,014	0,005	0,129	-0,011	-0,020	0,017	0,065	-0,023	-0,012	-0,009	0,012	0,021
Hipertensão	0,040	0,948	0,143	0,050	0,053	0,062	0,071	-0,012	0,082	0,057	-0,039	0,031	0,023	-0,003	-0,032
Medicação para pressão arterial	0,010	0,940	0,175	0,054	0,054	0,064	0,073	-0,039	0,081	0,062	-0,036	0,044	0,017	0,036	-0,036
Diabetes mellitus	-0,019	0,147	0,928	-0,064	-0,055	-0,042	0,041	0,019	0,099	0,053	-0,037	0,010	0,046	0,060	-0,009
Uso de insulina	-0,037	0,180	0,921	-0,018	-0,057	0,025	0,049	-0,064	0,087	0,072	-0,040	0,025	0,003	0,032	-0,003
Hipotireoidismo	-0,036	0,047	-0,032	0,980	0,037	0,026	0,007	0,003	0,003	-0,009	-0,049	0,023	0,014	-0,003	0,075
Medicação para Hipotireoidismo	-0,036	0,047	-0,032	0,980	0,037	0,026	0,007	0,003	0,003	-0,009	-0,049	0,023	0,014	-0,003	0,075
Medicação cardíaca	0,025	0,084	-0,076	0,045	0,944	-0,002	-0,012	-0,052	0,036	-0,024	0,082	0,097	0,001	-0,043	-0,012
Doenças cardíacas	0,005	0,025	-0,022	0,038	0,916	-0,045	-0,042	-0,069	0,025	-0,016	0,043	0,108	-0,034	0,019	-0,018
Volume Corpuscular Médio (VCM)	-0,049	0,084	-0,039	0,018	-0,014	0,944	-0,061	0,029	-0,019	0,011	0,009	0,066	0,004	0,003	-0,010
Hemoglobina Corpuscular Médio (HCM)	-0,047	0,044	0,022	0,040	-0,028	0,924	-0,071	0,027	0,031	0,046	-0,050	0,026	-0,030	0,002	-0,047
Medicação para Dislipidemia	-0,044	0,045	0,067	0,020	-0,006	-0,058	0,941	-0,033	0,014	0,059	-0,064	-0,010	0,012	-0,002	-0,013
Dislipidemia	-0,020	0,100	0,027	-0,008	-0,047	-0,070	0,932	0,051	0,042	0,003	-0,029	0,032	-0,008	0,051	-0,010
Doença psiquiátrica	-0,061	-0,049	-0,024	-0,003	-0,097	0,039	0,022	0,932	0,060	-0,041	0,055	0,013	0,000	0,092	-0,014
Medicação psiquiátrica	-0,087	-0,007	-0,016	0,012	-0,031	0,028	-0,008	0,831	0,086	0,022	0,089	0,056	0,009	0,093	-0,006
Hidrocloroquina/cloroquina	0,000	0,074	0,079	0,012	0,044	-0,020	0,041	0,073	0,894	0,060	-0,001	0,001	-0,036	0,129	-0,011
Ivermectina	-0,019	0,120	0,135	-0,004	0,028	0,031	0,022	0,066	0,884	0,109	0,009	0,009	-0,027	0,126	-0,015
Anosmia	0,006	0,047	0,076	-0,014	-0,003	0,067	0,035	-0,008	0,068	0,915	0,026	0,032	-0,011	0,067	-0,005
Ageusia	0,030	0,098	0,058	-0,009	-0,046	-0,008	0,038	-0,023	0,100	0,866	0,024	0,006	0,040	0,015	-0,002
Doenças pulmonares	-0,046	-0,071	-0,034	-0,074	0,061	-0,042	-0,068	0,051	-0,010	0,009	0,896	0,022	0,124	-0,007	-0,005
Medicação para doença pulmonar	0,051	-0,017	-0,048	-0,061	0,095	-0,005	-0,040	0,095	0,021	0,047	0,853	0,059	0,064	0,093	-0,007

Cargas do Componente Rotacionadas (continuação)

Variáveis	Dimensão														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Razão Normalizada Internacional (RNI)	-0,125	0,056	0,043	0,038	0,133	0,063	0,017	0,028	-0,002	0,035	0,039	0,930	-0,051	0,030	-0,026
Tempo de Protrombina	-0,055	0,064	-0,020	0,038	0,213	0,095	0,012	0,070	0,028	-0,001	0,071	0,662	-0,014	-0,048	-0,019
Neoplasma	-0,058	0,036	0,042	0,017	-0,009	-0,015	0,020	-0,002	-0,025	0,011	0,099	-0,039	0,969	0,047	-0,041
Medicação para Imunossupressão	0,018	0,002	0,023	0,038	-0,057	-0,015	-0,052	0,030	-0,071	0,028	0,137	-0,033	0,649	0,061	0,396
Antibiótico	0,005	0,015	0,070	-0,011	-0,024	-0,016	0,027	0,119	0,161	0,070	0,057	0,010	0,043	0,946	0,035
Corticoide	0,018	0,068	0,080	0,020	-0,009	0,089	0,087	0,147	0,260	0,003	0,018	0,007	0,121	0,578	0,050
Imunodeficiência	0,003	-0,062	-0,013	0,152	-0,023	-0,047	-0,017	-0,018	-0,013	-0,007	-0,018	-0,027	0,033	0,039	0,964

* Método de Rotação: Varimax com normalização de Kaiser. ** As variáveis que não aparecem não fazem parte de nenhum desses fatores.

Figura 02 – Variáveis prognósticas da COVID-19 de acordo com a análise da CAPTCA

4. Discussão

A pandemia de COVID-19 trouxe à tona a necessidade crítica de compreender os múltiplos fatores associados ao prognóstico da doença, especialmente diante da variedade de manifestações clínicas observadas (ALIZADEHSANI; ALIZADEH SANI; BEHJATI; ROSHANZAMIR *et al.*, 2021; LIU; YANG; LIAO; WAN *et al.*, 2022). O trabalho atual, ao adotar a técnica de Análise de Componentes Principais Categóricos (CATPCA), é capaz de identificar os constructos latentes às variáveis potencialmente associadas aos possíveis desfechos. Esta abordagem de redução das dimensões como a menor perda de informação possível é essencial para entender o comportamento de eventos cuja complexidade dificulta tomadas de decisão, como os dados clínicos e epidemiológicos associados à COVID-19 (LINTING; MEULMAN; GROENEN; VAN DER KOOIJ, 2007; LINTING; VAN DER KOOIJ, 2012; ZHANG; DONG; LIU; GAO, 2023).

A partir das 72 variáveis originais, apenas 14 componentes principais e, por consequência, 14 variáveis, foram necessários para explicar 36,9% da variância total de todas as variáveis (**Tabela 01**). É importante considerar que esta investigação trata de uma doença cujos mecanismos de patogenicidade ainda são pouco conhecidos o que, aliado à diversidade individual e complexidade dos organismos humanos, torna relevante a habilidade de prever aproximadamente 37,0% da variância de um conjunto de 72 variáveis associadas ao desfecho da COVID-19. Outros estudos confirmam a complexidade inerente ao prognóstico da COVID-19, indicando que a doença é influenciada por uma combinação multifacetada de fatores, muitos dos quais ainda podem não ser totalmente compreendidos (RICHARDSON; HIRSCH; NARASIMHAN; CRAWFORD *et al.*, 2020; SURENDRA; PRAPTININGSIH; ERSANTI; RAHMAT *et al.*, 2023; WU; MCGOOGAN, 2020).

O número de componentes principais extraídos levou em consideração a combinação de três critérios de avaliação: (1) o teste de Scree Plot, (2) o coeficiente alfa de Cronbach e o (3) autovalor atingido pelo componente.

O teste do Scree Plot (**Figura 01**) consiste na avaliação gráfica dos autovalores atingidos em cada componente em ordem decrescente. Este teste indica a extração de todos os componentes até o ponto de inflexão do gráfico, a partir do qual a variância individuação e variância de erro passam a prevalecer sobre a variância explicada. Contudo, o teste do Scree Plot é uma técnica que pode levar à variadas interpretações entre analistas e, por isso, deve ser associada à outros métodos de análise.

O coeficiente alfa de Cronbach para quase todos os componentes foi superior à 0,600, sendo que apenas para os componentes 10 ($C_\alpha=0,568$), 11 ($C_\alpha=0,589$) e 13 ($C_\alpha=0,525$), os valores foram inferiores a 0,600, contudo foram superiores à 0,500 e próximos à 0,600 em dois dos três casos (**Tabela 01**). O alfa de Cronbach é uma medida de confiabilidade ou consistência interna usada em análises estatísticas, muito comum particularmente em psicometria e pesquisa social. Sua finalidade é avaliar quão consistentes são os valores (cargas fatoriais) das variáveis de um mesmo componente e, assim, ser capaz de determinar se as variáveis que compõe cada componente estão medindo o mesmo construto ou traço subjacente.

