



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS**

VERIDIANA BALDON DOS SANTOS

PACIENTES ADULTOS ADMITIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO POR COVID-19 E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À GRAVIDADE: UMA COORTE RETROSPECTIVA

PORTO ALEGRE

2021



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS**

VERIDIANA BALDON DOS SANTOS

PACIENTES ADULTOS ADMITIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO POR COVID-19 E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À GRAVIDADE: UMA COORTE RETROSPECTIVA

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Estefânia Inez Wittke
Coorientador: Prof. Dr. Airton Tetelbom Stein

PORTO ALEGRE

2021



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS**

Banca Examinadora

Dra. Andréia Martins Specht
Doutora em Enfermagem PPG EEnf-UFRGS
PPG em Enfermagem/Unisinos
Grupo Hospitalar Conceição

Dr. Fernando Anschau
Doutor em Medicina e Ciências da Saúde pela PUC-RS
PPG ATSUS/GHC
Grupo Hospitalar Conceição

Dra. Milena Soriano Marcolino
Pós-doutora em Infectologia e Medicina Tropical - UFMG
Universidade Federal de Minas Gerais.

ATA DE APROVAÇÃO
(versão final - após defesa)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e ao Programa de Pós-graduação do Grupo Hospitalar Conceição (PPG ATSUS/GHC) pelo convite para participar do estudo Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID 19), e pelo apoio a nossa pesquisa.

Agradeço às coletadoras pela dedicação e disciplina durante a coleta e auditoria dos dados.

Aos colegas da UTI do Hospital Nossa Senhora da Conceição, que me substituíram nos plantões durante as dispensas para as aulas do mestrado.

À professora Vania Hirakata pelo sólido ensinamento, pelo conselho, pelas risadas e carinho.

Aos orientadores, Dra. Estefânia e Dr. Airton, pela condução e por compartilharem o vasto conhecimento e experiência.

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu marido, Clayton Dworzecki e à minha filha, Maria Clara, que sempre acreditam em minhas vitórias, antes mesmo de mim.

Dedico aos profissionais de saúde que, há mais de um ano, arriscam suas vidas diariamente e enfrentam o medo e a exaustão para salvar e cuidar da vida dos pacientes. Em especial, aos meus colegas do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Aos pacientes que se recuperaram e estão com suas famílias e aos que não estão mais entre nós.

EPIGRAFE

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes.”
Isaac Newton

RESUMO

A COVID-19 é uma doença pouco conhecida, com alta taxa de transmissibilidade e sem cura definida até o momento. A identificação rápida dos pacientes com maior risco de doença grave é fundamental na tentativa de reduzir as admissões nas Unidades de terapia intensiva (UTI) e, por conseguinte, a morbidade e o número de óbitos relacionados à COVID-19. Acreditamos que os fatores associados à gravidade não foram suficientemente demonstrados no país. O objetivo deste estudo foi determinar fatores associados à gravidade em pacientes com COVID-19 admitidos em um hospital público. Estudo observacional, retrospectivo, a partir de uma coorte de registros de pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19, admitidos no Hospital Nossa Senhora da Conceição, no período de 1 de março a 20 de agosto de 2020. A medida de desfecho primário foi doença grave caracterizada por admissão na UTI e/ou necessidade de ventilação mecânica invasiva (VM). No total, 565 pacientes foram incluídos no estudo. Os homens representaram 52,9% (299), pacientes com idade superior a 60 anos e aqueles com duas ou mais comorbidades desenvolveram quadro mais grave: risco relativo (RR)=1,46 (Intervalo de confiança [IC]95% 1,15–1,85) e RR=1,84 (IC95% 1,38–2,43), respectivamente. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 46,9% (265), diabetes melito (DM) em 28,8% (163) e obesidade em 15,9% (90). Pacientes admitidos na UTI e/ou que necessitaram de VM tiveram contagens de linfócitos mais baixas, níveis séricos elevados de troponina, razão normalizada internacional (RNI), creatinina, ureia, transaminase oxalacética/aspartato aminotransferase (TGO/AST), proteína C reativa (PCR) e lactato da gasometria arterial na admissão hospitalar. A radiografia de tórax alterada na admissão apresentou associação significativa com desfecho gravidade, bem como o uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI) em qualquer momento da internação. O tempo médio de internação hospitalar geral foi de 9 dias, intervalo interquartil (IIQ) (5–17) e na UTI foi 12 dias IIQ (7–23). Evoluíram para doença grave 39,8% (225) dos pacientes, a mortalidade hospitalar foi de 22,1% (125) e a mortalidade na UTI foi de 46,7% (105). Os fatores independentes associados à gravidade foram obesidade (RR=1,33 [IC 95% 1,07–1,66, p=0,011]), razão SpO₂/FiO₂ ≤315 (RR=2,20 [IC 95% 1,79–2,71, p=0,000]), PCR >100 mg/l (RR=1,65 [IC 95% 1,33–2,06, p=0,000]) e linfócitos < 1000/uL (RR=1,44 [IC 95% 1,18–1,75, p=0,000]).

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; fatores de risco; doença grave; estudo de coorte.

ABSTRACT

COVID-19 is a new disease with high rates of transmission and with no defined cure. The ability to identify patients with higher risks of aggravation is fundamental when trying to reduce ICUs admissions, morbidity, and deaths related to COVID-19. This study aims to establish the factors related to the severity of COVID-19 in a public hospital. We conducted a retrospective observational study based on the registration of adult patients with COVID-19 at Hospital Nossa Senhora da Conceição from March 1, 2020, to August 20, 2020. The primary endpoint measure was severe illness in ICU or the need for invasive mechanical ventilation (VM). In total, we included 565 patients in the study, 52.9 (299) were men, patients over 60 years old or higher number of comorbidities, developed worst clinical states: relative risk (RR)=1.46 (IC 95% 1,15–1,85) and RR= 1,84 (IC 95% 1,38–2,43), respectively. Hypertension (HAS) in 46.9% (265), diabetes melito (DM) in 28.8% (163), and Obesity in 15.9% (90) were the most frequent comorbidities. Clinical changes in patients during the hospital admission were frequently related to higher risks of illness aggravation, such as the relation $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ mmHg, altered consciousness, use of vasoactive amines, and the need for supplemental oxygen. Patients in the ICU or that required VM presented lower levels of lymphocytes and higher levels of troponin, international normalized ratio (INR), creatinine, urea, aspartate aminotransferase (GOT/AST), reactive C protein (PCR), and lactate in blood gas during hospital admission. Abnormalities in chest radiography presented a significant association with negative outcomes, as well as the use of non-invasive ventilation (VNI). The average time of hospitalization was 9 days (5–17), and in the ICU was 12 days (7–23). Among the patients, 225 (39.8%) developed serious illness. The hospital mortality rate was 22,1% (125), and the ICU mortality was 46,7% (105). The independent factors associated with the severity of cases were obesity (RR=1,33 [CI 95% 1,07–1,66, p=0.011]), relation $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ (RR=2,20 [CI 95% 1,79–2,71, p=0.000]), reactive C protein >100 mg/l (RR=1,65 [CI 95% 1,33–2,06, p=0.000]) e lymphocytes < 1000/uL (RR=1,44 [CI 95% 1,18–1,75, p=0.000]).

Keywords: COVID-19; SARS-Cov-2; risk factors; severe illness; cohort study.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
1 OBJETIVOS	12
1.1 Objetivo Geral	12
1.2 Objetivos Específicos	12
2 INTRODUÇÃO	13
3 REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 Pandemia de COVID-19	15
3.1.1 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19.....	17
3.1.2 FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE.....	20
3.1.2.1 Razão SPO2/FIO2 (Relação S/F).....	24
3.1.3 DIAGNÓSTICO.....	26
3.1.4 TRATAMENTO.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ARTIGO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	591
APÊNDICE E ANEXOS	542
A. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	622
B. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA	700

APRESENTAÇÃO

O presente estudo foi desenvolvido para a conclusão do mestrado profissional do Programa de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição, com ênfase na avaliação e produção de tecnologias na linha de pesquisa de atenção à saúde, que se destinam aos processos de saúde, doença e cuidado, bem como pesquisas relacionadas ao custeio, eficácia, efetividade, segurança dos modelos tecnológicos e assistência de saúde.

