



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
LABORATÓRIO INTERDISCIPLINAR DE BIOCIÊNCIAS-LabIBC

**Fatores de risco associados ao óbito em pacientes adultos
hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19
no Hospital Universitário de Brasília**

TAIS MILENE SANTOS DE PAIVA

TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

BRASÍLIA/DF

Outubro/2023



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
LABORATÓRIO INTERDISCIPLINAR DE BIOCIÊNCIAS-LabIBC

**Fatores de risco associados ao óbito em pacientes adultos
hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19
no Hospital Universitário de Brasília**

TAIS MILENE SANTOS DE PAIVA

**TESE APRESENTADA COMO REQUISITO
PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA
EM CIÊNCIAS MÉDICAS PELO PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

ORIENTADOR: DRA MARIANA HECHT

CO-ORIENTADOR: DRA ELZA FERREIRA NORONHA

CO-ORIENTADOR: DRA LUCIANA HAGSTRÖM

BRASÍLIA/DF

Outubro/2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

PP149f Paiva, Tais Milene
Fatores de risco associados ao óbito em pacientes adultos hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 no Hospital Universitário de Brasília / Tais Milene Paiva; orientador Mariana Machado Hecht; co-orientador Elza Ferreira Noronha. -- Brasília, 2023.
126 p.

Tese(Doutorado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2023.

1. COVID-19. 2. Hospital Universitário de Brasília. 3. Síndrome Respiratória Aguda Grave. 4. Fatores de Risco para óbito. I. Hecht, Mariana Machado, orient. II. Noronha, Elza Ferreira, co-orient. III. Título.

MEMBROS DA BANCA:

Presidente: Mariana Machado Hecht
Instituição: Universidade de Brasília

Membro: Luiz Cláudio Gonçalves de Castro
Instituição: Universidade de Brasília

Membro: Micheline Marie Milward de Azevedo Meiners
Instituição: Universidade de Brasília

Membro: Aline Silva Moraes
Instituição: Universidade de Brasília

Suplente: Thaís Tâmara Castro e Souza Minuzzi
Instituição: Fiocruz

AGRADECIMENTOS

Neste momento, em que torno real anos trabalho, gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que foram fundamentais nesta jornada. É uma honra poder compartilhar este momento com vocês e reconhecer a importância de cada um em minha trajetória acadêmica.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, fonte de sabedoria e força, por me guiar e inspirar durante todo o processo. Sua presença constante e sua graça foram essenciais para superar os desafios, considerar as oportunidades e perseverar em busca deste momento. Sou grata por Sua orientação e bênçãos em cada etapa desta jornada.

Aos meus pais e minha família, minha gratidão é imensa. Vocês foram meu apoio incondicional desde o início, acreditando em meu potencial e me encorajando a seguir em frente, mesmo nos momentos mais difíceis. Suas palavras de encorajamento, amor e dedicação foram o alicerce que me sustentou. Agradeço por serem meu porto seguro, por compartilharem comigo as alegrias e as adversidades, e por nunca deixarem de acreditar em mim.

Aos meus amigos, que caminharam ao meu lado durante toda essa jornada, meu profundo agradecimento. Vocês foram meu suporte emocional, minha motivação constante e minha fonte de inspiração. Agradeço por compartilharem risadas, momentos de descontração e também por estarem ao meu lado nos momentos mais desafiadores. Em especial, gostaria de agradecer imensamente a Aline Moraes, sem a qual nada disso, em absoluto, estaria sendo possível, construindo uma analogia simbólica, você foi a porta que me permitiu acesso a este universo, me manteve caminhando e me ajudou a encerrar o ciclo, sua amizade foi essencial para mantivesse o equilíbrio e superasse os desafios com alegria, esperança e fé.

Às minhas orientadoras, Luciana Hagström, Mariana Hecht e Elza Noronha, gostaria de expressar minha imensa gratidão a cada uma de vocês. Sei o tamanho do desafio que assumiram ao me aceitar como doutoranda, especialmente durante os momentos em que parecia que tudo estava prestes a desmoronar, e foram muitos. A verdade é que não teria conseguido superar essas adversidades se não tivesse contado com o apoio, a compreensão e o encorajamento de cada uma de vocês.

Saibam que o impacto de vocês em minha vida vai muito além do âmbito acadêmico. Com vocês aprendi sobre resiliência, perseverança e superação. Sinto-me verdadeiramente privilegiada por ter tido a oportunidade de ser orientada por

profissionais tão competentes e inspiradoras. Agradeço, mais uma vez, por todo o tempo e esforço dedicados a mim

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o meu crescimento acadêmico e pessoal. Cada pessoa que cruzou meu caminho ao longo dessa jornada teve um impacto significativo em minha formação como pesquisador e como indivíduo. Minha gratidão se estende a todos aqueles que me apoiaram, encorajaram e compartilharam seu conhecimento.

Em síntese, agradeço a Deus, aos meus pais, à minha família, aos amigos e as minhas orientadoras por seu amor, apoio, compreensão e orientação. Sem vocês, este momento não seria possível. A jornada foi desafiadora, mas também repleta de aprendizado e crescimento. Agradeço a todos por fazerem parte dessa história e por tornarem este dia uma realidade.

Muito obrigado a todos!

RESUMO

PAIVA, T.M.S. Fatores de risco associados ao óbito em pacientes adultos hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 no Hospital Universitário de Brasília

As características de propagação da COVID-19 contribuíram para a ascensão em longa escala da pandemia gerando sobrecarga aos sistemas de saúde a nível mundial. Diferentes respostas e estratégias foram adotadas, dependendo da capacidade de cada sistema de saúde, para reestruturar e absorver uma demanda crescente por insumos, recursos humanos, recursos operacionais e clínicos além de leitos de cuidados críticos. O objetivo do presente estudo foi avaliar as características epidemiológicas e clínicas de pacientes hospitalizados com COVID-19 no Hospital Universitário de Brasília (HUB), de maneira a identificar os preditores clínicos e laboratoriais relacionados ao desfecho óbito. O estudo faz parte de uma coorte clínica retrospectiva, utilizando dados das fichas de registro individuais dos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) hospitalizados no HUB entre maio de 2020 a dezembro de 2021. As funções de sobrevivência foram calculadas utilizando o método de Kaplan-Meier. Para avaliar os fatores associados ao óbito foram calculadas as razões de risco (*hazard ratio- HR*) seguindo o modelo de riscos proporcionais de Cox. Foi avaliado ainda o tempo de permanência hospitalar até o desfecho. Após ajustes do banco de dados, foram instituídos 404 prontuários para compor a análise descritiva geral. Destes, 60% eram do sexo masculino, a idade média foi de 60 anos ($60,89 \pm 16,98$), com mínima de 19 e máxima de 98 anos. O tempo médio de internação foi de 19 dias ($19,08 \pm 34,14$), com mínima de 24 horas e máxima de 375 dias. Do ajuste do modelo de regressão de Cox múltiplo, as variáveis pronação, idade, doença renal crônica, leucócitos, creatinina e potássio apresentaram uma associação significativa ($p < 0,05$) com o tempo até a ocorrência do desfecho óbito e, portanto, foram considerados fatores de risco para o óbito em pacientes com COVID-19 hospitalizados no HUB. De acordo com os dados obtidos pelo estimador de Kaplan-Meier, a probabilidade de sobrevivência estimada foi de 92,62 % de sobreviver a 5 dias de internação (IC 95 %; 81,87 – 97,11), de 84,03 % de sobreviver a 10 dias de internação (IC 95 %; 75,53 – 89,78) e de 49,85% de sobreviver a 30 dias de internação (IC 95%; 37,12 – 58,25). Os resultados alcançados reforçam a importância de identificar características clínicas e sociodemográficas que possam impactar no prognóstico dos pacientes com síndrome do desconforto

respiratório agudo (SDRA) por COVID-19, além de fornecer informações capazes de auxiliar na tomada de decisões de profissionais e gestores de saúde.

Palavras-chave: Doença do coronavírus 2019 (COVID-19), síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2), fatores de risco para óbito.

ABSTRACT

PAIVA, T.M.S. Risk factors associated with death in hospitalized adult patients with severe acute respiratory syndrome due to COVID-19 at the University Hospital of Brasília.

The characteristics of COVID-19 transmission have contributed negatively to the long-term escalation of the pandemic, overloading the healthcare systems worldwide. Different responses and strategies were adopted depending on the capacity of each healthcare system to restructure and accommodate the increasing demand for supplies, human resources, operational and clinical resources, as well as critical care beds. The objective of this study was to assess the epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 hospitalized patients at the University Hospital of Brasília (HUB) to identify clinical and laboratory predictors related to the outcome of death. The study is part of a retrospective clinical cohort, utilizing data from individual records of severe acute respiratory syndrome (SARS) cases hospitalized at HUB from May 2020 to December 2021. Survival functions were calculated using the Kaplan-Meier method. To evaluate factors associated with death, hazard ratios (HR) were calculated following the Cox proportional hazards model. Hospitalization duration until the outcome was also assessed. After database adjustments, 404 medical records were included in the overall descriptive analysis. Among these, 60% were male, with an average age of 60 years (60.89 ± 16.98), ranging from 19 to 98 years. The average length of hospital stay was 19 days (19.08 ± 34.14), with a minimum of 24 hours and a maximum of 375 days. From the multiple Cox regression model adjustment, the variables pronation, age, chronic kidney disease, leukocytes, creatinine, and potassium showed a significant association ($p < 0.05$) with the time until the occurrence of the outcome of death, and thus, they were considered risk factors for death in COVID-19 hospitalized patients at HUB. According to data obtained by the Kaplan-Meier estimator, the estimated survival probability was 92.62% for surviving the first 5 days of hospitalization (95% CI; 81.87 – 97.11), 84.03% for surviving the first 10 days of hospitalization (95% CI; 75.53 – 89.78), and 49.85% for surviving 30 days of hospitalization (95% CI; 37.12 – 58.25). The results underscore the importance of identifying clinical and sociodemographic characteristics that may impact the prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19. Additionally, it provides

information that can assist healthcare professionals and managers in making decisions.

Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), risk factors for death.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do SARS-CoV-2.	22
Figura 2 - Mecanismo de transmissão do vírus SARS-CoV-2.....	25
Figura 3 - Classificação clínica da COVID-19 e sintomas associados.....	27
Figura 4 - Métodos de detecção do SARS-CoV-2.....	32
Figura 5 - Radiografias frontais de tórax de paciente com pneumonia por COVID-19 e progressão do comprometimento pulmonar no SDRA	35
Figura 6 - Achados de tomografia computadorizada de tórax mostrando características de imagem típicas da pneumonia por COVID-19.....	36
Figura 7 - Ultrassonografia e tomografia computadorizada de tórax em paciente com COVID- 19.	37
Figura 8 - Fluxograma de inclusão	50
Figura 9 - Probabilidades estimadas de sobrevivência em diferentes períodos de internação, juntamente com os intervalos de confiança de 95%	62
Figura 10 - Resultados da análise de Kaplan-Meier em relação à probabilidade de sobrevivência por sexo.....	63
Figura 11 - Resultados da análise de Kaplan-Meier em relação à probabilidade de sobrevivência por cor ou etnia.....	63
Figura 12 - Resultados da análise de Kaplan-Meier em relação à probabilidade de sobrevivência em pacientes com D-DÍMERO alterado em comparação ao grupo sem as mesmas características	65

LISTA DE TABELAS.

Tabela 1 - Esquematização das VOCs.....	23
Tabela 2 - Características gerais da amostra e tempo de internação	50
Tabela 3 - Descrição de variáveis relacionadas a escolaridade, cor, origem, comorbidades, medicação prévia a internação e principais sintomas.....	52
Tabela 4 - Necessidade de Oxigenoterapia e Ventilação Artificial entre os Pacientes do Estudo.	54
Tabela 5 - Idade e sexo dos pacientes submetidos à ventilação mecânica e porcentagem de acordo com o desfecho final	54
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes por variáveis demográficas e clínicas, segundo o ano de início da internação no Hospital Universitário de Brasília	55
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes por variáveis demográficas e clínicas, segundo o ano de início da internação no HUB.	56
Tabela 8 - Dados de exames laboratoriais de acordo com o ano de internação do paciente	57
Tabela 9 - Sexo, cor e etnia e presença de pelo menos uma comorbidade com p valor > 0,25 e não incluídas no modelo multivariado	58
Tabela 10 - Fatores de Risco Significativos para Óbito em Pacientes com COVID-19.....	59
Tabela 11 . Relação da ventilação protetora e valores PaO ₂ /Fio ₂ com desfecho óbito.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

1. Alpha - B.1.1.7 - variante do SARS-CoV-2
2. ALT - Alanina aminotransferase.
3. AST - Aspartato aminotransferase.
4. Beta - B.1.351 - variante do SARS-CoV-2
5. BNP - peptídeo natriurético cerebral
6. CDC - Centers for Disease Control and Prevention
7. CN - Cateter Nasal.
8. CNAF – Cateter Nasal de Alto-fluxo.
9. COVID-19 - Doença do coronavírus 2019.
10. DD - Dímero-D.
11. Delta - B.1.617.2 - variante do SARS-CoV-2
12. DF - Distrito Federal.
13. DM - Diabetes Mellitus.
14. DRC- Doença Renal Crônica.
15. ECA2 - Enzima Conversora da Angiotensina 2.
16. Gamma - P.1 - variante do SARS-CoV-2
17. HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica.
18. HCoV_s - Coronavírus humano.
19. HUB - Hospital Universitário de Brasília.
20. IAM – Infarto Agudo do Miocárdio.
21. IL-6 - Interleucina-6.
22. IMC - Índice de Massa Corporal.
23. IOT – Intubação Orotraqueal.
24. IRPM - Incursões Respiratórias por Minuto.
25. LDH - Lactato Desidrogenase.
26. MERS-CoV - Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio.
27. MG - Minas Gerais.
28. MV – Máscara de Venturi.
29. O₂: Oxigênio.
30. OMS - Organização Mundial da Saúde.
31. OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde.

32. PAO₂/FIO₂ - razão entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio.
33. PCR - Proteína C-reativa.
34. PR – Paraná.
35. RBD - Receptor-Binding Domain.
36. RNA - Ácido Ribonucleico.
37. SARA - Síndrome de Angústia Respiratória Aguda.
38. SARS-CoV - Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus.
39. SARS-CoV-2 - Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2.
40. SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
41. SP - São Paulo.
42. TOT – Tubo Orotraqueal
43. TMPRSS2 - Transmembrane Serine Protease 2.
44. TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa.
45. UTI - Unidade de Terapia Intensiva.
46. VOCS- Variants of Concern
47. VMNI – Ventilação Mecânica Não Invasiva.
48. VMI- Ventilação Mecânica Invasiva.
49. VM-Ventilação Mecânica.
50. WHO - World Health Organization.
51. α -coronavírus - Alfa-coronavírus.
52. β -coronavírus - Beta-coronavírus.
53. γ -coronavírus - Gama-coronavírus.
54. δ -coronavírus - Delta-coronavírus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REFERÊNCIALTEÓRICO	19
2.1 Surgimento da COVID-19.....	19
2.2 A COVID-19 no mundo, no Brasil e em Brasília	20
2.3 O vírus SARS-CoV-2 esuas variantes	21
2.4 Vias de transmissão e interação do vírus com o hospedeiro.....	24
2.5 Sintomas clínicos	25
2.6 Alterações laboratoriais.....	27
2.7 Fatores de risco para a COVID-19	28
2.8 Métodos de diagnóstico	31
2.8.1 RT-PCR.....	32
2.8.2 Testes de antígeno.	33
2.8.3 Testes sorológicos	33
2.9 Diagnóstico por examesde imagem	34
2.9.1 Radiografia de Tórax.	34
2.9.2 Tomografia computadorizada.....	36
2.9.3 Ultrassonografia	36
2.10 Tratamento e medidas de suporte	37
2.10.1 Tratamento Medicamentoso.....	37
2.10.2 Vacinas.....	38
2.11 Suporte ventilatório.....	40
2.11.1 Oxigenoterapia.....	40
2.11.2 Ventilação Mecânica Não Invasiva	40
2.11.3 Ventilação Mecânica Invasiva	40
2.11.4 Pronação.....	41
2.12 Impactos socioeconômicos e sanitários da COVID-19.....	42
3. Hipoteses	42
4. Justificativa	43

5. OBJETIVOS.....	43
5.1 Objetivo Geral	43
5.2 Objetivos Específicos.....	43
6 MATERIAIA E MÉTODOS	44
7 RESULTADOS	48
7.1 Análise descritiva geral	49
7.2 Pacientes submetidos à ventilação mecânica.....	52
7.3 Comparação descritiva ente os anos de 2020 e 2021.....	54
7.4 Análise comparativa de marcadores laboratoriais entre os anos de 2020 e 2021.....	56
7.5 Análise Multivariada.....	57
7.6 Curvas de Sobrevivência.....	60
7.7 Elaboração de artigos científicos.....	64
8 DISCUSSÃO.....	66
9 CONCLUSÃO	77
10. LIMITAÇÕES	78
11. REFERÊNCIAS	80
12. ANEXOS.....	97
12.1 Aprovação do estudo pelo CEP.....	97
13. APENDICES.....	97
13.1 Artigo Enviado para Publicação.....	97
13.2 Termo de Concentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	115

1 INTRODUÇÃO

Desde meados de 1960, têm sido registradas infecções por coronavírus (MALIK *et al.*, 2020). Ao longo desse período, sete espécies foram identificadas como capazes de causar infecções em seres humanos, e são conhecidas como coronavírus humanos (HCoV_s) (KIRTIPAL *et al.*, 2020). Essas espécies podem ser classificadas de acordo com a gravidade dos sintomas que desencadeiam. As espécies HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E e HCoV-NL63 contribuem com cerca de um terço dos casos de resfriado comum em seres humanos (KANWAR *et al.*, 2017). No entanto, em casos graves, eles podem causar bronquiolite e pneumonia com comprometimento ao estado de saúde de indivíduos imunocomprometidos (PENE *et al.*, 2003; Walsh *et al.*, 2013).

Entre os coronavírus conhecidos, destacam-se o vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio - Coronavírus (MERS-CoV), o vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus, (SARS-CoV) e o vírus da atual Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus-2 (SARS-CoV-2), sendo todos eles associados a infecções respiratórias graves, em especial o SARS-CoV-2, que é o agente etiológico responsável pela doença conhecida como Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) (HASÖKSÜZ *et al.*, 2020; GORBALENYA *et al.*, 2020).

Pertencente ao grupo do β -coronavírus, o SARS-CoV-2 possui taxa de mortalidade, em tese, menor que a SARS-CoV e a MERS-CoV, mas com maior taxa de transmissão (OCHANI *et al.*, 2021). O vírus foi reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma pandemia em 11 de março de 2020 (LISBOA *et al.*, 2020), com casos da doença confirmados em 114 países (DONG *et al.*, 2020), com a maioria dos casos positivos confirmados na Europa, a fase inicial da pandemia. Já, no final de agosto, do mesmo ano, as Américas passaram a ser responder por quase metade de todos os casos confirmados de COVID-19 no mundo, com os Estados Unidos da América (EUA) liderando tanto o número de novos casos quanto o número de óbitos em razão da doença (Silva *et al.*, 2020).

Relatórios da OMS informam que até novembro de 2021 foram notificados cerca de 260 milhões de casos e aproximadamente 5,2 milhões de óbitos pela COVID-19 no mundo (WHO, 2021). No Brasil, o Ministério da Saúde registrou, até dezembro de 2021, mais de 22 milhões de casos e cerca de 619 mil óbitos em território nacional, com o estado de São Paulo (SP) liderando o ranking com mais de 4 milhões de casos e

155.205 mil registros de óbitos relacionados à doença, seguidos de Minas Gerais (MG) e Paraná (PR). Brasília (DF) ocupava a 14^a posição no ranking nacional com mais de 519 mil casos da doença e 11.108 mil óbitos registrados até dia 31 de dezembro de 2021 (BRASIL, 2021).

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória aguda que faz parte da mesma família da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (LI *et al.*, 2020; MALTA *et al.*, 2020). Embora, a principal via de transmissão seja considerada o trato respiratório, estudos recentes têm indicado que essa não é a única forma de contágio (GANDHI *et al.*, 2020; MESELSON, 2020; MORAWSKA *et al.*, 2020). Pesquisas conduzidas por Zhang e colaboradores comprovaram que as fezes de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 poderiam constituir outra possível via de contaminação, destacando a microbiota fecal como um caminho viável para a transmissão e detecção do vírus (ZHANG *et al.*, 2020).

Diversos tipos de células são alvos da infecção pelo SARS-CoV-2, o qual infecta células epiteliais e endoteliais, neurônios, microglia e macrófagos pulmonares contendo o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), receptor funcional da SARS-CoV-2 (HAMMING *et al.*, 2004) e amplamente expresso em tecidos cardiopulmonares, em algumas células hematopoiéticas como monócitos e macrófagos (MOORE *et al.*, 2020) e na superfície de vários órgãos, incluindo rim e intestino (VARGA *et al.*, 2020). Isso pode explicar, ao menos em parte, a diversidade de sintomas.

As manifestações clínicas mais comuns são febre, tosse, fadiga, produção de escarro, falta de ar, dor de garganta e dor de cabeça (GUAN *et al.*, 2020). Entretanto, os sintomas podem ser variados e sua intensidade e formas de manifestação apresentam relação direta com o estado imunológico do indivíduo (SALTO *et al.*, 2021), podendo variar de assintomático, leve, moderado (GUO *et al.*, 2020) e aqueles que desenvolvem a forma grave da doença como a síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), insuficiência respiratória e falência múltipla de órgãos (CHENG *et al.*, 2020).

Hu Ling e colaboradores descreveram algumas variáveis como fatores de risco independentes para desfechos clínicos desfavoráveis. Eles indicaram que a idade (pacientes acima dos 65 anos), tabagismo, obesidade (Índice de Massa Corporal - IMC ≥ 30), hiperglicemia, diabetes mellitus (DM), doenças cardiovasculares, hipersensibilidade anormal de troponina I ($>0,04$ pg/mL), contagem

de glóbulos brancos ($>10 \times 10^9/L$) e contagem de neutrófilos ($>75 \times 10^9/L$) seriam fatores de risco relevantes para desfechos clínicos desfavoráveis, podendo, em muitos casos, predispor ao desenvolvimento da forma mais grave da doença (HU *et al.*, 2020).

As características de propagação da COVID-19 contribuíram para a ascensão em longa escala da pandemia gerando sobrecarga aos sistemas de saúde a nível mundial (BURKI, 2020). Diferentes respostas e estratégias foram adotadas em função da capacidade de cada sistema de saúde para reestruturar e absorver a demanda crescente por insumos, recursos humanos, recursos operacionais e clínicos, além de leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

O Brasil teve o primeiro caso positivo de infecção pelo SARS-CoV-2 registrado em 25 de fevereiro de 2020 em um indivíduo que viajou da Europa para a região metropolitana de São Paulo (SOUZA *et al.*, 2020). Nas duas semanas seguintes, o vírus já podia ser detectado em todas as regiões do país (JESUS *et al.*, 2020). A primeira morte em território nacional foi confirmada em 12 de março de 2020 na cidade de São Paulo (SILVA *et al.*, 2022).

Diante do contexto e reconhecendo a relevância do tema, o presente estudo busca justificar sua realização devido à importância de uma análise do perfil dos pacientes internados no HUB. Tal análise visa proporcionar uma compreensão aprofundada das características clínicas e sociodemográficas das internações, assim como identificar os fatores que exercem influência nos desfechos clínicos críticos.

Com os resultados, esperamos contribuir para tomada de decisão dos profissionais e gestores de saúde envolvidos tanto na assistência direta aos pacientes quanto na alocação de recursos e no planejamento estratégico do hospital. Consideramos que as informações geradas pelo estudo desempenharão um papel fundamental na definição de estratégias eficazes de prevenção, controle e manejo clínico da COVID-19.

Além disso, as informações recolhidas durante o levantamento do perfil dos pacientes internados por COVID-19 no HUB podem ser úteis para a gestão de outros problemas de saúde. A compreensão dos fatores de risco, a análise dos desfechos e a identificação de possíveis oportunidades de melhoria no sistema de saúde podem direcionar medidas preventivas e intervenções em outras áreas, contribuindo para aprimorar a qualidade do atendimento e otimizar os recursos disponíveis, visando um atendimento mais eficiente, um controle mais eficaz da doença e uma gestão de saúde mais abrangente e orientada por evidências.

Portanto, as questões norteadoras deste estudo foram: (a) quais são as características clínicas e epidemiológicas das pessoas com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 internadas no HUB? (b) Quais são os fatores de risco dos pacientes que foram a óbito em consequência da COVID-19 em comparação com aqueles do mesmo grupo que tiveram desfecho favorável? Ou seja, quais fatores estariam associados à morte desses pacientes? Além disso, (c) qual foi o período de permanência estimado de internação?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Surgimento da COVID-19

Desde meados de 1960, há relatos de infecções por coronavírus (Russo *et al.*, 2020). Pertencente à subfamília Coronavirinae, família Coronavirida e ordem Nidovirales (Martins *et al.*, 2020), o coronavírus compreende uma família de vírus responsáveis por doenças em humanos (α -coronavírus e β -coronavírus) e em animais (γ -coronavírus e δ -coronavírus)(Groot *et al.*, 2020).

A primeira confirmação de coronavírus em humanos (HCoV_{229E}) foi no ano de 1965, em Londres, na Inglaterra. Na ocasião, o vírus foi detectado em secreções nasais de pacientes com resfriado comum (TYRRELL *et al.*, 1966). Até o ano de 2002, já haviam sido considerados quatro subtipos com capacidade de infectar os seres humanos: dois α -coronavírus (229E e NL63) e dois β -coronavírus (OC43 e HKU1) que, de modo específico, produziam infecções leves e não complicadas do trato respiratório superior e inferior (GALLER *et al.*, 2012). Em novembro de 2002, foi identificado, na província de Guangdong, na China, um novo subtipo com potencial letal para os seres humanos classificado como SARS-CoV, considerado o agente etiológico da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*) (WHO, 2003).

Uma década depois, no ano de 2012, um novo β -coronavírus, também com alto potencial de letalidade, foi detectado na Arábia Saudita, sendo nomeado de MERS-CoV e reconhecido como o responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS, do inglês *Middle East Respiratory Syndrome*) (WHO, 2019; RUSSO *et al.*, 2020).

Em 2019, mais precisamente no dia 31 dezembro, a OMS foi informada do aumento repentino de casos de pneumonia de etiologia desconhecida com uma ligação geográfica em comum: o mercado atacadista de frutos do mar de Wuhan, província de Hubei na China (WHO 2020). De forma semelhante aos de pacientes com SARS e MERS, os novos casos apresentavam sintomas de pneumonia viral, incluindo febre, tosse e desconforto ventilatório e, em casos graves, necessidade de suporte intensivo, dispneia e achados radiológicos característicos como infiltração pulmonar bilateral (ZHU *et al.*, 2019, GRALINSKI *et al.*, 2020).

Amostras biológicas (swabs orais, retais, sangue e aspirado bronco-alveolar) de pacientes internados na UTI foram enviadas ao Instituto de Virologia de Wuhan para análise (WU *et al.*, 2020), onde identificaram o agente causador como sendo um β -coronavírus até

então desconhecido (ZHOU *et al.*, 2020b). Inicialmente, identificado como 2019-nCoV, dentro dos *Coronaviridae* e, em seguida, recebeu a denominação de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), agente causador da COVID-19 (GORBALENYA *et al.*, 2020).

2.2 A COVID-19 no mundo, no Brasil e em Brasília

Em 13 de janeiro de 2020, o primeiro caso relatado fora da china, que já contabilizava 170 mortes, foi identificado na Tailândia e, até o dia 31 do mesmo mês, a OMS já havia registrado 7.818 casos em todo o mundo (WHO, 2020). A propagação internacional da COVID-19 se acelerou a partir do final de fevereiro de 2020 (HU *et al.*, 2021) devido à alta eficiência de transmissão do SARS-COV-2 aliados ao grande número de viagens e acessos internacionais (FISHER *et al.*, 2020), aumentando o número de casos na Europa, nos EUA em escalonamento mundial.

Em 11 de maio de 2020, a OMS oficializou o surto global o classificando como uma pandemia (WHO, 2020). Até 11 de agosto de 2020, apesar de todas as medidas impetradas no combate a propagação da COVID-19, já haviam sido registrados 20 milhões de casos com mais de 733.000 óbitos em 216 países e regiões de todos os seis continentes (DONG *et al.*, 2020). No final de 2021 já haviam sido confirmados 276.436.619 casos de COVID-19, com uma grande quantidade de óbitos em diversos países (BOLETIM, 2021). A alta mortalidade ocorreu especialmente quando os serviços, recursos e mão de obra especializada em saúde estavam sobrecarregados (HU *et al.*, 2020).

O início da pandemia no Brasil foi marcado por conflitos políticos e debates em diversos segmentos da sociedade. Sendo o primeiro país da América Latina a notificar registro de infecção por SARS-CoV-2 em seu território (BURKI, 2020; ZEISER *et al.*, 2022), o Brasil decretou estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em 03 de fevereiro de 2020 (CAVALCANTE *et al.*, 2020), com notificação do primeiro caso de infecção em 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo (SOUZA *et al.*, 2020). Duas semanas após, o vírus já podia ser detectado em todas as regiões do país (JESUS *et al.*, 2020). Até o dia 26 de abril de 2020, já havia 61.888 casos confirmados da doença, principalmente nas regiões Sudeste, com 50,2% do total dos casos, seguido do Nordeste (28,3%), Norte (12,3%), Sul (5,7%) e Centro Oeste (3,4%) (SILVA *et al.*, 2020)

As primeiras ações de isolamento começaram a ser aplicadas no Brasil no dia 11 de março de 2020, com o governo do Distrito Federal decretando o fechamento de escolas, seguido pelos estados do Rio de Janeiro e São Paulo que também adotaram medidas restritivas (BUENO *et al.*, 2021). A primeira morte em um hospital municipal foi confirmada na cidade de São Paulo em 12 de março de 2020 (VERDÉLIO, 2020, SILVA *et al.*, 2022). Neste mesmo mês, Manaus, a capital do Amazonas, entra em colapso na sua rede de saúde, e, no dia 18 de março, é aprovado na Câmara dos Deputados um decreto para reconhecer o estado de calamidade pública no país, autorizando a ampliação de gastos no enfrentamento da pandemia (BRASIL, 2020). Em 08 de agosto de 2020, o número de mortes por COVID-19 no Brasil chegou a 100.477 (MELO, 2020). Em 07 de janeiro de 2021, o país se tornou o segundo maior em número de mortes, registrando 200.163 óbitos, atrás apenas dos Estados Unidos (BRASIL, 2021).