Os autovalores dos 14 componentes principais extraídos foram superiores à 1,000 sendo que na metade deles, os autovalores foram ainda superiores à 2,0 (**Tabela 01**). O autovalor maior que 1,0 indica que o componente considerado é capaz de explicar a variância de pelo menos uma variável do conjunto original de dados. Os autovalores em uma análise de componentes principais categóricas (CATPCA) são valores que representam a variância do conjunto total de variáveis incluídas na análise que pode ser explicada por um componente principal extraído. Desse modo, os autovalores indicam a importância relativa de cada componente principal na explicação da variação nos dados. Nesse sentido, os primeiros componentes principais, com maiores autovalores, são mais relevantes na explicação do comportamento do conjunto de variáveis considerados neste estudo e, por consequência, na explicação do desfecho dos indivíduos doentes. Assim, a ordem de melhor para pior habilidade explicativa do comportamento do conjunto original de variáveis para os componentes principais é: hemograma quantitativo (C1), pressão arterial (C2), metabolismo da glicose (C3), funcionamento da tireoide (C4), sistema cardiovascular (C5), características eritrocitárias médias (C6), metabolismo lipídico (C7), psique (C8), medicação em teste (C9), sentidos (C10), sistema respiratório (C11), coagulometria (C12), lesões proliferativas (C13) e medicação (C14) (**Figura 02**).

É importante ressaltar que a CATPCA é uma técnica de interdependência com capacidade de redução de dimensões e que a importância de um componente principal e sua variável marcadora não está relacionada à sua capacidade preditiva do desfecho óbito ou prognóstico do indivíduo doente, mas à sua capacidade de prever o comportamento do conjunto original de variáveis, o que, por sua vez, pode ser usado em estudos de dependência na predição de um desfecho ou prognóstico.

A aplicabilidade clínica dos resultados é de grande relevância. A identificação de componentes principais e variáveis representativas podem servir como um guia valioso para

profissionais de saúde, permitindo a identificação precoce de pacientes em risco e o direcionamento de intervenções terapêuticas (BELLOU; TZOULAKI; VAN SMEDEN; MOONS *et al.*, 2022). A capacidade de fazer avaliações prognósticas rápidas e precisas é fundamental para otimizar os resultados dos pacientes e alocar recursos de maneira eficiente (BUTTIA; LLANAJ; RAEISI-DEHKORDI; KASTRATI *et al.*, 2023; CARDENAS-FUENTES; BOSCH DE BASEA; COBO; SUBIRANA *et al.*, 2023; ZAHRA; LUIJKEN; ABBINK; VAN DEN BERG *et al.*, 2023).

A CATPCA é uma técnica capaz de aliar a habilidade de reduzir a dimensão de um conjunto original de variáveis iniciais categóricas e métricas, preservando ao máximo a informação, contudo, esta técnica apresenta a tendência de gerar o primeiro componente principal como um “resumo geral” capaz de explicar a maior quantia de variância e, na sequência, o segundo componente principal construído com base na quantia de variância residual não explicada pelo primeiro, de modo que cada fator subsequente explica porções sucessivamente menores de variância. Desse modo, a correlação entre quaisquer dois componentes principais é zero, significando que o conteúdo informativo de cada componente não se sobrepõe ao de outros componentes. Consequentemente, a variância explicada por um componente principal é independente da variância explicada nos demais, refletindo sua ortogonalidade (FRAGA; DE LIMA SILVA; HONGYU; DA SILVA SANTOS *et al.*, 2016; SAVEGNAGO; CAETANO; RAMOS; NASCIMENTO *et al.*, 2011). Em função disso, a primeira matriz de cargas fatoriais obtida (**Tabela 2**) apresenta um padrão confuso mostrando variáveis com cargas fatoriais cruzadas e fatores sem cargas fatoriais significantes. O efeito de rotacionar a matriz de cargas fatoriais é redistribuir a variância dos primeiros fatores aos demais com a finalidade de obter o melhor e mais simples padrão para a solução fatorial final (**Tabela 3**).

A rotação Varimax consiste em uma técnica capaz de simplificar a interpretação dos resultados gerados por uma matriz de cargas fatoriais não rotacionadas tornando-os o mais ortogonal possível, desse modo a rotação Varimax concentra as cargas fatoriais das variáveis em poucos fatores, destacando as relações mais fortes entre variáveis e fatores e eliminando cargas fatoriais cruzadas.

Cada um dos componentes principais extraídos na solução fatorial final rotacionada pode ser representado por sua variável de maior carga fatorial entre todas as variáveis do componente, chamada de variável representativa. Neste estudo, 14 variáveis representativas foram identificadas entre as 72 variáveis originais: hematócrito, Hipertensão, Diabetes mellitus,

Hipotireoidismo, Medicação cardíaca, Volume Corpuscular Médio (VCM), Medicação para Dislipidemia, Doença psiquiátrica, Cloroquina hidroxicloroquina, Anosmia, Doenças pulmonares, Razão Normalizada Internacional (INR), Neoplasia e Antibióticos.

Em uma análise clínica profunda do prognóstico da COVID-19 através da Análise de Componentes Principais Categórica (CATPCA), emergem agrupamentos de componentes que refletem aspectos multifacetados da doença. O primeiro grupo, compreendendo o Hemograma Quantitativo (C1), Metabolismo da Glicose (C3), Sistema Cardiovascular (C5) e Metabolismo Lipídico (C7), destaca a importância das condições sistêmicas na evolução da COVID-19. Estes componentes ilustram como condições metabólicas e cardiovasculares pré-existentes podem predispor os pacientes a formas mais graves da doença. Esta constatação ressalta a necessidade de monitoramento cuidadoso e manejo proativo de pacientes com tais comorbidades, enfatizando a relevância da saúde sistêmica na determinação dos desfechos da COVID-19 (GAO; LI; HAN; LI *et al.*, 2020; ZHANG; HU; HUANG; FU *et al.*, 2022).

O segundo grupo de componentes, envolvendo o Hemograma Quantitativo (C1), Características Eritrocitárias Médias (C6) e Coagulometria (C12), aborda a resposta imune e inflamatória crítica na COVID-19. Estes componentes apontam para a complexa interação entre a resposta imunológica do hospedeiro, a coagulação sanguínea e a gravidade da doença. A análise desses componentes pode fornecer insights valiosos sobre os mecanismos imunopatológicos da COVID-19, oferecendo oportunidades para intervenções terapêuticas focadas na modulação da resposta inflamatória e na prevenção de complicações relacionadas à coagulação (RANA; TRIPATHI; KUMAR; GANGULY, 2021; ZHANG; HU; HUANG; FU *et al.*, 2022).

O terceiro grupo, constituído pelo Funcionamento da Tireoide (C4), Sentidos (C10), Sistema Respiratório (C11) e Lesões Proliferativas (C13), ilustra as ramificações da COVID-19 em diferentes sistemas orgânicos. A abrangência destes componentes sublinha a natureza sistêmica da COVID-19, que vai além da mera infecção respiratória, afetando múltiplos órgãos e sistemas. Este grupo enfatiza a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no tratamento da COVID-19, atentando para a possibilidade de complicações secundárias e a importância de estratégias integradas de cuidado que abordem as várias facetas da doença (GUAN; NI; HU; LIANG *et al.*, 2020; TANG; LI; WANG; SUN, 2020; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020).

O quarto grupo, composto pela Medicação em Teste (C9) e Medicação (C14), destaca o impacto dos tratamentos farmacológicos no prognóstico da COVID-19. A variância explicada por estes componentes sugere a influência significativa das estratégias terapêuticas

na evolução clínica da doença. Este achado reforça a importância da pesquisa contínua para otimizar regimes de tratamento e personalizar a terapêutica com base nas características individuais do paciente, visando maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos (CHARY; BARBUTO; IZADMEHR; TARSILLO *et al.*, 2023; LIU; YANG; LIAO; WAN *et al.*, 2022; NABI-AFJADI; MOHEBI; ZALPOOR; AZIZIYAN *et al.*, 2023).

A identificação das variáveis representativas é uma informação de elevado valor científico para estudos posteriores e para a prática clínica. Ao concentrar seus esforços nestas variáveis específicas, os profissionais de saúde podem otimizar a escolha e monitoramento de variáveis para tomadas de decisão e intervenções terapêuticas, otimizando a gestão dos recursos disponíveis e, potencialmente, melhorando os desfechos dos pacientes. Ademais, pesquisadores podem restringir suas análises às variáveis representativas para criação de medidas combinadas e escalas validadas capazes de expressar em um único valor, diversos aspectos de um evento multifatorial que, de outra forma, não seria tão bem explicado ou interpretado. Conforme já relatado, a rápida identificação e intervenção baseada em variáveis chave são essenciais, especialmente em cenários de alta demanda hospitalar, como ocorreu durante os picos da pandemia

A adoção da CAPTCA em grandes conjuntos de dados, especialmente em contextos clínicos complexos como o da COVID-19, mostra-se uma abordagem promissora. Em nosso estudo, a transformação de 72 variáveis originais em 14 componentes principais não apenas simplifica a análise, mas também destaca as variáveis mais críticas que desempenham um papel proeminente na determinação dos desfechos dos pacientes. Dada a heterogeneidade e a multidimensionalidade dos dados associados ao prognóstico da COVID-19, a capacidade de sintetizar e obter padrões relevantes pode ser crucial (ILU; RAJESH; MOHAMMED, 2022; NOBI; TUHIN; LEE, 2021; VANELLA; BASELLINI; LANGE, 2021).