A COVID-19 é uma doença nova, de escala global, ainda pouco conhecida e com alta taxa de transmissibilidade. A disseminação ocorreu rapidamente entre todos os continentes. Até o momento, nenhum dos fármacos existentes se mostrou capaz de curar a doença. Os sistemas de saúde do mundo todo foram sobrecarregados com o aumento exponencial dos casos, sendo cada vez mais necessário o diagnóstico precoce dos pacientes com potencial risco de evolução para casos graves.

Nosso estudo fornece uma abrangente descrição das características dos pacientes internados por COVID-19 através de informações sobre o estado de saúde prévio à internação hospitalar, características e duração de sintomas clínicos da COVID-19, quadro clínico, exames laboratoriais e de imagens na admissão hospitalar, principais complicações durante a internação e desfechos clínicos. Através desses dados, descrevemos o perfil dos pacientes e identificamos os fatores de risco associados à gravidade. Desenvolvemos uma base de dados com riqueza de informações disponíveis para futuras pesquisas. Nosso estudo é relevante, considerando que, em uma pandemia, os serviços de saúde se esgotam rapidamente durante as ondas de infecção, podendo gerar cenários de escassez. Nesses casos, é necessária a identificação rápida e efetiva dos pacientes com maior risco de doença grave através de parâmetros simples e objetivos na admissão hospitalar, possibilitando priorizar o atendimento, direcionar condutas clínicas e desta forma, reduzir as admissões nas UTIs e a morbidade relacionada à doença grave e ao número de óbitos.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Determinar fatores de risco associados à gravidade em pacientes com COVID-19 admitidos no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC).

1.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil clínico, laboratorial e radiológico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 na admissão hospitalar;
- Determinar a proporção de pacientes graves na população analisada;
- Identificar os desfechos clínicos dos pacientes internados com COVID-19;

2 INTRODUÇÃO

A sociedade moderna foi surpreendida por uma pandemia de proporções nunca vistas. Uma doença nova causada pelo vírus SARS-CoV-2, em escala global, desconhecida e com alta taxa de transmissibilidade. A doença causada pelo mesmo foi denominada coronavirus disease 2019 ou COVID-19 (AMIB, 2020 apud WHO, 2020). A disseminação ocorreu rapidamente entre todos os continentes e, o mais grave, nenhum dos fármacos existentes até então se mostrou capaz de curá-la.

A COVID-19 apresenta-se de forma clinicamente heterogênea, variando entre casos assintomáticos, sintomas leves e casos graves (ASSELAH *et al.*, 2021; CHOUDHARY; SHARMA; SILAKARI, 2021). No entanto, apesar dos casos graves serem em menor proporção, os sistemas de saúde do mundo todo foram sobrecarregados, considerando que a transmissibilidade ocorre exponencial.

A doença grave é definida por febre e/ou infecção respiratória, frequência respiratória maior que 23 incursões por minuto, dispneia e/ou saturação de oxigênio <93% em ar ambiente e a doença crítica a presença de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), definida por hipoxemia que necessita de ventilação mecânica invasiva (VM) (AMIB, 2020).

Segundo a OMS (WHO, 2020), em 22 de julho de 2021 foram contabilizados 192 milhões de infectados no mundo e constatados 4,13 milhões de óbitos. No Brasil, estima-se que, até o momento, houve mais de 19,5 milhões de infectados e mais de 546 mil mortes relacionadas à COVID-19 (BRASIL, 2021).

A primeira estratégia utilizada no enfrentamento da pandemia foi a tentativa de reduzir os índices de contágio através do distanciamento social, uso de máscaras e da higienização das mãos. O vírus é transmitido a partir das gotículas e aerossóis expelidos pela fala e respiração e, em menor proporção, pelo contato das mãos nas superfícies contaminadas e o posterior contato dessas com as mucosas (WHO, 2020).

Alguns países alcançaram êxito em reduzir a transmissibilidade e, por conseguinte, o número de óbitos. No Brasil, apesar das tentativas de distanciamento controlado, a baixa adesão por parte da população não conseguiu reduzir as altas taxas de transmissão do vírus.

O Brasil possui o Sistema Único de Saúde (SUS), referência mundial de atendimento de saúde de forma universal (WIERSINGA, *et al.*, 2020). O SUS é

fundamental para o enfrentamento da pandemia no país, porém apresenta muitas dificuldades referentes à superlotação dos hospitais públicos, contratação de profissionais especializados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e escassez de insumos, medicamentos e equipamentos específicos para o tratamento dos pacientes infectados pelo vírus causador da COVID-19, o SARS-CoV-2.

Inúmeras vacinas foram desenvolvidas rapidamente, o que nunca havia acontecido, sem saber ao certo sobre o tempo que o sistema imunológico permanece ativo contra a COVID-19. Elas parecem ser a única solução efetiva de prevenir a transmissão e reduzir os riscos de doença grave e a morbimortalidade.

O surgimento das novas variantes do SARS-CoV-2, mais transmissíveis e potencialmente mais letais, associado à resposta desconhecida a algumas vacinas e a um índice de contaminação ainda muito alto, é motivo de preocupação (CATOIRE *et al.*, 2021). Desta forma, ainda não é possível supor o término da pandemia.

Estudos que descrevem fatores associados à gravidade da COVID-19 ainda são escassos no Brasil. Por ser um país extenso, as características gerais da população variam muito entre as regiões, como fatores socioeconômicos, epidemiológicos, a desigualdade social mais acentuada em algumas regiões, fatores culturais e climáticos. A região sul apresenta características específicas, como uma população mais idosa, maiores índices de qualidade de vida e um clima com as estações do ano bem definidas. Portanto, não podemos afirmar que os determinantes de doença grave são os mesmos que os identificados nas demais regiões do país e do mundo atingidos pela pandemia (LOPES *et al.*, 2021; WHO, 2020).

Desenvolver um estudo que evidencie o perfil clínico e os fatores associados à gravidade dos pacientes com COVID-19 admitidos em um hospital público representa a possibilidade que pacientes com maior risco de doença grave sejam identificados precocemente, bem como prever possíveis complicações clínicas durante a internação hospitalar. Dessa forma, há a possibilidade de auxílio no gerenciamento de recursos hospitalares e disponibilização de informações para a tomada de decisões e terapias específicas no tratamento dos pacientes.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Pandemia de COVID-19

No final de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, foi relatado um surto de pacientes com pneumonia de causa até então desconhecida, epidemiologicamente relacionado a um mercado de frutos do mar. Um novo coronavírus foi identificado a partir de amostras desses casos, sendo o sétimo membro da família dos coronavírus conhecidos que infectam seres humanos. (AMIB, 2020).