Até meados de março de 2021, o Brasil já havia registrado 5.113.628 casos da doença, com um total de 150.998 mortes por complicações da COVID-19, o que se comparando os óbitos por causas naturais esperados e a taxa de mortalidade excessiva, representava um aumento de 22% das mortes, com predominância em pessoas maiores de 60 anos do sexo masculino (CARVALHO *et al.*, 2021). No final do ano de 2021, os óbitos registrados já ultrapassavam a marca dos 600 mil e a posição de segundo lugar, proporcionalmente em relação a população, era mantida (BRASIL, 2021).

O Brasil também é detentor da origem de uma variante de preocupação (VOC), a variante Gama, cujas transmissibilidade e mortalidade foram registradas em torno de, respectivamente, $2,05 \pm 0,49$ e $1,55 \pm 0,49$ maiores que as variantes prévias (FARIA *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2022).

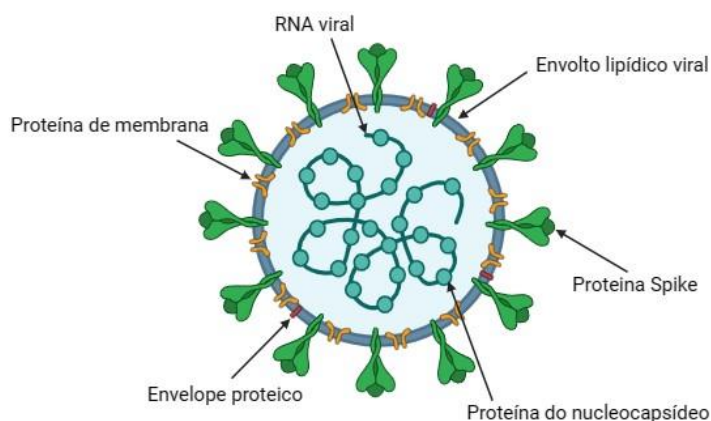
Brasília, capital do país, com população estimada de 3.094.325 no ano de 2021 (IBGE, 2021) teve o seu primeiro caso de COVID-19 confirmado pelo Ministério da Saúde (MS) em 07 de março de 2020. Tratava-se de uma mulher de 52 anos que havia retornado da Europa (ALIAGA-FUENTES *et al.*, 2021).

De acordo com os Boletins COVID-19 n° 47 e n° 114 da Companhia de Planejamento do Distrito Federal (CODEPLAN), que sintetizaram dados do Ministério da Saúde do dia 07 de março de 2021 e do dia 19 de junho de 2022, o DF ocupava inicialmente 2° lugar em número de casos por 100.000 habitantes confirmados de COVID-19 comparado com as demais Unidades Federativas, ficando atrás somente de Roraima (13841 casos) (CODEPLAN, 2021, 2022).

2.3 O vírus SARS-CoV-2 e suas variantes

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado com RNA de fita simples do gênero β (β -coronavírus), um dos quatro conhecidos (α , β , γ e δ) (ZHOU *et al.*, 2020), composto por uma membrana lipídica de duas camadas e quatro tipos de proteínas: a glicoproteína *spike* (S), o nucleocapsídeo, o envoltório e a proteína de membrana (WRAPP *et al.*, 2020; YESUDHAS *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2022). As proteínas S formam longas protrusões (peplômeros) na superfície viral, que justificam o nome “corona” (palavra originada do latim), devido a impressão causada de que o vírus apresenta coroas. O nucleocapsídeo forma o capsídeo helicoidal que acomoda o genoma viral. O envoltório e a membrana fornecem o arcabouço estrutural (YESUDHAS *et al.*, 2021).

Figura 1- Estrutura do SARS-CoV-2.



Fonte: Wandtke *et al.*, 2022, com adaptações. Uma única partícula do vírus é composta por um envoltório lipídico que engloba proteínas estruturais: S (spike), E (envelope) e M (membrana). Dentro do vírus há ácido nucleico viral em forma de RNA, que é cercado por proteínas N (nucleocapsídeo).

A complexidade no controle, manejo e desfecho da COVID-19 tem sido influenciada de forma significativa pelo surgimento de diversas variantes do vírus ao longo do tempo (TEGALLY *et al.*, 2021). As variantes da COVID-19 são cepas do vírus SARS-CoV-2 que apresentam mutações em seu material genético (TYRRELL *et al.*, 1966; PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2021). Essas mutações podem surgir de forma natural durante o processo de replicação e disseminação do vírus, conferindo-lhe novas características em relação à cepa original (CDC, 2023).

Entre as principais características adquiridas por essas variantes, destaca-se a possibilidade de maior afinidade do vírus pelo receptor ACE2, o que resulta em um aumento da sua infectividade (MULLER *et al.*, 2021). Além disso, muitas dessas variantes têm demonstrado alta transmissibilidade e apresentado potencial de escape imunológico (VOLOCH *et al.*, 2021; WHO, 2023). Na tabela 1, são apresentadas as variantes de preocupação (VOCs) alpha (B.1.1.7) (CALLAWAY, 2021), beta (B.1.351) (Tegally *et al.*, 2020), delta (B.1.617.2) (Liu *et al.*, 2021), gamma (P.1) (FARIA *et al.*, 2021) e ômicron (GOTTLIEB *et al.*, 2022), juntamente com suas principais características, sintomas, período e localidades de surgimento, interação com a célula, e diferenças entre as cepas.

Tabela 1 -Esquemática das VOCs.

Variantes	Principais Características	Sintomas	Período e localidade	Ação
<i>Alfa</i> (B.1.1.7)	Mutação N501Y na proteína spike	Semelhates a Cepa original além de fadiga e dores musculares	Setembro, 2020. Reino Unido	Facilita a ligação do vírus as células humanas, aumentando a transmissibilidade.
<i>Beta</i> (B.1.351)	Mutações E484K e N501Y na proteína spike	Semelhates a Cepa original.	Maio, 2020. África do Sul	Pode afetar a resposta imunológica do hospedeiro
<i>Gama</i> (P.1)	Mutação E484K na proteína spike	Semelhates a Cepa original.	Janeiro, 2021 Brasil	Pode afetar a resposta imunológica do hospedeiro
<i>Delta</i> (B.1.617.2)	Mutações L452R e T478K na proteína spike	Semelhates a Cepa original, mas podem ser mais intensos	Outubro, 2020. Índia	Maior capacidade de infecção
<i>Ômicron</i> (B.1.1.529)	Mutações na proteína spike, incluindo 32 na região de ligação ao receptor (RBD)	Semelhates a Cepa original.	Novembro, 2021 África do Sul	Alta transmissibilidade e potencial de escape imunológico

Fonte: Elaborado pela autora. Esquemática das variantes de interesse, considerando suas características, período e localidade de surgimento, além de sua contribuição no agravamento da doença.

2.4 Vias de transmissão e interação do vírus com o hospedeiro

A principal via de transmissão do SARS-CoV-2 ocorre através da disseminação de pessoa para pessoa, principalmente por meio de gotículas expelidas durante a tosse, o espirro e até mesmo a fala. Embora o trato respiratório seja a principal porta de entrada do vírus, é importante destacar que a infecção também pode ocorrer pelo trato digestivo e, através do contato de carga viral com os olhos (GASPARINI *et al.*, 2021). Além disso, a transmissão do vírus não se limita a distâncias curtas, podendo ocorrer a uma distância superior a dois metros. Adicionalmente, objetos e superfícies contaminadas também podem representar um risco adicional a disseminação do vírus (SETTI *et al.*, 2020).

Após a transmissão, o vírus interage com o hospedeiro humano através da endocitose mediada por receptor, que é o mecanismo pelo qual o SARS-CoV-2 entra na célula (Ou *et al.*, 2020), e se liga aos receptores da (ECA2) nas células epiteliais (HOFFMANN *et al.*, 2020). A ECA2, é uma proteína transmembrana e pode ser encontrada nos alvéolos tipo 2 do trato respiratório, nos rins, no coração, nos vasos sanguíneos e em outros locais como as células β pancreáticas e a glândula tireoide (HAMMING *et al.*, 2004; CASTANARES *et al.*, 2022).

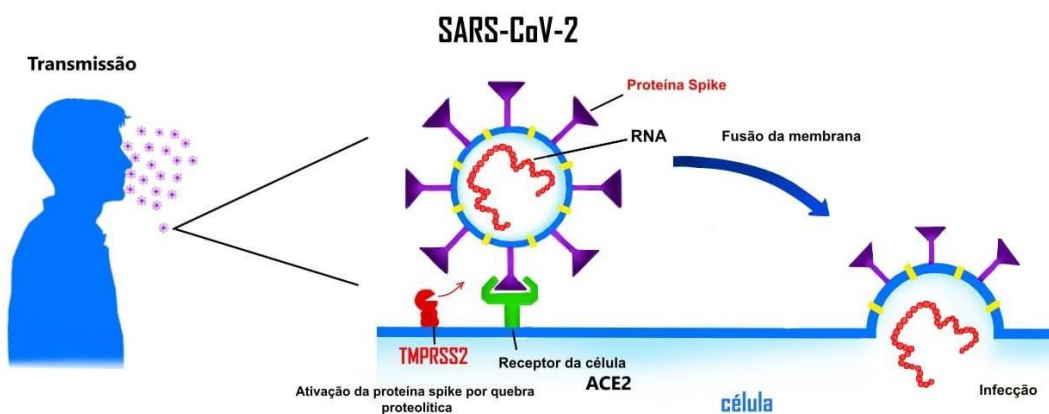
Para se ligar à ECA2, o vírus utiliza a sua proteína S, que apresenta subunidades capazes de agir como domínio de ligação do receptor (do inglês, *receptor-binding domain* – RBD) (LI, 2016). A subunidade 1 da proteína S (S1) se liga à ECA2, enquanto a subunidade 2 (S2) realiza a fusão entre a membrana viral com a membrana do hospedeiro (LI, 2016). Semelhante a outros coronavírus, o SARS-CoV-2 precisa da proteólise da proteína S para ativação da via endocítica (OU *et al.*, 2020). Este processo envolve proteases hospedeiras que participam da clivagem da proteína S e ativam a entrada do SARS-CoV-2, incluindo a protease transmembrana serina protease 2 (TMPRSS2), catepsina L e furina (HOFFMANN *et al.*, 2020) (Figura 2).

Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, ocorre uma replicação intensa do vírus no organismo hospedeiro, com migração das células epiteliais da árvore brônquica para as unidades alveolares (HU *et al.*, 2021). A rápida replicação viral é um dos mecanismos propostos para o surgimento do excesso de citocinas, conhecido como hipercitocinemia, que é observado nos casos graves da COVID-19 devido à resposta imunológica exacerbada. Essa hipercitocinemia pode levar ao desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e insuficiência respiratória (AZIZ *et al.*, 2020).

Além dos danos diretos causados pelo vírus às células infectadas, o excesso de citocinas, também conhecido como tempestade de citocinas, desempenha um papel crucial no dano tecidual indireto associado à COVID-19 (TRIMBOLI *et al.*, 2021). As citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), são

produzidas em níveis elevados durante a resposta imunológica intensa. (MEDZHITOV, 2020) Essas citocinas podem desencadear uma inflamação sistêmica descontrolada, levando à lesão endotelial, alteração de coagulação e disfunção de múltiplos órgãos. No caso da COVID-19, a resposta inflamatória exacerbada pode resultar em danos aos tecidos pulmonares, levando à SDRA e insuficiência respiratória (JOSE *et al.*, 2020).

Figura 2- Mecanismo de transmissão do vírus SARS-CoV-2.



Fonte: Elaborado pela autora. A partir da entrada no corpo humano através do trato respiratório, o vírus se liga a células específicas na mucosa respiratória, desencadeando o processo de infecção.

2.5 Sintomas clínicos

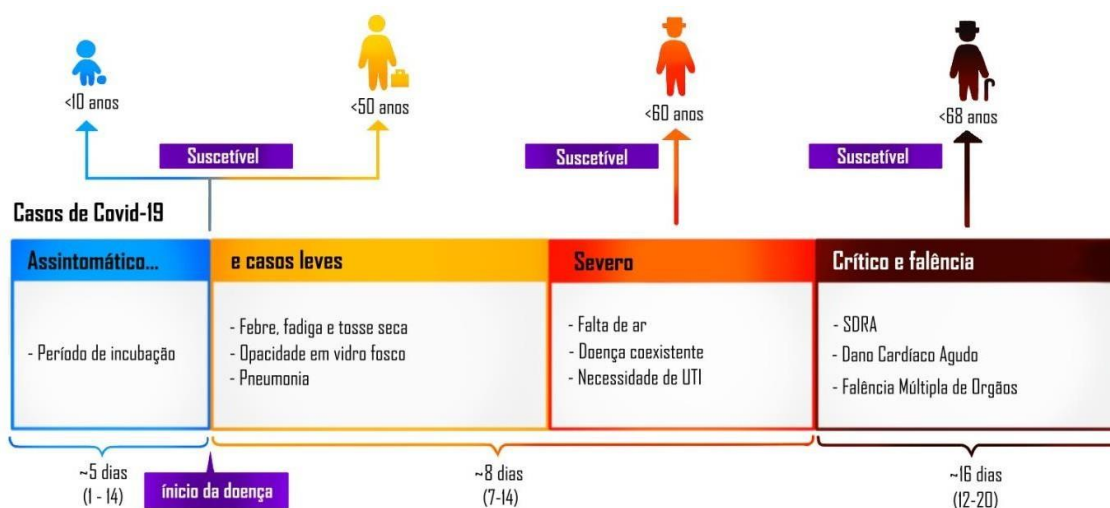
Um dos maiores desafios da COVID-19 é a diversidade dos sinais e sintomas, podendo ter múltiplas formas de manifestação a depender do estado imunológico do indivíduo (SALTO *et al.*, 2021). Alguns sintomas são tão graves que cursam com risco iminente de óbito, como a SDRA, a insuficiência respiratória e a falência múltipla de órgãos (CHENG *et al.*, 2020). Existem ainda os indivíduos assintomáticos que não apresentam qualquer repercussão clínica e aqueles que apresentam a forma leve da doença, com recuperação após a primeira semana de sintomas (GUO *et al.*; 2020).

Desta forma, a classificação clínica da doença pode ser dividida da seguinte forma: (i) doença leve a moderada, a depender da presença ou não de pneumonia; (ii) forma grave, quando há presença de dispneia, frequência respiratória acima de 30 irpm, saturação periférica abaixo 93% e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 300 ou ainda infiltração pulmonar com cerca de 50% de comprometimento com avanço de 24 a 48 horas; e (iii) forma crítica da doença acompanhada por insuficiência respiratória, choque séptico, disfunção ou falha de múltiplos órgãos (RAOULT *et al.*, 2020, SINGHAL., 2019).

Inicialmente, a infecção pelo SARS-CoV-2 era caracterizada por sintomas como febre, falta de ar, tosse seca, diarreia e perda transitória do olfato e paladar. Nos casos mais graves, complicações decorriam de uma resposta inflamatória exacerbada conhecida como tempestade de citocinas (HUNG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Exames de imagens revelavam pneumonia viral, variando de opacidades isoladas a infiltração pulmonar bilateral, conhecidas como opacidades em vidro fosco nas tomografias torácicas (HUANG *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2021), e essas alterações se desenvolviam em uma média de 8 dias após a infecção (MEHTA *et al.*, 2020). No entanto, é importante destacar que novas variantes do vírus têm surgido (VOLZ *et al.*, 2020), o que resulta em uma maior variabilidade na manifestação dos sintomas (CHALLEN *et al.*, 2020).

Todas as idades são suscetíveis à infecção, entretanto a maioria das crianças, jovens e jovens adultos apresentam sintomas leves ou são assintomáticos (HUANG, *et al.*, 2020). A média de incubação varia de 1 a 14 dias (mais comumente, em torno de 5 dias). A nível histológico, pacientes com sintomatologia severa apresentam dano alveolar bilateral, formação de membrana hialina, deposição de fibrina e descamação de pneumócitos (HU *et al.*, 2021). Sintomas menos comuns da COVID-19 são tosse produtiva, hemoptise, dor de cabeça, mialgia, diarreia, anorexia, calafrio, náusea e vômito (HUANG *et al.*, 2020; KAEUFFER *et al.*, 2020). A Figura 3 apresenta a classificação clínica da COVID-19 e os sintomas relacionados.

Figura 3- Classificação clínica da COVID-19 e sintomas associados.



Fonte: Figura adaptada segundo Huang *et al.*, 2020.

2.6 Alterações laboratoriais

As alterações laboratoriais observadas em pacientes com COVID-19 desempenham um papel importante no diagnóstico, prognóstico e monitoramento da doença (PLEBANI *et al.*,

2019). As mais comuns encontradas em pacientes com infecção pelo SARS-COV 2 podem ser acompanhadas por meio do hemograma cuja contagem de glóbulos brancos pode estar alterada, com elevação no número de neutrófilos e diminuição da contagem de linfócitos, conhecida como linfopenia, estando associada a um pior prognóstico. (WANG *et al.*, 2020). Já a proteína C-reativa (PCR), um marcador de inflamação aguda, é frequentemente elevada em pacientes com COVID-19, estando correlacionada com a gravidade da infecção e associada ao risco de tromboembolismo venoso e lesão renal aguda. Portanto, sua dosagem é útil para monitorar a resposta inflamatória e a resposta ao do tratamento (SMILOWITZ *et al.*, 2021).

O nível de D-dímero, um produto da degradação da fibrina, é uma das medidas utilizadas em pacientes para detectar risco de trombose, podendo estar elevado em pacientes com COVID-19, alertando para condições de hipercoagulabilidade com maior risco de complicações tromboembólicas, como trombose venosa profunda e embolia pulmonar. (ROSTAMI *et al.*, 2020). A COVID-19 também pode alterar as enzimas hepáticas como alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). A elevação desses biomarcadores pode indicar lesão hepática secundária à infecção viral ou ainda efeitos indiretos da inflamação sistêmica característica do estágio grave da doença, estando associado a um pior prognóstico (MALIK *et al.*, 2020). Igualmente, os marcadores cardíacos, troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) também podem estar alterados sugerindo lesão cardíaca direta ou estresse cardíaco secundário à resposta inflamatória e hipoxemia estando também associados a piores prognósticos (GHELFI *et al.*, 2022).

É importante destacar que, essas alterações laboratoriais podem variar de acordo com a gravidade da infecção, a presença de comorbidades e as características individuais do paciente. Além disso, outros marcadores laboratoriais, como ferritina, lactato desidrogenase (LDH) e interleucina-6 (IL-6), também podem ser monitorados para avaliar a resposta inflamatória e prever a progressão da doença (LIPPI *et al.*, 2020, HENRY *et al.*, 2020; HUNG *et al.*, 2020).

2.7 Fatores de risco para a COVID-19

A pandemia da COVID-19 aumentou as hospitalizações em todo o mundo. Os sintomas respiratórios causados pela doença podem ser representados por uma gripe aparentemente comum até diferentes níveis de desconforto respiratório, a depender do nível de dano alveolar, podendo levar à necessidade de oxigenioterapia e de ventilação mecânica (VM) (HUANG *et al.*, 2021; GOSANGI *et al.*, 2022), além da evolução para doença crítica e morte, principalmente em indivíduos inseridos em certos grupos de risco (RAHMAN *et al.*, 2021).

A idade avançada é um dos principais fatores de risco para a forma grave da doença (RUAN *et al.*, 2020). Especialmente a partir de 60 anos, sendo essa característica considerada um fator de risco significativo para o desenvolvimento de formas graves da COVID-19 (KAEUFFER *et al.*, 2020). Pacientes nessa faixa etária apresentam maior probabilidade de experimentar complicações graves, sintomas respiratórios agudos, hospitalização e óbito em decorrência da doença e outros agravos (ZHOU *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; CDC, 2021).

Embora o vírus possa infectar pessoas de ambos os sexos, estudos indicam que os homens apresentam um risco maior de desenvolver casos graves e complicações relacionadas à doença. Isso pode ser atribuído, em parte, a certos fatores de risco mais prevalentes entre os homens, como doenças cardiovasculares, hipertensão, obesidade e DM (DOCHERTY *et al.*, 2020). Essas comorbidades aumentam a suscetibilidade do sexo masculino aos efeitos adversos da infecção viral, tornando-os mais propensos a desenvolver complicações graves (PECKHAM *et al.*, 2020).

Assim também, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode afetar indivíduos de todas as e etnias. No entanto, as populações negras, hispânicas e asiáticas parecem estar mais propensas à maior gravidade da COVID-19, hospitalização e mortalidade comparados com brancos não-hispânicos, uma situação que pode estar associada às diferenças de renda, maior prevalência de comorbidades e maior exposição a fatores de risco, associados a um menor acesso a serviços de saúde (PRICE *et al.*, 2020, ZHANG *et al.*, 2023).

Tanto o sobrepeso (IMC 25 – 29.9 kg/m²) quanto a obesidade (IMC > 30 kg/m²) são considerados fatores independentes de risco associados às formas graves da COVID-19 (KAEUFFER *et al.*, 2020) e estão associados a uma maior probabilidade no desenvolvimento de complicações respiratórias agudas e taxas de mortalidade mais elevadas (GUAN *et al.*, 2020) já que podem apresentar uma resposta imunológica comprometida (LIGHTER *et al.*, 2020). Além disso, o excesso de peso está associado a condições médicas pré-existentes que também aumentam o risco de complicações graves da COVID-19 (PETRILLI *et al.*, 2020), resultando em um maior risco de hospitalização e necessidade de cuidados intensivos (POPKIN *et al.*, 2020).

Assim também, pacientes com doenças metabólicas como a DM podem apresentar uma resposta imunológica comprometida, tornando-os mais suscetíveis a infecções virais, incluindo a COVID-19 (GUO *et al.*, 2020). Além disso, a hiperglicemia crônica e as complicações associadas ao DM, como doenças cardiovasculares e injúrias renais, podem aumentar a gravidade da infecção e o risco de hospitalização (HOLMAN *et al.*, 2020). Considerando que a infecção por COVID-19 pode levar a constantes escapes glicêmicos em pacientes diabéticos, reforçando a necessidade do acompanhamento intensivo sobre as oscilações glicêmicas que podem ser constantes no curso da infecção (ZHU *et al.*, 2020, SINGH *et al.*, 2020).

Considerando a função cardiovascular, estudos têm demonstrado que, embora a hipertensão seja altamente prevalente em pacientes com COVID-19, ela parece não exercer um papel direto na determinação da gravidade da doença. Evidências indicam que a hipertensão pode até ter um efeito protetor em relação à mortalidade, possivelmente devido ao tratamento com medicamentos como inibidores da ECA ou antagonistas do receptor da angiotensina II (KAEUFFER *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). Proteção essa que não se estende aos pacientes portadores de insuficiência cardíaca e arritmias, já que estes, parecem apresentar um maior risco de complicações graves quando infectados pelo SARS-CoV-2 (BANSAL *et al.*, 2020). Considerando que a infecção pode desencadear uma resposta inflamatória sistêmica, disfunção endotelial, lesão miocárdica aguda e a formação de trombos, isso aumentaria as chances de eventos adversos como infarto agudo do miocárdio (IAM) (GUZIK *et al.*, 2020).

Já os pacientes com lesão renal aguda têm um maior risco de desenvolver complicações graves e podem necessitar de terapia renal substitutiva, como diálise, o que estaria associado a um pior prognóstico (YANG *et al.*, 2020). Um estudo conduzido por Cheng e colaboradores (2020) identificou que a ocorrência de lesão renal aguda durante a hospitalização por COVID-19 foi fator de risco independente para o desfecho óbito. Além disso, a presença de doença renal pré-existente estava significativamente associada a um maior risco de morte intra-hospitalar desses pacientes (CHENG *et al.*, 2020).

Pessoas portadoras de doenças respiratórias pré-existentes também possuem um risco aumentado de complicações graves quando infectadas pelo vírus (LIPPI *et al.*, 2019). Indivíduos com condições como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar e doença pulmonar restritiva têm um sistema respiratório comprometido, o que pode torná-los mais vulneráveis aos efeitos adversos da infecção que pode levar a uma inflamação pulmonar significativa e danos aos tecidos, agravando os sintomas respiratórios existentes e potencialmente resultando em insuficiência respiratória aguda e progressão para ventilação artificial (HALPIN *et al.*, 2020).

Por outro lado, Rosemberg e colaboradores (2021) consideraram que pacientes com asma alérgica, que cursam com eosinofilia, estão menos propensos às manifestações graves e hospitalização. Ao contrário, a eosinopenia é um achado comum em pacientes com grau moderado à severo da infecção pelo SARS-CoV-2 (ROSENBERG *et al.*, 2021).

Pacientes imunossuprimidos, como os transplantados, apresentam maior risco de contrair SARS-CoV-2 e desenvolverem a forma grave da doença (D'ANTIGA, 2020). Isso porque a imunossupressão pode comprometer a capacidade do sistema imunológico de combater efetivamente a infecção, permitindo que o vírus se replique e cause danos mais extensos aos tecidos (MICHAUD *et al.*, 2021).

Além disso, o uso de medicamentos imunossupressores, comumente prescritos para tratar doenças autoimunes e prevenir a rejeição de transplantes, pode interferir na resposta imunológica do paciente à infecção otimizando os riscos de desfechos desfavoráveis (MONTI *et al.*, 2020).

Pacientes com câncer estão entre os grupos de alto risco para complicações graves relacionadas à COVID-19 (LIANG *et al.*, 2020). A doença subjacente e o tratamento oncológico podem comprometer o sistema imunológico, tornando os pacientes mais vulneráveis à infecção (YANG *et al.*, 2020) com maior probabilidade de desenvolver formas mais graves da doença e apresentar taxas de mortalidade mais elevadas em comparação com a população em geral (ELGOHARY *et al.*, 2022).

Assim, diversos fatores prognósticos têm sido identificados como determinantes da gravidade da COVID-19 (TEMEROZO *et al.*, 2022), e vários fatores de risco têm sido associados a diferentes desfechos clínicos. Por exemplo, estudos sugerem que o tipo sanguíneo O e o fator Rh negativo podem conferir uma proteção relativa, enquanto indivíduos com tipo sanguíneo A parecem ter uma maior susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 (KIM *et al.*, 2021).

Além do impacto das condições pré-existentes no curso da COVID-19, outras doenças que surgem durante a infecção podem contribuir para um quadro mais grave. O excesso de citocinas, a sepse e a formação de trombos relacionados à COVID-19 podem levar ao surgimento de manifestações neuromotoras, como encefalite, neuropatia periférica, meningite, acidente vascular encefálico, síndrome de Guillain-Barré e mielite transversa, que têm sido identificadas como potenciais determinantes de um mau prognóstico (AHMED *et al.*, 2022). Além disso, a infecção bacteriana secundária tem sido reconhecida como um fator independente para o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo, ampliando o espectro de comprometimento respiratório associado à COVID-19 (KONIGSBERG *et al.*, 2021).

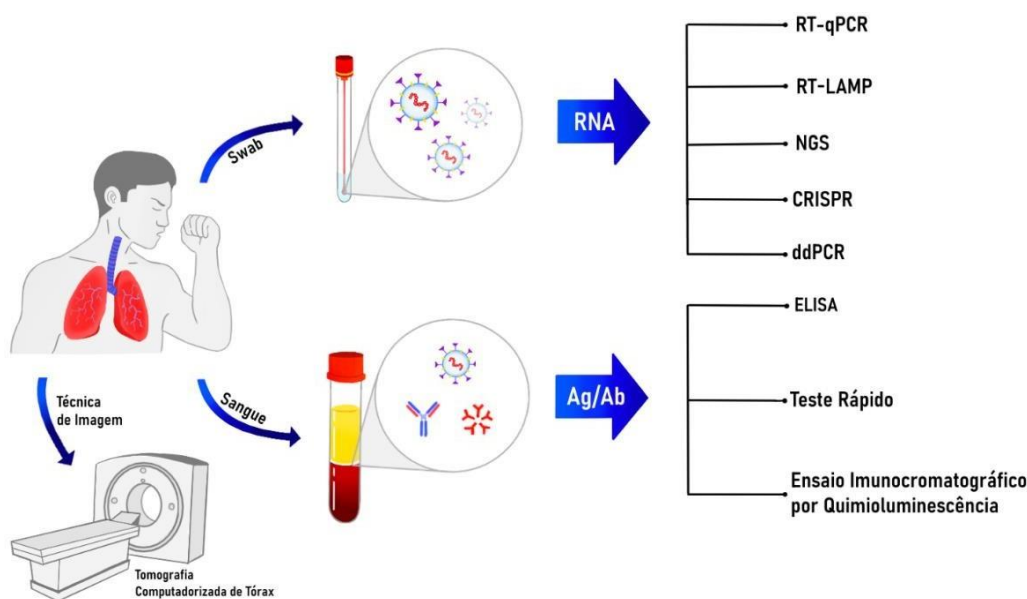
Resumidamente, indivíduos com mais de 60 anos, sexo masculino e presença de comorbidades como doenças graves pré-existentes apresentam maior risco de desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório, apresentam maior índice e período de hospitalização e morte (WU, *et al.*, 2020, LIU, *et al.*, 2020).

2.8 Métodos de diagnóstico

A realização de testes diagnósticos desempenha um papel fundamental no controle e gerenciamento de doenças. Entre as principais prioridades para facilitar as intervenções de saúde pública está o diagnóstico laboratorial confiável (CARMON *et al.*, 2020).

Na COVID-19 os testes são essenciais para identificar e isolar rapidamente os indivíduos infectados, permitindo intervenções clínicas precoces e a adoção de medidas de saúde pública para controle da propagação do vírus. Os principais testes laboratoriais relacionados à COVID-19 incluem o teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), o teste de antígeno e o teste de sorologia para detecção de anticorpos (Figura 4).

Figura 4 - Métodos de detecção do SARS-COV-2.



Fonte: figura adaptada de Rai *et al.*, 2021. Representação esquemática ilustrando a diversidade de métodos analíticos disponíveis para a detecção do SARS-CoV-2.

2.8.1 RT-PCR

A Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*) é considerada o teste padrão-ouro para detecção do SARS-CoV-2, sendo eficaz para diagnosticar indivíduos suspeitos de infecção por SARS-CoV-2, especialmente durante os estágios iniciais da doença, quando a carga viral é mais alta (YÜCE *et al.*, 2020). A principal vantagem da RT-PCR é a sua capacidade de detectar pequenas, mas suficientes, quantidades de material genético viral, incluindo amostras de secreções respiratórias, como *swabs* nasais e de garganta, escarro e lavados broncoalveolares. Além disso, amostras de saliva, fezes, urina e sangue também podem ser usadas, embora a detecção viral nessas amostras possa variar de acordo com a fase da doença, a qualidade de material e a sensibilidade do método (CDC, 2021; FILCHAKOVA *et al.* 2022).

No entanto, a RT-PCR também apresenta algumas limitações. Um dos principais desafios é a possibilidade de resultados falso-negativos, pois depende da presença do genoma viral em quantidades suficientes nas amostras coletadas. Perder a janela de tempo da replicação viral pode fornecer resultados falso-negativos que também podem acontecer devido a problemas na coleta das amostras e variações na sensibilidade do teste (GUO *et al.*, 2020). Além disso, a RT-PCR exige equipamentos especializados e pessoal treinado, o que pode limitar sua disponibilidade em algumas áreas (WHO, 2020).