Outro aspecto notável é a eficiência dessa redução de dimensão. Ao monitorar apenas 18,6% das variáveis originais, conseguimos capturar aproximadamente 36,9% da variabilidade do conjunto original total de variáveis. Esta proporção, embora não seja uma representação completa, fornece uma visão substancial do panorama clínico, particularmente quando se considera a complexidade da COVID-19 e a variabilidade individual dos organismos. Estudos anteriores, também enfatizaram a necessidade de abordagens dimensionais reduzidas para abordar eficazmente a multiplicidade de fatores envolvidos no prognóstico da doença (NOBI; TUHIN; LEE, 2021). Pesquisadores têm utilizado diferentes métodos para extrair informações dos dados, nesse cenário, a PCA e CAPTCA são técnicas importantes para

descobrir a relação entre variáveis potenciais prognósticas da COVID-19 e para prever a transmissão de doenças no futuro próximo (ARIZA; CANO; SEGURA; ADAN *et al.*, 2023; BANOEI; DINPARASTISALEH; ZADEH; MIRSAEIDI, 2021; ILU; RAJESH; MOHAMMED, 2022).

Diante dos resultados obtidos neste trabalho, temos uma clara evidência do potencial da CAPTCA em estudos futuros que buscam prever o risco de óbito por COVID-19. No entanto, é essencial que tais estudos considerem a natureza dinâmica da doença e a constante evolução das informações relacionadas. Continuar a refinar e adaptar nossa abordagem metodológica à medida que novos dados e insights emergem será crucial para maximizar a relevância e aplicabilidade das descobertas (JOLLIFFE; CADIMA, 2016; RENES CARRENO; ESCRIBA BARCENA; CATALAN GONZALEZ; ALVAREZ LERMA *et al.*, 2022; RINGNER, 2008). A combinação de abordagens analíticas robustas com pesquisas clínicas e epidemiológicas detalhadas será crucial à medida que a comunidade científica continua a enfrentar e responder à crises de saúde global (DEL PILAR VILLAMIL; VELASCO; BARRERA; SEGURA-TINOCO *et al.*, 2023; NIELBO; ENEVOLDSEN; BAGLINI; FANO *et al.*, 2023; RANA; TRIPATHI; KUMAR; GANGULY, 2021).

5. Conclusão

Os resultados obtidos pelo presente trabalho, trazem evidências da capacidade da técnica de análise CAPTCA de condensar um espectro extenso de variáveis clínicas em um conjunto reduzido, mas significativamente representativo, para o prognóstico de pacientes com COVID-19. A partir de um conjunto inicial de 72 variáveis, identificamos por meio de técnicas robustas de análise de componentes principais categóricas, 14 dimensões fundamentais que refletem de maneira abrangente o comportamento do conjunto total de variáveis, explicando 36,91% da sua variação.

Este avanço metodológico oferece uma economia significativa de recursos, ao permitir que o monitoramento se concentre em aproximadamente 18,6% das variáveis originais sem sacrificar a integridade da interpretação clínica. Cada uma dessas 14 dimensões e variáveis representativas atua como um farol indicativo do estado complexo e dinâmico do paciente, fornecendo uma representação precisa e eficiente do prognóstico.

Os resultados obtidos são de profunda relevância, uma vez que suportam um caminho para o desenvolvimento de protocolos de avaliação prognóstica mais ágeis e de menor custo. Este é um passo substancial na direção de uma medicina personalizada e preditiva, na

qual o monitoramento preciso e racionalizado pode ser realizado mesmo em cenários complexos e de recursos limitados, contribuindo assim para a melhoria das estratégias de triagem e intervenção precoce. As implicações práticas deste trabalho transcendem a esfera acadêmica, aspirando a influenciar diretamente as práticas clínicas e as políticas de saúde pública na resposta a pandemias futuras.

Conflitos de Interesse

Não há.

Financiamento

O presente trabalho foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), [Bolsa nº 88887.504353/2020-00]; Brasil.

REFERÊNCIAS

- ALIZADEHSANI, R.; ALIZADEH SANI, Z.; BEHJATI, M.; ROSHANZAMIR, Z. et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. 93, n. 4, p. 2307-2320, Apr 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26699>
- ARIZA, M.; CANO, N.; SEGURA, B.; ADAN, A. et al. COVID-19 severity is related to poor executive function in people with post-COVID conditions. J Neurol, 270, n. 5, p. 2392-2408, May 2023. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11587-4>
- BANOEI, M. M.; DINPARASTISALEH, R.; ZADEH, A. V.; MIRSAEIDI, M. Machine-learning-based COVID19 mortality prediction model and identification of patients at low and high risk of dying. 25, n. 1, p. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03749-5> 328, Sep 8 2021.
- BELLOU, V.; TZOULAKI, I.; VAN SMEDEN, M.; MOONS, K. G. M. et al. Prognostic factors for adverse outcomes in patients with COVID-19: a field-wide systematic review and meta-analysis. Eur Respir J, 59, n. 2, Feb 2022. <https://doi.org/10.1183/13993003.02964-2020>
- BUJA, A.; COOK, D.; HOFMANN, H.; LAWRENCE, M. et al. Statistical inference for exploratory data analysis and model diagnostics. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 367, n. 1906, p. 4361-4383, Nov 13 2009 <https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0120>
- BUTTIA, C.; LLANAJ, E.; RAEISI-DEHKORDI, H.; KASTRATI, L. et al. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review. Eur J Epidemiol, 38, n. 4, p. 355-372, Apr 2023. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-00973-x>

CARDENAS-FUENTES, G.; BOSCH DE BASEA, M.; COBO, I.; SUBIRANA, I. et al. Validity of prognostic models of critical COVID-19 is variable. A systematic review with external validation. *J Clin Epidemiol*, 159, p. 274-288, Jul 2023
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.04.011>

CHOU, E. H.; WANG, C. H.; HSIEH, Y. L.; NAMAZI, B. et al. Clinical Features of Emergency Department Patients from Early COVID-19 Pandemic that Predict SARS-CoV-2 Infection: Machine-learning Approach. *West J Emerg Med*, 22, n. 2, p. 244-251, Mar 4 2021.
<https://doi.org/10.5811/westjem.2020.12.49370>

DEL PILAR VILLAMIL, M.; VELASCO, N.; BARRERA, D.; SEGURA-TINOCO, A. et al. Analytical reference framework to analyze non-COVID-19 events. *Popul Health Metr*, 21, n. 1, p. 16, Oct 21 2023.
<https://doi.org/10.1186/s12963-023-00316-8>

FRAGA, A. B.; DE LIMA SILVA, F.; HONGYU, K.; DA SILVA SANTOS, D. et al. Multivariate analysis to evaluate genetic groups and production traits of crossbred Holstein x Zebu cows. *Trop Anim Health Prod*, 48, n. 3, p. 533-538, Mar 2016.
<https://doi.org/10.1007/s11250-015-0985-2>

GUAN, W. J.; LIANG, W. H.; ZHAO, Y.; LIANG, H. R. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*, 55, n. 5, May 2020.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01227-2020>

HOCKHAM, C.; LINSCHOTEN, M.; ASSELBERGS, F. W.; GHOSSEIN, C. et al. Sex differences in cardiovascular complications and mortality in hospital patients with covid-19: registry based observational study. *BMJ Med*, 2, n. 1, p. e000245, 2023.
<https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000245>

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, n. 10223, p. 497-506, Feb 15 2020.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

HUANG, X.; WEI, F.; HU, L.; WEN, L. et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. 23, n. 4, p. 268-271, Apr 1 2020 <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>

ILU, S. Y.; RAJESH, P.; MOHAMMED, H. Prediction of COVID-19 using long short-term memory by integrating principal component analysis and clustering techniques. *Inform Med Unlocked*, 31, p. 100990, 2022 <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100990>.