Os coronavírus (CoV) são vírus de ácido ribonucleico (RNA) envelopados, amplamente distribuídos entre humanos, além de outros mamíferos e aves. Seis espécies de coronavírus causam doenças humanas (HCoV). Quatro deles, denominados HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1, causam sintomas comuns de resfriado em indivíduos imunodeprimidos, podendo também causar pneumonia. As outras duas linhagens — coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) — são de origem zoonótica e têm sido associadas a doenças por vezes fatais. O SARS-CoV foi o agente causal dos surtos graves da síndrome respiratória aguda em 2002 e 2003 na província de Guangdong, na China. O MERS-CoV foi o patógeno responsável por surtos graves de doenças respiratórias em 2012 no Oriente Médio. (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) espalhou-se pelo mundo e levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional como “um evento extraordinário que pode constituir um risco de saúde pública para outros países devido à disseminação internacional de doenças; e potencialmente requer uma resposta internacional coordenada e imediata” (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2020). O vírus é facilmente transmitido pelo contato pessoa a pessoa e pela contaminação de superfícies ou objetos (CDC, 2020). A COVID-19 foi declarada pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O registro dos primeiros três casos de COVID-19 na Europa ocorreu na França, em 24 de janeiro de 2020, onde também foi reportado, em 15 de fevereiro, o

primeiro óbito naquele continente (SPITERI *et al.*, 2020). Uma semana mais tarde, outros oito países já tinham casos registrados. A expansão da epidemia assumiu contornos graves na Itália, Espanha e França, onde rapidamente evoluiu para uma crise sanitária, com muitos casos graves e mortes, e o consequente esgotamento de recursos do sistema de saúde (AQUINO *et al.*, 2020).

Em 26 de fevereiro de 2020, o Brasil tornou-se o primeiro país latino-americano a ter um caso confirmado de COVID-19 (BRASIL, 2020) e atualmente tem uma das epidemias de SARS-CoV-2 que mais crescem no mundo. (CANDIDO *et al.*, 2020). O Brasil é um dos países com o maior número total de casos confirmados e mortes do mundo (BRASIL, 2021). Entre os países mais afetados pela COVID-19 até agora estão os EUA, Brasil, México e Índia (OSUCHOWSKI *et al.*, 2021).

A COVID-19 tornou-se um desafio para a humanidade. Em muitos países, os serviços de saúde perderam sua capacidade de resposta à demanda de atendimentos, e a sociedade e o setor econômico foram afetados diretamente com as medidas restritivas com o intuito de diminuir a circulação do vírus (EMANUEL *et al.*, 2020).

A rápida disseminação em países de baixa e média renda é extremamente preocupante pela baixa capacidade de resposta do sistema de saúde ao potencial de acometimento e enorme número de casos, o que pode levar ao colapso do sistema de saúde local (MARCOLINO *et al.*, 2020). Neste cenário, enfrentamos uma pandemia com elevado impacto na rede assistencial do SUS, responsável pelo atendimento de 80% da população brasileira, podendo entrar em colapso caso um número considerável de pessoas contraia a doença em um curto período (CASTRO *et al.*, 2020).

No contexto da pandemia, a rede hospitalar do SUS tem sido fundamental para atender às demandas de cuidados agudos. No entanto, inúmeros problemas relacionados às condições estruturais e de desempenho dos serviços de saúde têm surgido, incluindo o número insuficiente de leitos hospitalares e de pessoal para realizar o atendimento especializado em UTI (DE ANDRADE *et al.*, 2020).

Muitos países implementaram uma série de intervenções para reduzir a transmissão do vírus e a rápida evolução da pandemia. Essas medidas foram implementadas de modo gradual e distinto nos diferentes países, e seus resultados, provavelmente, depende de aspectos socioeconômicos, culturais, de características

dos sistemas políticos e de saúde, bem como dos procedimentos operacionais na sua implementação (AQUINO *et al.*, 2020).

O Brasil é caracterizado por acentuada desigualdade social e econômica. Para uma parcela da população, não há saneamento básico adequado e a possibilidade de trabalhar em casa se torna inviável, comprometendo as orientações e as medidas públicas para mitigar a disseminação do vírus (BAMBRA; RIORDAN; FORD; MATTHEWS, 2020). Segundo De Andrade *et al.* (2020), o efeito regional também pode ser impulsionado pelo perfil de morbidade dos pacientes em regiões com níveis mais baixos de desenvolvimento socioeconômico.

Segundo Xie *et al.* (2021), a COVID-19 é uma pandemia emergente de preocupação global de saúde pública. Portanto, a prevenção e o controle da propagação da doença são fundamentais para conter as mortes.

3.1.1 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19

A COVID-19 pode variar de infecção assintomática, sintomas leves à doença crítica (GUPTA *et al.*, 2020). Isso pode levar algumas pessoas a necessitarem de admissão em UTI e, em alguns casos, à morte, especialmente em idosos (STRUYF *et al.*, 2021). As características clínicas dos pacientes com COVID-19 e a gravidade da doença podem variar entre os estudos de diferentes países (GOEL *et al.*, 2020; MARCOLINO *et al.*, 2020). Alguns estudos apontam que as disparidades socioeconômicas podem ser determinantes para o aumento do risco de infecção de COVID-19, gravidade e mortalidade (GUTIERREZ; BERTOZZI, 2020).

Conforme os dados do Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças (ZHONGHUA; XING; XUE, 2020), cerca de 80% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem doença leve a moderada, 15% progridem para estágios graves que requerem suporte de oxigênio e 5% desenvolvem doença crítica, incluindo SDRA/SARA, choque séptico ou insuficiência de múltiplos órgãos. Conforme a análise de Anka *et al.* (2021), pneumonia e SDRA/SARA são as principais complicações da COVID-19.

Segundo Osuchowski *et al.* (2021), a COVID-19 grave geralmente envolve manifestações respiratórias, embora outros sistemas também sejam afetados, podendo ser seguida por complicações prolongadas. Essas manifestações complexas sugerem que o SARS-CoV-2 desregula a resposta do hospedeiro,

desencadeando desarranjos imunoinflamatórios, trombóticos e parenquimatosos de ampla variação. Conforme Choudhary, Sharma e Silakari (2021), a ativação das vias de sinalização inflamatória e a tempestade de citocinas são fatores cruciais que levam à SRAG em pacientes com COVID-19, bem como, à desregulação do sistema imunológico e à disfunção do sistema renina-angiotensina (SRA) devido à regulação negativa da enzima cardioversora da angiotensina 2 (ECA2). Segundo os autores, ambos os mecanismos estão direta ou indiretamente associados à tempestade de citocinas, que promove hiperpermeabilidade vascular e edema vascular, o que causa hipercoagulação e danos a múltiplos órgãos.

Evidências crescentes sugerem que o estado pró-inflamatório e a atenuação da resposta imune inata durante comorbidades como hipertensão, diabetes e doença cardiovascular, podem estar ligados à patogênese da COVID-19. (GIRI *et al.* apud RENU; PRASANNA; VALSALA GOPALAKRISHNAN, 2020). Além disso, Giri *et al.* (2021) também referem que os mecanismos associados ao aumento da gravidade da COVID-19 em indivíduos com comorbidades podem ser decorrentes da expressão alterada do receptor ECA2, resposta imune desregulada, disfunção alveolar e endotelial. Anka *et al.* (2021) também descrevem que a infecção por SARS-CoV-2 pode ativar respostas imunes inatas e adaptativas e resultar em respostas inflamatórias massivas posteriores à doença. Essas respostas inflamatórias descontroladas podem levar a danos nos tecidos locais e sistêmicos.

Embora a COVID-19 afete principalmente o sistema respiratório, ela pode afetar vários sistemas orgânicos com morbidade e mortalidade significativas e levar a complicações sistêmicas graves (GIRI *et al.*, 2021). Osuchowski *et al.* (2021) descrevem as manifestações clínicas extrapulmonares de COVID-19 por sistemas por ordem de relevância clínica: sistema nervoso (encefalite, dor de cabeça, ageusia, anosmia, encefalopatia, síndrome de Guillain-Barré, Acidente vascular cerebral [AVC], mialgia), renal (lesão renal aguda, proteinúria, hematúria, acidose metabólica, desequilíbrios eletrolíticos), hepático (aminotransferases elevadas, bilirrubina conjugada elevada, albumina sérica baixa), trato gastrointestinal (diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, isquemia mesentérica [rara], sangramento gastrointestinal [raro]), sistema cardiovascular (lesão miocárdica, miocardite, tromboembolismo, endotelite, arritmia cardíaca, choque cardiogênico, isquemia miocárdica, síndrome coronariana aguda, cardiomiopatia), sistema endócrino

(hiperglicemia, cetoacidose diabética) e pele (petéquias, lesões cutâneas, livedo reticularis, erupção eritematosa e urticária).