2.8.2 Teste de antígeno

Como os recursos costumam ser escassos, principalmente em países em desenvolvimento, testes rápidos com bom custo-benefício que detectem a presença de imunidade (anticorpo IgG contra o SARS-COV-2) podem ajudar na seleção de indivíduos com prioridade nos esquemas vacinais (MANIRUZZAMAN *et al.*, 2022). Os testes de antígeno são rápidos e fornecem resultados em um curto período—geralmente em minutos. (YAMAYOSHI *et al.*, 2020). Eles são amplamente utilizados para triagem rápida de casos suspeitos de COVID-19 em serviços de saúde, aeroportos, escolas e outros ambientes onde a detecção imediata é necessária (CHAIMAYO *et al.*, 2020) Esses testes são considerados menos complexos e mais acessíveis em comparação aos testes moleculares, como a RT-PCR.

2.8.3 Testes sorológicos

Os testes sorológicos são baseados na detecção de anticorpos produzidos pelo sistema imunológico em resposta à infecção viral (LEE *et al.*, 2020). Existem dois tipos principais de anticorpos envolvidos nesse processo: imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG). A IgM é produzida logo após a infecção e indica uma resposta imunológica recente, enquanto a IgG é produzida mais tarde e pode persistir por um período mais longo, fornecendo imunidade a longo prazo. (LI *et al.*, 2020, XIAO *et al.*, 2020).

O diagnóstico sorológico é especialmente recomendado para pacientes com doença leve a moderada que podem se apresentar tardiamente, para além das duas primeiras semanas de início da doença (SETHURAMAN *et al.*, 2020) e podem ser realizados por diferentes métodos, incluindo ensaios imunoenzimáticos (ELISA), imunoenensaio por quimioluminescência (CLIA) e imunocromatografia como os testes rápidos (Lisboa *et al.*, 2020). Eles são capazes de detectar a presença de anticorpos no soro, plasma ou sangue total dos indivíduos testados (BONISLAWSKI, 2020).

Uma vantagem importante desses testes é sua capacidade de detectar exposição prévia ao vírus, mesmo em casos assintomáticos. Além disso, são úteis para monitorar a resposta imunológica ao longo do tempo, indicando imunidade adquirida e informando sobre a duração e intensidade da resposta individual e coletiva. (LISBOA *et al.*, 2020).

No entanto, não são adequados para o diagnóstico precoce de infecção ativa, uma vez que a produção de anticorpos leva algum tempo para se tornar detectável. Além disso, a sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos podem variar, resultando em resultados falsos positivos ou falsos negativos (GAO *et al.*, 2020).

2.9 Diagnóstico por exames de imagem

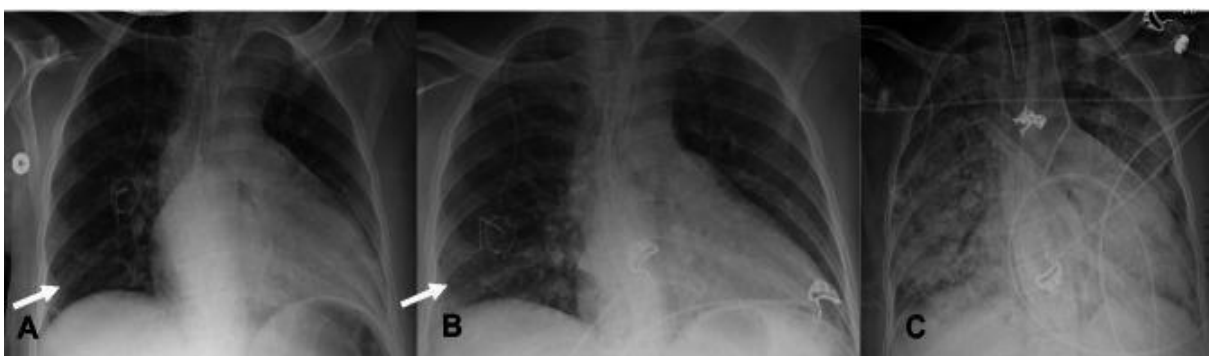
Além da identificação do indivíduo infectado pelo SARS-CoV-2 ou daquele que apresenta evidência de imunidade contra o vírus, para definição e condução do tratamento, os exames complementares de imagem são úteis, principalmente na determinação da gravidade do comprometimento pulmonar (ISLAN, *et al.*, 2021). A radiografia torácica, a tomografia computadorizada e a ultrassonografia são os métodos mais utilizados na prática clínica (FILCHAKOVA *et al.*, 2022; Gil-RODRIGUEZ *et al.*, 2022), e também podem ser utilizados no diagnóstico da COVID-19, principalmente no contexto em que se aguarda o resultado da RT-PCR ou na suspeita de um resultado falso-positivo.

2.9.1 Radiografia de Tórax

A radiografia torácica convencional utiliza uma energia eletromagnética ionizante que, ao passar pelos diversos tecidos corporais e atingir um filme posicionado no lado oposto do paciente, permite a visualização das estruturas internas corporais cujo padrão de opacidade (ou de penetração) depende da densidade e da espessura dos tecidos, as quais determinarão o quanto de energia será transmitida para o filme (BANSAL, 2006). A radiografia segue como um dos exames de imagem mais utilizados, principalmente pelo relativo baixo custo e possibilidade de realização à beira-leito. Porém, as imagens radiográficas são projeções em duas dimensões de um objeto tridimensional, de modo que a noção de profundidade fica limitada pela sobreposição de imagens, sendo esta uma das limitações da radiografia. Além disso, a utilização de energia ionizante e a diminuição na qualidade da imagem em pacientes acamados também são limitações importantes (BANSAL, 2006).

Os principais achados da radiografia torácica para diagnóstico da pneumonia por COVID-19 se resumem em quatro características: (i) opacidades intersticiais, opacidades em vidro fosco ou consolidações bilaterais; (ii) distribuição periférica da alteração predominante; (iii) ausência de derrame pleural e (iv) preservação do contorno dos vasos peri-hilares (LANDINI *et al.*, 2022) (Figura 05). Os pacientes admitidos em ventilação mecânica são à frequentemente expostos a radiografia de tórax para acompanhamento clínico, já que as imagens possibilitam identificação, ajuste e posicionamento de tubo orotraqueal (TOT). Alterações nas opacidades e consolidações podem indicar progressão, melhora ou estabilidade do quadro ou ainda complicações relacionadas ao ventilador mecânico (JACOBI *et al.*, 2020).

Figura 5- Radiografias frontais de tórax de paciente com pneumonia por COVID-19 e progressão do comprometimento pulmonar no SDRA.



Fonte: Gosangi *et al.*, 2022. (Seta A) Radiografia de tórax inicial demonstrando opacidades do espaço aéreo leves no pulmão inferior direito. (Seta B). Radiografia de tórax 2 dias após, revelando aumento das opacidades do espaço aéreo no pulmão inferior direito e opacidade retrocardíaca. (Figura C) Radiografia de tórax 4 dias após o exame inicial, exibindo rápida progressão de opacidades bilaterais do espaço aéreo, com predominância no lobo inferior e opacificação quase completa de ambos os pulmões.

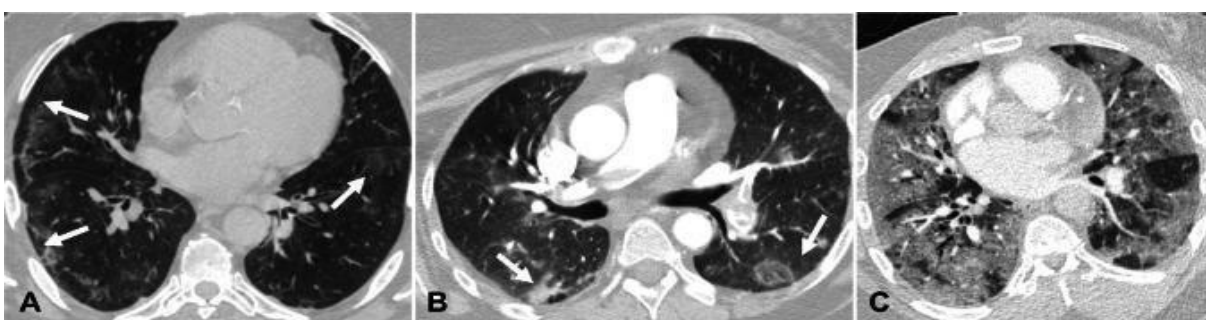
2.9.2 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) também utiliza energia ionizante como na radiografia convencional, porém, trata-se de um método mais sofisticado que utiliza diversos feixes de energia que alcançam o alvo em um giro de 360° e ao longo do seu eixo longitudinal. Além disso, em vez de utilizar-se de um filme, na TC a imagem é criada por meio da interpretação da energia residual que alcança diversos detectores ligados a um computador que irá processar a informação vinda dos detectores. Como resultado, a TC dá origem à diversas imagens em “fatia” (*slice*) que podem ser navegadas em um software para visualização das áreas de interesse. Essas imagens podem ainda ser vistas no plano transversal, coronal ou sagital (RYDBERG *et al.*, 2000).

As principais limitações inerentes à TC, além da radiação (que chega a ser 400 vezes maior que na radiografia convencional (LUBELL, 2005), é o maior custo do exame comparado à radiografia convencional (FILCHAKOVA *et al.*, 2022), e a necessidade de transporte do paciente para um ambiente específico onde se localiza o aparelho de TC.

Os achados mais comuns na COVID-19 sintomática são opacidades em vidro fosco bilaterais e predominantes na periferia pulmonar e opacidades consolidadas (BERNHEIM *et al.*, 2020).

Figura 6- Achados de tomografia computadorizada de tórax mostrando características de imagem típicas da pneumonia por COVID-19.



Fonte: Gosangi *et al.*, 2022. Figura A: Imagem axial de TC de tórax sem contraste. Ela demonstra opacidades periféricas em vidro fosco nos pulmões bilaterais (setas). Figura B. Imagem axial de TC de tórax com contraste mostrando opacidades em vidro fosco nodulares periféricas bilaterais (setas). Figura C. Imagem axial de TC de tórax com contraste revelando opacidades em vidro fosco nos pulmões bilaterais com espessamento dos septos inter e intralobulares com aparência de pavimentação difusas.

2.9.3 Ultrassonografia

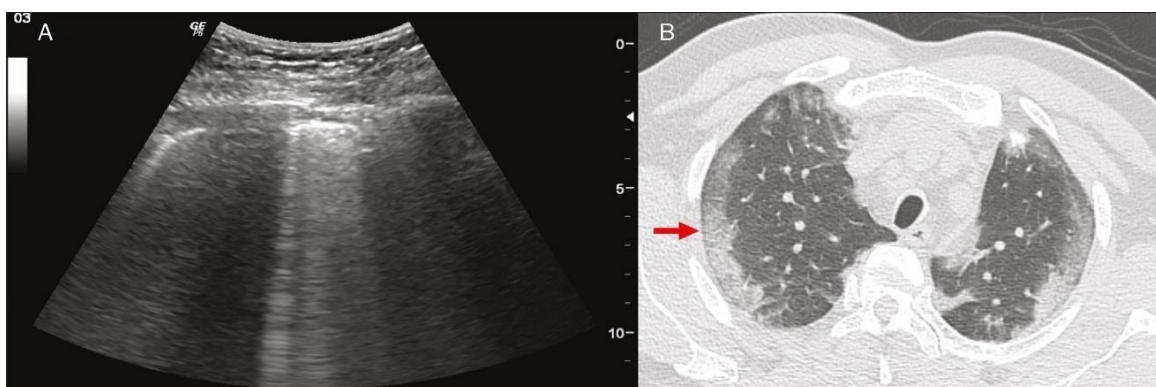
A ultrassonografia (US) é uma técnica com crescente utilização na prática clínica por uma combinação de benefícios: não utiliza energia ionizante, relativo baixo-custo, possibilidade de utilização à beira-leito e visualização em tempo real das estruturas corporais, conhecida como “*point-of-care ultrasound*” -POCUS (WHITTAKER *et al.*, 2019).

A US utiliza o efeito piezoelétrico reverso como mecanismo para geração de ondas ultrassônicas, no qual a energia elétrica passa por um cristal piezoelétrico (por exemplo, o quartzo) inserido no interior do transdutor do aparelho de ultrassom fazendo-o vibrar em uma alta frequência, o que gera uma perturbação mecânica no ar, gerando as ondas ultrassônicas (ALDRICH, 2007). Essas ondas alcançam o interior das estruturas corporais quando o transdutor da US está em contato com a superfície corporal através de um meio de transmissão, geralmente gel à base de água.

Quando as ondas ultrassônicas interagem com espaços e órgãos de diferentes impedâncias acústicas, parte delas retornam para o transdutor em diferentes intensidades, o que é captado por sensores e processado pelo software do aparelho, gerando uma imagem tomográfica (*tomos*, do grego ‘fatia’, ‘secção’) com diferentes padrões de cinza (LICHTENSTEIN *et al.*, 2014, OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Atualmente, existe um protocolo que padroniza 12 regiões torácicas que devem ser examinadas com o transdutor de US (SOLDATI *et al.*, 2020). Os achados mais comuns em pacientes com COVID-19 são: pelo menos três linhas B e linhas B confluentes, consolidação subpleural e derrame pleural (achado menos frequente), podendo os achados serem bilaterais ou unilaterais. Além disso, outras alterações podem ser relatadas, como broncograma aéreo e pneumotórax (GIL-RODRIGUEZ *et al.*, 2022).

Figura 7- Ultrassonografia e tomografia computadorizada de tórax em paciente com COVID-19.



Fonte: Oliveira *et al.*, 2020. Correlação entre os achados. A. Linhas B coalescentes são caracterizadas dando o aspecto de pulmão branco na US. B. Na TC, atenuação em vidro fosco periférico (seta) é identificada na mesma localização.

2.10 Tratamento e medidas de suporte

2.10.1 Tratamento Medicamentoso

O tratamento medicamentoso da COVID-19 tem sido uma área de intensa pesquisa desde o início da pandemia. Diversos medicamentos têm sido testados para reduzir a gravidade da doença e melhorar os resultados clínicos dos pacientes (TRINDADE *et al.*, 2020; YUAN *et al.*, 2023).

O efeito clínico dos antivirais permanece controverso. O Remdesivir foi aprovado pela FDA no tratamento da COVID-19, porém os resultados ainda são conflitantes. Há dados apontando a redução no risco de hospitalização ou morte comparado com placebo (GOTTLIEB *et al.*, 2022), enquanto um estudo multicêntrico não detectou benefícios significantes (WANG *et al.*, 2020b). De interesse, a combinação de dois ou mais antivirais com ou sem outros tipos

de fármacos parece ter mais benefícios que a utilização isolada de um antiviral (KALIL *et al.*, 2021).

Além dos antivirais, outras classes de medicamentos também foram consideradas no tratamento da COVID-19, como fármacos antimaláricos e antiprotozoários (cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina), antibióticos (azitromicina, nitazoxanida), inibidores de serino-proteases (nafamostato), imunomoduladores, esteroides (dexametasona, budesonida), anticorpos neutralizantes, inibidores de Janus Kinase (JAK) (ruxolitinibe, baricitinibe) e terapia celular e genética (TRINDADE *et al.*, 2020; YUAN *et al.*, 2023).

Yuan *et al.* (2023) revisaram os estudos que utilizaram azitromicina e/ou cloroquina/hidroxicloroquina e não encontraram trabalhos com resultados positivos para estes medicamentos, concluindo que sua utilização não é indicada. Os anti-inflamatórios esteroidais, como a dexametasona, apresentam resultados conflitantes e a relação de dose-resposta precisa ser considerada. Os efeitos da terapia com anticorpos neutralizantes são controversos, porém os inibidores de JAK apresentam resultados promissores (YUAN *et al.*, 2023). Cada terapêutica apresenta vantagens e desvantagens que devem ser consideradas na decisão clínica. Atualmente, há vários ensaios clínicos registrados para investigação destes e outros medicamentos. Os resultados permitirão guiar com maior precisão a terapêutica medicamentosa contra a COVID-19.

2.10.2 Vacinas

Em 8 de dezembro de 2020, Margaret Keenan (80 anos de idade) foi a primeira pessoa a ser vacinada contra a COVID-19 com a vacina Pfizer (NHS, 2020). Em 7 de Abril de 2021, 710 milhões de doses tinham sido administradas mundialmente (MATHIEU *et al.*, 2021). Um ano após o relato da primeira vacinação, a crescente disponibilização de diferentes tipos de vacinas permitiu que 44,48% da população mundial tivessem um protocolo inicial de vacinação completo. Esse número subiu para 64,18% em 2020 (MATHIEU *et al.*, 2021). Porém, desigualdades ainda existem na distribuição das vacinas de acordo com a renda do país. Segundo Mathieu em países de alta renda, 74,76% da população completou o esquema vacinal, contra 24,09% nos países de baixa renda (MATHIEU *et al.*, 2020).

Apesar da preocupação contínua com as mutações do SARS-CoV-2, importantes benefícios podem ser registrados advindos da vacinação. Por exemplo, embora a variante Ômicron apresente alta transmissibilidade e escape imune (neutralização reduzida) mesmo em

indivíduos que receberam duas ou três doses de vacina, a gravidade das manifestações clínicas da doença pela Ômicron é menor que nas variantes prévias (CONSOLAZIO *et al.*, 2022). Tal redução na prevalência de COVID-19 severa pode estar associada à vacinação em larga escala (ZHOU *et al.*, 2022).

Várias abordagens são possíveis para a criação de vacinas, a saber: vírus completos inativos (mortos previamente em alta temperatura ou com químicos) ou enfraquecidos (por meio de cultivo em condições adversas ou manipulações genéticas); vetor viral (utiliza-se de um vírus modificado e seguro, como o adenovírus, para carregar uma subparte do vírus de interesse); subunidades (proteínas ou açúcares virais bastante específicas); e genética (DNA ou RNA como plataforma para expressar proteínas virais imunogênicas) (RYDBERG *et al.*, 20000)

As reações adversas das vacinas, como febre, dor de cabeça, fadiga, dor musculoesquelética e reações alérgicas podem ocorrer em diversos graus de intensidade, mas geralmente são leves, transitórias e superam o risco do contágio sem imunização prévia. Vacinas que usam a abordagem do vírus completo podem oferecer maior cobertura contra mutações do que vacinas de subunidades, porém, também apresentam mais efeitos colaterais (LU *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2022). Assim, ainda há a necessidade do investimento em novas tecnologias para o desenvolvimento de vacinas mais seguras e eficazes para as rápidas mutações que o SARS-CoV-2 tem apresentado (ZHOU *et al.*, 2022).

2.11 Suporte ventilatório

2.11.1 Oxigenoterapia

Pacientes em estágio grave de COVID-19 comumente necessitam de aporte suplementar de oxigênio como tratamento essencial para hipoxemia (ZHENG *et al.*, 2021), que é considerada uma das principais causas de lesões em múltiplos órgãos e morte nos pacientes (GUAN *et al.*, 2020). A oxigenoterapia é recomendada como terapia de primeira linha contra a hipóxia respiratória induzida pela COVID-19 (ZHENG *et al.*, 2021) e consiste em diferentes tipos de terapias suplementares de oxigênio como: oxigênio nasal de baixo fluxo (< 6L/min), oxigênio nasal de alto fluxo (10–20L/min), pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e pressão positiva em dois níveis nas vias aéreas (BPAP). Estas são algumas das técnicas não invasivas usadas em pacientes com SDRA que visam melhorar a oxigenação sanguínea, mantendo níveis adequados de saturação periférica de oxigênio-SpO₂ (GOSANGI *et al.*, 2022; FRANCO *et al.*, 2020; GUY *et al.*, 2020).

Dentre os dispositivos utilizados na administração de oxigenoterapia, destacam-se cateter nasal (CN), máscara simples, máscara não reinalante (MNR), máscara de venturi (MV) e sistemas de oxigênio de alto fluxo (CNAF) (WHITTLE *et al.*, 2020). A decisão sobre o tipo de oxigenioterapia a ser aplicada deve levar em consideração a gravidade da insuficiência respiratória, levando em conta as particularidades de cada organismo, bem como, a resposta e a evolução clínica individual, visando facilitar a redução gradual do suporte de oxigênio ou a transição para medidas ventilatórias invasivas, quando necessário (TZOTZOS *et al.*, 2020).

2.11.2 Ventilação Mecânica Não Invasiva

Pacientes que desenvolvem a forma moderada ou grave da COVID-19, com presença de pneumonia, tendem a desenvolver insuficiência respiratória aguda hipoxêmica (IRAH) com necessidade de pressão expiratória final positiva- PEEP (ALIBERTI *et al.*, 2020), disponibilizada por instrumentos como ventilação mecânica invasiva (VMI) e ventilação mecânica não invasiva (VMNI). Esta última consiste na administração de pressão positiva contínua nas vias aéreas através de interfaces não invasivas como máscaras e capacetes com o intuito de melhorar a oxigenação, recrutar áreas colapsadas e diminuir o uso da musculatura respiratória. Quando esses objetivos são alcançados diminuem a necessidade de VMI (COSENTINI *et al.*, 2020).

Cada clínica deve ser avaliada e ponderada para decisão da conduta terapêutica mais apropriada, considerando que o uso de suporte respiratório não invasivo pode ajudar a evitar a intubação endotraqueal (GRIECO *et al.*, 2020). Entretanto, a manutenção da respiração espontânea pode causar lesão pulmonar autoinfligida devido ao intenso esforço inspiratório e protelar a intubação em pacientes para os quais o tratamento falha, produzindo aumento do período de internação, maiores danos pulmonares e consequente aumento da mortalidade (BELLANI *et al.* 2017).

2.11.3 Ventilação Mecânica Invasiva

A insuficiência respiratória grave que não responde a medidas de suporte ventilatório não invasivo requer intubação e adaptação à ventilação mecânica (CRONIN *et al.*, 2022). Esta conduta deve ser considerada quando qualquer uma das seguintes situações ocorrer: rápida progressão da hipoxemia, nenhuma melhora após a administração de oxigênio de alto fluxo a 50L/min, aumento do trabalho respiratório, piora do estado mental, hipercapnia, aumento do volume corrente, instabilidade hemodinâmica ou falência de múltiplos órgãos (GATTINONI *et al.*, 2020), além de deterioração das trocas gasosas e exaustão muscular.

A base do tratamento da SDRA é a ventilação protetora pulmonar com baixos volumes correntes e pressão expiratória final positiva suficiente para o recrutamento alveolar (PUTENSEN *et al.*, 2009; BRIEL *et al.*, 2010). Seus principais objetivos são fornecer troca gasosa adequada, garantindo suficiente oxigenação aos tecidos e a eliminação eficaz do dióxido de carbono (Co₂) produzido pelo metabolismo celular. descanso da musculatura e diminuição do processo inflamatório pulmonar ocasionado por hiperinsuflação, (LI *et al.*, 2011).

2.11.4 Pronação

O posicionamento prono é uma estratégia complementar disponível no manejo de pacientes com SDRA. A manobra consiste em mover o paciente de decúbito dorsal (DD) para decúbito ventral (DV) (WIGGERMANN *et al.*, 2020). O objetivo da posição é promover uma distribuição mais uniforme do estresse e do estiramento pulmonar, levando a uma melhora na compatibilidade ventilação-perfusão, na ventilação regional e na mecânica ventilatória, ajudando a reduzir o estresse e o colapso alveolar (PELOSI *et al.*, 1998), podendo também recrutar regiões pulmonares dorsais e mobilizar secreção, otimizando as trocas gasosas e, conseqüentemente, aumentar a sobrevida na SDRA (SARTINI *et al.*, 2020).

Um ensaio clínico randomizado e controlado desenhado para determinar se a ventilação em posição prona aplicada precocemente melhoraria o desfecho em pacientes com SDRA grave, concluiu que a pronação diminui a mortalidade, bem como o tempo de exposição a ventilação mecânica (GUÉRIN *et al.*, 2013). Foi recomendado a ventilação em decúbito ventral na primeira semana em pacientes com SDRA moderada a grave. Vale ressaltar que qualquer paciente com quadro de SDRA deve ser considerado elegível para pronação (CAPUTO *et al.*, 2020). Elharrar e colaboradores (2020) investigaram o uso da posição prona em pacientes com COVID-19 e IRAH que não necessitavam de ventilação invasiva. Os resultados indicaram uma melhora significativa na oxigenação nesses pacientes (ELHARRAR *et al.*, 2020).

2.12 Impactos socioeconômicos e sanitários da COVID-19

No primeiro ano da pandemia (pré-vacinação), embora a maioria das pessoas com COVID-19 apresentassem sintomas leves, os óbitos decorrentes da doença foram

estimados em 18,1 milhões (WATSON *et al.*, 2022). Para muitos dos pacientes que sobreviveram às formas mais graves da doença em sua fase aguda, novos desafios vêm sendo enfrentados.

Os comprometimentos a longo prazo na funcionalidade e na qualidade de vida são relatados e foram nomeados como síndrome pós-COVID ou COVID longa (LECHNER- SCOTT *et al.*, 2021; CASTANARES *et al.*, 2022). Sintomas da COVID longa incluem tosse persistente, fraqueza, fadiga neuromuscular, redução na capacidade cardiopulmonar,

dessaturação ao esforço, distúrbios de coagulação, depressão, alterações do humor, miocardite e encefalopatia (HALPIN *et al.*, 2021; PANERONI *et al.*, 2021).

Além disso, para quem necessitou de cuidados em UTI e VMI, os sintomas da COVID longa ainda se sobrepõem aos da fraqueza muscular adquirida na UTI, da síndrome pós- cuidados intensivos e de condições de saúde preexistentes, aumentando a severidade da limitação funcional após a alta (SCHMIDT *et al.*, 2022). Entretanto, a COVID longa pode se manifestar mesmo naqueles pacientes que apresentaram sintomas moderados na fase aguda da COVID-19 (CASTANARES-ZAPATERO *et al.*, 2022).

Um dos desafios enfrentados por pacientes com sequelas da COVID-19 é o impacto que ela trouxe na capacidade de retorno à vida profissional (SOUZA *et al.*, 2022), o que afeta financeiramente não apenas as famílias, mas em grande escala, também prejudica a economia local e global. Estima-se que, entre pacientes que foram admitidos em UTI, 36% podem não ser capazes de retornar ao trabalho dentro de um período de seis meses (JACOBSEN *et al.*, 2022). Além disso, as atividades sociais, de lazer e da vida diária também são afetadas, gerando um impacto direto na qualidade de vida (CASTANARES-ZAPATERO *et al.*, 2022).

3 Hipoteses do Estudo

Características Epidemiológicas, Clínicas e Radiológicas: Acredita-se que ao longo do período de estudo, as características epidemiológicas dos pacientes (como idade, sexo, histórico de viagens), manifestações clínicas predominantes e achados radiológicos tenham variado, refletindo não apenas a evolução temporal da pandemia, mas também as diferentes variantes do vírus SARS-CoV-2 circulantes.

Proporção de Óbitos: Hipotetiza-se que a proporção de óbitos entre os pacientes internados no HUB diminuiu ao longo do tempo. Esta suposição é baseada na expectativa de melhoria nos protocolos de tratamento, avanços terapêuticos e na aquisição de conhecimento sobre o manejo clínico da doença.

Fatores Associados ao Óbito Hospitalar: Sugere-se que fatores como idade avançada, presença de comorbidades (hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares), marcadores laboratoriais anormais (níveis elevados de marcadores inflamatórios, disfunção de órgãos) e a gravidade da doença estejam associados a um maior risco de óbito entre os pacientes hospitalizados com COVID-19.

Variação Temporal nas Apresentações Clínicas e Desfechos: Prevê-se que existam diferenças significativas na apresentação clínica, na prevalência de comorbidades, nos perfis bioquímicos e nos desfechos entre os anos de 2020 e 2021. Isso pode ser reflexo das variações na dinâmica da pandemia, nas medidas de controle e tratamento implementadas, bem como nas características das variantes virais predominantes em cada período.

Considera-se que tais hipóteses fornecem direções fundamentais para a investigação minuciosa dos dados coletados ao longo do estudo, visando não apenas compreender os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes hospitalizados com SRAG por COVID-19, mas também contribuir para estratégias de manejo mais eficazes e direcionadas .

4. Justificativa

A abordagem proposta neste estudo se faz necessária diante do cenário desafiador e dinâmico gerado pela pandemia de COVID-19. A necessidade premente de entender os fatores de risco associados ao desfecho fatal dos pacientes hospitalizados com SRAG motivou a condução deste estudo no Hospital Universitário de Brasília (HUB), entre maio de 2020 e dezembro de 2021.

A contextualização temporal proposta, abrangendo os anos de 2020 e 2021, é crucial para capturar a evolução da pandemia. Isso inclui variações nas características do vírus, mudanças nas estratégias de manejo clínico e implementação de medidas de saúde pública. Compreender como essas alterações temporais podem ter influenciado nos desfechos clínicos dos pacientes é essencial para adaptações e melhorias contínuas nos protocolos de tratamento.

Através dessa investigação, buscamos não apenas compreender os desafios atuais enfrentados no cuidado desses pacientes, mas também fornecer subsídios valiosos para aprimorar a prática clínica, já que a identificação precoce dos pacientes com maior risco de desfecho fatal possibilita intervenções mais assertivas e personalizadas.

Em síntese, este estudo se justifica pela sua contribuição para a ampliação do conhecimento científico, impacto na saúde pública, aprimoramento da prática clínica e compreensão dos desafios evolutivos da pandemia de COVID-19. Ao entendermos os fatores

de risco associados ao óbito nesse contexto específico, estaremos melhor preparados para enfrentar os desafios futuros e mitigar o impacto devastador dessa doença na sociedade.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Análise dos fatores de risco ~~de~~ associados ao óbito em pacientes adultos hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por COVID-19 no Hospital Universitário de Brasília (HUB), entre maio de 2020 a dezembro de 2021.

5.2 Objetivos Específicos

1. Descrever características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes internados por COVID-19 no HUB no período compreendido pelo estudo.
2. Descrever a proporção de óbitos entre os pacientes internados no HUB no período maio de 2020 a dezembro de 2021.
3. Identificar fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados ao óbito hospitalar em pacientes internados com COVID-19.
4. Analisar semelhanças e diferenças na prevalência de apresentação clínica, comorbidades, distúrbios bioquímicos e desfechos entre os anos de 2020 e 2021.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo retrospectivo, prospectivo de amostragem de conveniência com componentes descritivo e analítico. Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando as ferramentas de captura eletrônica de dados *Research Electronic Data Capture* (REDCap) aplicativo de software de pesquisa clínica, desenvolvido inicialmente pela Universidade de Vanderbilt (Tennessee, EUA) e adotado para criação e gestão de base de dados em mais de 128 países (Harris *et al.*, 2019).