JAMALI-DOLATABAD, M.; SARBAKHSH, P.; SADEGHI-BAZARGANI, H. Hidden patterns among the fatally injured pedestrians in an Iranian population: application of categorical principal component analysis (CATPCA). *BMC Public Health*, 21, n. 1, p. 1149, Jun 16 2021. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11212-x>

JOLLIFFE, I. T.; CADIMA, J. Principal component analysis: a review and recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 374, n. 2065, p. 20150202, Apr 13 2016. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>

KELTON, M. L.; LEARDMANN, C. A.; SMITH, B.; BOYKO, E. J. et al. Exploratory factor analysis of self-reported symptoms in a large, population-based military cohort. *BMC Med Res Methodol*, 10, p. 94, Oct 15 2010 <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-94>

LINTING, M.; MEULMAN, J. J.; GROENEN, P. J.; VAN DER KOOIJ, A. J. Nonlinear principal components analysis: introduction and application. *Psychol Methods*, 12, n. 3, p. 336-358, Sep 2007. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.12.3.336>

LINTING, M.; VAN DER KOOIJ, A. Nonlinear principal components analysis with CATPCA: a tutorial. *J Pers Assess*, 94, n. 1, p. 12-25, 2012. <https://doi.org/10.1080/00223891.2011.627965>

LIU, W.; YANG, C.; LIAO, Y. G.; WAN, F. et al. Risk factors for COVID-19 progression and mortality in hospitalized patients without pre-existing comorbidities. *J Infect Public Health*, 15, n. 1, p. 13-20, Jan 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.11.012>

LIU, W. J.; LIU, P.; LEI, W.; JIA, Z. et al. Surveillance of SARS-CoV-2 at the Huanan Seafood Market. *Nature*, Apr 5 2023. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06043-2>

NIELBO, K.; ENEVOLDSEN, K.; BAGLINI, R.; FANO, E. et al. Pandemic news information uncertainty News dynamics mirror differential response strategies to COVID-19. *PLoS One*, 18, n. 1, p. e0278098, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278098>

NOBI, A.; TUHIN, K. H.; LEE, J. W. Application of principal component analysis on temporal Evolution of COVID-19. *PLoS One*, 16, n. 12, p. e0260899, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260899>

NOTARTE, K. I.; DE OLIVEIRA, M. H. S.; PELIGRO, P. J.; VELASCO, J. V. et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 11, n. 24, Dec 9 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11247314>

RANA, R.; TRIPATHI, A.; KUMAR, N.; GANGULY, N. K. A Comprehensive Overview on COVID-19: Future Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, p. 744903, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.744903>

RENES CARRENO, E.; ESCRIBA BARCENA, A.; CATALAN GONZALEZ, M.; ALVAREZ LERMA, F. et al. Study of risk factors for healthcare-associated infections in acute cardiac patients using categorical principal component analysis (CATPCA). *Sci Rep*, 12, n. 1, p. 28, Jan 7 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03970-w>

RICHARDSON, S.; HIRSCH, J. S.; NARASIMHAN, M.; CRAWFORD, J. M. et al. Presenting Characteristics,

Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City

Area. *JAMA*, 323, n. 20, p. 2052-2059, May 26 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2019.13448>

RINGNER, M. What is principal component analysis? *Nat Biotechnol*, 26, n. 3, p. 303-304, Mar 2008.

<https://doi.org/10.1038/nbt0308-303>

SANDERS, J. M.; MONOGUE, M. L.; JODLOWSKI, T. Z.; CUTRELL, J. B. Pharmacologic Treatments for

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 323, n. 18, p. 1824-1836, May 12 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.6437>

SAVEGNAGO, R. P.; CAETANO, S. L.; RAMOS, S. B.; NASCIMENTO, G. B. et al.

Estimates of genetic

parameters, and cluster and principal components analyses of breeding values related to egg production traits in a White Leghorn population. *Poult Sci*, 90, n. 10, p. 2174-2188, Oct 2011.

<https://doi.org/10.3382/ps.2011-01474>

SHERIN, R. J. A matrix formulation of Kaiser's varimax criterion. *Psychometrika*, 31, n. 4, p. 535-538, Dec 1966.

SURENDRA, H.; PRAPTININGSIH, C. Y.; ERSANTI, A. M.; RAHMAT, M. et al. Clinical characteristics and factors associated with COVID-19-related mortality and hospital admission during the first two epidemic waves in 5 rural provinces in Indonesia: A

retrospective cohort study. *PLoS One*, 18, n. 3, p. 0283805, 2023

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283805>

VANELLA, P.; BASELLINI, U.; LANGE, B. Assessing excess mortality in times of pandemics based on principal component analysis of weekly mortality data-the case of

COVID-19. *Genus*, 77, n. 1, p. 16, 2021. <https://doi.org/10.1186/s41118-021-00123-9>

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease

2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center

for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323, n. 13, p. 1239-1242, Apr 7 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

ZAHRA, A.; LUIJKEN, K.; ABBINK, E. J.; VAN DEN BERG, J. M. et al. A study protocol of external validation of eight COVID-19 prognostic models for predicting mortality risk in older populations in a hospital, primary care, and nursing home setting. *Diagn Progn Res*, 7, n. 1, p. 8, Apr 4 2023.

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2258662/v1>

ZHANG, J. J.; DONG, X.; LIU, G. H.; GAO, Y. D. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. Clin Rev Allergy Immunol, 64, n. 1, p. 90-107, Feb 2023.
<https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>

ZHAO, Y.; ZHAO, S.; GUO, Z.; YUAN, Z. et al. Differences in the superspreading potentials of COVID-19 across contact settings. BMC Infect Dis, 22, n. 1, p. 936, Dec 12 2022.
<https://doi.org/10.1186/s12879-022-07129-4>

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 395, n. 10229, p. 1054-1062, Mar 28 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia da COVID-19 emergiu como um desafio sem precedentes para a saúde pública global, impulsionando uma corrida científica para entender a doença e suas ramificações. A relevância dos estudos focados em COVID-19, como demonstrado pelos artigos gerados nesta pesquisa, vai além do esforço imediato de combate à pandemia; eles oferecem insights vitais para a preparação contra futuras ameaças virais. Essa pesquisa abriu caminhos para a compreensão aprofundada das variáveis prognósticas, da dinâmica da doença e das respostas imunológicas associadas ao SARS-CoV-2, contribuindo significativamente para o corpo de conhecimento existente.

O primeiro artigo destaca a complexidade e a heterogeneidade da COVID-19, elucidando os padrões prognósticos e demográficos que definem os contornos do impacto do vírus. Através de uma análise minuciosa, o artigo contribui para um entendimento mais complexo de como o SARS-CoV-2 afeta diferentes populações, revelando correlações e associações críticas que podem orientar intervenções clínicas e políticas de saúde mais eficazes. Este trabalho é uma confirmação da importância da pesquisa multidisciplinar e do uso de metodologias analíticas avançadas para desvendar as camadas de complexidade dessa doença.

O segundo artigo complementa e expande as descobertas do primeiro, concentrando-se na identificação das estruturas latentes às variáveis potenciais prognósticas da COVID-19. Utilizando a técnica de CATPCA, o artigo não apenas fornece uma compreensão mais profunda dos fatores de risco e progressão da doença, mas também realça a relevância de abordagens estatísticas inovadoras na pesquisa médica. Os resultados apresentados neste trabalho não só contribuem para a base de conhecimento científico, mas também oferecem ferramentas práticas para os profissionais da saúde na linha de frente, auxiliando-os a prever e mitigar os desfechos adversos da doença.

Por fim, embora esses artigos representem um avanço significativo no entendimento da COVID-19, eles também ressaltam a necessidade indispensável de mais pesquisas. Novos trabalhos devem continuar a explorar as inúmeras incógnitas que ainda cercam a doença, buscando respostas para questões que permanecem sem solução e estratégias para enfrentar potenciais novas ondas ou variantes do vírus. O conhecimento adquirido até agora é um alicerce sólido para futuras investigações, e cada novo estudo adiciona peças cruciais ao mosaico complexo que é a compreensão e o manejo da COVID-19.