Estudos sugerem que a COVID-19 também pode estar associada a complicações neurológicas graves, e existem vários mecanismos para explicar essas observações. O estudo de Aghagoli *et al.* (2021) mostra que o SARS-CoV-2 pode infectar o endotélio cerebrovascular e o parênquima cerebral, evidências que sugerem que o SARS-CoV-2 pode ser um vírus vasculotrópico e neurotrópico. As manifestações do sistema nervoso relatadas pelo autor podem variar de anosmia e ageusia à hemorragia cerebral e infarto. As complicações trombóticas também estão associadas à COVID-19, incluindo eventos arteriais e venosos, com a trombose microvascular possivelmente contribuindo para a lesão pulmonar difusa observada em pacientes com COVID-19 (LOPES *et al.*, 2021 apud JIMÉNEZ *et al.*, 2021).

A recente descoberta do SARS-CoV-2 tem gerado um esforço gigantesco de profissionais de saúde e epidemiologistas em classificar as pessoas que apresentam sintomas como febre, tosse, dificuldade de respirar, redução do paladar e do olfato, como casos suspeitos da doença ou não (AQUINO *et al.*, 2020). STRUYF *et al.* (2021) descrevem que esses sintomas, além de estarem associados à dessaturação de oxigênio, também são informações para diagnóstico. Por se tratar de uma nova doença, as definições devem ser revistas à medida que se disponha de informações mais detalhadas acerca dos casos investigados (BRASIL, 2020).

Os sintomas clínicos prevalentes encontrados por Giri *et al.* (2021) em pacientes com COVID-19 foram febre, tosse, fadiga, dispneia, dor de cabeça, dor de garganta, náuseas ou vômitos e diarreia. A incidência desses sintomas em pacientes graves foi maior que no grupo não grave. Suleyman *et al.* (2020) descrevem como sintomas comuns na apresentação da COVID-19 a tosse (74,9%), febre (68,0%) e dispneia (60,9%). Na revisão sistemática de Tan *et al.* (2021), o tempo médio desde o início dos sintomas até a admissão na UTI foi de 9 dias (IC 95%, 7,9–10).

Segundo Osuchowski *et al.* (2021), o principal marcador da pneumonia por COVID-19 é a hipoxemia, que pode piorar e progredir para vários estágios da SRAG, definida como um comprometimento da oxigenação, ou seja, uma razão de pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) para concentração fracionada de oxigênio no ar inspirado (FiO₂) de 300 mmHg ou menos.

Um fenômeno incomum na COVID-19, em comparação com outras causas de insuficiência respiratória, é a chamada hipoxemia silenciosa, caracterizada por PaO₂

criticamente baixa, mas apenas desconforto respiratório leve (GANI; FAUZI, 2020; OSUCHOWSKI *et al.*, 2021 apud SISWANTO).

A qualidade e a duração da imunidade protetora ao SARS-CoV-2 não são claras segundo Osuchowski *et al.* (2021). No entanto, a resposta humoral ao SARS-CoV-2 parece ser proporcional à gravidade da doença: os títulos mais altos de anticorpos são detectados em casos graves e prolongados, em comparação a pacientes com COVID-19 leve ou assintomática (WEIS *et al.*, 2021).

As admissões em UTI variam entre estudos que relatam intervalos de 20% a 40% de admissões (EL AIDAOUI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2021; SCHUELTER-TREVISOL *et al.*, 2020; SULEYMAN *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020;).

Osuchowski *et al.* (2021), a mortalidade por SARS-CoV-2 pode ser imprecisa devido ao registro insuficiente de todos os casos, particularmente os casos assintomáticos. Em revisão sistemática de Tan *et al.* (2021) que incluiu estudos de diversos países, a mortalidade hospitalar variou entre 23,4% e 33%. Segundo

3.1.2 FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE

Em geral, as características clínicas da COVID-19 são o resultado de processos inflamatórios locais e sistêmicos que são potencializados por algumas comorbidades preexistentes, como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e pulmonares e fatores biológicos, como sexo e idade. No entanto, as discrepâncias nos sinais clínicos da COVID-19 observados entre pacientes levam a investigações sobre os fatores críticos que influenciam a gravidade da doença e a morte. (GUILGER-CASAGRANDE *et al.*, 2021).

Um estudo em Detroit, em março de 2020, descreveu as características clínicas e desfechos de pacientes com COVID-19 e realizou uma análise comparando os pacientes hospitalizados e ambulatoriais. A maioria dos pacientes (94%) tinha pelo menos uma comorbidade associada (SULEYMAN *et al.*, 2020). No estudo de Bonnet *et al.* (2021), a maioria dos pacientes apresentava pelo menos um (72,6%) ou dois (41,6%) fatores de risco cardiovascular, principalmente hipertensão arterial sistêmica (HAS) (50,8%) e obesidade (30,3%). Suleyman *et al.* (2020) descrevem HAS (63,7%), doença renal crônica (DRC) (39,3%) e diabetes melito (DM) (38,4%) como as comorbidades mais prevalentes. No estudo de Giri *et al.* (2021), as comorbidades como HAS, DM, doenças cardiovasculares, câncer, doença

pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e DRC foram mais comuns em pacientes graves. No estudo de Argenziano *et al.* (2020), em Nova York, os pacientes hospitalizados, principalmente aqueles admitidos em UTI, frequentemente apresentavam comorbidades basais, incluindo HAS, DM e obesidade. Em alguns estudos, asma e DPOC não são fatores de risco para admissão em UTI e morte relacionada à infecção por SARS-CoV2, como na análise de Calmes *et al.* (2021).

Muitos estudos demonstraram que indivíduos com mais de 60 anos têm um maior risco de doença grave (CÓRDOVA *et al.*, 2021; MARCOLINO *et al.*, 2020; SCHUELTER-TREVISOL *et al.*, 2020; SMORENBERG *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2021; WATSON; WILKINSON, 2021; WIRTH *et al.*, 2021).

Segundo Silva *et al.* (2021), os fatores de risco para doença grave e mortalidade entre adultos brasileiros foram maiores em homens obesos em áreas não urbanas. A obesidade foi o fator de risco mais forte para admissão em UTI e mortalidade. Gameiro (2021) também reforça que o desenvolvimento de formas graves da doença em pacientes com obesidade pode ser atribuído a diferentes mecanismos. Para Demeulemeester *et al.* (2021), ser obeso aumenta o risco de infecção por SARS-CoV-2 e complicações por meio de vários mecanismos e está associado à diminuição do volume de reserva expiratória, capacidade funcional e complacência do sistema respiratório.

Segundo Heialy *et al.* (2021), a presença de comorbidades subjacentes e índice de massa corporal (IMC) alto funcionam sinergicamente para afetar os resultados clínicos da COVID-19. O estado pró-inflamatório da obesidade piora com a infecção por SARS-CoV-2. Yang *et al.* (2021), em sua revisão sistemática, identificaram que pacientes obesos hospitalizados com COVID-19 tiveram uma maior incidência de admissão em UTI (RR=1,48 [1,24–1,77]) e maior necessidade de VM (RR=1,47 [1,31–1,65]). Conforme Albashir (2020), as comorbidades associadas à obesidade foram correlacionadas com um curso clínico grave da COVID-19 e o aumento da mortalidade e o IMC elevado se correlacionaram com a hospitalização, a necessidade de VM e a mortalidade. O estudo também descreve os desafios que os pacientes obesos representam para os profissionais de saúde dentro e fora das UTIs.