6.2 Local do estudo

O Hospital Universitário de Brasília (UnB-HUB) faz parte da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) que é composta por 41 hospitais universitários federais distribuídos em todas as regiões do país. Ele possui 252 leitos de internação e uma ampla estrutura ambulatorial integrada à rede de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS) do Distrito Federal, ofertando cuidados de média e alta complexidade de saúde. O UnB-HuB possui um centro de pesquisa ofertando condições para desenvolvimento de pesquisa clínica

O presente estudo foi realizado na Unidade de Urgência e Emergência do HUB em atendimento ao Plano de Contingência a COVID 19 do Distrito Federal. A Unidade de Manejo da Síndrome Respiratória Aguda Grave (USRAG) foi criada em abril de 2020, contando inicialmente com 20 leitos habilitados com capacidade de suporte ventilatório para tratamento de pacientes adultos com COVID-19 grave encaminhados por meio do sistema de regulação da rede pública do DF (SISREG).

O primeiro paciente foi internado em maio de 2020 e em julho de 2020, tendo em vista o aumento dos casos, houve ampliação para 40 leitos, sendo 20 leitos de cuidados intensivos e 20 leitos para internação em cuidados semicríticos e enfermaria. Com a mudança do comportamento da curva epidemiológica da pandemia e atualização do plano distrital de contingência e a organização local quanto ao aumento da capacidade de oferta de leitos dialíticos, em setembro de 2020, a área foi reestruturada contando com 10 de leitos de enfermaria com suporte de diálise para acolher os pacientes egressos de leitos de UTI COVID-19 da rede de saúde DF além de 10 leitos para cuidados de pacientes agudos da demanda interna mantendo leitos com capacidade de cuidados semicríticos.

Em janeiro de 2021, o HUB se preparou novamente com 20 leitos de enfermaria e recebeu pacientes do estado do Amazonas. A Operação Manaus foi uma ação coordenada pelo Ministério da Saúde e pela Força Aérea Brasileira (FAB), com a parceria do Ministério da Educação e EBSERH/MEC. Na primeira quinzena de março de 2021, em decorrência do novo aumento de casos, a área foi expandida para 20 leitos de enfermaria exclusiva para pacientes suspeitos e/ou confirmados de COVID-19. Durante o ano de 2021, a unidade permaneceu recebendo pacientes para cuidados em enfermaria com capacidade de cuidados semi-intensivos e dialítico.

Os equipamentos disponíveis foram 50 ventiladores mecânicos, quatro ventiladores mecânicos de transporte, 112 monitores multiparamétricos, 280 bombas de infusão, 02 gasômetros, 26 carrinhos de emergência, 28 vácuos portáteis, 28 desfibriladores e 73 cilindros de oxigênio que foram distribuídos de acordo com a organização dos leitos. Para apoio diagnóstico terapêutico, a estrutura hospitalar contou com 27 máquinas de hemodiálise, dois tomógrafos, um aparelho de ressonância, unidade de hemodinâmica e de endoscopia. A equipe disponível para o cuidado foi composta por 413 médicos, 310 enfermeiros, 55 fisioterapeutas, 822 técnicos de enfermagem empregados públicos e 144 contratados temporariamente, sendo 26 médicos, 18 fisioterapeutas, 37 enfermeiros e 63 técnicos de enfermagem.

6.3 Amostra e população do estudo

A amostra populacional consistiu em todos os casos identificados pela vigilância sentinela de base hospitalar que foram internados na USRAG do HUB no período de maio de 2020 a dezembro de 2021 (n=621).

A população do estudo foi composta por indivíduos maiores de 18 anos, excluindo gestantes, que foram internados na USRAG devido SRAG por suspeita de COVID-19. O estudo incluiu residentes do Distrito Federal, região do entorno (RIDE) e outras regiões, totalizando ao final 404 pacientes.

Os critérios de inclusão foram: casos confirmados por RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, que apresentavam SRAG, que aceitaram assinar o TCLE, ou vieram a óbito. Já os critérios de exclusão foram o não cumprimento dos critérios de inclusão estabelecidos, condições médicas não relacionadas à SARS-CoV-2 ou à síndrome respiratória aguda grave, e ainda aqueles cujo prontuário não ofereceram informações conclusivas acerca de sua trajetória e desfecho.

6.4 Coleta de dados

Para estabelecer a linha de base do estudo, foram coletadas informações sobre variáveis clínicas, demográficas, econômicas e epidemiológicas dos participantes. As variáveis demográficas, econômicas e epidemiológicas foram obtidas por meio de entrevistas presenciais e telefônicas, enquanto as variáveis clínicas foram obtidas por meio da revisão de prontuários, incluindo exames clínicos, radiológicos e laboratoriais.

Os participantes do estudo foram incluídos durante o período de internação hospitalar e os dados foram coletados de forma prospectiva. Todos os participantes ou seus familiares responsáveis foram contatados por telefone para solicitar a assinatura do TCLE, cujo modelo se encontra em anexo (Apêndice I-). Para os pacientes que receberam alta, a assinatura do TCLE foi solicitada durante consultas de acompanhamento subsequentes. No caso de pacientes falecidos, entramos em contato com a família para solicitar a assinatura do TCLE. Na impossibilidade de obter a assinatura, foi obtida a autorização para a liberação do termo.

A fonte primária de dados foi o sistema físico e eletrônico de prontuário. Os desfechos clínicos dos pacientes com registro de internação no HUB tendo como referência o primeiro dia de internação, categorizados em favoráveis (alta) e desfavoráveis (óbito). Para os pacientes que tiveram alta e, posteriormente, foram readmitidos durante o período de estudo, apenas o primeiro episódio de internação foi considerado para fins de análise.

Os dados foram coletados e registrados no banco de dados do programa REDCAP, garantindo uma abordagem individualizada no processo de extração e inserção das informações provenientes dos prontuários eletrônicos.

6.5 Variáveis de interesse

As variáveis de interesse foram divididas em três fases: admissão, período na UTI/USRAG e alta ou óbito. A primeira inclui identificação e demografia, antecedentes de saúde prévios a internação, vacinas, características clínico-epidemiológicas na chegada a USRAG, exames específicos para SARS-COV-2, exames laboratoriais, parâmetros de ventilação mecânica e tomografia de tórax. A segunda fase (período na UTI/USRAG) inclui as seguintes variáveis: exames laboratoriais e parâmetros da ventilação mecânica. Já a terceira e última fase (alta ou óbito) inclui as infecções nosocomiais e os desfechos.

6.6 Estratégia de análise

O estudo foi dividido em três etapas para realização da análise dos dados. Na primeira etapa, foi realizada uma análise estatística descritiva para caracterizar o perfil clínico e sociodemográfico dos indivíduos incluídos no estudo. Essa análise exploratória incluiu todas as variáveis consideradas na pesquisa. O desfecho principal analisado foi o óbito, sendo essa a variável dependente.

Na segunda etapa, foi investigada a possível relação entre as variáveis independentes, que eram os possíveis fatores de risco apresentados pelos pacientes admitidos na UTI e o desfecho clínico, que era o óbito. Para realizar essa análise, foi utilizado o teste qui-quadrado, considerando um nível de significância de 5%. Esse teste permitiu avaliar a associação entre as variáveis independentes e o desfecho óbito.

Na terceira etapa, foi empregada a análise de sobrevivência. Essa análise teve como objetivo investigar as estimativas de sobrevivência, ou seja, calcular a probabilidade de sobrevivência ao longo do tempo. Além disso, também foram investigados o tempo até a ocorrência do óbito e os fatores que impactaram o risco de óbito em diferentes momentos. Essa análise permitiu uma compreensão mais detalhada da relação entre as variáveis independentes e o desfecho óbito, levando em consideração o tempo de acompanhamento dos pacientes.

Com a combinação dessas três etapas de análise, foi possível obter uma visão abrangente e mais completa sobre o perfil dos pacientes, os fatores de risco associados ao desfecho óbito e a estimativa de sobrevivência ao longo do tempo. Essas informações são fundamentais para compreender os resultados do estudo.

A análise estatística foi realizada utilizando modelos de regressão de Cox para examinar o impacto das variáveis de exames de sangue ao longo do tempo. Foram consideradas medições diárias repetidas de vários parâmetros sanguíneos em relação à sobrevivência dos pacientes. Além disso, informações demográficas, clínicas e o uso de medicamentos foram registrados para cada paciente. O objetivo da análise foi identificar os fatores de risco associados à mortalidade por COVID-19 em pacientes acompanhados no HUB durante o período de março de 2020 a dezembro de 2021. A medida de efeito utilizada foi a *Hazard Ratio* (HR), juntamente com seus intervalos de confiança correspondentes.

A variável dependente foi o tempo, expresso em meses, até a ocorrência do óbito. Foram consideradas como variáveis explicativas não dependentes no tempo aquelas

relacionadas aos aspectos demográficos, clínicos e o uso de medicações. Por outro lado, as variáveis explicativas dependentes no tempo se referiam aos exames laboratoriais.

A análise deu-se em duas etapas: bivariada e múltipla, em ambas, HR e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança foram calculados. Inicialmente, modelos de regressão de Cox simples foram ajustados para cada covariável. Aquelas em que o valor de p foi menor que 0,25 foram incluídos na análise de regressão de Cox múltipla. Procedeu-se posteriormente, ajustes dessas variáveis através de um processo de retirada/inclusão de variáveis. Permaneceram no modelo final apenas aquelas variáveis com $p < 0,05$. No final foram calculadas as HR e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança.

As análises das curvas de sobrevivência foram estimadas por Kaplan-Meier e o teste não paramétrico de log-rank foi empregado para atestar a existência de diferença estatisticamente significativas entre as curvas de sobrevida

Considerou-se significativo $p < 0,05$. As análises foram conduzidas pelo aplicativo AS Institute Inc. (2013). SAS/STAT® 9.4 User's Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc. (SAS 9.4)5.

O projeto está aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, sob parecer 4.427.277.

7 RESULTADOS

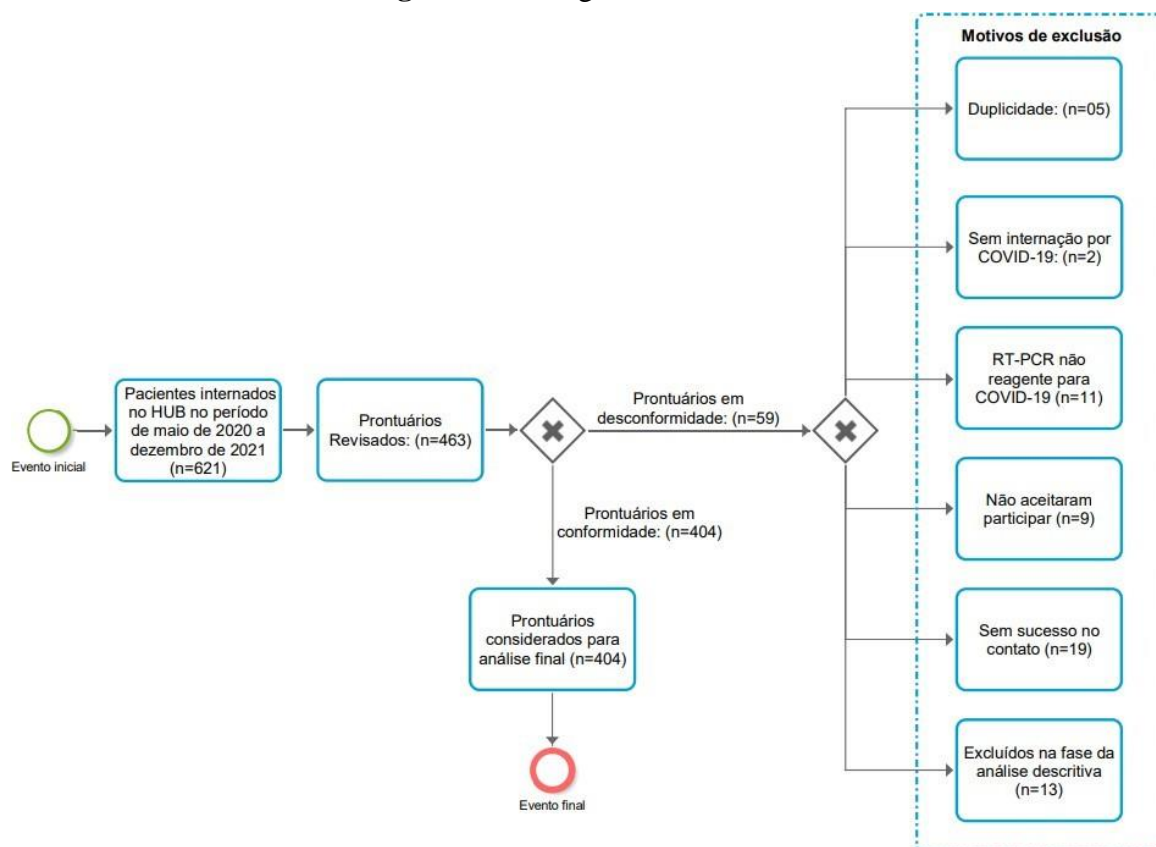
Conforme ilustrado no fluxo de inclusão (Figura 8), no período entre maio de 2020 a dezembro de 2021, um total de 621 pacientes com COVID-19 foram internados no HUB. Deste total, 463 prontuários (74,55%) foram avaliados. Após uma análise rigorosa da consistência dos dados registrados no *RedCap*, foi observada a não conformidade de 46 prontuários (9,93%), os quais foram excluídos da análise final. Como resultado, o número total de prontuários elegíveis para o estudo foi atualizado para 417.

Nesta fase, as principais causas de exclusão foram: cinco casos de duplicidade (1,07%). Dois casos (0,43%) sem internação devido à COVID-19, com diagnósticos específicos de sepse de partes moles e carcinoma mucinoso, 11 casos (2,37%) não apresentaram resultado reagente de RT-PCR para Sars-Cov2 durante o curso da internação, 9 casos (1,94%) recusaram-se a participar do estudo e não obtivemos sucesso no contato, para assinatura do TCLE, com 19 casos (4,10%).

Para a realização da análise descritiva, utilizamos os dados dos pacientes que foram transferidos, considerando-os como casos censurados para análise de sobrevida. A análise foi conduzida levando em consideração três grupos principais: alta, óbito e transferência. No entanto, para garantir a integridade dos dados e a robustez da análise, tivemos que excluir 13

(3,11%) prontuários adicionais devido à falta de preenchimento de informações essenciais, como data de internação no HUB, data de nascimento, número de registro de internação e falta de informação sobre o desfecho final do paciente. Após essa exclusão, o tamanho da amostra utilizada na análise descritiva foi atualizado para 404 prontuários.

Para a análise dos exames laboratoriais, uma vez que mais de um resultado de exame foi obtido para cada paciente, modelos de efeitos mistos com matriz de variância simétrica foram empregados para se comparar os valores médios dos exames laboratoriais entre os anos. Já, para a análise multivariada, apenas os grupos alta e óbito foram considerados, perfazendo, após considerações do banco de dados, um número amostral, de 301 prontuários para essa análise em específico.

Figura 8- Fluxograma de inclusão.

Fonte: Elaborado pela autora. O fluxograma de inclusão apresenta o fluxo de pacientes no estudo destacando as etapas de avaliação, exclusão e análise descritiva. As percentagens foram calculadas com base no total de prontuários elegíveis

7.1 Análise descritiva geral

Dos 404 participantes incluídos, 159 (39,46%) eram do sexo feminino e 245 (60,64%) do sexo masculino. A média de idade foi de 60 anos com mínima de 19 e máxima de 98 anos ($60,89 \pm 16,98$). O tempo médio de internação foi 19 dias, com mínima de 24 horas e máxima de 375 dias ($19,08 \pm 34,14$). O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi $28,32 \text{ kg/m}^2 (\pm 9,77)$ (Tabela 2).

Tabela 2. Características gerais da amostra e tempo de internação.

	Sexo		p-valor
	Feminino	Masculino	
N (%)	159 (39,46%)	245 (60,64%)	0,030
Total	404 (100,0%)		

Estatística	Idade	Tempo médio de	Peso Referido	IMC
Descritiva	(anos)	internação (dias)	(Kg)	(kg/m²)
Média	60,96	19,09	77,4	28,32
Desvio Padrão	17,03	34,19	23,77	9,77
Mínimo	19	24h	35	13,8
Máximo	98	375	212	>40

Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação à escolaridade, constatou-se que 36 participantes (8,91%) não possuíam escolaridade ou frequentaram a escola por um período inferior a um ano. Oitenta e nove participantes (22,02%) relataram ter cursado, mas não concluído, o ensino fundamental; enquanto 31 participantes (7,67%) conseguiram concluí-lo. Entre o total de participantes, 15 (3,00%) iniciaram o ensino médio, mas não o concluíram, enquanto 75 (18,56%) cursaram e concluíram todo o ensino médio. Além disso, 41 participantes (10,14%) declararam possuir ensino superior, sendo que 10 (2,47%) não o concluíram e 31 (7,67%) possuíam diploma. No entanto, 117 participantes (28,96%) não declararam sua escolaridade ou não havia registro dessa informação em seus prontuários (Tabela 3).

No que se refere à cor, ou etnia, 212 indivíduos se autodeclararam pardos (52,47%), 101 (25,0%) se autodeclararam brancos, 41 (10,14%) se autodeclararam pretos, cinco (1,23%) se autodeclararam indígenas, um (0,24%) se autodeclarou amarelo e em 44 prontuários (10,89%) não havia especificação sobre essa variável.

Foram identificadas internações provenientes de 33 regiões administrativas (RAs). Entre elas, as cinco RAs com maior representatividade foram: Ceilândia, com 51 internações (12,62%); Planaltina-DF, com 35 internações (8,66%); Taguatinga, com 28 internações (6,93%); Samambaia, com 26 internações (6,43%) e Recanto das Emas, com 20 internações (4,95%). Além disso, houve a ocorrência de 48 internações (11,88%) provenientes do entorno do Distrito Federal, que abrange municípios vizinhos e alguns estados, como Bahia, Minas Gerais e Amazonas.

Do total, 374 (92,57%) prontuários avaliados continham alguma comorbidade registrada. Dentre as 31 comorbidades descritas, as mais frequentes foram: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) com 216 (57,77%) registros, Diabetes Mellitus (DM) com 120 (32,09%), Doença Renal Crônica (DRC) e Obesidade com 70 declarações cada (18,72%). As menos frequentes foram: linfoma, com um caso declarado (0,24%); dois casos de HIV (0,53%) e três registros de leucemia (0,80%).

Os seis sintomas mais frequentes foram: dispneia, com 214 registros correspondendo a mais de 52,97% dos relatos; tosse, com 205 (50,74%); febre aferida superior a 37°C, com 173 (42,82%); fadiga, com 104 (25,74%); seguidos de mialgia, com 77 (19,06%) ocorrências, e cefaleia, com 66 (16,34%) dos registros.

As medicações prévias à internação de maior utilização foram: Azitromicina, com 58 (14,36%) dos registros; Ivermectina, com 41 (10,15%) e Hidroxicloroquina, com 10 (2,48%) das declarações.

Quanto ao desfecho dos pacientes, 229 receberam alta hospitalar (56,68%), 150 evoluíram para óbito (37,13%) e 25 (6,19%) foram transferidos para outras unidades hospitalares.

Tabela 3. Descrição de variáveis relacionadas à escolaridade, cor, origem, comorbidades, medicação prévia a internação e principais sintomas.

Variáveis	Número de pacientes
Escolaridade	
Sem escolaridade ou menos de 1 ano	36 (8,91%)
Fundamental incompleto	89 (22,02%)
fundamental completo	31 (7,67%)
Médio Incompleto	15 (3,71%)
Médio Completo	75 (18,56%)
Superior Incompleto	10 (2,47%)
Superior Completo	31 (7,67%)
Sem declaração	117 (28,96%)
Cor ou etnia	
Parda	212 (52,47%)
Branca	101 (0,25%)
Preta	41 (10,14%)
Indígena	5 (1,23%)
Amarela	1 (0,24%)
Sem declaração	44 (10,89%)
Região administrativa	
Ceilândia	51 (14,01%)
Planaltina-DF	35 (9,62%)
Taguatinga	28 (7,69%)
Samambaia	26 (7,14%)

	Recanto das Emas	20 (5,49%)
	Entorno	48 (13,19%)
Presença de comorbidade		
	Sim	374 (92,57%)
	Não	28 (6,93%)
	Não Declarado	2 (0,50%)
Comorbidades mais frequentes		
	DM	120 (29,70%)
	DRC	70 (17,32%)
	Obesidade	70 (17,32%)
Comorbidades menos frequentes		
	Linfoma	1 (0,25%)
	HIV	2 (0,50%)
	Leucemia	3 (0,74%)
Medicação profilática para covid-19 mais utilizada antes da internação		
	Azitromicina	58 (14,36%)
	Ivermectina	41 (10,15%)
	Hidroxicloroquina	10 (2,48%)
Principais sintomas		
	Dispneia	214 (52,97%)
	Tosse	205 (50,74%)
	Febre	173 (42,82%)
	Fadiga	104 (25,74%)
	Mialgia	77 (19,06%)
	Cefaleia	66 (16,34%)

Fonte: Elaborado pela autora.

7.2 Pacientes submetidos à ventilação mecânica

Todos os pacientes incluídos no estudo necessitaram de oxigenoterapia. Dentre eles, 161 pacientes (39,85%) precisaram de ventilação artificial (Tabela 4). Destes, 101 (62,73%) foram submetidos à ventilação mecânica antes de serem transferidos para USRAG, enquanto os 60 (37,27%) restantes foram intubados na própria unidade. A equipe hospitalar utilizou diferentes

modos ventilatórios, como ventilação controlada a pressão (PCV), ventilação controlada a volume (VCV) e ventilação de suporte liberada por pressão (PSV), adaptando-os com base no nível de consciência, compensação gasométrica e indicação clínica. O uso de PEEP variou de 6 a 24 cm H₂O e a média da fração inspiratória de oxigênio (FiO₂) variou de 21% a 100%.

Tabela 4- Necessidade de oxigenoterapia e ventilação artificial entre os pacientes do estudo.

Variáveis e Categorias	Total de Pacientes	
	n (%)	
Oxigenoterapia		
Sim	404 (100,0)	
Não	0 (0,0)	
Ventilação Mecânica		
Sim	161 (39,85)	
Não	243 (60,14)	

Fonte: Elaborado pela autora.

A idade dos pacientes submetidos à VM que tiveram alta hospitalar foi $50,93 \pm 14,93$ anos. Os pacientes transferidos apresentaram média de idade de $57,10 \pm 20,24$ anos. E os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram uma média de idade de $63,65 \pm 15,58$ anos. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (59,63%). E desses 71,88% tiveram registros de óbito como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5. Idade e sexo dos pacientes submetidos à ventilação mecânica e percentagem de acordo com o desfecho final.

Desfecho	Idade (anos)	Gênero	
		Feminino	Masculino
	média \pm desvio padrão	n (%)	n (%)
<i>Alta Hospitalar</i>	50,93 \pm 14,93	12 (7,45)	15 (9,32)
<i>Óbito</i>	63,65 \pm 15,58	45 (27,95)	69 (42,86)
<i>Transferências</i>	57,10 \pm 20,24	8 (4,97)	12 (7,45)
Total		65 (40,37)	96 (59,63)

Fonte: Elaborado pela autora.

Dos 161 pacientes submetidos a VM, 159 (98,75%) apresentavam algum registro de comorbidade. Foi observado que destes, 25 (18,66%) tiveram alta hospitalar, 107 (79,85%) evoluíram para óbito e dois (1,49%) foram transferidos para outras unidades. O tempo médio de VM foi de 17,87 ($\pm 32,72$) dias.

7.3 Comparação descritiva ente os anos de 2020 e 2021

Ao comparar as variáveis descritivas entre os anos de 2020 e 2021, não foram encontradas diferenças estatísticas para as seguintes variáveis: sexo ($p=0,8074$), cor/etnia ($p=0,8385$) e grau de acometimento pulmonar ($p=0,1203$) (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição dos pacientes por variáveis demográficas e clínicas, segundo o ano de início da internação no Hospital Universitário de Brasília.

	*Número de pacientes em cada ano			Total	#p-valor
	2020	2021			
Sexo					
Feminino	62 (39,5%)	88 (38,3%)	150 (38,8%)	0,807	
Masculino	95 (60,5%)	142 (61,7%)	237 (61,2%)		
Cor/Etnia					
Parda	87 (57,2%)	124 (60,2%)	211 (58,9%)	0,838	
Preta	19 (12,5%)	21 (10,2%)	40 (11,2%)		
Branca	43 (28,3%)	58 (28,2%)	101 (28,2%)		
Indígena	3 (2,0%)	2 (1,0%)	5 (1,4%)		
Amarela	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (0,3%)		
Grau de acometimento pulmonar					
< 25 %	9 (10,7)	19 (11,7)	28 (11,3)	0,120	
25 % a 50 %	28 (33,3)	77 (47,2)	105 (42,5)		
50 % a 75 %	34 (40,5)	44 (27,0)	78 (31,6)		
> 75 %	13 (15,5)	23 (14,1)	36 (14,6)		

* valores expressos em frequência (%)

p-valor calculado pelo teste de Qui-quadrado ou exato de Qui-quadrado

TC: Tomografia Computadorizada

Fonte: Elaborado pela autora.

Conforme ilustrado na Tabela 7 em relação às variáveis clínicas, foi observado que a presença de comorbidades foi significativamente maior entre os participantes internados no ano de 2020 ($p=0,0301$). Além disso, ao analisar as comorbidades, foram identificadas diferenças estatísticas entre os anos de 2020 e 2021 para: arritmia cardíaca (AC) ($p=0,0269$), DM ($p=0,0005$), HAS ($p=0,0162$), Cirrose hepática ($p=0,0440$) e dengue ($p=0,0269$).

A análise considerou ainda que, para o ano de 2020, os pacientes foram mais submetidos à VM ($p<0,001$) e houve um maior número de manobras de pronação neste ano em comparação a 2021 ($p<0,0001$). Por fim, o número de pacientes que vieram a óbito foi significativamente maior no ano de 2020 em relação a 2021 ($p<0,0001$).

Tabela 7. Distribuição dos pacientes por variáveis demográficas e clínicas, segundo o ano de início de internação no HUB

Variáveis e Categorias	Ano		Total n (%)	p-valor [#]	
	2020 n (%)	2021 n (%)			
Comorbidades					
	Não	6 (3,7)	22 (9,3)	28 (7,0)	0,0301
	Sim	157 (96,3)	214 (90,7)	371 (93,0)	
Arritmia Cardíaca					
	Não	148 (90,2)	227 (95,8)	375 (93,5)	0,0269
	Sim	16 (9,8)	10 (4,2)	26 (6,5)	
DM Descompensado					
	Não	146 (89,0)	231 (97,5)	377 (94,0)	0,0005
	Sim	18 (11,0)	6 (2,5)	24 (6,0)	
HAS Descompensado					
	Não	145 (88,4)	225 (94,9)	370 (92,3)	0,0162
	Sim	19 (11,6)	12 (5,1)	31 (7,7)	
Cirrose Insuficiência Hepática					
	Não	159 (97,0)	236 (99,6)	395 (98,5)	0,044
	Sim	3 (3,0)	1 (0,4)	6 (1,5)	
Dengue					
	Não	162 (98,8)	224 (94,5)	386 (96,3)	0,0269
	Sim	2 (1,2)	13 (5,5)	15 (3,7)	
Pronação					
	Não	66 (40,2)	143 (60,3)	209 (52,1)	< 0,0001
	Sim	98 (59,8)	94 (39,7)	192(47,9)	
Pronação fora da ventilação					
	Não	138 (84,2)	218 (92,0)	356 (88,8)	0,0145
	Sim	26 (15,8)	19 (8,0)	45 (11,2)	
Pronação sob ventilação					
	Não	154 (93,9)	233 (98,3)	387 (96,5)	0,018
	Sim	10 (6,1)	4 (1,7)	14 (3,5)	
Ventilação Mecânica					
	Não	58 (36,48)	192 (83,12)	250 (64,10)	< 0,0001
	Sim	101 (63,52)	39 (16,88)	140 (35,90)	
Desfecho					
	Alta	62 (37,8)	165 (69,6)	227 (56,6)	< 0,0001
	Óbito	96 (58,5)	53 (22,4)	149 (37,2)	
	Transferências	6 (3,7)	19 (8,0)	25 (6,2)	

p-valor calculado pelo teste de qui-quadrado ou exato de qui-quadrado

Fonte:Elaborado pela autora.

7.4 Análise comparativa de marcadores laboratoriais entre os anos de 2020 e 2021

Foi conduzida uma análise comparativa dos valores médios de diferentes marcadores laboratoriais entre os anos de 2020 e 2021 com o intuito de investigar possíveis diferenças entre os anos do estudo (Tabela 7). Os resultados obtidos revelaram algumas disparidades notáveis entre os dois anos. Em primeiro lugar, foi observado que o valor médio das plaquetas foi significativamente maior no ano de 2021 em comparação com o ano de 2020 ($p = 0,0015$). Por outro lado, foi constatado que o valor médio da creatinina foi significativamente maior no ano de 2020 ($p = 0,0170$). Além disso, o valor médio do D dímero também foi significativamente maior no ano de 2020 em comparação com o ano de 2021 ($p = 0,0122$). Analisando a média do nível de magnésio, este foi significativamente maior no ano de 2020 ($p = 0,0035$). Em relação ao cloro, o valor médio foi significativamente maior no ano de 2020 em comparação com o ano de 2021 ($p = 0,0328$) (Tabela 8).

Por fim, vale ressaltar que as demais variáveis analisadas não apresentaram diferenças significativas entre os anos de 2020 e 2021. Isso sugere que esses marcadores laboratoriais permaneceram relativamente estáveis ao longo do período avaliado,

Tabela 8. Dados de exame laboratoriais de acordo com o ano de internação do paciente.

Variáveis*	2020	2021	p-valor#
	média ± desvio padrão	média ± desvio padrão	
Hemoglobina	10,52 ± 0,15	10,77 ± 0,13	0,1636
Hematócrito	31,38 ± 0,44	32,05 ± 0,39	0,1956
Leucócitos	16976 ± 2352,82	11102 ± 2137,77	0,0971
Linfócitos	1183,87 ± 86,43	1362,33 ± 78,14	0,1584
Plaquetas	233926,00 ± 8919,07	285026,00 ± 7705,00	0,0015
Ureia	389,64 ± 182,48	346,34 ± 162,83	0,8629
Creatinina	2,55 ± 0,14	2,14 ± 0,13	0,017
NT ProBNP	7188,92 ± 3004,21	11222,00 ± 2930,48	0,3381
D Dímero	8143,32 ± 654,43	2776,51 ± 746,67	0,0122
Pro Calcitonina	5,49 ± 1,70	3,14 ± 1,06	0,4418
Proteínas Totais	5,42 ± 0,12	5,66 ± 0,11	0,1956
Magnésio	2,18 ± 0,02	2,06 ± 0,02	0,0035
Sódio	138,33 ± 0,37	137,37 ± 0,32	0,0599
Cloro	103,02 ± 0,44	101,64	0,0328
Potássio	4,33 ± 19,81	28,70 ± 18,01	0,3865
Proteína C Reativa	16,53 ± 2,12	10,42 ± 1,97	0,0663

*Dados em média ± desvio-padrão.

p-valor calculado pelo teste de Qui-quadrado ou exato de Qui-quadrado

Fonte: Elaborado pela autora.