6. REFERÊNCIAS

- ABURUZ, S.; AL-AZAYZIH, A.; ZAINALABDIN, S.; BEIRAM, R. et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality among COVID-19 hospitalized patients in UAE: Does ethnic origin have an impact. PLoS One, 17, n. 3, p. e0264547, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264547>
- AL-TAWFIQ, J. A.; AZHAR, E. I.; MEMISH, Z. A.; ZUMLA, A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Semin Respir Crit Care Med, 42, n. 6, p. 828-838, Dec 2021. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733804>
- ALIZADEHSANI, R.; ALIZADEH SANI, Z.; BEHJATI, M.; ROSHANZAMIR, Z. et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. 93, n. 4, p. 2307-2320, Apr 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26699>
- ALQAHTANI, J. S.; OYELADE, T.; ALDHAHIR, A. M.; ALGHAMDI, S. M. 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, 15, n. 5, p. e0233147, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>
- ARENTZ, M.; YIM, E.; KLAFF, L.; LOKHANDWALA, S. et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA, 323, n. 16, p. 1612-1614, Apr 28 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- ARIZA, M.; CANO, N.; SEGURA, B.; ADAN, A. et al. COVID-19 severity is related to poor executive function in people with post-COVID conditions. J Neurol, 270, n. 5, p. 2392-2408, May 2023. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11587-4>
- ARONS, M. M.; HATFIELD, K. M.; REDDY, S. C.; KIMBALL, A. et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med, 382, n. 22, p. 2081-2090, May 28 2020 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
- BADEN, L. R.; EL SAHLY, H. M.; ESSINK, B.; KOTLOFF, K. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med, 384, n. 5, p. 403-416, Feb 4 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2035416>
- BANOEI, M. M.; DINPARASTISALEH, R.; ZADEH, A. V.; MIRSAEIDI, M. Machine-learning-based COVID19 mortality prediction model and identification of patients at low and high risk of dying. 25, n. 1, p. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03749-5> 328, Sep 8 2021.
- BARTZ, D.; CHITNIS, T.; KAISER, U. B.; RICH-EDWARDS, J. W. et al. Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All: A Review. JAMA Intern Med, 180, n. 4, p. 574-583, Apr 1 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7194>

BELLOU, V.; TZOULAKI, I.; VAN SMEDEN, M.; MOONS, K. G. M. et al. Prognostic factors for adverse outcomes in patients with COVID-19: a field-wide systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 59, n. 2, Feb 2022. <https://doi.org/10.1183/13993003.02964-2020>

BHATIA, S.; IMAI, N.; WATSON, O. J.; ABBOOD, A. et al. Lessons from COVID-19 for rescalable data collection. *Lancet Infect Dis*, May 4 2023. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00121-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00121-4)

BRASIL. Painel Coronavírus. 2023. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/coronavirus>. Acesso em: 13 out. 2023.

BUDD, J.; MILLER, B. S. Digital technologies in the public-health response to COVID-19. 26, n. 8, p. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1011-4> 1183-1192, Aug 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1011-4>

BUJA, A.; COOK, D.; HOFMANN, H.; LAWRENCE, M. et al. Statistical inference for exploratory data analysis and model diagnostics. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 367, n. 1906, p. 4361-4383, Nov 13 2009 <https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0120>

BULUT, C.; KATO, Y. Epidemiology of COVID-19. 50, n. Si-1, p. 563-570, Apr 21 2020. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-172>

BUTTIA, C.; LLANAJ, E.; RAEISI-DEHKORDI, H.; KASTRATI, L. et al. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review. *Eur J Epidemiol*, 38, n. 4, p. 355-372, Apr 2023. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-00973-x>

CARDENAS-FUENTES, G.; BOSCH DE BASEA, M.; COBO, I.; SUBIRANA, I. et al. Validity of prognostic models of critical COVID-19 is variable. A systematic review with external validation. *J Clin Epidemiol*, 159, p. 274-288, Jul 2023 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.04.011>

CEVIK, M.; TATE, M.; LLOYD, O.; MARAOLO, A. E. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*, 2, n. 1, p. e13-e22, Jan 2021. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)

CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 39, n. 5, p. 529-539, Jul 2017. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>

CHARY, M. A.; BARBUTO, A. F.; IZADMEHR, S.; TARSILLO, M. et al. COVID-19 Therapeutics: Use, Mechanism of Action, and Toxicity (Xenobiotics). *J Med Toxicol*, 19, n. 1, p. 26-36, Jan 2023. <https://doi.org/10.1007/s13181-022-00918-y>

CHATTERJEE, N. A.; JENSEN, P. N.; HARRIS, A. W.; NGUYEN, D. D. et al. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza Other Respir Viruses*, 15, n. 5, p. 569-572, Sep 2021. <https://doi.org/10.1111/irv.12869>

CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; QU, J. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395, n. 10223, p.507-513, Feb 15 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*, 92, n. 10, p. 2249, Oct 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26234>

CHENG, V. C.; LAU, S. K.; WOO, P. C.; YUEN, K. Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*, 20, n. 4, p. 660-694, Oct 2007. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>

CHENG, Y.; LUO, R.; WANG, K.; ZHANG, M. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*, 97, n. 5, p. 829-838, May 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>

CHILAMAKURI, R.; AGARWAL, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10, n. 2, Jan 21 <https://doi.org/10.3390/cells10020206> 2021.

CHOU, E. H.; WANG, C. H.; HSIEH, Y. L.; NAMAZI, B. et al. Clinical Features of Emergency Department Patients from Early COVID-19 Pandemic that Predict SARS-CoV-2 Infection: Machine-learning Approach. *West J Emerg Med*, 22, n. 2, p. 244-251, Mar 4 2021. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.12.49370>

COLNAGO, M.; BENVENUTO, G. A.; CASACA, W.; NEGRI, R. G. et al. Risk Factors Associated with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 during the Omicron Wave in Brazil. *Bioengineering (Basel)*, 9, n. 10, Oct 20 2022. <https://doi.org/10.34293/commerce.v10iS1-Oct.6144>

DAI, L.; ZHENG, T.; XU, K.; HAN, Y. et al. A Universal Design of Betacoronavirus Vaccines Against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*, 182, n. 3, p. 722-733 e711, Aug 6 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.035>

DEL PILAR VILLAMIL, M.; VELASCO, N.; BARRERA, D.; SEGURA-TINOCO, A. et al. Analytical reference framework to analyze non-COVID-19 events. *Popul Health Metr*, 21, n. 1, p. 16, Oct 21 2023. <https://doi.org/10.1186/s12963-023-00316-8>

DEMEULEMEESTER, F.; DE PUNDER, K.; VAN HEIJNINGEN, M.; VAN DOESBURG, F. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review. *Cells*, 10, n. 4, Apr 17 2021. <https://doi.org/10.3390/cells10040933>

DESSIE, Z. G.; ZEWOTIR, T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and metaanalysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*, 21, n. 1, p. 855, Aug 21 2021.

<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>

DOVAL, E.; VILADRICH, C.; ANGULO-BRUNET, A. Coefficient Alpha: The Resistance of a Classic.

Psicothema, 35, n. 1, p. 5-20, Feb 2023.

ELJILANY, I.; ELZOUKI, A. N. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected

Venous Thromboembolism: A Narrative Review. Vasc Health Risk Manag, 16, p. 455-462, 2020.

<https://doi.org/10.2147/VHRM.S280962>

ELWAZIR, M. Y.; HOSNY, S. Artificial Intelligence in COVID-19 Ultrastructure. J Microsc Ultrastruct, 8, https://doi.org/10.4103/JMAU.JMAU_28_20 n. 4, p. 146-147, Oct-Dec 2020.

FALAGAS, M. E.; MOURTZOUKOU, E. G.; VARDAKAS, K. Z. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. Respir Med, 101, n. 9, p. 1845-1863, Sep 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.011>

FANG, H.; LIU, Q.; XI, M.; XIONG, D. et al. Impact of comorbidities on clinical prognosis in 1280

patients with different types of COVID-19. J Investig Med, 69, n. 1, p. 75-85, Jan 2021.

<https://doi.org/10.1136/jim-2020-001555>

FEHR, A. R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and

pathogenesis. Methods Mol Biol, 1282, p. 1-23, 2015. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1

FILIP, R.; GHEORGHITA PUSCASELU, R.; ANCHIDIN-NOROCEL, L.; DIMIAN, M. et al. Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems. J Pers Med, 12, n. 8, Aug 7 2022.

<https://doi.org/10.3390/jpm12081295>

FOY, B. H.; CARLSON, J. C. T.; REINERTSEN, E.; PADROS, I. V. R. et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. JAMA Netw Open, 3, n. 9, p. e2022058, Sep 1 2020.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>

FRAGA, A. B.; DE LIMA SILVA, F.; HONGYU, K.; DA SILVA SANTOS, D. et al.

Multivariate analysis to evaluate genetic groups and production traits of crossbred Holstein x Zebu cows. Trop Anim Health Prod, 48, n. 3, p. 533-538, Mar 2016.

<https://doi.org/10.1007/s11250-015-0985-2>

FRASCA, D.; REIDY, L.; CRAY, C.; DIAZ, A. et al. Influence of obesity on serum levels of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients. PLoS One, 16, n. 3, p. e0245424, 2021.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245424>

FRIEDMAN, J.; LIU, P.; TROEGER, C. E.; CARTER, A. et al. Predictive performance of international COVID-19 mortality forecasting models. *Nat Commun*, 12, n. 1, p. 2609, May 10 2021.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22457-w>

FUNG, T. S.; LIU, D. X. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol*, 73, p. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759> 529-557, Sep 8 2019.

GANDHI, M.; YOKOE, D. S.; HAVLIR, D. V. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med*, 382, n. 22, p. 2158-2160, May 28 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758>

GAO, Y.; LI, T.; HAN, M.; LI, X. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*, 92, n. 7, p. 791-796, Jul 2020.