Para Dietz e Santos-Burgoa (2020), o impacto desproporcional da influenza H1N1 e agora da COVID-19 em pacientes com obesidade e obesidade grave não é surpreendente, dado o impacto da obesidade na função pulmonar. A entrada viral é

aumentada devido ao aumento dos níveis de expressão de ACE2 e outras enzimas em vários tipos de células, como pneumócitos e adipócitos. Os autores ainda relatam que o sistema imunológico do obeso é incapaz de fornecer uma resposta imunológica adequada, levando a uma eliminação viral prejudicada.

Gameiro (2021) também reforça que o desenvolvimento de formas graves da doença em pacientes com obesidade pode ser atribuído a diferentes mecanismos. A obesidade apresenta estado de inflamação de baixo grau, com a produção desregulada de citocinas inflamatórias, as mesmas relacionadas aos casos mais graves da COVID-19. Em pacientes com aumento da obesidade abdominal, a função pulmonar é ainda mais comprometida em casos de decúbito dorsal pela diminuição da excursão diafragmática, tornando a ventilação mais difícil, segundo o autor.

Para Xie *et al.* (2021), alguns indicadores laboratoriais específicos implicaram na deterioração da doença, como leucocitose, linfopenia, plaquetas, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), albumina, creatinina, creatinina quinase (CK), desidrogenase láctica (LDH), proteína C reativa (PCR), procalcitonina (PCT) e D-dímero. Malik *et al.* (2021) encontraram em seu estudo uma associação significativa entre linfopenia, trombocitopenia, níveis elevados de PCR, PCT, LDH, D-dímero e gravidade de COVID-19. Certos marcadores laboratoriais podem prever o prognóstico de COVID-19, segundo Gallo *et al.* (2021). Para os autores, os achados comumente associados a piores desfechos incluem níveis elevados de D-dímero, PCR, LDH e troponina cardíaca de alta sensibilidade.

No estudo de Chen *et al.* (2020), os casos graves apresentavam maior frequência de linfopenia e hipoalbuminemia, níveis mais elevados de ALT, LDH, PCR, ferritina e D-dímero, e níveis mais elevados das interleucinas IL-2R, IL-6, IL-10 e TNF- α . Na admissão, a linfopenia estava presente em 83,2% dos pacientes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7% no estudo de Giri *et al.* (2021). A maioria dos pacientes tinha níveis elevados de PCR. Menos comuns foram os níveis elevados de ALT, AST, CK e D-dímero. Os pacientes com doença grave apresentaram anormalidades laboratoriais mais proeminentes (incluindo linfopenia e leucopenia). Anka *et al.* (2021) descrevem em seu estudo que pacientes com COVID-19 grave, eosinopenia e linfopenia com redução grave na frequência de células T CD4+ e CD8+, células B e células natural killer (NK) são uma característica

comum. Gallo *et al.* (2021) relacionam a gravidade da COVID-19 ao grau de linfopenia, em que a porcentagem de linfócitos sanguíneos está inversamente associada à gravidade e ao prognóstico. Feng *et al.* (2020) em sua revisão sistemática com 2.591 pacientes mostraram que concentrações elevadas de PCR se correlacionaram com a gravidade da COVID-19. A cinética da PCR foi semelhante àquela observada na sepse bacteriana: uma alta concentração de PCR na admissão seguida por um declínio gradual (KOX *et al.*, 2020).

No estudo de Suleyman *et al.* (2020), 355 (76,7%) pacientes foram hospitalizados, 141 (39,7%) necessitaram de tratamento em UTI e 114 (80,8%) desses pacientes necessitaram de VM. Sexo masculino (RR=2,0 [1,3–3,2]), obesidade grave (RR=2,0 [1,4–3,6]) e DRC (RR=2,0 [1,3–3,3]) foram independentemente associados à admissão na UTI. Argenziano *et al.* (2020) apontam que os pacientes internados em UTI tinham idade mais avançada, eram predominantemente do sexo masculino (66,9%) e tiveram longos períodos de internação (23 dias (Intervalo interquartilico [IIQ] 12–32).

Para Xie *et al.* (2021), a maioria dos pacientes com COVID-19 apresenta febre e tosse com linfopenia e aumento dos marcadores inflamatórios, tendo como principal característica da tomografia de tórax o padrão vidro fosco bilateral. Pacientes com comorbidades tendem a ter evolução e desfechos clínicos insatisfatórios da doença. No entanto, a dificuldade de prever a gravidade da COVID-19 é enfatizada pelo fato de que o SARS-CoV-2 parece acometer diversos tecidos, principalmente o trato respiratório, mas também o cérebro, endotélio, coração, rim e fígado (GALLO *et al.*, 2021 apud GUAN *et al.*, 2020).

Em conjunto ao desafio de reduzir os casos e óbitos por COVID-19, outro ponto se apresenta para a saúde pública mundial: o alto número de sobreviventes que requerem intervenções específicas para suprir necessidades físicas e mentais após a alta hospitalar. Em um estudo recente, Parotto *et al.* (2021) falam sobre o acompanhamento de sobreviventes de COVID-19 grave, e mostram uma grande proporção de pacientes com deficiências físicas e cognitivas por semanas ou períodos prolongados após a alta da UTI, e sugerem que algumas deficiências possam ser permanentes.

3.1.2.1 Razão SpO_2/FiO_2 (Relação S/F)

Aproximadamente 5% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem insuficiência respiratória e requerem cuidados intensivos (WU; MC GOOGAN, 2020). A pneumonia associada à COVID-19 pode evoluir para SDRA/SARA devido à rápida progressão da hipóxia e, embora a gasometria arterial possa ajudar a conter essa deterioração, o ambiente atual fornecido pela pandemia de COVID-19 levou a uma falta geral de recursos ou equipamentos e dificultou a administração de tais insumos de maneira generalizada (CHOI; HONG; KIM, 2021).

A SDRA/SARA foi definida em 1994 pela American-European Consensus Conference (AECC). Desde então, questões relacionadas à confiabilidade e validade dessa definição surgiram. Usando um processo de consenso, um painel de especialistas reunido em 2011 (uma iniciativa da European Society of Intensive Care Medicine endossada pela American Thoracic Society e pela Society of Critical Care Medicine) desenvolveu a Definição de Berlim, com foco na viabilidade, confiabilidade, validade, e avaliação objetiva de seu desempenho. Um rascunho de definição propôs 3 categorias mutuamente exclusivas de SDRA/SARA com base no grau de hipoxemia através da razão de pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) para concentração fracionada de oxigênio no ar inspirado (FiO_2): leve ($PaO_2/FiO_2 \geq 201$ a ≤ 300 mmHg), moderado ($PaO_2/FiO_2 \geq 101$ a ≤ 200 mmHg) e grave ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg) (RANIERI *et al.*, 2012). Para obter a pO_2 , é necessário a coleta de amostra arterial invasiva. (BILAN *et al.*, 2015; BROWN *et al.*, 2016).

Um grande estudo multinacional usando o índice de PO_2/FiO_2 descobriu que os médicos não conseguiram diagnosticar a SDRA/SARA em 40% dos pacientes e identificaram em apenas um em cada três pacientes quando atendidos pela primeira vez (BELLANI *et al.*, 2016).

Em 2006, dois pesquisadores americanos, Todd W. Rice e Pratik P. Pandharipande, ambos do mesmo hospital no Tennessee, Estados Unidos, abordaram o uso da razão da saturação periférica de oxigênio sobre a fração inspirada de oxigênio (SpO_2/FiO_2 ou relação S/F) como uma ferramenta substituta não invasiva da relação PaO_2/FiO_2 (relação P/F).