7.5 Análise Multivariada

A análise bivariada dos fatores associados ao óbito (n=301) revelou uma correlação significativa entre variáveis: pronação, pronação fora da ventilação mecânica, idade, doença renal crônica, alterações nos leucócitos, creatinina e potássio e a ocorrência de morte, indicando que a presença desses fatores para a nossa amostragem aumentou o risco de óbito. As variáveis sexo, cor/etnia e presença de pelo menos uma comorbidade apresentaram um p valor >0,25 e não foram incluídas no modelo multivariado como demonstrado na Tabela 9.

Tabela 9. Sexo, cor/etnia e presença de pelo menos uma comorbidade com p valor > 0,25 e não incluídas no modelo multivariado.

Variáveis e Categorias*	HR BRUTA	
	HR (IC 95 %)	p-valor
Sexo		
Masculino	1	-
Feminino	1,05 (0,69; 1,60)	0,8159
Cor/etnia		
Preta	1	-
Parda	1,34 (0,58; 3,12)	0,4914
Branca	1,74 (0,71; 4,27)	0,2267
Presença de comorbidades		
Não	1	-
Sim	1,17 (0,37; 3,72)	0,7945

HR: *hazard ratio*. Fonte: Elaborado pela autora.

Do ajuste do modelo de regressão de Cox múltiplo, as variáveis pronação, pronação fora da ventilação mecânica, idade, doença renal crônica, alterações nos leucócitos, creatinina e potássio apresentaram uma associação significativa ($p < 0,05$) com o tempo até a ocorrência do desfecho óbito e, portanto, foram considerados fatores de risco para o óbito em pacientes com COVID 19 (Tabela 10).

Idade acima de 60 anos esteve associada para o desfecho óbito, já que os participantes com essa idade ou mais apresentaram um risco de morte 2,03 vezes maior do que aqueles com menos de 60 anos ($p = 0,0026$). Já as comorbidades com maior relevância para o desfecho foram DRC com um risco de morte 1,81 maior do que aqueles sem relatos da doença ($p = 0,0135$).

Quanto às principais alterações laboratoriais, participante com creatina alterada apresentaram um risco de morte 2,23 vezes a mais do que aqueles com creatina normal

($p = 0,0159$). Igualmente, os que apresentaram alteração nos valores linfocitários apresentaram um risco de morte 4,33 vezes maior do que aqueles com linfócitos normais ($p < 0,0001$). Pacientes com potássio alterados apresentam um risco de morte 2,23 vezes maior do que aqueles com potássio normal ($p = 0,0072$).

Seguindo a exposição dos resultados, os participantes que tiveram pronação prévia à ventilação apresentaram um risco de morte 1,94 vezes maior quando comparados aos que não foram pronados ($p = 0,0140$). Já os pronados em ventilação mecânica apresentam um risco de morte 2,50 vezes maior do que aqueles sem pronação durante ventilação artificial ($p = 0,0053$).

Tabela 10. Fatores de Risco Significativos para Óbito em Pacientes com COVID-19

Variáveis e Categorias*	HR BRUTA		HR AJUSTADA	
	HR (IC 95 %)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
Pronação				
<i>Não</i>	1	-	1	-
<i>Sim</i>	1,62 (1,06; 2,47)	0,0245	1,94 (1,14; 3,30)	0,0140
Pronação fora da ventilação mecânica				
<i>Não</i>	1	-	1	-
<i>Sim</i>	2,13 (1,28; 3,54)	0,0037	2,50 (1,31; 4,76)	0,0053
Idade				
< 60	1	-	1	-
≥ 60	1,79 (1,16; 2,77)	0,0089	2,03 (1,28; 3,22)	0,0026
Doença renal crônica				
<i>Não</i>	1	-	1	-
<i>Sim</i>	2,04 (1,31; 3,20)	0,0018	1,81 (1,13; 2,90)	0,0135
Leucócitos				
<i>Normal</i>	1	-	1	-
<i>Alterado</i>	4,73 (2,75; 8,13)	< 0,0001	4,33 (2,50; 7,51)	< 0,0001
Creatinina				
<i>Normal</i>	1	-	1	-
<i>Alterado</i>	2,94 (1,56; 5,53)	0,0009	2,23 (1,62; 4,27)	0,0159
Potássio				
<i>Normal</i>	1	-	1	-
<i>Alterado</i>	2,39 (1,58; 3,62)	< 0,0001	1,79 (1,17; 2,75)	0,0072

HR: *hazard ratio*

Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação à ventilação mecânica, pacientes que foram submetidos à VM apresentaram uma chance 25,45 vezes maior de óbito do que aqueles que não foram intubados (OR = 25,45; IC 95 % 14,71 a 44,03). A análise de chances revelou um risco 4,8 vezes maior de desfecho fatal para os pacientes ventilados acima de 8 mL.kg⁻¹. Em contrapartida, a utilização da ventilação protetora, com baixo volume corrente

(aproximadamente 6-8 mL.kg-1), demonstrou-se como um fator de proteção significativo. No entanto, ao examinar a relação PaO₂/Fio₂ (P/F) em nosso estudo, não encontramos evidência estatística relevante ($p > 0,05$), embora a análise de chances a tenha identificado como um potencial fator de risco (Tabela 11)

Tabela 11. Relação da ventilação protetora e valores PaO₂/Fio₂ com desfecho óbito.

Variáveis e Categorias	Desfecho Final		Odds Ratio (OR) **	IC 95% (1)	p-valor
	Óbito n (%*)	Alta n (%*)			
Ventilação Protetora					
<i>Fora do Limite</i>	15 (93,8)	1 (6,3)			
<i>Dentro do Limite Normal</i>	38 (73,1)	14 (26,9)	4,849	(0,84; 125,34)	0,084
Relação P/F					
<i>Fora do Limite</i>	24 (72,7)	9 (27,3)			
<i>Dentro do Limite Normal</i>	46 (71,9)	18 (28,1)	1,037	(0,41; 2,77)	0,94

(*) Taxa de risco de exposição

(**) Razão de chances (OR)

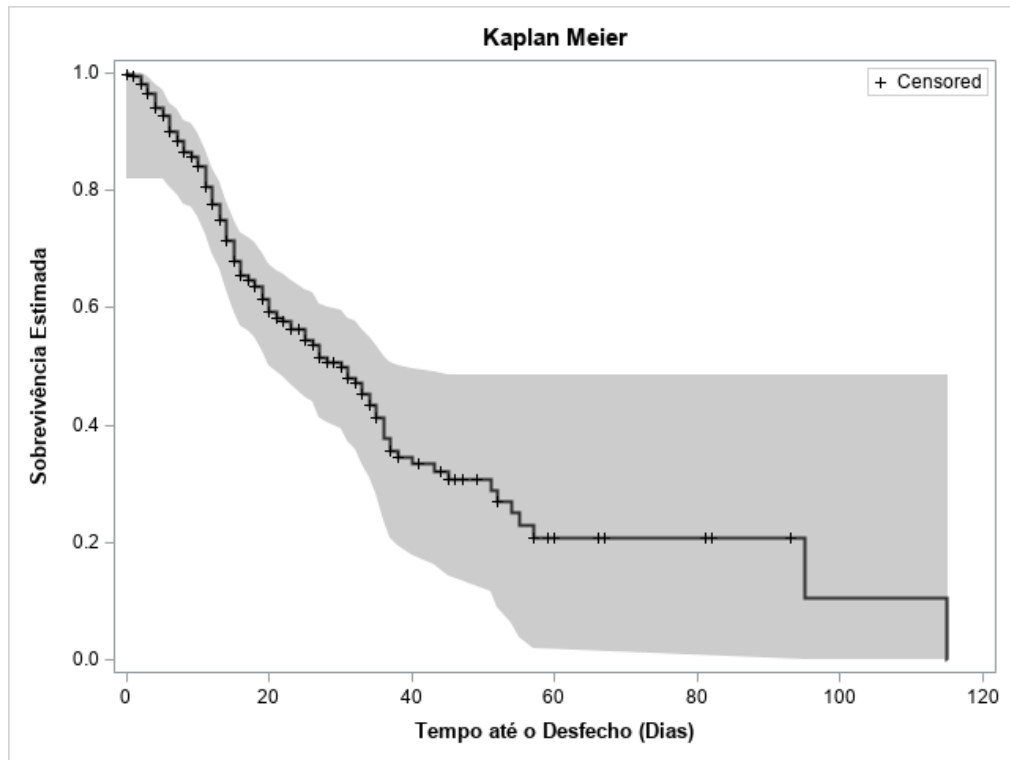
(1) IC: Intervalo de Confiança para a razão de chances ao Nível de Confiança de 95%

7.6 Curvas de Sobrevivência

A análise da probabilidade estimada de sobrevivência é fundamental para compreender a evolução clínica dos pacientes ao longo de um período de internação. Nesse contexto, os dados obtidos pelo estimador de Kaplan-Meier revelaram informações valiosas sobre as taxas de sobrevivência em diferentes intervalos de tempo.

De acordo com esses dados, a probabilidade estimada de sobreviver a 5 dias de internação foi de 92,62%, (IC 95%; 81,87- 97,11). Para um período de 10 dias de internação, a probabilidade estimada de sobrevivência foi de 84,03%, (IC 95%; 75,53 - 89,78). Já para 30 dias de internação, a probabilidade estimada de sobreviver foi de 49,85%, com um intervalo de confiança de 95% entre (IC 95%; 37,12 - 58,25) (Figura 9).

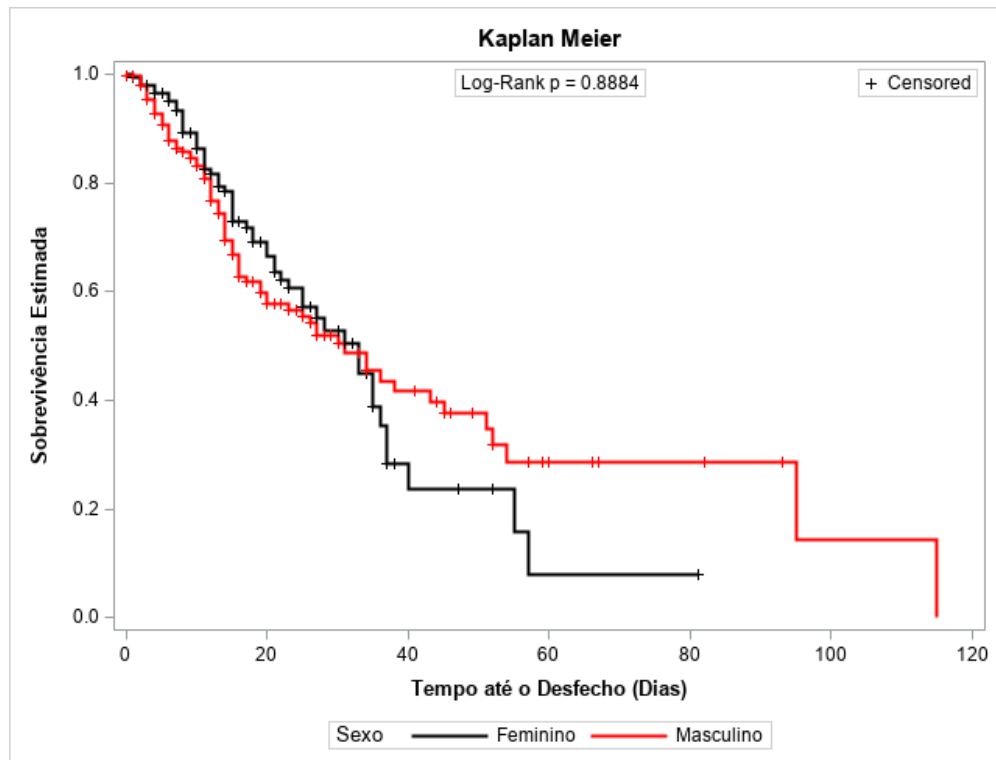
Figura 9. Probabilidades estimadas de sobrevivência em diferentes períodos de internação, juntamente com os intervalos de confiança de 95%



Fonte: Elaborado pela autora.

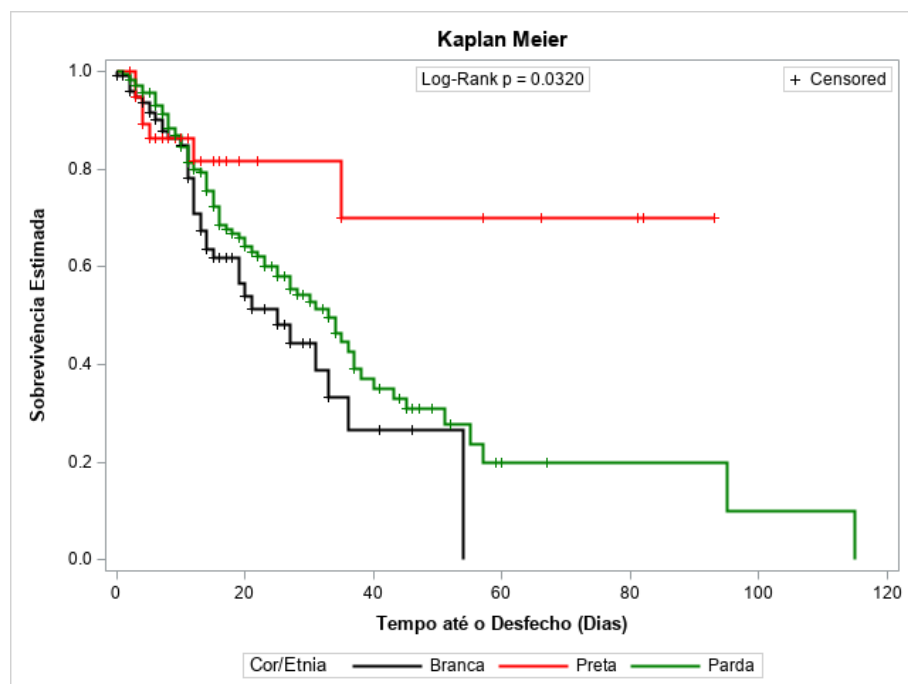
Quanto ao sexo, não foram observadas diferenças significativas na probabilidade de sobrevivência ao longo do período de acompanhamento ($p = 0,8894$) (gráfico 2). A variável cor/etnia também demonstrou influência significativa na curva de sobrevida, com uma probabilidade de sobrevivência significativamente maior em pacientes da cor/etnia preta em comparação aos pacientes da cor/etnia branca e parda ao longo do período de acompanhamento ($p = 0,0320$).

Figura 10 - Resultados da análise de Kaplan-Meier em relação à probabilidade de sobrevivência por sexo



Fonte: Elaborado pela autora.

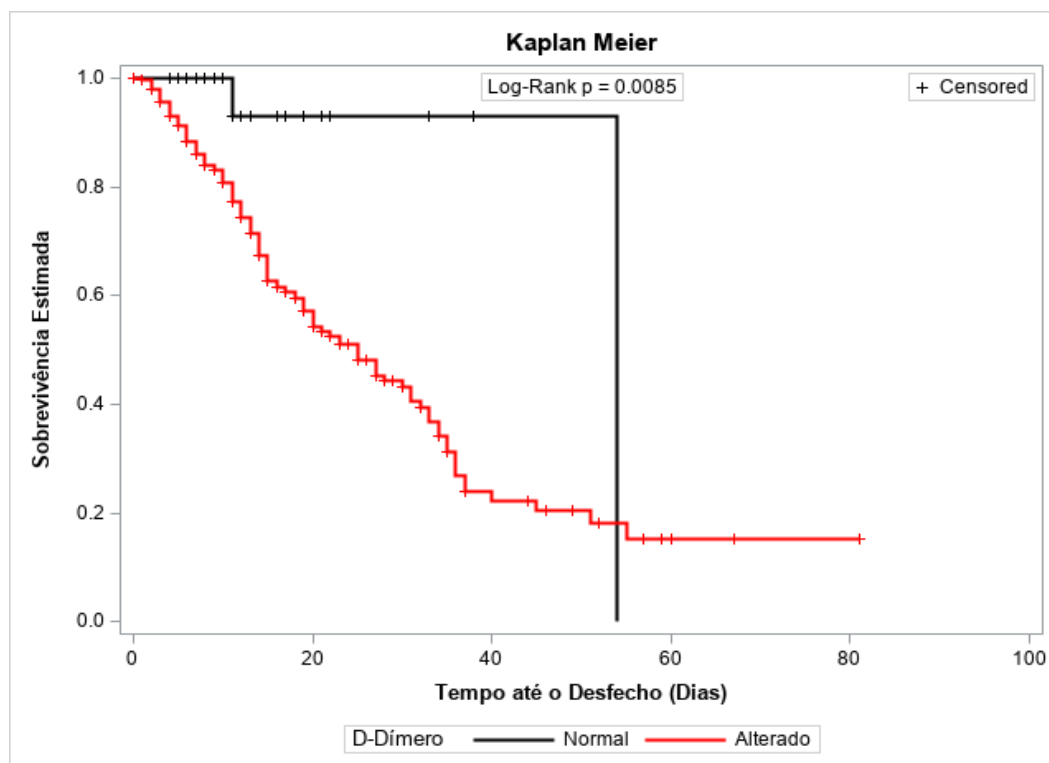
Figura 11 - Resultados da análise de Kaplan-Meier em relação à probabilidade de sobrevivência por cor ou etnia.



Fonte: Elaborado pela autora.

Outros fatores identificados em nosso estudo que indicaram influenciar a sobrevivência dos pacientes foram as taxas de D-dímero. Já que a probabilidade de sobrevivência é significativamente maior em pacientes com D-Dímero dentro dos parâmetros de normalidade quando comparados aos participantes que apresentaram D- Dímero alterado ao longo do período de acompanhamento ($p = 0,0085$).

Figura 12. Resultados da análise de Kaplan-Meier em relação à probabilidade de sobrevivência em pacientes com D-DÍMERO alterado em comparação ao grupo sem as mesmas características.



Fonte: Elaborado pela autora.

7.7 Elaboração de artigos científicos

Durante a condução deste estudo, identificamos diversos pontos de interesse e relevância clínica que demandam uma abordagem mais aprofundada. O artigo *Predictors of Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: Contributions to Future Pandemic Control* representa o primeiro de uma série de submissões pretendidas que exploram os achados e implicações do nosso estudo.

Este primeiro artigo, que está completo na seção Apêndice, foi submetido ao *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine* - **RSBMT-2023-0494** e encontra-se atualmente em processo de análise pelos revisores. Esperamos que essa série de publicações contribua significativamente para a compreensão e o avanço do conhecimento em nossa área de pesquisa.

8 DISCUSSÃO

Neste estudo, abordamos a análise abrangente de 404 prontuários médicos com o objetivo de investigar os fatores determinantes no desfecho de casos clínicos específicos. É fundamental entender as variáveis que podem afetar o risco de óbito em pacientes com condições médicas complexas. Antes de mergulharmos na discussão dos resultados encontrados, é essencial contextualizar a relevância do estudo e destacar a importância de considerar diversos elementos, como idade, condições clínicas preexistentes e variáveis laboratoriais, na avaliação do tempo até o óbito, particularmente entre os pacientes submetidos à manobra de pronção e ventilação mecânica.

Com base nos resultados deste estudo consideramos que diversos elementos desempenharam um papel determinante no desfecho desses casos. A análise extensiva de 404 prontuários revelou que a idade, assim como condições clínicas preexistentes, incluindo doença renal crônica, exerceram influências reais no risco de óbito. Adicionalmente, variáveis laboratoriais, como a contagem de leucócitos, níveis de creatinina e potássio, demonstraram correlações com o tempo até o óbito, especialmente entre os pacientes submetidos à manobra de pronção e ventilação mecânica.

Esses resultados destacam a complexidade da COVID-19 e a importância da avaliação de múltiplos fatores de risco. Nesta discussão, exploraremos com mais profundidade o significado desses achados, suas implicações clínicas e relevância para desfechos irremediáveis.

Começaremos explorando a diferença na distribuição por sexo na amostra (39,36% do sexo feminino e 60,64% do sexo masculino) que reflete um padrão observado em várias partes do mundo. (GEBHARD *et al.*, 2020). Estudos epidemiológicos têm demonstrado que os homens parecem estar em maior risco de desenvolver formas graves da COVID-19 em comparação às mulheres (CHEN *et al.*, 2020; Takahashi *et al.*, 2020). Diferenças hormonais, imunológicas e estilo de vida poderiam desempenhar um papel na resposta à infecção a depender do sexo (ARNOLD *et al.*, 2022).

Ademais, a prevalência de indivíduos do sexo masculino pode se justificar também pela maior gravidade de sintomas nessa população, já que homens tendem a ter mais comorbidades

e, comumente, estão associados a comportamentos menos saudáveis como etilismo e tabagismo (ZHAO *et al.* 2020; KAEUFFER *et al.*, 2020). Destaca-se ainda que homens costumam ser mais negligentes com medidas de prevenção em saúde em relação às mulheres (KHARROUBI *et al.*, 2022), porém essa informação precisa ser interpretada com cautela, visto que, em nosso estudo, houve mais homens que mulheres em valores absolutos, o que pode justificar a diferença da taxa de morte entre os dois sexos.

Importante observar que, quando se trata da prevalência da COVID-19 em indivíduos que não foram internados, pode ocorrer um maior número de mulheres diagnosticadas como consequência da maior preocupação destas diante de sintomas gripais e por observarem com maior cautela as mensagens de educação em saúde (CAI *et al.*, 2020; KHARROUBI *et al.*, 2022). Por fim, salienta-se que, embora tenhamos uma maior representatividade do sexo masculino na amostra, não encontramos, neste estudo, evidências de que o sexo tenha tido um impacto significativo sobre a taxa de mortalidade relacionada à COVID-19.

Outro fator avaliado foi a idade dos participantes. A média de idade foi de 60 anos, variando de 19 a 98 anos. Essa ampla faixa etária indica a diversidade da população estudada, com a presença de pacientes jovens e idosos. Quanto à influência da idade na gravidade da COVID-19, sabe-se que a associação entre idade avançada e maior gravidade da COVID-19 é um achado consistente em estudos epidemiológicos e clínicos. (FLOOK *et al.*, 2021). Estudos como o de Zhou confirmam que a idade é um fator de risco independente para complicações graves e óbito por COVID-19, pois cursam com mudanças no sistema imunológico, incluindo a diminuição da resposta imunitária, contribuindo para o aumento do risco nessa população (ZHOU *et al.*, 2020).

Outros fatores também podem contribuir para essa vulnerabilidade, como a presença de condições clínicas preexistentes e a possível deterioração da reserva fisiológica (SHAW *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2023). Portanto, os resultados de nossa pesquisa se alinham com esses padrões observados globalmente, ao constatar que indivíduos acima de 60 anos tiveram risco de óbito aumentado em 2,03 vezes, confirmando que a idade é um fator crítico na determinação do risco de desfechos graves na COVID-19.

Ainda sobre as características dos pacientes do estudo, o IMC médio na amostra foi de 28 kg/m² e está na faixa de sobrepeso. É passivo na literatura que a inflamação crônica associada à obesidade pode contribuir para uma resposta imunológica hiperativa em casos de infecção por SARS-CoV-2, potencializando a gravidade da doença (SILVA *et al.*, 2021). Um estudo de 2020 conduzido por Simonnet e colaboradores evidenciou que a obesidade estaria associada a complicações graves da COVID-19, incluindo a SDRA. Pacientes com IMC mais alto podem enfrentar desfechos adversos devido a fatores metabólicos e inflamatórios relacionados ao sobrepeso (SIMONNET *et al.* 2020).

Quanto à composição étnica, a autodeclaração de pardos representou a maioria, com 52,47% dos pacientes. Entretanto, a maior taxa de mortalidade foi vista entre indivíduos

negros. Aparentemente, mais do que questões genéticas, o pior prognóstico observado na população negra está associado a uma maior vulnerabilidade social e econômica (PRICE-HAYWOOD *et al.*, 2020). Kim e colaboradores, 2020, analisaram os dados de óbitos relacionados ao vírus, sendo possível identificar que bairros com baixo nível socioeconômico e falta de acesso a recursos de saúde apresentam taxas mais altas de mortalidade por COVID-19 (KIM, *et al.*, 2020).

Esse mesmo raciocínio pode ser empregado quanto à questão da escolaridade dos participantes do estudo, uma vez que a educação desempenha um papel significativo em vários aspectos da saúde e do bem-estar. Os dados aqui apresentados revelaram uma ampla diversidade nos níveis de escolaridade dos participantes. Cerca de 9% dos participantes não possuíam escolaridade ou frequentaram a escola por menos de um ano. Esse grupo pode ser considerado como tendo baixa escolaridade, o que está relacionado a uma série de desafios sociais e de saúde. A não alfabetização potencializa o risco de agravamento da doença, visto que o indivíduo apresenta maior dificuldade de compreender questões relacionadas à prevenção, tomar decisões e aderir a tratamentos. Essa hipótese é corroborada pela pesquisa de Cutler, ainda em 2010, que associa baixa escolaridade a desigualdades na saúde (CUTLER *et al.*, 2010).

Quanto à presença de participantes que iniciaram, mas não concluíram os níveis de ensino fundamental e médio (22,02% e 3,00%, respectivamente), a literatura sugere que interrupções precoces na educação formal podem estar ligadas a desvantagens socioeconômicas e a um maior risco de desfechos adversos para a saúde (STRINGHINI *et al.*, 2017). Portanto, para promover a equidade na saúde e melhorar os resultados seus, é necessário considerar essas disparidades educacionais ao desenvolver estratégias de saúde pública e comunicação.

Cabe ainda destacar que nossa análise contou com a presença de um grupo substancial, correspondente a 28,96% dos participantes, que não declarou sua escolaridade ou cujas informações não foram registradas em prontuário. Esse fato enfatiza a necessidade de garantir a qualidade dos registros de dados em pesquisas epidemiológicas, uma vez que essas lacunas podem impactar a precisão das análises, não refletindo com qualidade as características da amostra.

Na análise do tempo médio de internação, foi obtida uma média de 19 dias, com um intervalo que variou entre 24 horas e 375 dias. Essa ampla variação na duração das hospitalizações entre os participantes é reflexo de múltiplos fatores que delineiam a complexidade da gestão da pandemia e o perfil clínico diversificado das pessoas atendidos.

Primeiramente, essa variabilidade está intrinsecamente relacionada às diferentes fases da pandemia e à resposta adaptativa da USRAG. Conforme a pandemia evoluiu, a unidade passou a receber pacientes com sequelas da COVID-19, incluindo aqueles que requeriam cuidados de longo prazo. Entre esses pacientes, encontravam-se indivíduos acamados, em urgência dialítica, portadores de traqueostomias e dependentes de ventilação artificial. O atendimento a esses casos complexos e a necessidade de tratamento especializado e prolongado

justificam, em parte, a ocorrência de internações que excederam o período de um ano.

Além disso, outras variáveis influenciaram a duração das hospitalizações, incluindo a presença de comorbidades e o surgimento de complicações durante a internação. Estudos, como o de Richardson, destacam que pacientes que desenvolvem complicações respiratórias graves tendem a enfrentar internações mais prolongadas (RICHARDSON *et al.*, 2020). A gravidade da doença emerge, assim, como um determinante crítico no tempo de permanência hospitalar seja para tratamento relacionado diretamente a doença ou para remediar os efeitos de sequelas adquiridas.

Portanto, essa heterogeneidade no tempo de internação não apenas reflete a complexidade da gestão da COVID-19, mas também ressalta a importância da adaptação das unidades de saúde às diferentes necessidades dos pacientes ao longo do tempo. Neste caso, uma abordagem criteriosa e flexível se mostrou essencial para otimizar o uso de recursos, garantindo a assistência adequada e um posicionamento assertivo da unidade e de toda equipe junto os desafios inerentes impostos pela pandemia.

No contexto da prevalência de sintomas iniciais, a dispneia se destacou como o sintoma mais comum, sendo relatada em 52,97% dos casos. Esse achado é consistentemente observado em diversas condições clínicas, que variam desde doenças respiratórias crônicas até infecções virais, como a COVID-19 (MAHLER *et al.*, 2010; HALPIN *et al.*, 2020).

Especificamente em relação ao SARS-COV-2, a dispneia tem sido considerada um dos sintomas mais significativos na tomada de decisões clínicas, especialmente quando associada a uma queda na saturação de oxigênio (SpO₂) abaixo de 90%, para indivíduos saudáveis e em ambiente, e achados radiológicos compatíveis com a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Essa tríade de sinais frequentemente está associada a lesões no sistema respiratório, afetando a troca gasosa e a mecânica ventilatória (PATEL *et al.*, 2020). Portanto, a elevada incidência de dispneia destaca sua importância como um indicador precoce de alterações ventilatórias. A identificação e o tratamento eficazes desse sintoma desempenham um papel crucial na previsão dos desfechos clínicos.

Outra característica da população do estudo é que, dentre os prontuários avaliados, a maioria (92,57%) continha registros de pelo menos uma comorbidade, o que realça a complexidade dos casos e a importância de abordagens interdisciplinares no manejo clínico. As comorbidades mais prevalentes neste estudo foram HAS, com uma prevalência de 53,46%, seguida por DM com 29,70%, DRC e obesidade, ambas com uma taxa de 17,32%. Como esperado, tivemos uma alta prevalência de HAS. Contudo, tal condição não determinou

maior mortalidade pela COVID-19 em nosso estudo.

Em busca de respostas para esse resultado, sugere-se que o tratamento medicamentoso da HAS com inibidores da ECA ou antagonistas do receptor da angiotensina II pode ser um fator protetor para mortalidade (KAEUFFER *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020), uma vez que interfere na capacidade do SARS-CoV-2 em se ligar ao receptor de ECA2 (WRAPP *et al.*, 2020). Esses achados também estão alinhados com um estudo anterior conduzido por Amato na região metropolitana de São Paulo. O estudo de Amato encontrou associações significativas entre idade acima de 60 anos, diabetes e obesidade com desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID-19. Além disso, o mesmo estudo demonstrou que HAS e sexo não apresentaram associações significativas com o desfecho óbito, o que também foi evidenciado por nossos resultados de análise multivariada e curva de sobrevivência (AMATO *et al.*, 2021).