<https://doi.org/10.1002/jmv.25770>

GHRAM, A.; MOALLA, W.; LAVIE, C. J. Vaccine and physical activity in the era of COVID-19 pandemic. *Prog Cardiovasc Dis*, 67, p. 33-34, Jul-Aug 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.03.001>

GOSTIN, L. O. COVID-19 Reveals Urgent Need to Strengthen the World Health Organization. *JAMA*, 323, n. 23, p. 2361-2362, Jun 16 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.8486>

GOYAL, P.; CHOI, J. J.; PINHEIRO, L. C.; SCHENCK, E. J. et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*, 382, n. 24, p. 2372-2374, Jun 11 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>

GRASSELLI, G.; ZANGRILLO, A.; ZANELLA, A.; ANTONELLI, M. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323, n. 16, p. 1574-1581, Apr 28 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2019.13404>

GRIFONI, A.; ALONZI, T.; ALTER, G.; NOONAN, D. M. et al. Impact of aging on immunity in the context of COVID-19, HIV, and tuberculosis. *Front Immunol*, 14, p. 1146704, 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1146704>

GROUP, R. C.; HORBY, P.; MAFHAM, M.; LINSELL, L. et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 383, n. 21, p. 2030-2040, Nov 19 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>

GU, J.; HAN, B.; WANG, J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*, 158, n. 6, p. 1518-1519, May 2020.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>

GUAN, W. J.; LIANG, W. H.; ZHAO, Y.; LIANG, H. R. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*, 55, n. 5, May 2020.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01227-2020>

GUAN, W. J.; NI, Z. Y.; HU, Y.; LIANG, W. H. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382, n. 18, p. 1708-1720, Apr 30 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

HAIR, J. F. *Análise multivariada de dados* Tradução SANT'ANNA, A. S. 6 ed. PORTO ALEGRE: Bookman, 2009.

HAMID, S.; MIR, M. Y.; ROHELA, G. K. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect*, 35, p. 100679, May 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100679>

HARAPAN, B. N.; YOO, H. J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*, 268, n. 9, p. 3059-3071, Sep 2021.

<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10406-y>

HEALD-SARGENT, T.; GALLAGHER, T. Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses*, 4, n. 4, p. 557-580, Apr 2012.

<https://doi.org/10.3390/v4040557>

HELMY, Y. A.; FAWZY, M.; ELASWAD, A.; SOBIEH, A. et al. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*, 9, n. 4, Apr 24 2020. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>

HENKENS, M.; RAAFS, A. G.; VERDONSCHOT, J. A. J.; LINSCHOTEN, M. et al. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*, 22, n. 1, p. 184, Mar 5 2022

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-955049/v1>

HILL, V.; GITHINJI, G.; VOGELS, C. B. F.; BENTO, A. I. et al. Toward a global virus genomic surveillance network. *Cell Host Microbe*, Mar 6 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.03.003>

HOCKHAM, C.; LINSCHOTEN, M.; ASSELBERGS, F. W.; GHOSSEIN, C. et al. Sex differences in cardiovascular complications and mortality in hospital patients with covid-19: registry based observational study. *BMJ Med*, 2, n. 1, p. e000245, 2023.

<https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000245>

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; KRUGER, N. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven

Protease Inhibitor. Cell, 181, n.2, p. 271-280 e278, Apr 16 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

HOPMAN, J.; ALLEGIANZI, B.; MEHTAR, S. Managing COVID-19 in Low- and Middle-Income Countries. Jama, 323, n. 16, p. 1549-1550, Apr 28 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4169>

HORN, J. L. A Rationale and Test for the Number of Factors in Factor Analysis.

Psychometrika, 30, p. 179-185, Jun 1965 <https://doi.org/10.1007/BF02289447> Jun 1965.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol, 19, n. 3, p. 141-154, Mar 2021 <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel

coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395, n. 10223, p. 497-506, Feb 15 2020.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

HUANG, S.; YANG, J.; FONG, S.; ZHAO, Q. Artificial intelligence in the diagnosis of COVID-19:

challenges and perspectives. Int J Biol Sci, 17, n. 6, p. 1581-1587, 2021.

<https://doi.org/10.7150/ijbs.58855>

HUANG, X.; DONG, W.; MILEWSKA, A.; GOLDA, A. et al. Human Coronavirus HKU1 Spike Protein Uses O-Acetylated Sialic Acid as an Attachment Receptor Determinant and Employs Hemagglutinin Esterase Protein as a Receptor-Destroying Enzyme. J Virol, 89, n. 14, p. 7202-7213, Jul 2015. <https://doi.org/10.1128/JVI.00854-15>

HUANG, X.; WEI, F.; HU, L.; WEN, L. et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. 23, n. 4, p. 268-271, Apr 1 2020 <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>

ILU, S. Y.; RAJESH, P.; MOHAMMED, H. Prediction of COVID-19 using long short-term memory by integrating principal component analysis and clustering techniques. Inform Med Unlocked, 31, p. 100990, 2022 <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100990>.

IOANNIDIS, J. P. A. Over- and under-estimation of COVID-19 deaths. Eur J Epidemiol, 36, n. 6, p. 581-588, Jun 2021. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00787-9>

JAISINGHANI, P.; KUMAR, R. Obesity and Viral Infections. Gastroenterol Clin North Am, 52, n. 2, p. 393-402, Jun 2023. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2023.03.012>

JAMALI-DOLATABAD, M.; SARBAKHSH, P.; SADEGHI-BAZARGANI, H. Hidden patterns among the fatally injured pedestrians in an Iranian population: application of categorical principal component analysis (CATPCA). BMC Public Health, 21, n. 1, p. 1149, Jun 16 2021. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11212-x>

JAYASINGHE, P. A.; JALILZADEH, H.; HETTIARATCHI, P. The Impact of COVID-19 on Waste Infrastructure: Lessons Learned and Opportunities for a Sustainable Future. Int J Environ Res Public Health, 20, n. 5, Feb 28 2023. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054310>

JEFFERSON, C.; WATSON, E.; CERTA, J. M.; GORDON, K. S. et al. Differences in COVID-19 testing and adverse outcomes by race, ethnicity, sex, and health system setting in a large diverse US cohort. *PLoS One*, 17, n. 11, p. e0276742, 2022.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276742>

JOLLIFFE, I. T.; CADIMA, J. Principal component analysis: a review and recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 374, n. 2065, p. 20150202, Apr 13 2016.

<https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>

KARTSONAKI, C.; BAILLIE, J. K.; BARRIO, N. G.; BARUCH, J. et al. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19. *Int J Epidemiol*, 52, n. 2, p. 355-376, Apr 19 2023.

KELTON, M. L.; LEARDMANN, C. A.; SMITH, B.; BOYKO, E. J. et al. Exploratory factor analysis of self-reported symptoms in a large, population-based military cohort. *BMC Med Res Methodol*, 10, p. 94, Oct 15 2010 <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-94>

KIM, D. K. Prediction Models for COVID-19 Mortality Using Artificial Intelligence. *J Pers Med*, 12, n. 9, Sep 16 2022. <https://doi.org/10.3390/jpm12091522>

KIM, H. J. Common factor analysis versus principal component analysis: choice for symptom cluster research. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 2, n. 1, p. 17-24, Mar 2008.

KLEIN, N. P.; LEWIS, N.; GODDARD, K.; FIREMAN, B. et al. Surveillance for Adverse Events After

COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*, 326, n. 14, p. 1390-1399, Oct 12 2021.

<https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072>

KRONENBERGER, T.; LAUFER, S. A.; PILLAIYAR, T. COVID-19 therapeutics: Small-molecule drug

development targeting SARS-CoV-2 main protease. *Drug Discov Today*, 28, n. 6, p. 103579, Jun 2023. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103579>

KSIAZEK, T. G.; ERDMAN, D.; GOLDSMITH, C. S.; ZAKI, S. R. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 348, n. 20, p. 1953-1966, May 15 2003.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>

LACHER, D. A. Interpretation of laboratory results using multidimensional scaling and principal component analysis. *Ann Clin Lab Sci*, 17, n. 6, p. 412-417, Nov-Dec 1987.

LI, F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*, 3, n. 1, p. 237-261, Sep 29 2016 <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P.; WANG, X. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 382, n. 13, p. 1199-1207, Mar 26 2020.