Rice *et al.* (2017), com base nos dados do ARDS Network trial e usando um modelo de regressão linear, encontraram uma razão SpO_2/FiO_2 de 235 que se correlaciona com a PaO_2/FiO_2 de 200 mmHg e uma razão SpO_2/FiO_2 de 315

correlacionada com a PaO_2/FiO_2 de 300 mmHg. Esse tornou-se um trabalho de referência considerando o número de pacientes com SRAG/SARA. Entretanto, a relação foi apenas validada para valores de $SpO_2 \leq 97\%$, para minimizar o viés que o platô da curva de dissociação da hemoglobina poderia gerar acima desse valor.

No conjunto de dados de derivação de Rice *et al.* (2007), com 2.613 medições, a relação entre SpO_2/FiO_2 e PO_2/FiO_2 foi descrita pela seguinte equação ($S/F = 64 + 0,84 \times (P/F)$) [$p < 0,0001$; $r = 0,89$]. Resultaram em 85% de sensibilidade com 85% de especificidade e 91% de sensibilidade com 56% de especificidade, respectivamente, para razões PO_2/FiO_2 de 200mmHg e 300mmHg.

Alguns pesquisadores reproduziram os estudos de associação entre SpO_2/FiO_2 e PO_2/FiO_2 utilizando modelos de regressão linear, substituição de relação PO_2/FiO_2 para SpO_2/FiO_2 em escores prognósticos e tabelas de associação de Rice e Pandharipande como referência para realizar estudos com outras finalidades (PANDHARIPANDE *et al.*, 2009).

Embora ainda como preprint, em junho de 2020, foi publicado um estudo que examinou se a gravidade de insuficiência respiratória medida pela oximetria de pulso através da razão SpO_2/FiO_2 seria um preditor de mortalidade intra-hospitalar em pacientes que se apresentaram na emergência com suspeita de COVID-19. Um estudo de coorte observacional prospectivo de pacientes internados, usando regressão logística univariada. Para esse estudo, 180 pacientes preencheram os critérios de inclusão, dos quais 39 (22%) morreram. Os dados do estudo de Rice (2007) foram utilizados como referência. A gravidade foi associada ao aumento da mortalidade (VON VOPELIUS-FELDT *et al.*, 2020).

Gadrey *et al.* (2019) publicaram um estudo retrospectivo para validar a razão SpO_2/FiO_2 como substituta da relação PO_2/FiO_2 em pacientes não intubados internados nas enfermarias, usando comparações de métodos de regressão não linear e linear. Selecionaram-se pacientes com registro de $SpO_2 \leq 10$ minutos antes da coleta de sangue arterial. Foram comparados critérios de sepse (SOFA) usando a relação PO_2/FiO_2 imputada a partir das equações existentes (Hill, Severinghaus-Ellis, Rice e Pandharipande) com critérios de sepse medidos a partir de gasometria arterial. As estimativas da gravidade da hipoxemia da equação de Severinghaus-Ellis foram mais precisas do que as de outras equações existentes, mas mostraram um viés proporcional significativo para subestimar a gravidade da hipoxemia, especialmente em saturações de oxigênio $> 96\%$. Projetou-se uma equação baseada

em um modelo modificado de regressão não linear para eliminar o viés dos resultados quando a SpO₂ está acima de 96%. A equação modificada proposta eliminou os vieses e se mostrou superior às demais, concluindo ser útil para uso em pacientes não intubados que permanecem nas enfermarias.

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2020) indica o uso da razão SpO₂/FiO₂ quando a PaO₂ não estiver disponível, considerando valores ≤ 315 sugestivos de SDRA/SARA (inclusive em pacientes não ventilados).

A oximetria de pulso é a técnica mais comumente utilizada para monitorar a oxigenação dos pacientes. Nesse método, a saturação de O₂ da hemoglobina arterial é medida pela diferenciação da oxi-hemoglobina da hemoglobina desoxigenada, usando sua respectiva absorção de luz em comprimentos de onda de 660 nm (vermelho) e 940 nm (infravermelho) (KLIEGMAN *et al.*, 2011).

A SpO₂ pode ser obtida à beira leito pela oximetria de pulso, devendo atentar às limitações e fatores determinantes de erro de leitura: unhas postiças, esmalte, hipotermia, má perfusão periférica, hiperlipidemia, anemia com hematócrito abaixo de 15%, luminosidade excessiva incidindo sobre o sensor, má adaptação do sensor à pele permitindo a “contaminação” com a luz ambiental e carboxihemoglobinemia, que eleva falsamente a leitura da SpO₂, metahemoglobinemia e hiperbilirrubinemia (COREN/SP, 2020).

Para Festic *et al.* (2015), a SpO₂/FiO₂ medida nas primeiras 6 horas após a admissão hospitalar é um indicador independente do desenvolvimento de SDRA em pacientes de risco. Segundo Catoire *et al.* (2021), a razão SpO₂/FiO₂ pode ser uma ferramenta confiável para rastreamento de hipoxemia entre pacientes admitidos na emergência, particularmente durante o surto de SARS-CoV-2.

3.1.3 DIAGNÓSTICO

As ferramentas de diagnóstico disponíveis até agora foram baseadas em detecção do gene viral, detecção de anticorpos humanos e do antígeno viral, entre os quais a detecção do gene viral por RT-PCR (reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa) foi encontrada como a técnica mais confiável. (YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021).

3.1.4 TRATAMENTO

Os mecanismos desconhecidos de infecção usados pelo SARS-CoV-2 e a ausência de terapia farmacológica antiviral eficaz, métodos de diagnóstico e vacinas evocaram esforços científicos sobre o desfecho em casos de COVID-19. (GUILGER-CASAGRANDE *et al.*, 2021).

Até o momento, exceto para Remdesivir intravenoso e Dexametasona, que têm efeitos modestos em COVID-19 moderado a grave, nenhuma evidência clínica forte suporta a eficácia de quaisquer outros medicamentos contra a SARS-CoV-2 (ASSELAH *et al.*, 2021).

Conforme as diretrizes do NIH (2021 apud HORBY, 2020), a Dexametasona, um corticosteroide, melhora a sobrevivência em pacientes hospitalizados que requerem oxigênio suplementar, com o maior benefício observado em pacientes que requerem ventilação mecânica. Portanto, o uso de Dexametasona é fortemente recomendado neste cenário. Pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado que não requerem oxigênio suplementar não está recomendado o uso de Dexametasona ou outros corticosteroides (NIH, 2021).

Dados recentes indicam que a terapia com Dexametasona reduz a mortalidade de 28 dias em pacientes que requerem oxigênio suplementar em comparação com o tratamento usual (21,6% vs. 24,6%), e que o Remdesivir melhora o tempo de recuperação (alta hospitalar ou sem necessidade de oxigênio suplementar) de 15 para 11 dias. Em um estudo randomizado com 103 pacientes com COVID-19, o plasma convalescente não reduziu o tempo de recuperação (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Embora medicamentos antivirais, antibióticos e glicocorticoides sejam amplamente usados em pacientes com COVID-19, ainda não há tratamento definitivo contra a doença. (GIRI *et al.*, 2021).

Como uma nova doença, apesar de todos os avanços na tecnologia e na rápida análise de genomas, não existem medicamentos cientificamente comprovados para curar pacientes infectados. Assim, as principais recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a população em geral são manter distância social e hábitos de higiene, como o uso de desinfetantes à base de álcool e máscaras faciais, medidas que visam retardar a disseminação do vírus. Giri *et al.* (2021) descreve que, na ausência de qualquer estratégia de tratamento clinicamente

comprovada, a base do tratamento são os cuidados de suporte e medidas de prevenção, como boa higiene, distanciamento social e práticas de quarentena destinadas a reduzir a transmissão do vírus.