Já em relação à DRC, nossos resultados de análise multivariada evidenciaram um aumento de 1,81 vezes no risco de mortalidade entre os pacientes que apresentavam insuficiência renal, considerando que pacientes em diálise com desfechos fatais têm um tempo marcadamente reduzido entre o início dos sintomas e o óbito (GOICOECHEA *et al.*, 2020; Lano *et al.*, 2020), o que reforça a necessidade destes indivíduos serem priorizados no acesso às terapêuticas para a COVID-19 (BROGAN *et al.*, 2023).

Outro estudo conduzido por Docherty no Reino Unido, que incluiu uma grande amostra de pacientes hospitalizados com COVID-19, corroborou nossos achados ao destacar a idade e a presença de comorbidades como preditores fortes de mortalidade hospitalar (DOCHERTY *et al.*, 2020). Resultados semelhantes foram experimentados por uma pesquisa de coorte envolvendo múltiplos estados americanos (FAKIH *et al.*, 2022). Neste estudo o autor demonstrou que além de tais características, o tempo de internação também se revelou um fator de risco comum para a mortalidade da COVID-19, aumentando o risco de desfechos desfavoráveis em internações com duração superior a 10 dias.

Essas evidências da literatura, juntamente com nossos próprios resultados, destacam a importância de fatores demográficos, como idade e sexo, bem como a presença de comorbidades, na gravidade e no prognóstico da COVID-19. Além disso, o tempo de internação emergiu como um indicador de risco adicional, sugerindo a necessidade de uma abordagem abrangente no manejo desses pacientes.

Quanto ao desfecho, foi observada uma taxa de letalidade correspondente a 37% da amostra do estudo, possivelmente, pelo perfil mais grave dos pacientes internados no hospital de alta complexidade. Contudo, taxas semelhantes também foram observadas em outros países

como demonstra um estudo retrospectivo realizado na Arabia Saudita em que a mortalidade, considerando os primeiros 28 dias de internação, foi de 32,1% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 (ALHARTHY *et al.*, 2021).

Já na Itália, o desfecho óbito foi observado em 53,4% dos primeiros 1715 paciente hospitalizados por COVID-19 em unidades de terapia intensiva na região de Lombardia (GRASSELLI *et al.*, 2020). Portanto, os fatores associados ao risco de óbito identificados em nosso estudo estão de acordo com a literatura, entretanto, o maior risco de morrer em pessoas pretas associada a alta taxa de letalidade pode refletir desigualdades no acesso aos serviços de saúde. Esses achados reforçam a importância do entendimento do processo de adoecimento pela COVID-19 para identificar fatores preditores de gravidade e óbito e possibilitar a adoção de respostas baseada em evidências em situações futuras. Considerando que os efeitos sociais e econômicos da pandemia de COVID-19 tiveram impacto negativo em todo o mundo. No Brasil, a falta de uma estratégia baseada em evidência para o enfrentamento marcou o número excessivo de mortes pela doença. (FIGUEREDO *et al.*, 2020). Da análise multivariada podemos extrair grandes considerações sobre o perfil de paciente que foram a óbito na USRAG, de tudo que já foi discutido até aqui, os resultados obtidos através da análise reforçam as características de idade e algumas comorbidades específicas como DRC foram diretamente relacionadas a ocorrência de óbito.

Em relação às alterações laboratoriais, a contagem aumentada de leucócitos totais pode servir como indicador de inflamação sistêmica e disfunção orgânica (ZHANG *et al.*, 2021)⁴ o que pode contribuir para a progressão e aumento do risco de mortalidade relacionados à COVID-19, como destacou o estudo realizado por Zhou, ao considerar a leucocitose como um indicador de gravidade da doença o correlacionando com um maior risco de morbidade e letalidade (ZHOU *et al.*, 2020).

Nossos resultados também identificaram uma associação entre aumentos nos níveis de creatinina e potássio e desfechos desfavoráveis o que se justifica, considerando que em pacientes com a forma grave da doença, o comprometimento da função renal é uma observação comum e pode se manifestar por meio do aumento dos níveis de creatinina no sangue (ERTUĞLU *et al.*, 2020; LEGRAND *et al.*, 2021) Além disso, o desequilíbrio eletrolítico como a hipercalemia, pode ser uma consequência direta desta disfunção (KANDURI *et al.*, 2022).

Quanto as características ventilatórias, nossos resultados demonstraram a necessidade de oxigenoterapia em todos os 404 pacientes do estudo, destacando que 161 desses pacientes (39,85%) precisaram de ventilação artificial. É interessante notar que a maioria dos pacientes submetidos à ventilação mecânica foi transferida para a USRAG após serem intubados em outras unidades de saúde, enquanto uma parcela menor foi intubada na própria unidade.

Essa característica pode ser atribuída ao papel de retaguarda desempenhado pelo HUB no contexto da pandemia de COVID-19. Vale ressaltar que o HUB não era um hospital de referência para internações relacionadas à COVID-19, não possuindo pronto-socorro aberto a comunidade. As internações eram coordenadas pela regulação de leitos, e os pacientes atendidos na USRAG eram transferidos de outras unidades de saúde, inclusive de outros estados, como foi o caso do acolhimento de pacientes de Manaus.

Essa dinâmica evidencia os desafios enfrentados pelos serviços de saúde diante do aumento significativo da demanda e da necessidade de redistribuição de pacientes para garantir a assistência adequada, da constante adaptação para acompanhar as variações do perfil e gravidade dos pacientes encaminhados.

Ainda sobre os pacientes submetidos à VM, nossos dados sugerem que a média de idade dos pacientes que faleceram foi maior do que aqueles que receberam alta hospitalar, indicando que a idade avançada é um fator de risco para desfechos desfavoráveis em pacientes submetidos à ventilação mecânica. Além disso, observa-se uma associação entre o sexo masculino e um maior risco de óbito, visto que a maioria dos pacientes submetidos à ventilação mecânica era do sexo masculino (59,62%) e uma proporção maior desses pacientes teve registros de óbito (71,88%).

A presença de comorbidades também desempenha um papel importante nos desfechos clínicos, uma vez que a grande maioria dos pacientes submetidos à ventilação mecânica tinha comorbidades registradas (98,75%). Considerando este perfil podemos destacar a figura do homem idoso com condições clínicas pré-existentes o que dialoga com as pesquisas sobre os riscos de mortalidade associadas a VM como no de Audld estudo de cujos resultados demonstram uma mortalidade foi significativamente associada com idade mais avançada e comorbidades (AULD *et al.*, 2020).

Por fim, o tempo médio de ventilação mecânica, que foi de aproximadamente 18 dias, indica a complexidade e gravidade dos casos que necessitaram de suporte ventilatório prolongado.

A manobra de pronação antes da ventilação mecânica é uma técnica amplamente utilizada no tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA), particularmente na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (ROSSI *et al.*, 2022). Essa abordagem tem sido recomendada para melhorar a oxigenação em indivíduos com problemas

respiratórios graves, e sua eficácia já foi documentada em várias pesquisas (GUÉRIN et al., 2013; CAPUTO et al., 2020, FOSSALI *et al.*, 2022).

No entanto, os resultados do nosso estudo, relacionados a esta variável, apresentou tendência diversa a observada na literatura já que, os participantes que foram submetidos à pronação antes da ventilação apresentaram um risco de morte 1,94 vezes maior em comparação com aqueles que não foram pronados. Além disso, aqueles que foram pronados durante a ventilação mecânica mostraram um risco de morte 2,50 vezes maior em relação aos pacientes que não receberam essa técnica

Para entender essa observação, faz-se oportuno que resultado mostra uma associação entre a pronação e o risco de morte, mas não necessariamente estabelecem uma relação de causa e efeito. É fundamental reconhecer que outros fatores podem estar envolvidos e contribuem para essas associações como a presença de fatores confundidores, gravidade da doença, idade, comorbidades e outros fatores individuais.

além disso, é importante avaliar o contexto clínico em que a pronação foi aplicada. ja que, a manobras geralmente é indicada para pacientes com SARA, o que pode explicar parte do aumento do risco de morte observado. A gravidade da doença e a necessidade de pronação podem estar interligadas, o que requer uma análise mais detalhada.

Outra questão a ser explorada é a estratégia de tratamento adotada. Pacientes que requerem pronação prévia à ventilação ou durante a VM podem ter apresentado características clínicas diferentes, e essa diferenciação deve ser levada em consideração na interpretação dos resultados.

Ademais, é importante reconhecer as limitações do nosso estudo, como o tamanho da amostra, o desenho do estudo, e possíveis vieses que podem ter afetado os resultados desta variável. Essas limitações podem explicar parte da associação observada havendo necessidade de pesquisas futuras mais abrangentes com estudos de maior escala e análises mais detalhadas para compreender por que a manobra de pronação antes da ventilação mecânica resultou em óbitos em nosso estudo. Isso nos permitirá avaliar se nossos resultados são um evento isolado ou uma tendência significativa que requer atenção.

Na comparação dos dados descritivos entre os anos de 2020 e 2021, foram observadas diferenças significativas em várias variáveis. Notavelmente, verificou-se que a presença de comorbidades foi significativamente maior entre os pacientes internados em 2020 em comparação com 2021. Essa disparidade sugere que os pacientes admitidos em 2020 apresentavam um quadro clínico mais complexo, com uma maior prevalência de condições

médicas pré-existentes. Uma possível explicação para essa diferença está relacionada à possível mudança no perfil demográfico dos pacientes admitidos nos dois anos. É plausível que em 2020 tenha havido uma maior proporção de pacientes idosos ou com uma maior incidência de comorbidades, o que poderia explicar a maior gravidade dos casos e a taxa de mortalidade mais elevada nesse ano. Em contraste, em 2021, é possível que tenha havido uma maior proporção de pacientes mais jovens ou com uma menor prevalência de comorbidades, o que resultaria em melhores desfechos clínicos. Também é necessário considerar as variantes virais. Por exemplo, no final de 2020 surgiu a variante delta e no final de 2021 (primeira semana de novembro) surgiu a variante Ômicron, (CONSOLAZIO *et al.*, 2022).

Outro aspecto relevante foi a comparação do uso de ventilação mecânica (VM) e da manobra de pronação entre os anos. Verificou-se que no ano de 2020, os pacientes foram mais frequentemente submetidos à VM, indicando uma maior necessidade de suporte ventilatório invasivo nesse período. Além disso, observou-se um maior número de manobras de pronação em 2020 em comparação com 2021. E conseqüentemente a porcentagem de pacientes que evoluíram para óbito foi significativamente maior em 2020 em comparação com 2021.

Outro aspecto relevante foi a comparação do uso de ventilação mecânica (VM) e da manobra de pronação entre os anos. Em 2020, houve uma frequência significativamente maior de pacientes submetidos à VM, o que sugere uma maior necessidade de suporte ventilatório invasivo nesse período.

Uma explicação possível para as variações nos resultados entre 2020 e 2021 poderia ser a prevalência de diferentes variantes do vírus SARS-CoV-2. É conhecido que algumas variantes do vírus são mais transmissíveis ou potencialmente mais virulentas do que outras. Assim, as variações nas cepas predominantes em cada ano podem ter influenciado a gravidade dos casos e, conseqüentemente, as taxas de ventilação mecânica e mortalidade (VOLZ *et al.*, 2021; FARIA *et al.*, 2021).

Ao longo da pandemia, houve um aprimoramento das estratégias de tratamento da COVID-19, incluindo o uso mais eficaz de medicamentos, terapias de suporte e protocolos de cuidados intensivos (BEIGEL *et al.*, 2020; RECOVERY *et al.*, 2021). Em 2021, a experiência acumulada e a disponibilidade de evidências científicas mais robustas podem ter levado a uma gestão mais eficaz dos casos, reduzindo a necessidade de ventilação mecânica e a taxa de óbitos.

E por último, a implementação da vacinação em 2021 pode ter desempenhado um papel fundamental na redução da gravidade da COVID-19. A vacinação pode ter protegido um número crescente de pessoas contra formas graves da doença, contribuindo para uma diminuição na necessidade de intervenções mais invasivas, como a ventilação mecânica, e uma queda nas taxas de mortalidade (HAAS *et al.*, 2021, FERNANDES *et al.*, 2022; TURNER, 2023).

Isso indica que, apesar das diferenças nas comorbidades, uso de ventilação mecânica e manobras terapêuticas, houve uma melhoria nos desfechos clínicos ao longo do tempo, com uma menor taxa de mortalidade em 2021. Quanto à análise da probabilidade estimada de sobrevivência, os resultados revelaram uma taxa de sobrevivência de 92,62% nos primeiros cinco dias de internação com queda aos 10 dias de internação, semelhante ao observado na literatura como no estudo de coorte realizado no Irã, no qual a média de dias de internação para desfechos favoráveis foram quatro dias, e nos Estados Unidos, com média de seis dias de internação (MASTANEH *et al.*, 2020; NGUYEN *et al.*, 2021).

Di Fusco e colaboradores também destacaram o risco de deterioração clínica em pacientes hospitalizados por COVID-19 após a primeira semana de internação. Neste trabalho, os pacientes com necessidade de UTI tiveram a maior mediana de tempo de permanência hospitalar, cerca de 15 dias, além de maior mortalidade intra-hospitalar (DI FUSCO *et al.*, 2021) Nossos resultados revelam que quando o período de internação aumentou para 10 dias, a probabilidade estimada de sobrevivência diminuiu. Esse declínio pode ser explicado pela complexidade do quadro clínico da COVID-19 e pela possibilidade de surgirem complicações respiratórias e sistêmicas durante esse tempo de internação. A probabilidade estimada de sobreviver a 30 dias de internação foi ainda menor, com um intervalo de confiança amplo (37,12 - 58,25), sugerindo um aumento da taxa de mortalidade intra-hospitalar que, além de diversos fatores, pode estar associada com a SDRA, disfunção de múltiplos órgãos e complicações tromboembólicas apresentada por alguns pacientes na fase grave da doença (DI FUSCO *et al.*, 2021; TAJBAKSHI *et al.*, 2021)

Na análise de sobrevida houve maior risco para o óbito entre os maiores de 60 anos (log rank $p = 0,0060$), assim como entre os que autodeclararam pretos (log rank $p = 0,0320$). Quanto à etnia, a correlação entre uma maior prevalência de mortes por COVID-19 em pessoas pretas está ligada a uma interseção complexa de fatores socioeconômicos, de saúde e ambientais (VAN DIKY *et al.*, 2021) Nossos resultados demonstram que assim como os achados do estudo Mackey, tais características podem aumentar a exposição a ambientes e condições de vida desfavoráveis, dificultando a adoção de medidas preventivas e o acesso precoce a cuidados

clínicos adequados, podendo levar a complicações mais graves da COVID-19 (MACKEY *et al.*, 2021).

Homens e mulheres tiveram uma mesma proporção de sobrevivência, porém, indivíduos autodeclarados da cor/etnia preta sobreviveram mais do que brancos e pardos. Além disso, DRC, cirrose hepática e alterações laboratoriais (leucócitos, creatinina, potássio e D-dímero) aumentaram a mortalidade. A COVID-19 se tornou um problema de saúde pública de interesse mundial. Nossos dados mostram que condições modificáveis e não-modificáveis são importantes moduladores da resposta do organismo à doença. Portanto, a melhora do perfil de saúde da população segue como prioridade no enfrentamento desta e de outras doenças infectocontagiosas, juntamente com as ações de imunização e terapia antiviral específica.

A compreensão dos fatores associados ao óbito decorrentes da infecção pela COVID-19 continua sendo de extrema importância, mesmo com o fim da emergência de saúde pública internacional. Isso ocorre porque esse conhecimento desempenha um papel vital no gerenciamento dos novos casos e nas decisões clínicas relacionadas à COVID-19. Além disso, a identificação de fatores preditores de óbito em pacientes hospitalizados por COVID-19 é fundamental para o desenvolvimento de novas terapias, visando tratamentos personalizados e eficazes.

No contexto específico do Distrito Federal, é importante destacar a relevância deste estudo e dos dados que ele oferece. Embora existam estudos semelhantes em outros locais do Brasil e do mundo, este se diferencia por fornecer informações específicas sobre a situação da COVID-19 no DF. Esses dados não apenas auxiliam no entendimento da dinâmica da doença na região, mas também contribuem para a estruturação do sistema de saúde local. Isso permite uma resposta mais precisa e eficaz às demandas da comunidade, garantindo o melhor atendimento possível aos pacientes afetados pela COVID-19.

Assim, a pesquisa realizada no Distrito Federal não apenas enriquece o panorama geral de conhecimento sobre a COVID-19, mas também desempenha um papel crucial na melhoria da assistência médica e no desenvolvimento de estratégias de saúde pública mais eficientes e direcionadas à população local.

9 CONCLUSÃO

Com base nas análises realizadas, concluímos que a presença de determinados fatores em nossa amostra está associada a um aumento do risco de óbito em pacientes adultos internados com COVID-19. Os fatores que se destacaram observados que tiveram associação a um risco aumentado como potenciais indicadores de maior risco foram: pronação, pronação fora da ventilação mecânica, idade avançada doença renal crônica, níveis elevados de leucócitos, creatinina e potássio, além da necessidade de ventilação mecânica.

É salutar considerar que esses resultados foram obtidos a partir da nossa amostra específica e podem não ser extrapolados para outras populações, considerando as peculiaridades do serviço. No entanto, esses achados reforçam a importância da identificação precoce desses fatores de risco e do desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas para pacientes com essas características, visando uma abordagem mais efetiva e individualizada, com o objetivo de reduzir a ocorrência de morte.

10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo proposto apresenta algumas limitações inerentes ao seu desenho e à natureza da população estudada, as quais merecem consideração durante a interpretação dos resultados.

Primeiramente, a utilização de uma abordagem retrospectiva pode limitar a precisão dos dados devido à disponibilidade e qualidade das informações históricas. Além disso, a coleta prospectiva de dados, embora ofereça controle na aquisição de informações, pode enfrentar desafios como perdas de acompanhamento

Uma limitação importante a ser considerada é a origem dos pacientes incluídos. Quando os pacientes são transferidos de outros hospitais da rede pública, podem existir diferenças nos protocolos de tratamento, na qualidade dos registros médicos e até mesmo nas condições em que foram transferidos. Esses pacientes podem ser mais propensos a apresentar condições mais graves ou complexas, buscando cuidados especializados, o que pode distorcer a representatividade da amostra. Essa particularidade limita a generalização dos resultados para toda a população afetada pela COVID-19, pois a amostra pode estar mais concentrada em casos de maior gravidade.

Adicionalmente, o uso de uma amostra de conveniência pode introduzir viés na seleção dos participantes, limitando a representatividade dos resultados para além do grupo estudado. Essa limitação compromete a aplicabilidade dos achados a outros contextos ou populações.

Diante dessas limitações, é essencial considerar cuidadosamente as conclusões do estudo, reconhecendo suas restrições metodológicas e contextuais. Recomenda-se cautela na interpretação dos resultados, destacando a necessidade de estudos complementares e análises mais aprofundadas para validar e ampliar os achados obtidos.

REFERÊNCIAS

- AHMED, Jaafar Omer et al. Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 76, p. 103440, 2022.
- ALHARTHY, Abdulrahman et al. Clinical characteristics and predictors of 28-day mortality in 352 critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. **Journal of epidemiology and global health**, v. 11, n. 1, p. 98, 2021.
- ALIAGA-FUENTES, Maribel; SAADS, Leila; PESCATORI, Carolina. Cartografia da Covid-19 e as Mulheres: Seguindo o rastro do vírus em Brasília-DF. **Cadernos de Pós-Graduação em Arquitetura e Urbanismo**, v. 21, n. 1, p. 44-62, 2021.
- ALIBERTI, Stefano et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 4, 2020.
- AMATO, A. A. D., Gobbo et al. Risk factors for unfavorable COVID-19 outcomes in Brazil: a retrospective cohort study of hospitalized patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 25(4), p. 101, 2021
- ARIZTI-SANZ, Jon et al. Streamlined inactivation, amplification, and Cas13-based detection of SARS-CoV-2. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 5921, 2020.
- ARNOLD, Cosby G. et al. Immune mechanisms associated with sex-based differences in severe COVID-19 clinical outcomes. **Biology of sex Differences**, v. 13, n. 1, p. 1-5, 2022.
- AULD, Sara C. et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. **Critical care medicine**, 2020.
- AZIZ, Muhammad; FATIMA, Rawish; ASSALY, Ragheb. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 11, p. 2283, 2020.
- BANSAL, Manish. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 3, p. 247-250, 2020.
- BASTOS, Mayara Lisboa et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. **bmj**, v. 370, 2020.
- BEIGEL, John H.; TOMASHEK, Kay M.; DODD, Lori E. Remdesivir for the treatment of Covid-19-preliminary report. Reply. **The New England journal of medicine**, v. 383, n. 10, p. 994-994, 2020.
- BELLANI, Giacomo et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 195, n. 1, p. 67-77, 2017.
- BONISLAWSKI A. SARS-CoV-2 Serology Testing Ramping Up to Address Next Stages of Pandemic. (2020).

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo Coronavírus 2019. COVID-19: boletim epidemiológico especial, Brasília, n. 94, jan. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_45.pdf. Acesso em: 13 de jan. 2023. (BRASIL, 2021a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo Coronavírus 2019. COVID-19: boletim epidemiológico especial, Brasília, n. 651, Dz. 2021. Disponível em: https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/142730/Boletim_Covid_651-1.pdf (BRASIL, 2021b)

BRIEL, Matthias et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. **Jama**, v. 303, n. 9, p. 865-873, 2010.

BROGAN, Maureen; ROSS, Michael J. COVID-19 and Kidney Disease. **Annual Review of Medicine**, v. 74, p. 1-13, 2023.

BUENO, Flávia Thedim Costa; SOUTO, Ester Paiva; MATTA, Gustavo Corrêa. Notas sobre a Trajetória da Covid-19 no Brasil. **Book: Os impactos sociais da COVID-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia. Organizer: Matta GC, Rego S, Souto E, Segata J. Publisher: FioCruz**, v. 1, p. 27-40, 2021.

BURKI, Talha. COVID-19 in latin america. **The lancet infectious diseases**, v. 20, n. 5, p. 547-548, 2020.

CAI, Hua. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. e20, 2020.

CALLAWAY, Ewen et al. A bloody mess': confusion reigns over naming of new COVID variants. **Nature**, v. 589, n. 7842, p. 339, 2021.

CALLAWAY, Ewen et al. A bloody mess': confusion reigns over naming of new COVID variants. **Nature**, v. 589, n. 7842, p. 339, 2021.

CAPUTO, Nicholas D.; STRAYER, Reuben J.; LEVITAN, Richard. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. **Academic Emergency Medicine**, v. 27, n. 5, p. 375-378, 2020.

CARVALHO, Tatiana Aline; BOSCHIERO, Matheus Negri; MARSON, Fernando Augusto Lima. COVID-19 in Brazil: 150,000 deaths and the Brazilian underreporting. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 99, n. 3, p. 115258, 2021.

CASTANARES-ZAPATERO, D. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. **Annals of medicine**, v. 54, n. 1, p. 1473-1487, 2022.

CAVALCANTE, João Roberto et al. COVID-19 in Brazil: evolution of the epidemic up until epidemiological week 20 of 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020. 4.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION et al. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens for COVID-19. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>

Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>. Acesso: 19 mar. 2023

CHAIMAYO, Chutikarn et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. **Virology journal**, v. 17, p. 1-7, 2020.

CHALLEN, Robert et al. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. **bmj**, v. 372, 2021.

CHAMS, Nour et al. COVID-19: a multidisciplinary review. **Frontiers in public health**, v. 8, p. 383, 2020.

CHEN, Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.

CHENG, Yichun et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney international**, v. 97, n. 5, p. 829-838, 2020.

CHU, Derek K. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The lancet**, v. 395, n. 10242, p. 1973-1987, 2020.

CHUNG, B, Lim, S. et al. Characterization of the emerging B. 1.1. 529 SARS-CoV-2 variant of concern and its detection in Hong Kong. **Journal of Clinical Virology**, 146, 105197. 2021

CODEPLAN, 2021. Boletim COVID-19 n° 47, 9 de março de 2021. CODEPLAN, Brasil, p. 67.

CODEPLAN, 2022. Boletim COVID-19 n° 114, 21 de junho de 2022. CODEPLAN, p. 38.

CONSOLAZIO, David et al. A comparison between Omicron and earlier COVID-19 variants' disease severity in the Milan area, Italy. **Frontiers in Epidemiology**, v. 2, 2022.

CONSOLAZIO, David et al. A comparison between Omicron and earlier COVID-19 variants' disease severity in the Milan area, Italy. **Frontiers in Epidemiology**, v. 2, 2022.

CORMAN, Victor M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, p. 2000045, 2020.

CORMAN, Victor M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, p. 2000045, 2020.

CORMAN, Victor M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, p. 2000045, 2020.

COSENTINI, Roberto et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. **Chest**, v. 138, n. 1, p. 114-120, 2010

CRONIN, John N.; CAMPOROTA, Luigi; FORMENTI, Federico. Mechanical ventilation in COVID-19: A physiological perspective. **Experimental physiology**, v. 107, n. 7, p. 683-693, 2022.

CUTLER, David M.; LLERAS-MUNNEY, Adriana. Understanding differences in health behaviors by education. *Journal of health economics*, v. 29, n. 1, p. 1-28, 2010.

CUTLER, David M.; LLERAS-MUNNEY, Adriana. Understanding differences in health behaviors by education. *Journal of health economics*, v. 29, n. 1, p. 1-28, 2010.

CUTLER, David M.; LLERAS-MUNNEY, Adriana. Understanding differences in health behaviors by education. **Journal of health economics**, v. 29, n. 1, p. 1-28, 2010.

D'ANTIGA, Lorenzo. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. **Liver Transplantation**, v. 26, n. 6, p. 832-834, 2020.

DA SILVA, Wesley Melo et al. Deaths due to COVID-19 in a state of northeastern Brazil: spatiotemporal distribution, sociodemographic and clinical and operational characteristics. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 116, n. 2, p. 163-172, 2022.

DAVIES, Nicholas G. et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. **Science**, v. 372, n. 6538, p. eabg3055, 2021.

DE GROOT, Raoul J. et al. Family coronaviridae. 2011.

DE SOUZA, Juliana Rodrigues et al. Short-term cardiopulmonary rehabilitation program in a post-COVID-19 patient: a case report. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 27, p. 1-6, 2022.

DE SOUZA, William Marciel et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature human behaviour**, v. 4, n. 8, p. 856-865, 2020.

DELFINO-PEREIRA, Polianna et al. Clinical characteristics and outcomes of hospital-manifested COVID-19 among Brazilians. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 130, p. 31-37, 2023.

DEOL, Pallavi et al. CRISPR use in diagnosis and therapy for COVID-19. In: **Methods in Microbiology**. Academic Press, 2022. p. 123-150.

DI FUSCO, Manuela et al. Health outcomes and economic burden of hospitalized COVID-19 patients in the United States. **Journal of Medical Economics**, v. 24, n. 1, p. 308-317, 2021.

DOCHERTY, Annemarie B. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **bmj**, v. 369, 2020.

DONG, Ensheng; DU, Hongru; GARDNER, Lauren. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. **The Lancet infectious diseases**, v. 20, n. 5, p. 533-534, 2020.

EL KAROUI, Khalil; DE VRIESE, An S. COVID-19 in dialysis: Clinical impact, immune response, prevention, and treatment. **Kidney International**, v. 101, n. 5, p. 883-894, 2022.

EL GOHARY, Ghada M. et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. **Hematology/oncology and stem cell therapy**, 2020.

ELHARRAR X, Trigui Y, Dols AM, *et al.* Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. **JAMA**. 2020;323(22):2336-2338.

ERTUĞLU, Lale A et al. "COVID-19 and acute kidney injury." "COVID-19 ve akut böbrek hasarı." **Tuberkuloz ve toraks** vol. 68,4 (2020)

FAKIH, Mohamad G. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, central-line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): the urgent need to refocus on hardwiring prevention efforts. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 43, n. 1, p. 26-31, 2022.

FARIA, Nuno R. et al. Genomics and epidemiology of the P. 1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **Science**, v. 372, n. 6544, p. 815-821, 2021.

FERNANDES, Queenie et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of medicine**, v. 54, n. 1, p. 524-540, 2022.

FIGUEIREDO, Alexandre Medeiros de et al. Social determinants of health and COVID-19 infection in Brazil: an analysis of the pandemic. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 73, 2020.

FILCHAKOVA, Olena et al. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. **Talanta**, v. 244, p. 123409, 2022.

FISHER, Dale; HEYMANN, David. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. **BMC medicine**, v. 18, p. 1-3, 2020.

FLOOK, Mary et al. Informing the public health response to COVID-19: a systematic review of risk factors for disease, severity, and mortality. **BMC infectious diseases**, v. 21, p. 1-23, 2021.

FOSSALI, Tommaso et al. Effects of prone position on lung recruitment and ventilation-perfusion matching in patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a combined CT scan/electrical impedance tomography study. **Critical care medicine**, v. 50, n. 5, p. 723, 2022.

FRANCO, Cosimo et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 5, 2020.

GANDHI, Monica; YOKOE, Deborah S.; HAVLIR, Diane V. Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 22, p. 2158-2160, 2020.

GAO, Jing; QUAN, Lei. Current status of diagnostic testing for SARS-CoV-2 infection and future developments: a review. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 26, p. e928552-1, 2020.

GATTINONI, Luciano et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. **Intensive care medicine**, v. 46, p. 1099-1102, 2020.

GEBHARD, Catherine et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. **Biology of sex differences**, v. 11, p. 1-13, 2020.

GELLER, Chloé; VARBANOV, Mihayl; DUVAL, Raphaël E. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. **Viruses**, v. 4, n. 11, p. 3044-3068, 2012.

GHELFI, A. M. et al. Niveles plasmáticos de troponina T y de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral y su relación con mortalidad en COVID-19. **Hipertensión y riesgo vascular**, v. 39, n. 3, p. 105-113, 2022.

GOICOECHEA, Marian et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. **Kidney international**, v. 98, n. 1, p. 27-34, 2020.

GORBALENYA, Alexander E. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. **BioRxiv**, 2020.

GOSANGI, Babina et al. COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. **Emergency radiology**, p. 1-12, 2022.

GOSANGI, Babina et al. COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. **Emergency radiology**, p. 1-12, 2022.

GOTTLIEB, M. S, Nirula, A. (2022). Omicron monoinfection. **New England Journal of Medicine**, 386(9), 819-821.

GOTTLIEB, Robert L. et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpa
GASPARINI, Matheus S. et al. Identification of SARS-CoV-2 on the ocular surface in a cohort of COVID-19 patients from Brazil. **Experimental Biology and Medicine**, v. 246, n. 23, p. 2495-2501, 2021.

GRALINSKI, Lisa E.; MENACHERY, Vineet D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. **Viruses**, v. 12, n. 2, p. 135, 2020.

GRASSELLI, Giacomo et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 10, p. 1345-1355, 2020.

GRIECO, Domenico Luca et al. Physiological comparison of high-flow nasal cannula and helmet noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 201, n. 3, p. 303-312, 2020.