LI, X.; GENG, M.; PENG, Y.; MENG, L. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID19. *J Pharm Anal*, 10, n. 2, p. 102-108, Apr 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>

LIGHTER, J.; PHILLIPS, M.; HOCHMAN, S.; STERLING, S. et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*, 71, n. 15, p. 896-897, Jul 28 2020.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>

LINTING, M.; MEULMAN, J. J.; GROENEN, P. J.; VAN DER KOOIJ, A. J. Nonlinear principal components analysis: introduction and application. *Psychol Methods*, 12, n. 3, p. 336-358, Sep 2007. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.12.3.336>

LINTING, M.; VAN DER KOOIJ, A. Nonlinear principal components analysis with CATPCA: a tutorial. *J Pers Assess*, 94, n. 1, p. 12-25, 2012.
<https://doi.org/10.1080/00223891.2011.627965>

LIU, W.; YANG, C.; LIAO, Y. G.; WAN, F. et al. Risk factors for COVID-19 progression and mortality in hospitalized patients without pre-existing comorbidities. *J Infect Public Health*, 15, n. 1, p. 13-20, Jan 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.11.012>

LIU, W. J.; LIU, P.; LEI, W.; JIA, Z. et al. Surveillance of SARS-CoV-2 at the Huanan Seafood Market. *Nature*, Apr 5 2023. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06043-2>

LOPEZ-MEDINA, E.; LOPEZ, P.; HURTADO, I. C.; DAVALOS, D. M. et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325, n. 14, p. 1426-1435, Apr 13 2021.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>

LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; NIU, P. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395, n. 10224, p. 565-574, Feb 22 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

LUNDBERG, C. E.; SANTOSA, A.; BJORK, J.; BRANDEN, M. et al. Age and sex differences in causespecific excess mortality and years of life lost associated with COVID-19 infection in the Swedish population. *Eur J Public Health*, Jun 1 2023.
<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad086>

MASLO, C.; FRIEDLAND, R.; TOUBKIN, M.; LAUBSCHER, A. et al. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*, 327, n. 6, p. 583-584, Feb 8 2022.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868>

MASTERS, P. S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*, 66, p. 193-292, 2006.

[https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)

MAYOR, S. Covid-19: Researchers launch app to track spread of symptoms in the UK. *Bmj*, 368, p. 1263, Mar 27 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1263>

MILENKOVIC, M.; HADZIBEGOVIC, A.; KOVAC, M.; JOVANOVIC, B. et al. D-dimer, CRP, PCT, and IL-6 Levels at Admission to ICU Can Predict In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, p. 8997709, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8997709>

MISTRY, P.; BARMANIA, F.; MELLET, J.; PETA, K. et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol*, 12, p. 809244, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.809244>

MUELLER, A. L.; MCNAMARA, M. S.; SINCLAIR, D. A. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*, 12, n. 10, p. 9959-9981, May 29 2020. <https://doi.org/10.18632/aging.103344>

NABI-AFJADI, M.; MOHEBI, F.; ZALPOOR, H.; AZIZIYAN, F. et al. A cellular and molecular biology-based update for ivermectin against COVID-19: is it effective or non-effective? *Inflammopharmacology*, 31, n. 1, p. 21-35, Feb 2023. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01129-1>

NAICKER, S.; YANG, C. W.; HWANG, S. J.; LIU, B. C. et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*, 97, n. 5, p. 824-828, May 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>

NALBANDIAN, A.; SEHGAL, K.; GUPTA, A.; MADHAVAN, M. V. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*, 27, n. 4, p. 601-615, Apr 2021. <https://doi.org/10.33592/jeb.v27i1.2110>

NERY, N. G.; JORDAO, L. M. R.; FREIRE, M. School environment and oral health promotion: the National Survey of School Health (PeNSE). *Rev Saude Publica*, 53, p. 93, 2019. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001376>

NIELBO, K.; ENEVOLDSEN, K.; BAGLINI, R.; FANO, E. et al. Pandemic news information uncertainty News dynamics mirror differential response strategies to COVID-19. *PLoS One*, 18, n. 1, p. e0278098, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278098>

NIKOLICH-ZUGICH, J.; KNOX, K. S.; RIOS, C. T.; NATT, B. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*, 42, n. 2, p. 505-514, Apr 2020. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>

NOBI, A.; TUHIN, K. H.; LEE, J. W. Application of principal component analysis on temporal Evolution of COVID-19. *PLoS One*, 16, n. 12, p. e0260899, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260899>

NOTARTE, K. I.; DE OLIVEIRA, M. H. S.; PELIGRO, P. J.; VELASCO, J. V. et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 11, n. 24, Dec 9 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11247314>

O'BRIEN, K. K.; BROWN, D. A.; BERGIN, C.; ERLANDSON, K. M. et al. Long COVID and episodic disability: advancing the conceptualisation, measurement and knowledge of episodic disability among people living with Long COVID - protocol for a mixed-methods study. *BMJ Open*, 12, n. 3, p. e060826, Mar 7 2022. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-060826>

OUDIT, G. Y.; WANG, K.; VIVEIROS, A.; KELLNER, M. J. et al. Angiotensin-converting enzyme 2-at the heart of the COVID-19 pandemic. *Cell*, 186, n. 5, p. 906-922, Mar 2 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.039>

PHELAN, A. L.; KATZ, R.; GOSTIN, L. O. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *Jama*, 323, n. 8, p. 709-710, Feb 25 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097>

PIJLS, B. G.; JOLANI, S.; ATHERLEY, A.; DERCKX, R. T. et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*, 11, n. 1, p.044640, Jan 11 2021. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>

POLACK, F. P.; THOMAS, S. J.; KITCHIN, N.; ABSALON, J. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 383, n. 27, p. 2603-2615, Dec 31 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

POPKIN, B. M.; DU, S.; GREEN, W. D.; BECK, M. A. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*, 21, n. 11, p. e13128, Nov 2020. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>

PYA, Y.; BEKBOSSYNNOVA, M.; GAIPOV, A.; LESBEKOV, T. et al. Mortality predictors of hospitalized patients with COVID-19: Retrospective cohort study from Nur-Sultan, Kazakhstan. *PLoS One*, 16, n. 12, p. e0261272, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261272>

RAEISI, T.; MOZAFFARI, H.; SEPEHRI, N.; DARAND, M. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*, 27, n. 3, p. 893-911, Apr 2022. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01269-3>

- RAHMAN, M. M.; KHATUN, F.; UZZAMAN, A.; SAMI, S. I. et al. A Comprehensive Study of Artificial Intelligence and Machine Learning Approaches in Confronting the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. *Int J Health Serv*, 51, n. 4, p. 446-461, Oct 2021. <https://doi.org/10.1177/00207314211017469>
- RANA, R.; TRIPATHI, A.; KUMAR, N.; GANGULY, N. K. A Comprehensive Overview on COVID-19: Future Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, p. 744903, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.744903>
- RAYKOV, T.; ANTHONY, J. C.; MENOLD, N. On the Importance of Coefficient Alpha for Measurement Research: Loading Equality Is Not Necessary for Alpha's Utility as a Scale Reliability Index. *Educ Psychol Meas*, 83, n. 4, p. 766-781, Aug 2023. <https://doi.org/10.1177/00131644221104972>
- REN, J.; PANG, W.; LUO, Y.; CHENG, D. et al. Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19 Infection, Hospitalization, and Mortality. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 10, n. 1, p. 124-133, Jan 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.049>
- RENES CARRENO, E.; ESCRIBA BARCENA, A.; CATALAN GONZALEZ, M.; ALVAREZ LERMA, F. et al. Study of risk factors for healthcare-associated infections in acute cardiac patients using categorical principal component analysis (CATPCA). *Sci Rep*, 12, n. 1, p. 28, Jan 7 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03970-w>
- RICHARDSON, S.; HIRSCH, J. S.; NARASIMHAN, M.; CRAWFORD, J. M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323, n. 20, p. 2052-2059, May 26 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13448>
- RIEDEL, B.; HOREN, S. R.; REYNOLDS, A.; HAMIDIAN JAHROMI, A. Mental Health Disorders in Nurses During the COVID-19 Pandemic: Implications and Coping Strategies. *Front Public Health*, 9, p. 707358, 2021. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.707358>
- RINGNER, M. What is principal component analysis? *Nat Biotechnol*, 26, n. 3, p. 303-304, Mar 2008. <https://doi.org/10.1038/nbt0308-303>
- ROGERS, J. P.; CHESNEY, E.; OLIVER, D.; POLLAK, T. A. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7, n. 7, p. 611-627, Jul 2020. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease

(COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*, 109, p. 102433, May 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

SAHOO, P. K.; DALL'AGNOL, R.; SALOMAO, G. N.; DA SILVA FERREIRA JUNIOR, J. et al. Source and

background threshold values of potentially toxic elements in soils by multivariate statistics and GISbased mapping: a high density sampling survey in the Parauapebas basin, Brazilian Amazon. *Environ Geochem Health*, 42, n. 1, p. 255-282, Jan 2020.

<https://doi.org/10.1007/s10653-019-00513-1>

SANDERS, J. M.; MONOGUE, M. L.; JODLOWSKI, T. Z.; CUTRELL, J. B. Pharmacologic Treatments for

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 323, n. 18, p. 1824-1836, May 12 2020.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.6437>

SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19

Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*, 142, n. 1, p. 4-6, Jul 7 2020.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>

SAVEGNAGO, R. P.; CAETANO, S. L.; RAMOS, S. B.; NASCIMENTO, G. B. et al. Estimates of genetic

parameters, and cluster and principal components analyses of breeding values related to egg production traits in a White Leghorn population. *Poult Sci*, 90, n. 10, p. 2174-2188, Oct 2011.