O SARS-CoV-2 está intimamente relacionado a dois outros coronavírus que causaram surtos epidêmicos da doença em humanos nas últimas duas décadas: o coronavírus da síndrome da dificuldade respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). As semelhanças permitiram aos cientistas aplicar as descobertas científicas básicas obtidas a partir do estudo da estrutura desses vírus para desenvolver terapias que visam especificamente o SARS-CoV-2 e desenvolver vacinas para prevenir COVID-19 (MARIAN, 2021). A aplicação em massas de vacinas contra SARS-CoV-2 pode prevenir substancialmente a morbidade e mortalidade associadas à COVID-19. (FOY *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHAGOLI, G. *et al.* **Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review.** Neurocrit Care, n. 34, p. 1062–1071, 2021. doi:10.1007/s12028-020-01049-4

ALBASHIR, A. A. D. **The potential impacts of obesity on COVID-19.** Clin Med, Londres, n. 20, 2020. doi:10.7861/clinmed.2020-0239

ANKA, A.U. *et al.* **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management.** Scand J Immunol, n. 93, 2021. doi:10.1111/sji.12998

AQUINO, E. *et al.* **Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil.** Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 25, p. 2423–2446, 2020. doi: 10.1590/1413-81232020256.1.10502020.

ARGENZIANO, M.G. *et al.* **Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series.** BMJ, n. 369, 29 May 2020. doi:10.1136/bmj.m1996

ASSELAH, T. *et al.* **COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development.** J Hepatol, n. 74, p. 168–184, 2021. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.031

AMIB. **Diretrizes e recomendações.** Disponível em: <https://www.amib.org.br/covid-19/diretrizes-e-recomendacoes>. Acesso em 23 out. 2020.

AMIB. **Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19.** Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/15/Covid_-_Recomendac__a__o_Forc__a_Tarefa. Acesso em 10 jul. 2021.

BAMBRA, C.; RIORDAN, R.; FORD, J.; MATTHEWS, F. **A pandemia de COVID-19 e saúde desigualdades.** J Epidemiol Community Health, n. 74, p. 964-968, 2020. doi: 10.1136/jech-2020-214401

BELLANI, G. *et al.* **Epidemiologia, padrões de atendimento e mortalidade para pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda em unidades de terapia intensiva em 50 países.** JAMA, n. 315, p. 788–800, 23 Feb. 2016.

BILAN, N *et al.* **Comparação da relação spo2 / fio2 e a relação pao2 / fio2 em pacientes com lesão pulmonar aguda ou síndrome do desconforto respiratório agudo.** J Cardiovasc Thorac Res, n. 7, p. 28–31, 2015. doi: 10.15171/jcvtr.2014.06.

BONNET, G. *et al.* **Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 in France: The Critical COVID-19 France (CCF) study.** Arch Cardiovasc Dis, n. 114, p. 352–363, 2021. doi: 10.1016/j.acvd.2021.01.003

BRASIL. **Coronavírus Brasil.** Governo Brasileiro, 2020 Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 10 jun.2021.

- BROWN, S. M. *et al.* **Imputação não linear de Pao2 / Fio2 a partir de Spo2 / Fio2 entre pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda.** *Peito*, n. 150, p. 307–313, 2016. doi: 10.1016/j.chest.2016.01.003.
- CALMES, D. *et al.* **Asma e DPOC não são fatores de risco para permanência na UTI e morte em caso de infecção por SARS-CoV2.** *J Allergy Clin Immunol Pract*, n. 9, p. 160–169, jan. 2021. doi: 10.1016 / j.jaip.2020.09.044
- CANDIDO, D. S. *et al.* **Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil.** *Science*, [s.l.], p. 1255–1260, 2020. doi:10.1126/science.abd2161
- CASTRO, M.C. *et al.* **Demanda por serviços de internação para pacientes covid-19 no Brasil.** *MedRxiv*, 2020.
- CATOIRE, P. *et al.* **Assessment of the SpO2/FiO2 ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department.** *Am J Emerg Med*, n. 44, p. 116–120, 2021. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.092.
- CDC. **How COVID-19 spreads. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019>. Acesso em 10-jun. 2021.
- CHEN, G. *et al.* **Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019.** *J Clin Invest.*, n. 130, p. 2620–2629. doi:10.1172/JCI137244
- CHOI, K. J.; HONG, H.L.; KIM, E. J. **A associação entre mortalidade e saturação de oxigênio e fração de oxigênio inalado em pacientes que necessitam de oxigenoterapia devido à pneumonia associada a COVID-19.** *Tuberc Respir Dis, Seul*, n. 84, p. 125–133, 2021. doi: 10.4046/trd.2020.0126
- CHOUDHARY, S.; SHARMA, K.; SILAKARI, O. **The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options.** *Microb Pathog*, n. 150, 2021. doi:10.1016/j.micpath.2020.104673
- CÓRDOVA, L. D. S. *et al.* **Clinical characteristics of older patients with COVID-19: a systematic review of case reports.** *Dement Neuropsychol*, n. 15, p. 1–15, 2021. doi:10.1590/1980-57642021dn15-010001
- COREN/SP. **Oximetria de pulso arterial.** São Paulo, 2020. Disponível em: <http://portal.corensp.gov.br/sites/default/files/oximetria%2022-12.pdf>. Acesso em: 18-jun.2021
- DE ANDRADE, C. L. T. *et al.* **COVID-19 hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS).** *PLoS One*, n. 15, dez. 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0243126
- DEMEULEMEESTER, F. *et al.* **Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review.** *Cells*, n. 10, p. 933, 17 Apr. 2021. doi:10.3390/cells10040933
- DIETZ, W.; SANTOS-BURGOA, C. **Obesidade e suas implicações para a mortalidade do COVID-19.** *Obesidade*, n. 28, 2020.

- EL AIDAOUI, K. *et al.* **Predictors of Severity in Covid-19 Patients in Casablanca, Morocco.** Cureus. 2020. doi:10.7759/cureus.10716
- EMANUEL, E.J. *et al.* **Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19.** New England Journal of Medicine, n.382, p. 2049–2055, 2020.
- FENG, X. *et al.* **Parâmetros imunoinflamatórios em casos COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise.** Front Med, Lausanne, n. 7, 2020.
- FESTIC, E. *et al.* **SpO₂/FiO₂ ratio on hospital admission is an indicator of early acute respiratory distress syndrome development among patients at risk.** J Intensive Care Med, n. 30, p. 209–216, 2015. doi:10.1177/0885066613516411
- FOY, B.H. *et al.* **Comparing COVID-19 vaccine allocation strategies in India: A mathematical modelling study.** Int J Infect Dis, n. 103, p. 431–438, 2021. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.075
- GADREY, S. *et al.* **Imputing the ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen: the optimal strategy in non-intubated floor patients.** Hospital Medicine, Mar. 2019.
- GALLO, M. B. *et al.* **Preditores da gravidade do COVID-19: uma revisão da literatura.** Rev Med Virol, n. 31, p. 1- 10, 2021. doi: 10.1002/rmv.2146
- GAMEIRO, J. **COVID-19 and Obesity: An Epidemiologic Analysis of the Brazilian Data.** International Journal of Endocrinology, v. 2021. doi: 10.1155/2021/6667135.
- GIRI, M. *et al.*, **Comparison of clinical manifestations, pre-existing comorbidities, complications and treatment modalities in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis.** Sci Prog, 2021. doi:10.1177/00368504211000906
- GOEL, S. *et al.* **Clinical Characteristics and In-Hospital Mortality for COVID-19 Across The Globe.** Cardiology and Therapy, n. 9, p. 553–559, 2020.
- GUAN, W. J. *et al.* **Características Clínicas da Doença do Coronavírus 2019 na China.** N Engl J Med, n. 382, p. 1708–1720. 30 de abr. 2020.
- GUILGER-CASAGRANDE, M. *et al.* **Perspectives and Challenges in the Fight Against COVID-19: The Role of Genetic Variability.** Front Cell Infect Microbiol, 11, 15 mar. 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.598875
- GUPTA, R. K. *et al.* **Avaliação sistemática e validação externa de 22 modelos de prognóstico entre adultos hospitalizados com COVID-19: um estudo de coorte observacional.** Eur Respir J, n. 56, 2020. doi: 10.1183/13993003.03498-2020
- GUTIERREZ, J.P.; BERTOZZI, S.M. **Doenças não transmissíveis e desigualdades aumentam risco de morte entre pacientes COVID-19 no México.** PLoS One, N. 15, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0240394

HEIALY, S. *et al.* **A combinação de obesidade e comorbidades leva a resultados desfavoráveis em pacientes com COVID-19.** Saudi J Biol Sci, n. 28, p. 1445–1450, fev. 2021. doi: 10.1016 / j.sjbs.2020.11.081

JIMÉNEZ *et al.* **Incidência de TEV e sangramento entre pacientes hospitalizados com doença coronavírus 2019: uma revisão sistemática e meta-análise.** Peito, n. 159, p. 1182–1196, 2021.