GROW, Edward J. et al. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. **Nature**, v. 522, n. 7555, p. 221-225, 2015.

GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GUÉRIN, Claude et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 23, p. 2159-2168, 2013.

GUÉRIN, Claude et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 23, p. 2159-2168, 2013.

GUO, Li et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 15, p. 778-785, 2020.

GUY, Tiphaine et al. High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 5, 2020.

GUZIK, Tomasz J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. **Cardiovascular research**, v. 116, n. 10, p. 1666-1687, 2020.

HAAS, Eric J. et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. **The Lancet**, v. 397, n. 10287, p. 1819-1829, 2021.

HALPIN, David MG; SINGH, Dave; HADFIELD, Ruth M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, 2020.

HALPIN, Stephen J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 2, p. 1013-1022, 2021.

HAMMING, Inge et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland**, v. 203, n. 2, p. 631-637, 2004.

HASÖKSÜZ, Mustafa; KILIC, Selcuk; SARAÇ, Fahriye. Coronaviruses and sars-cov-2. **Turkish journal of medical sciences**, v. 50, n. 9, p. 549-556, 2020.

HENRY, Brandon Michael et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1021-1028, 2020.

HIRSCH, Jamie S. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. **Kidney international**, v. 98, n. 1, p. 209-218, 2020.

HOFFMANN, Markus et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280. e8, 2020.

HOLMAN, Naomi et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 8, n. 10, p. 823-833, 2020.

HU, Ben et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021.

HU, Ben et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021.

HU, Ling et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalized patients in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 16, p. 2089-2098, 2020.

HUANG, Chaolin et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, v. 397, n. 10270, p. 220-232, 2021.

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

HUANG, Xiaoyi et al. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. **Archives of Iranian medicine**, v. 23, n. 4, p. 268-271, 2020.

ISLAM, Nayaar et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2021.

JACOBI, Adam et al. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. **Clinical imaging**, v. 64, p. 35-42, 2020.

JACOBSEN, P. A. et al. Return to work after COVID-19 infection—A Danish nationwide registry study. **Public Health**, v. 203, p. 116-122, 2022.

JEE, Youngmee. WHO international health regulations emergency committee for the COVID-19 outbreak. **Epidemiology and health**, v. 42, 2020.

JESUS, Jaqueline Goes de et al. Importation and early local transmission of COVID-19 in Brazil, 2020. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 62, 2020.

JIANG, B.; WEI, H. Oxygen therapy strategies and techniques to treat hypoxia in COVID-19 patients. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 24, n. 19, p. 10239, 2020.

JOSE, Ricardo J.; MANUEL, Ari. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 6, p. e46-e47, 2020.
KAEUFFER, Charlotte et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 48, p. 2000895, 2020.

KAEUFFER, Charlotte et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 48, p. 2000895, 2020.

KAKHKI, Reza Kamali; KAKHKI, Mohammad Kamali; NESHANI, Alireza. COVID-19 target: A specific target for novel coronavirus detection. **Gene Reports**, v. 20, p. 100740, 2020.
KALIL, Andre C. et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 9, p. 795-807, 2021.

KANDURI, Swetha R. et al. Refractoriness of Hyperkalemia and Hyperphosphatemia in Dialysis-Dependent AKI Associated with COVID-19. **Kidney360**, v. 3, n. 8, p. 1317, 2022.

KANWAR, Anubhav; SELVARAJU, Suresh; ESPER, Frank. Human coronavirus-HKU1 infection among adults in Cleveland, Ohio. In: **Open forum infectious diseases**. US: Oxford University Press, 2017. p. ofx052.

KHARROUBI, Samer A.; DIAB-EL-HARAKE, Marwa. Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: A large US-based cohort study. *Frontiers in public health*, v. 10, p. 1029190, 2022.

KIM, Young et al. Relationship between blood type and outcomes following COVID-19 infection. In: **Seminars in Vascular Surgery**. WB Saunders, 2021. p. 125-131.
KIRTIPAL, Nikhil; BHARADWAJ, Shiv; KANG, Sang Gu. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104502, 2020.

KITAJIMA, Heita et al. Clinical COVID-19 diagnostic methods: Comparison of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) and quantitative RT-PCR (qRT-PCR). **Journal of Clinical Virology**, v. 139, p. 104813, 2021.

KONIGSBERG, Iain R. et al. Host methylation predicts SARS-CoV-2 infection and clinical outcome. **Communications medicine**, v. 1, n. 1, p. 42, 2021.

LANO, Guillaume et al. Risk factors for severity of COVID-19 in chronic dialysis patients from a multicentre French cohort. **Clinical kidney journal**, v. 13, n. 5, p. 878-888, 2020.
LECHNER-SCOTT, J. et al. Long COVID or post COVID-19 syndrome. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 55, p. 103268, 2021.

LEE, Cheryl Yi-Pin et al. Serological approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 879, 2020.

LEGRAND, Matthieu et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 17, n. 11, p. 751-764, 2021.

LI, Fang. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. **Annual review of virology**, v. 3, p. 237-261, 2016.

LI, Geng et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020.

LI, Guangxi et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 183, n. 1, p. 59-66, 2011.

LI, Qun et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020.

LI, Qun et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020.

LI, Zhengtu et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 9, p. 1518-1524, 2020.

LIANG, Wenhua et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. **The lancet oncology**, v. 21, n. 3, p. 335-337, 2020.

LICHTENSTEIN, Daniel et al. Ten good reasons to practice ultrasound in critical care. **Anaesthesiology intensive therapy**, v. 46, n. 5, p. 323-335, 2014.

LIGHTER, Jennifer et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 896-897, 2020

LIPPI, Giuseppe; HENRY, Brandon Michael. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Respiratory medicine**, v. 167, p. 105941, 2020.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. **Clinical chemistry and laboratory medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1131-1134, 2020.

LIU, X., Shaw, et al. Sequence signatures of two SARS-CoV-2 B. 1.617. 2 sublineages during the second wave of COVID-19 in the UK. **Clinical Infectious Diseases**. 2021

LU, Lu et al. The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: a review. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 144, n. 1, p. 3-12, 2021.

MACKEY, Katherine et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19–related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. **Annals of internal medicine**, v. 174, n. 3, p. 362-373, 2021.

MAHLER, Donald A. et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. **Chest**, v. 137, n. 3, p. 674-691, 2010.

MALIK, Preeti et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ evidence-based medicine**, v. 26, n. 3, p. 107-108, 2021.

MALTA, Monica; RIMOIN, Anne W.; STRATHDEE, Steffanie A. The coronavirus 2019-nCoV epidemic: Is hindsight 20/20?. **EClinicalMedicine**, v. 20, 2020.

MANIRUZZAMAN, Md et al. COVID-19 diagnostic methods in developing countries. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 29, n. 34, p. 51384-51397, 2022.

MARTINS, Thalyta Cassia de Freitas; GUIMARÃES, Raphael Mendonça. Social distancing during the Covid-19 pandemic and the crisis of the federative state: an essay in the Brazilian context. **Saúde em Debate**, v. 46, p. 265-280, 2022.

Mastaneh Z, Mouseli A, Mohseni S, Dadipoor S. Predictors of hospital length of stay and mortality among COVID-19 inpatients during 2020-2021 in Hormozgan Province of Iran: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep*. 2023;6(6):e1329.

MATHIEU, Edouard et al. A global database of COVID-19 vaccinations. **Nature human behaviour**, v. 5, n. 7, p. 947-953, 2021.

MATHIEU, Edouard et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). **Our world in data**, 2020.

MEDZHITOV, Ruslan. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 771-776, 2010.

MEHTA, Puja et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 2020.

MESELSON, Matthew. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, p. 2063-2063, 2020.

MICHAUD V, Suarez Castillo MM, *et al.* Risk factors and outcomes for COVID-19-related complications in patients with immune-mediated inflammatory diseases treated with targeted therapies. **Ann Rheum Dis**. 2021; 80(3):370-377.

MLCOCHOVA, Petra et al. SARS-CoV-2 B. 1.617. 2 Delta variant replication and immune evasion. **Nature**, v. 599, n. 7883, p. 114-119, 2021.

MONTI, Sara et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 79, n. 5, p. 667-668, 2020.

MOORE, John B.; JUNE, Carl H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. **Science**, v. 368, n. 6490, p. 473-474, 2020.

MORAWSKA, Lidia; CAO, Junji. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. **Environment international**, v. 139, p. 105730, 2020.

MULLER, N. F., Günther, T. et al (2021). Neutralization of the Omicron variant of SARS-CoV-2 in the serum of vaccinated and convalescent individuals." *A Lancet*, 399(10323), 234-236. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)03428-2

NASIRI, Kaveh; DIMITROVA, Aleksandra. Comparing saliva and nasopharyngeal swab specimens in the detection of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Dental Sciences**, v. 16, n. 3, p. 799-805, 2021.

NGUYEN, Ninh T. et al. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19. **PLoS one**, v. 16, n. 7, p. e0254066, 2021.

NHS, 2020. Landmark Moment As First NHS Patient Receives COVID-19 Vaccination. OCHANI, Rohan et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Infez Med**, v. 29, n. 1, p. 20-36, 2021.

OLIVEIRA, Rodrigo Ribeiro de et al. Lung ultrasound: an additional tool in COVID-19. **Radiologia Brasileira**, v. 53, p. 241-251, 2020.

OLIVEIRA, Wanderson Kleber de et al. How Brazil can hold back COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

ONG, Eugenia Ziyang et al. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. **Cell host & microbe**, v. 27, n. 6, p. 879-882. e2, 2020.

PANERONI, Mara et al. Muscle strength and physical performance in patients without previous disabilities recovering from COVID-19 pneumonia. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 100, n. 2, p. 105-109, 2021.

PATEL, Brijesh V. et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 202, n. 5, p. 690-699, 2020.

PECKHAM, Hannah et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 6317, 2020. Peiris, J.S., Guan, Y., Yuen, K.Y., 2004. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* 10, S88-97.

PELOSI, Paolo et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 157, n. 2, p. 387-393, 1998.

PENE, Frédéric et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. **Clinical infectious diseases**, v. 37, n. 7, p. 929-932, 2003.

PETRILLI, Christopher M. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **bmj**, v. 369, 2020.

PETRONE, Patrizio; BRATHWAITE, Collin EM; JOSEPH, D.'Andrea K. Prone ventilation as treatment of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19. **European Journal of Trauma and Emergency Surgery**, v. 47, p. 1017-1022, 2021.

PLEBANI, Mario; LAPOSATA, Michael; LIPPI, Giuseppe. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. **Clinica Chimica Acta**, v. 489, p. 49-52, 2019.

POPKIN, Barry M. et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. **Obesity reviews**, v. 21, n. 11, p. e13128, 2020.

PRICE-HAYWOOD, Eboni G. et al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 26, p. 2534-2543, 2020.

Public Health England. (2021). Investigation of novel SARS-CoV-2 variant (202012/01): Technical briefing 2 Disponível em: publishing.service.gov.uk. Acesso 23 de ago. 2022.

PUSTAKE, Manas et al. SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 11, n. 1, p. 10, 2022.

PUTENSEN, Christian et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 8, p. 566-576, 2009.

RAHMAN, Sayeeda et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 14, n. 5, p. 601-621, 2021.

RAI, Praveen et al. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 105, p. 441-455, 2021.

RAMACHANDRAN, Ashwin et al. Electric field-driven microfluidics for rapid CRISPR-based diagnostics and its application to detection of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 47, p. 29518-29525, 2020.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693-704, 2021.

RICHARDSON, Safiya et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. **Jama**, v. 323, n. 20, p. 2052-2059, 2020.

ROSENBERG, Helene F.; FOSTER, Paul S. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. In: **Seminars in immunopathology**. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2021. p. 383-392.

ROSSI, Sandra et al. Mechanisms of oxygenation responses to proning and recruitment in COVID-19 pneumonia. **Intensive care medicine**, v. 48, p. 56-66, 2022.

ROSTAMI, Mehrdad; MANSOURITORGHABEH, Hassan. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. **Expert review of hematology**, v. 13, n. 11, p. 1265-1275, 2020.

RUAN, Qiurong et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 5, p. 846-848, 2020.

RUSSO, Vincenzo et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized COVID-19 patients with incident sustained tachyarrhythmias: a multicenter observational study. **European journal of clinical investigation**, v. 50, n. 12, p. e13387, 2020.

SALTO-ALEJANDRE, Sonsoles et al. Risk factors for unfavorable outcome and impact of early post-transplant infection in solid organ recipients with COVID-19: A prospective multicenter cohort study. **PLoS One**, v. 16, n. 4, p. e0250796, 2021.

SARTINI, Chiara et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. **Jama**, v. 323, n. 22, p. 2338-2340, 2020.

SCHMIDT, Débora et al. Intensive Care Unit–Acquired Weakness in Patients With COVID-19: Occurrence and Associated Factors. **Physical Therapy**, v. 102, n. 5, p. pzac028, 2022.

SETHURAMAN, Nandini; JEREMIAH, Sundararaj Stanleyraj; RYO, Akihide. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. **Jama**, v. 323, n. 22, p. 2249-2251, 2020.

SETTI, Leonardo et al. Airborne transmission route of COVID-19: why 2 meters/6 feet of interpersonal distance could not be enough. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 8, p. 2932, 2020.

SHAW, Jonathan E.; SICREE, Richard A.; ZIMMET, Paul Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, v. 87, n. 1, p. 4-14, 2010.

SILVA, Giordana Maronezzi da et al. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos PRICE-HAYWOOD, Eboni G. et al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 26, p. 2534-2543, 2020.

SILVA, Lucas; FIGUEIREDO FILHO, Dalson; FERNANDES, Antônio. The effect of lockdown on the COVID-19 epidemic in Brazil: evidence from an interrupted time series design. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00213920, 2020.

SIMONNET, Arthur et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. **Obesity**, v. 28, n. 7, p. 1195-1199, 2020.

SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Ritu. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. **Diabetes research and clinical practice**, v. 167, p. 108382, 2020.

SINGHAL, Tanu. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). **The indian journal of pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281-286, 2020.

SLAVOV, Svetoslav Nanev et al. Genomic monitoring of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 (WHO VOC Alpha) in the Sao Paulo state, Brazil. **Virus Research**, v. 308, p. 198643, 2022.

SMILOWITZ, Nathaniel R. et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **European heart journal**, v. 42, n. 23, p. 2270-2279, 2021.

STRINGHINI, Silvia et al. Socioeconomic status and the 25× 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1· 7 million men and women. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1229-1237, 2017.

TAJBAKHSI, Amir et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 19, n. 3, p. 345-357, 2021.

TAKAHASHI, Takehiro et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. **Nature**, v. 588, n. 7837, p. 315-320, 2020.

TEGALLY, Houriiyah et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. **Nature**, v. 592, n. 7854, p. 438-443, 2021. of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*, 592(7854), 438-443.

TEMEROZO, Jairo R. et al. Human endogenous retrovirus K in the respiratory tract is associated with COVID-19 physiopathology. **Microbiome**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2022.

The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020.

TRIMBOLI, Pierpaolo et al. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 22, n. 2, p. 485-491, 2021.

TRINDADE, Guilherme G. et al. COVID-19: therapeutic approaches description and discussion. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, 2020.

TURNER, Christian J. COVID-19: The disease, the vaccine and the heart. **Journal of Paediatrics and Child Health**, 2023.

TYRRELL, D. A. J. et al. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. **Lancet**, p. 76-7, 1966.

TZOTZOS, Susan J. et al. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-4, 2020.

VAN DYKE, Miriam E. et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19 incidence by age, sex, and period among persons aged < 25 years—16 US jurisdictions, January 1–December 31, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, n. 11, p. 382, 2021.

VARGA, Zsuzsanna et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.

VERDÉLIO, A. Primeira morte por covid-19 no Brasil aconteceu em 12 de março. Agência Brasil, Brasília, 28 jun. 2020. Disponível em: [Primeira morte por covid-19 no Brasil aconteceu em 12 de março | Agência Brasil \(ebc.com.br\)](https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020/06/primeira-morte-por-covid-19-no-brasil-aconteceu-em-12-de-marco) . Acesso em: 4 nov. 2022.

VOLOCH, C. M., da Silva, et al. (2021). Caracterização genômica de uma nova linhagem de SARS-CoV-2 do Rio de Janeiro, Brasil. *Jornal de Virologia*, 95(11).

VOLZ, Erik et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. **MedRxiv**, p. 2020.12. 30.20249034, 2021.

WALSH, Edward E.; SHIN, Jae Hyun; FALSEY, Ann R. Clinical impact of human coronaviruses 229E and OC43 infection in diverse adult populations. **The Journal of infectious diseases**, v. 208, n. 10, p. 1634-1642, 2013.

WANDTKE, Tomasz et al. Aptamers—diagnostic and therapeutic solution in SARS-CoV-2. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1412, 2022.

WANG, Chen et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 470-473, 2020.

WANG, Ming et al. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. **Emerging infectious diseases**, v. 11, n. 12, p. 1860, 2005.

WANG, Pengfei et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P. 1 to antibody neutralization. **Cell host & microbe**, v. 29, n. 5, p. 747-751. e4, 2021.

WANG, Qihui et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. **Cell**, v. 181, n. 4, p. 894-904. e9, 2020.

WANG, Yeming et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The lancet**, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, 2020.

WATSON, Oliver J. et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 9, p. 1293-1302, 2022.

WHITTLE, Jessica S. et al. Respiratory support for adult patients with COVID-19. **Journal of the American College of Emergency Physicians Open**, v. 1, n. 2, p. 95-101, 2020.

WHO, 2023. Tracking SARS-CoV-2 variants. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 17 de jan. 2023.

WIGGERMANN, Neal; ZHOU, Jie; KUMPAR, Dee. Prone patients with COVID-19: a review of equipment and methods. **Human Factors**, v. 62, n. 7, p. 1069-1076, 2020.

World Health Organization (2020) WHO Timeline-COVID-19. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline%2D%2D-covid-19>. Acessado em 17 de janeiro de 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020**. World Health Organization, 2020.

WRAPP, Daniel et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, v. 367, n. 6483, p. 1260-1263, 2020

WU, Fan et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 265-269, 2020.

XIAO, Ai Tang; GAO, Chun; ZHANG, Sheng. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *Journal of Infection*, v. 81, n. 1, p. 147-178, 2020.

XIONG, Erhu et al. Simultaneous dual-gene diagnosis of SARS-CoV-2 based on CRISPR/Cas9-mediated lateral flow assay. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 60, n. 10, p. 5307-5315, 2021.

YANG, Kunyu et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, v. 21, n. 7, p. 904-913, 2020.

YANG, Xianghong et al. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, v. 24, p. 1-8, 2020.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, v. 49, p. 199-213, 2021.

YUAN, Yongliang et al. The development of COVID-19 treatment. *Frontiers in immunology*, v. 14, p. 1125246, 2023.

YÜCE, Meral; FILIZTEKIN, Elif; ÖZKAYA, Korin Gasia. COVID-19 diagnosis—A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 172, p. 112752, 2021.

ZEISER, Felipe André et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *The Lancet Regional Health—Americas*, v. 6, 2022.

ZHANG, JingCheng; WANG, SaiBin; XUE, YaDong. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *Journal of medical virology*, v. 92, n. 6, p. 680-682, 2020.

ZHANG, Peng et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circulation research*, v. 126, n. 12, p. 1671-1681, 2020.

ZHAO, Jinhui et al. Association between daily alcohol intake and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analyses. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 3, p. e236185-e236185, 2023.

Zheng H, Zhu J, Xie W, Zhong J. Reinforcement Learning Assisted Oxygen Therapy for COVID-19 Patients Under Intensive Care. ArXiv [Preprint]. 2021 May 19:arXiv:2105.08923v2. Update in: BMC Med Inform Decis Mak. 2021 Dec 17;21(1):350. PMID: 34031644; PMCID: PMC8142656

ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZHOU, Zhou; ZHU, Yimiao; CHU, Ming. Role of COVID-19 vaccines in SARS-CoV-2 variants. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 898192, 2022.

ZHU, Lihua et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. **Cell metabolism**, v. 31, n. 6, p. 1068-1077. e3, 2020.

12. Anexos

12.1 O projeto está aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, sob parecer 4.427.277.

13. Apêndices

13.1 Artigo submetido aO *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine* – ID de submissão: RSBMT-2023-0494

Predictors of Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: Contributions to Future Pandemic Control

Tais Milene Santos de Paiva¹, Luciana Hagström¹, Mariana Machado Hecht¹, Yandra Giovanna de Oliveira Cunha³, Élis Mariângela Souza de Brito³, Elza Ferreira Noronha²

¹. Universidade de Brasília (UNB), located in Asa Norte, Brasília-DF, Brazil. Laboratory of Interdisciplinary Biosciences – Faculty of Medicine.

². Universidade de Brasília (UNB), situated in Asa Norte, Brasília-DF, Brazil.

University Hospital of Brasília (HUB).

³. Universidade de Brasília (UNB), based in Asa Norte, Brasília-DF, Brazil. Faculty of Medicine.

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus represented a significant challenge to healthcare systems worldwide. Understanding severe disease and mortality is paramount for adopting measures to combat the COVID-19 pandemic. The aim of this study was to assess factors associated with

mortality in hospitalized patients with COVID- 19 at the University Hospital of Brasília (UnB-HUB). **Methods:** This study is part of a clinical cohort of patients hospitalized for severe acute respiratory syndrome (SARS) due to COVID- 19 between May 2020 and December 2021. Four hundred and four patients were included, and demographic and clinical data were collected and managed using the Research Electronic Data Capture (REDCap) electronic data capture tool. Descriptive analysis was performed, and a multiple Cox regression model was used to evaluate the association between variables and the mortality outcome. Kaplan-Meier survival analysis was also conducted. **Results:** Among the patients, 245 (60.64%) were male, with a mean age of 60 years (60.89 ± 16.98), 212 were of mixed race (52.47%), 101 (25%) white, 41 (10.14%) black, and 374 (92.57%) reported comorbidities. The mean length of hospital stay was 19 days (19.08 ± 34.14). The mortality rate was 150 (37.13%). In the multivariate analysis, factors associated with mortality ($p < 0.05$) included age ≥ 60 years, chronic kidney disease, altered total leukocyte count, and abnormal serum creatinine and potassium levels. Estimated survival rates were 92.62% (95% CI; 81.87–97.11) for the first five days of hospital stay, 84.03% (95% CI; 75.53–89.78) for ten days, and 49.85% (95% CI; 37.12–58.25) for 30 days. There was a higher mortality risk among patients ≥ 60 years old (log-rank $p = 0.0060$) and self-declared black individuals (log-rank $p = 0.0320$). **Conclusions:** A high mortality rate was observed, possibly due to the more severe profile of patients admitted to the high-complexity hospital. The factors associated with mortality risk identified in this study were consistent with the literature; however, the increased mortality risk among black individuals associated with a high mortality rate may reflect inequalities in healthcare services access. These findings highlight the importance of understanding the COVID-19 disease process to identify predictors of severity and mortality, enabling evidence-based responses in future situations.

Keywords: COVID-19; SARS-Cov; Risk factors, Case fatality rate.

Introduction

Reports from the World Health Organization (WHO) indicate that, by December 2021, approximately 260 million cases and about 5.4 million deaths from coronavirus disease 2019 (COVID-19) had been reported worldwide¹. Brazil confirmed its first case of SARS-CoV-2 infection on February 25, 2020. In the following two weeks, the virus was detectable in all regions, experiencing a high mortality rate², with the first confirmed death on March 12, 2020, in Sao Paulo (SP) state³. By December 2021, Brazil's Ministry of Health (MS) had recorded over 22 million cases and approximately 619,000 deaths in Brazilian territory⁴. Sao Paulo led the rankings with over 4 million cases and 155,205 deaths. In the Federal District (DF), where Brasília (capital of Brazil) is located, more than 519,000 cases and 11,108 deaths were reported by December 31, 2021, ranking 14th in Brazil⁵.

SARS-CoV-2 infects various cells, including epithelial and endothelial cells, neurons, microglia, and pulmonary macrophages, which widely express angiotensin-converting enzyme

2 (ACE2)⁶. Angiotensin-converting enzyme 2 receptor expression is observed in cardiorespiratory tissues, hematopoietic cells such as monocytes and macrophages⁷, and on the surface of various organs, including the kidneys and intestines⁸. This diversity of target cells may explain, at least in part, multiple symptoms observed.

The most common clinical manifestations include fever, cough, fatigue, shortness of breath, sore throat, and headache⁹. However, symptoms can vary, and their intensity and presentation are related to the individual's immune status¹⁰, with asymptomatic, mild, and moderate cases¹¹, and severe with acute respiratory distress syndrome (ARDS), respiratory and multiple organ failure¹².

Considering the high mortality related to the disease, Ling et al. identified several independent risk factors associated with unfavorable clinical outcomes, including advanced age (patients over 65 years), smoking, obesity (BMI \geq 30), hyperglycemia, diabetes mellitus (DM), cardiovascular diseases, elevated troponin I levels ($>$ 0.04 pg/mL), high white blood cell count ($>$ $10 \times 10^9/L$), and elevated neutrophil count ($>$ $75 \times 10^9/L$)¹³. Similarly, a study conducted in Brazil with 7,710 COVID-19 patients showed that advanced age, male gender, a higher number of comorbidities, and cancer were risk factors for in-hospital mortality¹⁴.

The aim of this study is to assess factors associated with mortality in COVID-

19 hospitalized patients at the University Hospital of Brasília (UnB-HUB). Conducting this study is relevant to the Federal District, Brasilia healthcare system, as it improves hospital care, advances scientific research, and promotes better health outcomes for the population. Understanding the factors influencing critical clinical outcomes enables evidence-based decisions, optimizes available resources, and provides more efficient and humane patient care.

Methods

This study is part of a retrospective clinical cohort of patients hospitalized in the Acute Respiratory Syndrome Unit of the University Hospital of Brasília (UnB-HUB) as part of the COVID-19 contingency plan of the Ebserh Network and the Federal District, Brasilia¹⁵. Our study included all cases of severe acute respiratory syndrome (SARS) admitted between May 2020 and December 2021, ≥ 18 years, non-pregnant individuals with a confirmed COVID-19 diagnosis by molecular diagnosis who agreed to participate in the study by signing the informed consent form. Authorization for releasing the informed consent form was obtained for deceased patients. Those whose medical records did not provide adequate information were excluded. The primary outcome of interest was in-hospital mortality. Clinical variables such as demographic, epidemiological, medical history, and follow-up were evaluated. Descriptive analysis was performed, with proportions described for dichotomous variables and means for normally distributed continuous variables.

The statistical analysis was conducted in bivariate and multiple stages. The hazard ratio (HR) and their respective 95% confidence intervals (CI) were calculated in both stages. Initially, simple Cox regression models were adjusted for each covariate. Covariates with a p-value ≤ 0.25 were included in the multiple Cox regression analysis. Subsequently, adjustments to these variables were made through a variable removal/inclusion process. Only variables with p-values ≤ 0.05 remained in the final model. Finally, HR and their respective 95% CI were calculated.

Survival curve analyses were estimated using Kaplan-Meier, and the non-parametric log-rank test was applied to determine differences between survival curves. Significance was defined as $p < 0.05$. Analyses were conducted using the SAS/STAT® 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Four hundred and four participants were included among 621 hospitalized patients during the study period, based on the inclusion and exclusion criteria shown in Figure 1.

Among the 404 participants, 159 (39.46%) were female, The mean age was 60 years, with a minimum of 19 and a maximum of 98 years (60.89 ± 16.98). The mean length of hospital stay was 19 days, with a minimum of 24 hours and a maximum of 375 days (19.08 ± 34.14). The body mass index (BMI) was 28.4 ± 9.59 kg/m². Regarding ethnicity, 212 participants identified as mixed race (52.47%), 101 (25%) as white, 41 (10.14%) as black, five (1.23%) as indigenous, one (0.24%) as Asian, and 44 (10.89%) did not provide information, as shown in Table 1.

Three hundred and seventy-four (92.57%) participants reported comorbidities. Among the described comorbidities, the most frequent were systemic arterial hypertension (SAH) (53.46%), diabetes mellitus (DM) (29.70%), chronic kidney disease (CKD), and obesity (both at 17.32%). The least frequent were lymphoma (0.24%), human immunodeficiency virus (HIV) infection (0.49%), and leukemia (0.74%).

The six most frequent symptoms were shortness of breath 214 (52.97%), cough 205 (50.74%), fever above 37°C 173 (42.82%), fatigue 104 (25.74%), followed by myalgia 77 (19.06%), and headache 66 (16.34%). The most used medications before hospitalization were Azithromycin 58 (14.36%), Ivermectin 41 (10.15%), and Hydroxychloroquine 10 (2.48%).

Regarding the patient outcomes, 150 patients (37.13%) died, 229 were discharged from the hospital (56.68%), and 25 (6.19%) were transferred to other healthcare units. From the multiple Cox regression model adjustment, as described in Table 2, age, CKD, total leukocytes, creatinine, and potassium showed a significant association ($p < 0.05$) with mortality outcome. Therefore, these variables were considered mortality risk factors in COVID-19 patients.

Age showed a significant association with mortality outcome, as participants ≥ 60 years had a 2.03 times higher mortality risk than those in younger age groups ($p = 0.0026$) and CKD comorbidities showed a significant association with mortality outcome. Specifically, patients diagnosed with CKD faced a substantially higher mortality risk, with a 9.74 times increase ($p = 0.0303$), while individuals with CKD had a 1.81

times higher mortality risk ($p = 0.0135$).

As for key laboratory alterations during hospital stay, patients with altered creatinine levels had a 2.23 times higher mortality risk than those with normal creatinine levels ($p = 0.0159$). Similarly, patients who exhibited changes in total leukocyte values had a 4.33 times higher mortality risk than those with lymphocyte counts within the normal range ($p < 0.0001$). Patients with altered potassium levels had a 2.23 times higher mortality risk than individuals with normal potassium levels ($p = 0.0072$).

Regarding the risk related to the length of hospital stay (Figure 2), the estimated probability of surviving for five days of hospital stay was 92.62% (95% CI; 81.87–97.11), for ten days was 84.03% (95% CI; 75.53–89.78), and for 30 days was 49.85% (95% CI; 37.12–58.25).

The survival analysis results did not show differences in the mortality risk between sex (log-rank $p = 0.884$) (Figure 3A). However, it was observed that patients ≥ 60 years had a higher mortality risk (log-rank $p = 0.0060$) (Figure 3B), and those who self-identified as black (log-rank $p = 0.0320$) (Figure 3C).