<https://doi.org/10.3382/ps.2011-01474>

SCHARF, F.; WIDMANN, A.; BONMASSAR, C.; WETZEL, N. A tutorial on the use of temporal principal

component analysis in developmental ERP research - Opportunities and challenges. *Dev Cogn Neurosci*, 54, p. 101072, Apr 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101072>

SCULLY, E. P.; HAVERFIELD, J.; URSIN, R. L.; TANNENBAUM, C. et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*, 20, n. 7, p. 442-447, Jul 2020.

<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>

SHANG, J.; WAN, Y.; LUO, C.; YE, G. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U*

S A, 117, n. 21, p. 11727-11734, May 26 2020. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>

SHANMUGARAJ, B.; SIRIWATTANANON, K.; WANGKANONT, K.;

PHOOLCHAROEN, W. Perspectives on

monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*, 38, n. 1, p. 10-18, Mar 2020.

SHUAI, H.; CHAN, J. F.; HU, B.; CHAI, Y. et al. Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2

B.1.1.529 Omicron. *Nature*, 603, n. 7902, p. 693-699, Mar 2022.

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04442-5>

SOARES, N. C.; HUSSEIN, A.; MUHAMMAD, J. S.; SEMREEN, M. H. et al. Plasma metabolomics profiling identifies new predictive biomarkers for disease severity in COVID-19 patients. *PLoS One*, 18, n. 8, p.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289738>

STEFAN, N.; BIRKENFELD, A. L.; SCHULZE, M. B.; LUDWIG, D. S. Obesity and impaired metabolic health

in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*, 16, n. 7, p. 341-342, Jul 2020.

<https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>

STEIN, S. R.; RAMELLI, S. C.; GRAZIOLI, A.; CHUNG, J. Y. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in

the human body and brain at autopsy. *Nature*, 612, n. 7941, p. 758-763, Dec 2022.

STEVENSON, G. W.; HOANG, H.; SCHWARTZ, K. J.; BURROUGH, E. R. et al.

Emergence of Porcine

epidemic diarrhea virus in the United States: clinical signs, lesions, and viral genomic sequences. *J*

Vet Diagn Invest, 25, n. 5, p. 649-654, Sep 2013. <https://doi.org/10.1177/1040638713501675>

SUN, Y.; LUO, B.; LIU, Y.; WU, Y. et al. Immune damage mechanisms of COVID-19 and novel strategies in prevention and control of epidemic. *Front Immunol*, 14, p. 1130398, 2023.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1130398>

SURENDRA, H.; PRAPTININGSIH, C. Y.; ERSANTI, A. M.; RAHMAT, M. et al. Clinical characteristics and factors associated with COVID-19-related mortality and hospital

admission during the first two epidemic waves in 5 rural provinces in Indonesia: A

retrospective cohort study. *PLoS One*, 18, n. 3, p. 0283805, 2023

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283805>

TADAYON NAJAFABADI, B.; RAYNER, D. G.; SHOKRAEE, K.; SHOKRAIE, K. et al.

Obesity as an independent risk factor for COVID-19 severity and mortality. *Cochrane*

Database Syst Rev, 5, n. 5, p. 15201, May 24 2023.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD015201>

TAN, L.; WANG, Q.; ZHANG, D.; DING, J. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*, 5, n. 1, p. 33,

Mar 27 2020. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>

TANG, N.; LI, D.; WANG, X.; SUN, Z. Abnormal coagulation parameters are associated

with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 18, n.

4, p. 844-847, Apr 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

TANG, T.; BIDON, M.; JAIMES, J. A.; WHITTAKER, G. R. et al. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res*, 178, p. 104792, Jun 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104792>

TIRANDI, A.; RAMONI, D.; MONTECUCCO, F.; LIBERALE, L. Predicting mortality in hospitalized COVID19 patients. *Intern Emerg Med*, 17, n. 6, p. 1571-1574, Sep 2022.

<https://doi.org/10.1007/s11739-022-03017-6>

TURKMEN, A. S.; YUAN, Y.; BILLOR, N. Evaluation of methods for adjusting population stratification in genome-wide association studies: Standard versus categorical principal component analysis. *Ann Hum Genet*, 83, n. 6, p. 454-464, Nov 2019.

<https://doi.org/10.1111/ahg.12339>

VAN DOREMALEN, N.; BUSHMAKER, T.; MORRIS, D. H.; HOLBROOK, M. G. et al. Aerosol and Surface

Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382, n. 16, p. 1564-1567, Apr 16 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

VANELLA, P.; BASELLINI, U.; LANGE, B. Assessing excess mortality in times of pandemics based on principal component analysis of weekly mortality data-the case of COVID-19. *Genus*, 77, n. 1, p. 16, 2021.

<https://doi.org/10.1186/s41118-021-00123-9>

VASILEIOU, E.; SIMPSON, C. R.; SHI, T.; KERR, S. et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*, 397, n. 10285, p. 1646-1657, May 1 2021.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2)

VELICER, W. F.; JACKSON, D. N. Component Analysis versus Common Factor Analysis: Some Further

Observations. *Multivariate Behav Res*, 25, n. 1, p. 97-114, Jan 1 1990.

https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2501_12

VENTER, M.; RICHTER, K. Towards effective diagnostic assays for COVID-19: a review. *J Clin Pathol*, May 13 2020.

<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206685>

WAIRIMU, E.; MBURU, J.; GACHUIRI, C. K.; NDAMBI, A. Characterization of dairy innovations in

selected milksheds in Kenya using a categorical principal component analysis. *Trop Anim Health*

Prod, 53, n. 2, p. 227, Mar 25 2021. <https://doi.org/10.51202/0342-3743-2021-9-025>

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323, n. 11, p. 1061-1069, Mar 17 2020

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

WANG, F.; PAN, W.; PAN, S.; GE, J. et al. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Ann Med*, 43, n. 1, p. 40-46, Feb 2011.
<https://doi.org/10.3109/07853890.2010.521766>

WOOLF, S. H.; CHAPMAN, D. A.; SABO, R. T.; WEINBERGER, D. M. et al. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-April 2020. *JAMA*, 324, n. 5, p. 510-513, Aug 4 2020.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.11787>

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323, n. 13, p. 1239-1242, Apr 7 2020.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

YALCIN, A. D.; YALCIN, A. N. Future Perspective: Biologic agents in patients with Severe Covid-19. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, p. 1-20, Sep 4 2020
<https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1818770>

YESUDHAS, D.; SRIVASTAVA, A.; GROMIHA, M. M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49, n. 2, p. 199-213, Apr 2021.
<https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>

ZAHRA, A.; LUIJKEN, K.; ABBINK, E. J.; VAN DEN BERG, J. M. et al. A study protocol of external validation of eight COVID-19 prognostic models for predicting mortality risk in older populations in a hospital, primary care, and nursing home setting. *Diagn Progn Res*, 7, n. 1, p. 8, Apr 4 2023.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2258662/v1>

ZHANG, G.; ZHANG, J.; WANG, B.; ZHU, X. et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res*, 21, n. 1, p. 74, Mar 26 2020. <https://doi.org/10.51202/0042-1758-2020-20-21-26>

ZHANG, H. P.; SUN, Y. L.; WANG, Y. F.; YAZICI, D. et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy*, 78, n. 2, p. 369-388, Feb 2023. <https://doi.org/10.1111/all.15593>

ZHANG, J.; HU, J.; HUANG, X.; FU, S. et al. Association Between Red Blood Cell Distribution Width and COVID-19 Severity in Delta Variant SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne)*, 9, p. 837411, 2022. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837411>

ZHANG, J. J.; DONG, X.; LIU, G. H.; GAO, Y. D. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity,

Severity, and Mortality. Clin Rev Allergy Immunol, 64, n. 1, p. 90-107, Feb 2023.

<https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>

ZHANG, L.; LIU, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. 92, n. 5, p. 479-490, May 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>

ZHANG, L.; YAN, X.; FAN, Q.; LIU, H. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality

in patients with Covid-19. J Thromb Haemost, 18, n. 6, p. 1324-1329, Jun 2020.

<https://doi.org/10.1111/jth.14859>

ZHAO, Y.; ZHAO, S.; GUO, Z.; YUAN, Z. et al. Differences in the superspreading potentials of COVID-19 across contact settings. BMC Infect Dis, 22, n. 1, p. 936, Dec 12 2022.

<https://doi.org/10.1186/s12879-022-07129-4>

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 395, n. 10229, p. 1054-1062, Mar 28 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

ZHOU, P.; YANG, X. L.; WANG, X. G.; HU, B. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579, n. 7798, p. 270-273, Mar 2020.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in

China, 2019. N Engl J Med, 382, n. 8, p. 727-733, Feb 20 2020.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

ZUMLA, A. I.; MEMISH, Z. A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: epidemic potential or a

storm in a teacup? Eur Respir J, 43, n. 5, p. 1243-1248, May 2014.

<https://doi.org/10.1183/09031936.00227213>