Discussion

A mortality rate of 37% was observed in our study, possibly due to the more severe profile of patients admitted to a high-complexity hospital. However, similar rates were also observed in other countries, as demonstrated by a retrospective study conducted in Saudi Arabia, where mortality within the first 28 days of hospital stay was 32.1% among COVID-19 patients¹⁶. In Italy, a mortality rate of 53.4% was observed among the first 1,715 patients hospitalized with COVID-19 in intensive care units in the Lombardy region¹⁷. Therefore, the factors associated with mortality risk identified in our study are consistent with the literature. However, a high mortality risk among black individuals, associated with a high mortality rate, may reflect inequalities in healthcare services access. These findings highlight the importance of understanding the COVID-19 disease process to identify predictors of severity and mortality, enabling evidence-based responses in future situations. Given that the social and economic effects of the COVID-19 pandemic have had a negative impact worldwide, the lack of an evidence-based strategy for addressing the pandemic has contributed to an excessive number of deaths from the disease in Brazil¹⁸.

The study by Amato et al. in the Sao Paulo metropolitan region, Brazil, found significant associations between older age, diabetes, and obesity with unfavorable

outcomes in COVID-19 patients, while hypertension and gender did not show a significant association¹⁹. The findings in our study showed a higher prevalence of cases among individuals ≥ 60 years, males, and with a high prevalence of comorbidities. Although not all comorbidities were associated with unfavorable outcomes, similar results were shared in a study conducted in the United Kingdom, which included a large sample of hospitalized COVID-19 patients, where older age, male gender, and comorbidities were strong predictors of in-hospital death²⁰.

Regarding the influence of age on COVID-19 severity, it is known that the association between older age and greater COVID-19 severity is a consistent finding in epidemiological and clinical studies worldwide. In addition to the decreased effectiveness of the immune system with age, other factors may contribute to vulnerability in older adults, such as preexisting medical conditions and possible deterioration of physiological reserves^{22,23}. Our results align with these global patterns, highlighting that age remains a critical factor in determining the risk of severe outcomes in COVID-19.

The higher prevalence of males in our sample can be explained by the more severe symptoms experienced by this population, as suggested by Kaeuffer et al²⁴. Men tend to have more comorbidities due to associations with less healthy behaviors (such as alcohol consumption and smoking). Additionally, men tend to be less diligent about health prevention measures than women²⁵. However, immunological factors are also linked to these gender differences in COVID-19 severity²⁶. It is observed that when it comes to the prevalence of COVID-19 in individuals who were not hospitalized, more women may be diagnosed due to their increased awareness of flu-like symptoms and greater caution in following health education messages^{27,28}.

In the Kaeuffer et al. study, a high prevalence of hypertension was observed, but it was not a predictor of COVID-19 mortality. It is known that antihypertensive medication treatment with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists may be a protective factor for mortality^{29,30}, as it interferes with the ability of SARS-CoV-2 to bind to ACE²³¹. On the other hand, CKD determined a 1.81 times higher mortality risk, a finding also described in the literature, emphasizing the need for these individuals to be prioritized in accessing COVID-19 therapies³². In addition to CKD, diagnosis contributed to higher mortality. These conditions compromise overall health and immune response, leading to a more severe course of COVID-19³³. Other studies have shown that dialysis patients with fatal outcomes have a markedly reduced time

between symptom onset and death^{34,35}.

Regarding the prevalence of symptoms, dyspnea was the most frequently reported, accounting for over 52.9% of cases, followed by cough 50.74%. Additionally, fever above 37°C was a common symptom, observed in 42.82% of patients. Other reported symptoms included fatigue (25.74%), myalgia (19.06%), and headache (16.34%). These findings align with previous studies that have investigated the clinical manifestations of the disease, highlighting these symptoms as commonly associated with COVID-19^{37,38,39}.

In terms of laboratory abnormalities, an increased total leukocyte count can serve as an indicator of systemic inflammation and organ dysfunction⁴⁰, contributing to disease progression and an increased risk of COVID-19-related mortality, as highlighted by the study conducted by Zhou et al., which considered leukocytosis as an indicator of disease severity and correlated it with higher morbidity and mortality risk⁴¹.

Our results also identified an association between elevated creatinine and potassium levels and unfavorable outcomes, which can be explained by the fact that in patients with severe conditions, renal dysfunction is a common observation and can manifest through increased creatinine levels in the blood^{42,43}. Additionally, electrolyte imbalance, such as hyperkalemia, can directly result from this dysfunction⁴⁴.

The association between age, gender, comorbidities, and adverse outcomes is further supported by a cohort study involving multiple USA states, which demonstrated that, in addition to each patient's intrinsic characteristics, length of hospital stay was a common risk factor for COVID-19 mortality, increasing the risk of unfavorable outcomes in hospital stay lasting more than ten days⁴⁵.

Regarding the analysis of estimated survival probability, the results revealed a survival rate of 92.62% in the first five days of hospital stay, like what has been observed in the literature. A cohort study conducted in Iran found that the mean length of hospital stay for favorable outcomes was four days, while in the USA, the mean hospital stay was six days^{46,47}. Di Fusco et al. also emphasized the risk of clinical deterioration in COVID-19 patients after the first week of hospital stay. In this study, patients requiring intensive care had the longest median hospital stay, approximately 15 days, and higher in-hospital mortality⁴⁸.

Our results reveal that the estimated survival probability decreased when the

length of hospital stay increased to ten days. This decrease can be explained by the complexity of the clinical status of COVID-19 and the possibility of respiratory and systemic complications arising during the hospital stay. The estimated probability of surviving 30 days of hospitalstay was even lower, with a wide CI (37.12%–58.25%), suggesting an increase in in-hospital mortality, which may be associated with factors such as ARDS, multiple organ dysfunction, and thromboembolic complications seen in some patients in the severe phase of the disease^{48,49}.

In the survival analysis, there was a higher risk of death among individuals ≥ 60 years (log-rank $p = 0.0060$) and those who self-declared as black (log-rank $p = 0.0320$). Regarding ethnicity, Kim et al. considered the relationship between social vulnerability and racial inequality in COVID-19 deaths in Chicago, USA. Analyzing data on virus-related deaths, the authors identified neighborhoods with greater social vulnerability, such as low socioeconomic status and lack of healthcare access, with higher COVID-19 mortality rates⁵⁰. The correlation between a higher prevalence of COVID-19 mortality in black individuals is linked to a complex intersection of socioeconomic, health, and environmental factors.

These characteristics can increase exposure to unfavorable environments and living conditions, making it difficult to adopt preventive measures and access timely and adequate clinical care, potentially leading to more severe COVID-19 complications.

Conclusion

The results emphasize the importance of age, CKD, elevated leukocytes, creatinine, and potassium levels as factors associated with mortality in individuals with severe respiratory disease due to COVID-19 in a tertiary university hospital. Understanding the factors associated with mortality resulting from COVID-19 infection remains important even with the end of the international public health emergency, as it assists in managing new cases and making clinical decisions. Furthermore, knowledge of predictive factors for mortality in patients hospitalized with COVID-19 also plays a crucial role in the search for more targeted and efficient vaccines and treatments.

References

1. World Health Organization 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021 disponível em <https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths->
2. Jesus JG, Sacchi C, Candido DDS, Claro IM, Sales FCS, Manuli ER, et al. Importation and early local transmission of COVID-19 in Brazil, 2020. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e30.
3. Da Silva WM, Brito PDS, de Sousa GGDS, Santos LFS, da Silva JC, Costa ACPJ, et al. Deaths due to COVID-19 in a state of northeastern Brazil: spatiotemporal distribution, sociodemographic and clinical and operational characteristics. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022 Feb 1;116(2):163-172.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo Coronavírus 2019. COVID-19: boletim epidemiológico especial, Brasília, n. 94, jan. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/COVID-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_45.pdf. Acesso em: 13 de jan. 2023. (BRASIL, 2021a).
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo Coronavírus 2019. COVID-19: boletim epidemiológico especial, Brasília, n. 94, jan. 2021. Disponível em [:https://www.gov.br/saude/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/COVID-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_45.pdf](https://www.gov.br/saude/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/COVID-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_45.pdf). Acesso em: 13 de jan. 2023. (BRASIL, 2021b).
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631-637.
7. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020 May 1;368(6490):473-474. Da Silva WM, Brito PDS, de Sousa GGDS, Santos LFS, da Silva JC, Costa ACPJ, et al. Deaths due to COVID-19 in a state of northeastern Brazil: spatiotemporal distribution, sociodemographic and clinical and operational characteristics. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022 Feb 1;116(2):163-172.
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Salto-Alejandre S, Jiménez-Jorge S, Sabé N, Ramos-Martínez A, Linares L, Valerio M, et al. Risk factors for unfavorable outcome and impact of early post-

transplant infection in solid organ recipients with COVID-19: A prospective multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250796.

11. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-785.

12. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney Disease Is Associated with In-Hospital Death of Patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-838.

13. Ling Hu, Shaoqiu Chen, Yuanyuan Fu, Zitong Gao, et al. Risk Factors Associated With Clinical Outcomes in 323 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Patients in Wuhan, China, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 16, 15 October 2020, Pages 2089–2098.

14. Delfino-Pereira P, Pires MC, Gomes VMR, Nogueira MCA, Lima MCPB, Schwarzbald AV et al. Clinical characteristics and outcomes of hospital-manifested COVID-19 among Brazilians. *Int J Infect Dis*. 2023 May;130:31-37.

15. Administração Central da EBSE RH. Plano de Contingência para Enfrentamento da Pandemia COVID-19 – Administração Central da EBSE RH, PL.EBS.VP.001. Página 1 de 35. Emissão: 22/12/2021. Versão: 02.

16. Alharthy A, Aletreby W, Faqih F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID- 19: A Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(1):98-104.

17. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy (published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2021 Jul 1;181(7):1021). *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-1355.

18. Figueiredo AM, Figueiredo DCMM, Gomes LB, Massuda A, Gil-García E, Vianna RPT, Daponte A, et al. Social determinants of health and COVID-19 infection in Brazil: an analysis of the pandemic. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(Suppl 2):e20200673. Published 2020 Nov 13.

19. Amato JN, Castelo PM, Cirino FMSB, Meyer G, Pereira LJ, Sartori LC, et al. Assessing Predictive Factors of COVID-19 Outcomes: A Retrospective Cohort Study in the Metropolitan Region of São Paulo (Brazil)." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 57,10 1068. 6 Oct. 2021.

20. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.

21. Flook M, Jackson C, Vasileiou E, Simpson CR, Muckian MD, Agrawal U, et al. Informing the public health response to COVID-19: a systematic review of risk factors for disease, severity, and mortality. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):342.

22. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system.

Curr Opin Immunol. 2010;22(4):507-513.

- 23** Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Feb;64(1):90-107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5. Epub 2022 Jan 19
- 24.** Kaeuffer C, Le Hyaric C, FabacherT, Mootien J, Dervieux B, RuchY et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, *Euro Surveill*. 2020;25(48):2000895.
- 25.** Kharroubi SA, Diab-El-Harake M. Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: A large US-based cohort study. *Front Public Health*. 2022; 10:1029190.
- 26.** Arnold CG, Libby A, Vest A, Hopkinson A, Monte AA. Immune mechanisms associated with sex-based differences in severe COVID-19 clinical outcomes. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):7.
- 27.** Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19 . *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e20.
- 28.** Kharroubi SA, Diab-El-Harake M. Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: A large US-based cohort study. *Front Public Health*. 2022; 10:1029190.
- 29.** Kaeuffer C, Le Hyaric C, FabacherT, Mootien J, Dervieux B, RuchY et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, *Euro Surveill*. 2020;25(48):2000895.
- 30.** Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-1681.
- 31.** Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367(6483):1260-1263.
- 32.** Brogan M, Ross MJ. COVID-19 and Kidney Disease. *Annu Rev Med* 2023;74:, 1-13.
- 33.** El Karoui K, De Vriese AS. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. *Kidney Int*. 2022; 101(5):883-894.
- 34.** Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, Muñoz de Morales A, Rojas ÁG, Bascuñana A, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020; 98(1):27-34
- 35.** Lano G, Braconnier A, Bataille S, Cavaille G, Moussi-Frances J, Gondouin B, et al. Risk factors for severity of COVID-19 in chronic dialysis patients from a multicentre French cohort. *Clin Kidney J*. 2020;13(5):878-888
- 36.** Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3):335-337.
- 37.** Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis,

clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36.

38. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* 2022;54:46-57.

39. Sood A, Bedi O. Histopathological and molecular links of COVID-19 with novel clinical manifestations for the management of coronavirus-like complications. *Inflammopharmacology.* 2022;30(4):1219-1257

40. Zhang JJ, Cao YY, Tan G, Dong X, Wang BC, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy.* 2021;76(2):533-550. doi:10.1111/all.14496

41. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* vol. 395,10229 (2020): 1054-1062.

42. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *COVID-19 ve akut böbrek hasarı. Tuberk Toraks.* 2020;68(4):407-418.

43. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(11):751-764.

44. Kanduri SR, Ramanand A, Varghese V, Wen Y, Mohamed MMB, Velez JCQ. Refractoriness of Hyperkalemia and Hyperphosphatemia in Dialysis-Dependent AKI Associated with COVID-19. *Kidney360.* 2022;3(8):1317-1322.

45. Fakih MG, Ottenbacher A, Yehia B, Fogel R, Miller C, Winegar A, et al. COVID-19 hospital prevalence as a risk factor for mortality: an observational study of a multistate cohort of 62 hospitals. *BMJ Qual Saf.* 2022; 31(1):45-53.

46. Mastaneh Z, Mouseli A, Mohseni S, Dadipoor S. Predictors of hospital length of stay and mortality among COVID-19 inpatients during 2020-2021 in Hormozgan Province of Iran: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep.* 2023;6(6):e1329.

47. Nguyen NT, Chinn J, De Ferrante M, Kirby KA, Hohmann SF, Amin A. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254066.

48. Di Fusco M, Shea KM, Lin J, Nguyen JL, Angulo FJ, Benigno M, et al. Health outcomes and economic burden of hospitalized COVID-19 patients in the United States. *J Med Econ.* 2021;(1):308-317.

49. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19(3):345-357.

50. Kim SJ, Bostwick W. Social Vulnerability and Racial Inequality in COVID-19 Deaths in Chicago. *Health Educ Behav.* 2020;47(4):509-513.

Figures and Tables

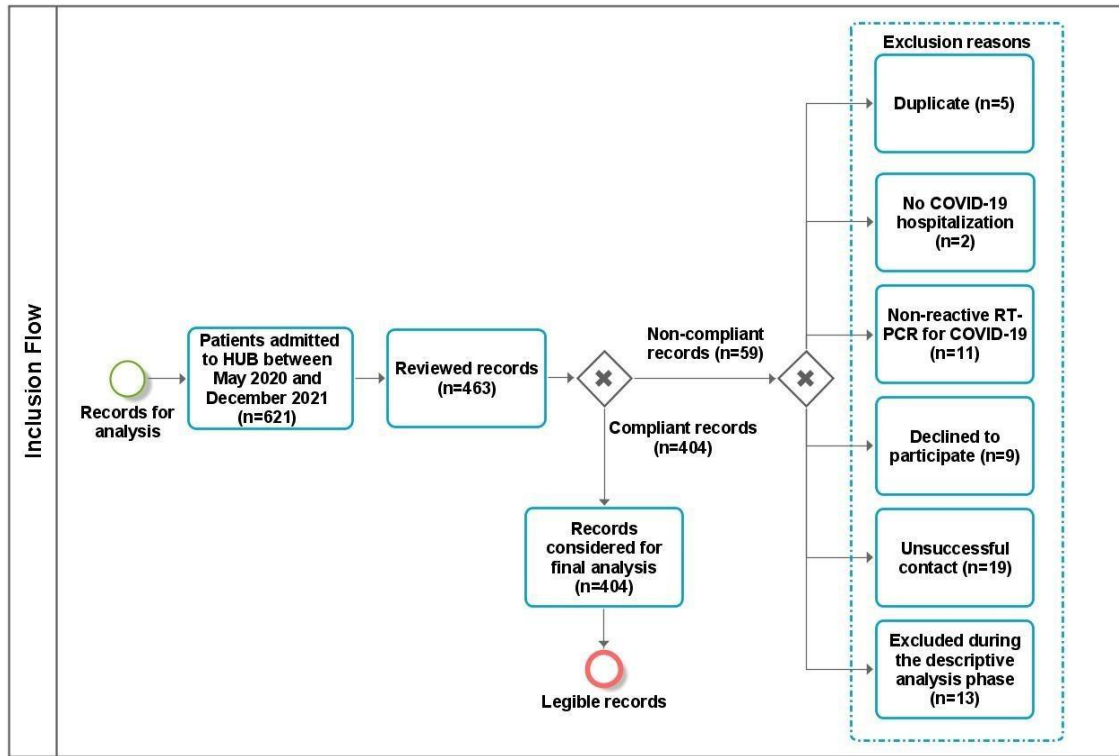


Figure 1: Inclusion flowchart highlighting the evaluation, exclusion, and descriptive analysis stages.

Table 1: Descriptive analysis of demographic and clinical data from the medical records included in the study.

Variable	n/N*	%	Mean (minimum–maximum)
Age in years (IBGE)	404	100%	60.89 (19–98)
Youth: up to 19 years	01/404	0.24%	
Adults: 20 to 59 years	107/404	26.48%	
Older adults: ≥ 60 years	294/404	72.77%	
No record	02/404	0.49%	
Sex	404	100%	**N/A
Female	159/404	39.36%	
Male	245/404	60.64%	
color, or self-declared ethnicity	404	100%	**N/A
Brown	212/404	52.47%	
White	101/404	25.00%	
Black	41/404	10.14%	
Indigenous	05/404	1.23%	
Yellow	01/404	0.24%	
Not declared	44/404	10.89%	
Comorbidities	374	92.57%	**N/A
Yes	374/404	92.57%	
No	28 /404	6.93%	
Undeclared	02/404	0.50%	

Description of Comorbidity	374	100%	**N/A
DM***	02/374	0.53%	
HAS****	216 /374	57.75%	**N/A
DRC*****	120 /374	32.09%	
Obesity	79 /374	21.12%	
Weight	320/404	79.21%	77.4 kg (35 kg to 212 kg)
BMI*****	320/404	79.21%-	28.4 kg/m ² (13.8 kg/m ² to 114.1 kg/m ²)
Symptoms	404	100%	
Dyspnea	214/404	52.97%	
Cough	205/404	50.74%	
Fever ≥ 37.8°C	173/404	42.82%	**NA
Fatigue	104/404	25.74%	
Mialgia	77/404	19.06%	
Headache	66/404	16.34%	
Length of hospital stay	404/404	100%	19.08 (24 hrs to 375 days)
Outcome	404	100%	
Discharge	229/404	56.68%	
Mortality	150/404	37.13%	**NA
Transfer	25/404	6.19%	

* n/N Number of positive cases (n) and total number of cases (N) for each condition. **N/A: Not Applicable.
 *** DM (Diabetes Mellitus). **** HAS: Systemic Arterial Hypertension. ***** CKD (Chronic Kidney Disease).***** BMI (Body Mass Index).

Table 2: Study variables related to mortality outcome in the multivariate analysis.

Variables*	HR RAW*		HR ADJUSTED**	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age		-		
< 60	1	-	1	-
≥ 60	1.79 (1.16–2.77)	0.0089	2.03 (1.28–3.22)	0.0026
Chronic kidney disease				
No	1	-	1	-
Yes	2.04 (1.31–3.20)	0.0018	1.81 (1.13–2.90)	0.0135
Leukocyte				
Normal	1	-	1	-
Altered	4.73 (2.75–8.13)	< 0.0001	4.33 (2.50–7.51)	< 0.0001
Creatinine				
Normal	1	-	1	-
Altered	2.94 (1.56–5.53)	0.0009	2.23 (1.62–4.27)	0.0159
Potassium				
Normal	1	-	1	-
Altered	2.39 (1.58–3.62)	< 0.0001	1.79 (1.17–2.75)	0.0072

*HR Raw: Hazard Ratio Raw. **HR Adjusted: Hazard Ratio Adjusted

Figure 2: Probability of survival or mortality risk considering the length of hospital stay.

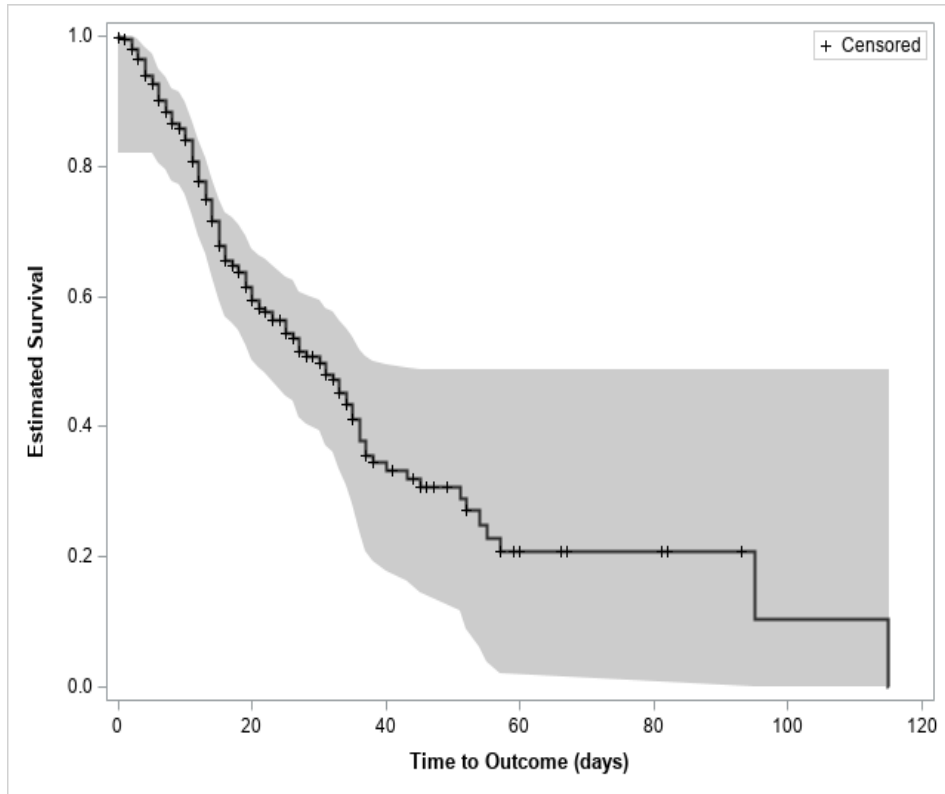
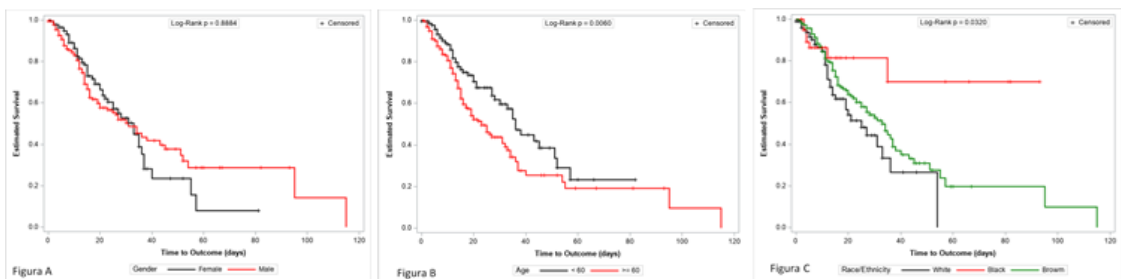


Figure 3. Kaplan-Meier analysis illustrating survival curves by gender (A), age (B), and ethnicity (C).





TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TCLE — Para indivíduos adultos)

Prezado(a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa "Síndromes respiratórias graves no Distrito Federal".

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe garantimos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação é voluntária, ou seja, que você *quem* decide se quer ou não participar da pesquisa. Se o(a) Sr.(a) decidir não participar nada mudará no seu tratamento ou na sua relação conosco. Mesmo que você tenha aceitado e mude de ideia momentaneamente, garantimos que não terá problemas.

Objetivos:

O estudo que o(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar tem o objetivo de descrever e analisar aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, radiológicos e custos envolvidos na infecção pelo novo coronavírus na população do Distrito Federal (DF) que sejam atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do DF.

Escolha dos participantes:

A escolha dos participantes foi realizada por casos de síndrome respiratória, notificado pelo serviço de Saúde.

Voluntariedade de Participação:

Você não poderá receber nenhum tipo de pagamento e nenhum benefício a mais pela participação na pesquisa, a não ser o melhor conhecimento da doença de acordo com o que foi descoberto. Não haverá, também, qualquer despesa financeira pela sua participação que esteja diretamente relacionada à pesquisa.

Sobre a entrevista

Realizaremos uma entrevista com etapas a serem respondidas presencialmente e por telefone.

O(a) senhor(a) pode ser selecionado(a) para responder as outras etapas ao longo do período do estudo (por até dois anos, na etapa de acompanhamento). Faremos perguntas sobre sua idade, sexo, local de moradia, renda, hábitos de vida, o uso de medicamentos, as doenças que o(a) senhor(a) tem ou teve, exames realizados, estado de saúde antes e depois do COVID-19, condições emocionais, emprego e gastos relacionados com sua saúde. Todas as perguntas serão relacionadas aos objetivos desta pesquisa.

Estimamos que o tempo para o preenchimento de cada etapa seja de 30 minutos. Porém, não existe um tempo pré-determinado para responder os questionários e será respeitado o tempo de cada participante da pesquisa. É importante que o(a) senhor(a) saiba que pode se recusar a responder qualquer questão ou deixar de participar, a qualquer momento.

Também precisaremos acessar as informações do seu atendimento nas unidades da rede do SUS do DF, contidas no seu prontuário. Contudo, suas informações identificadas nunca serão divulgadas resguardando sempre o sigilo e a confidencialidade prevista na relação médico-usuário.

Sobre os exames

Todos os exames realizados no paciente fazem parte do tratamento de rotina do nosso hospital para COVID-19. Nenhum paciente será submetido a exames diferentes por fazer parte da pesquisa.





UnB



Sobre a coleta de material biológico

O(a) senhor(a) precisará fornecer algumas amostras biológicas. Estas amostras podem ser coletadas durante a internação e após a alta hospitalar sempre com o seu consentimento.

Nestas situações, poderão ser realizadas:

- coleta de sangue periférico (uma picada no dedo);
- coleta de sangue do seu braço (até 2 tubos);
- coleta de sangue arterial (pode ser do pulso, da virilha)
- coleta de urina, e;
- coleta de swab de orofaringe e nasofaringe (passaremos uma espécie de esova por dentro do seu nariz e boca, para isso, precisamos que o(a) senhor(a) assoe o nariz antes do procedimento).

Sobre exames de imagem e outros exames não invasivos

O senhor será submetido aos exames descritos abaixo. Esses exames serão realizados durante o período de internação e repetidos após a alta para comparação do quadro.

- Compressão do braço através de aparelho de pressão
- Tomografia de tórax
- Ultrassonografia do braço
- Ultrassonografia do Pulmão

Outros exames

Após a alta o exame de Prova de Função Pulmonar poderá ser solicitado ao senhor. Nesse exame o senhor terá que assoprar com toda a força um tubo. Ele serve para avaliar a condição do pulmão após o COVID-19.

Riscos:

Neste procedimento, é possível que aconteçam as seguintes desconfortos: dor no local da coleta de sangue e um pequeno hematoma, mas desaparecerá em alguns dias; e leve incômodo no momento da coleta com auxílio do swab no nariz ou boca. Na coleta de sangue arterial, na maioria das vezes, já haverá um cateter (tubo ligado ao vaso), assim, a retirada do sangue será indolor. Raramente pode acontecer hemorragia (sangramento em grande quantidade), o que será minimizado pela compressão do local.

Durante a compressão do braço com o aparelho de pressão o paciente pode sentir desconforto, dor e formigamento. Esses incômodos são rapidamente melhorados após o fim do procedimento. O local onde foi realizado o exame pode ficar roxo, o que se resolverá naturalmente após alguns dias.

O exame de tomografia computadorizada de tórax exige a radiação que pode aumentar risco de câncer. Porém, esse risco é muito baixo e o exame é considerado parte da rotina de diagnóstico em pacientes com Coronavírus.

Os exames de ultrassonografia do braço e do pulmão não expõem a pessoa a radiação e são muito bem tolerados, não oferecendo riscos.

A Prova de Função Pulmonar não apresenta riscos diretos à saúde. No entanto, alguns pacientes podem se sentir desconfortáveis e ficar com sensação de tontura durante o exame devido ao esforço de respirar.

Caso você apresente alguma alteração ou sentir febre ou quaisquer outras condições adversas, identificadas nesta pesquisa, ou dela decorrentes, que precisem de assistência, esta será garantida de maneira gratuita pelo tempo que for preciso na rede de assistência à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF). A pesquisa irá construir um site de informação, onde o participante poderá encontrar mais informações e reportar qualquer reação adversa.

Resultados dos exames:





@ @ Une | HUB

EBSEEN



ZARICS

Aos participantes do projeto, os resultados dos exames realizados pelos serão comunicados por carta ou mensagem eletrônica. em até 6 meses a partir da coleta dos exames..

Tempo de guarda das amostras:

As informações do estudo serão armazenadas por um período de pelo menos cinco anos e poderão ser compartilhadas com colaboradores e outros grupos de pesquisa, mas sem sua identificação, garantindo a privacidade dos seus dados e o seu anonimato. As amostras coletadas na pesquisa serão armazenadas por um período mínimo de cinco anos no Núcleo de Medicina Tropical na Universidade de Brasília e não serão disponibilizadas para outros grupos de pesquisa sem sua autorização.

Benefícios:

Os conhecimentos gerados pela pesquisa podem contribuir para a prevenção e o controle de infecções que causem síndromes respiratórias graves, especialmente relacionadas à COVID-19, gerando evidências científicas que auxiliem os gestores a implantar políticas públicas voltadas à redução do dano causado pela COVID-19.

Confidencialidade:

Ninguém terá acesso a suas informações e as coletadas na pesquisa, os pesquisadores. Não falaremos que você está na pesquisa com mais ninguém e seu nome não irá aparecer em nenhum lugar.

Divulgação dos resultados:

Depois que a pesquisa acabar, os resultados serão informados para você. Também serão divulgados às autoridades interessadas (como a SES/DF, a Universidade de Brasília e o Ministério da Saúde) e em relatórios, artigos científicos e outras divulgações educacionais. Ressaltamos que nenhuma informação coletada será, em nenhum momento, divulgada de maneira identificada, resguardando seu sigilo, privacidade e confidencialidade.

Contatos:

Coordenador da pesquisa: Wildo Araújo: Telefone: (61) 3107-1623; e-mail: wildo.covid19@unb.br.
Projeto Zarics: Telefone (61) 3107-0051/ 99444-6569; e-mail: covid19_zarics@gmail.com; endereço: Núcleo de Medicina Tropical. Sala 02. Campus Universitário Darcy Ribeiro (UNB), S/N, Asa Norte. Brasília -DF, CEP 70.910-900.
Comitê de Ética em Pesquisa: telefone: (61) 3107-1918 ou 1701; e-mail: cepfm@unb.br; endereço: Faculdade de Medicina. Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF. CEP 70.910-900.
Horário de atendimento de 08:30hs às 12:30hs e de 14:30hs às 16:00hs, de segunda a sexta-feira.