KLIEGMAN, R.M. *et al.* **Textbook of Pediatrics.** 19 ed. Elsevier, 2011. 318 p.

KOX, M. *et al.* **Pacientes com COVID-19 exibem supressão imunológica menos pronunciada em comparação com pacientes com choque séptico bacteriano.** Crit Care, n. 24, 2020.

LI, J. *et al.* **Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes.** J Med Virol, n. 93, p. 1449–1458, 2021. doi:10.1002/jmv.26424

LOPES, M.D. *et al.* **Anticoagulação terapêutica versus profilática para pacientes internados no hospital com COVID-19 e concentração elevada de dímero D (ACTION): um estudo aberto, multicêntrico, randomizado e controlado.** 4 de junho de 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4

MALIK, P. *et al.* **Biomarcadores e resultados de hospitalizações por COVID-19: revisão sistemática e meta-análise.** 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.

MARCOLINO, M.S. *et al.* **Características clínicas e desfechos dos pacientes hospitalizado com COVID-19 no Brasil: resultados do registro brasileiro COVID-19.** Int J Infect Dis. doi:10.1016/j.ijid.2021.01.019

MARIAN, A. J. **Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries.** Cardiovasc Pathol, 2021. doi:10.1016/j.carpath.2020.107278

NIH — NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2021. **Diretrizes de tratamento da doença coronavírus 2019 (COVID-19).** 2021. Disponível em: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov. Acesso em 08 jun. 2021.

OSUCHOWSKI, M.F. *et al.* **O quebra-cabeça COVID-19: decifrando a fisiopatologia e os fenótipos de uma nova entidade patológica.** The Lancet Respiratory Medicine, v. 9, ed. 6, p. 622–642, 2021. ISSN: 2213-2600

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Histórico da pandemia de COVID-19.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 23 jul. 2021.

PANDHARIPANDE, P.P. *et al.* **Derivation and validation of Spo2/Fio2 ratio to impute for Pao2/Fio2 ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score.** Crit Care Med, n. 37, p. 1317–1321, 2009. doi:10.1097/CCM.0b013e31819cefa9

PAROTTO, M. *et al.* **Recuperação após tratamento prolongado na UTI em pacientes com COVID-19.** *The Lancet Respiratory Medicine*, 14 jul. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00318-0

RANIERI, V. M. *et al.* **ARDS Definition Task. Force Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.** *JAMA*, n. 307, p. 2526–2533, 2012. doi:10.1001/jama.2012.5669

RENU, K.; PRASANNA P. L.; VALSALA GOPALAKRISHNAN, A. **Coronaviruses pathogenesis, comorbidades e danos a múltiplos órgãos - uma revisão.** *Life Sci*, 2020

RICE, T.W. *et al.* **Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS.** *Chest*, n. 132, p. 410–417.

SCHUELTER-TREVISOL, F. *et al.* **Assessment of patients with Covid-19 hospitalized in southern Santa Catarina.** *Rev Soc Bras Med Trop*, 2020. doi:10.1590/0037-8682-0579-2020

SILVA, I. *et al.* **Fatores de risco para doença crítica e morte entre adultos brasileiros com COVID-19.** *Rev Soc Bras Med Trop*, n. 54, 28 abr. 2021. doi: 10.1590/0037-8682-0014-2021

SISWANTO, G. M.; GANI, M.; FAUZI, A.R. **Possível hipoxemia silenciosa em paciente COVID-19: relato de caso.** *Ann Med Surg (Lond)*, n. 60, p. 583–586, 2020.

SMORENBERG, A. *et al.* **How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity.** *Eur J Intern Med*, n. 83, p. 1–5, 2021. doi:10.1016/j.ejim.2020.11.024

SPITERI, G. *et al.* **Primeiros casos de doença coronavírus 2019 (COVID-19) na Região Europeia da OMS, 24 de janeiro a 21 de fevereiro de 2020.** [S.l.] *Euro Surveill*, 2020.

STRUYF, T. *et al.* **Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19.** *Cochrane Database Syst Rev*, 23 fev. 2021. doi:10.1002/14651858.CD013665.pub2

SULEYMAN, G. *et al.* **Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit.** *JAMA Netw Open*, n. 3, 1 jun. 2020. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12270.

TAN, E. *et al.* **Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Chest*, n. 159, p. 524–536, 2021. doi:10.1016/j.chest.2020.10.014

VON VOPELIUS-FELDT, J. *et al.* **Estimated SpO₂/Fio₂ ratio to predict mortality in patients with suspected COVID-19 in the Emergency Department: a prospective cohort study.** *medRxiv preprint*, June 2020. doi: 10.1101/2020.05.28.20116194

WATSON, A.; WILKINSON, T. M. A. **Respiratory viral infections in the elderly.** Ther Adv Respir Dis, 2021. doi:10.1177/1753466621995050

WEIS, S. *et al.* **Resposta de anticorpos usando seis ensaios sorológicos diferentes em uma comunidade completamente testada por PCR após um surto de COVID-19 - o estudo CoNAN.** Clin Microbiol Infect, n. 27, 2021.

WIERSINGA, W.J. *et al.* **Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.** JAMA, n. 324, p. 782-793, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839

WIRTH, R *et al.* **COVID-19 im Alter – Die geriatrische Perspektive [COVID-19 in old age-The geriatric perspective].** Z Gerontol Geriatr, n. 54, p. 152–160, 2021. doi:10.1007/s00391-021-01864-0

WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Feb. 2020. Disponível em: [www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](http://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) . Acesso em 15-jun.2021.

WU, Z.; MC GOOGAN, J. M. **Características e lições importantes do surto da doença por coronavírus em 2019 (COVID-19) na China: Resumo de um relatório de 72 314 casos do Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças.** JAMA, n. 323, p. 1239–1242, 7 abr. 2020.

XIE, J. *et al.* **Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis.** Ann Palliat Med, n. 10, p. 1928-1949, 2021. doi: 10.21037/apm-20-1863

YANG, J. *et al.* **A obesidade agrava o COVID-19: uma revisão sistemática atualizada e meta-análise.** J Med Virol, n. 93, p. 2662–2674, mai. 2021. doi: 10.1002/jmv.26677

YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. **COVID-19 diagnosis -A review of current methods.** Biosens Bioelectron, 2021. doi:10.1016/j.bios.2020.112752

ZHONGHUA, L.; XING, B.; XUE, Z. Z. **An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19).** Chin J Epidemiol, n. 41, p. 139-144, fev. 2020. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002

ARTIGO

Pacientes adultos admitidos em um hospital terciário por COVID-19 e fatores de risco associados à gravidade: uma coorte retrospectiva

Resumo

Introdução: A COVID-19 é uma doença com conhecimento em construção, alta transmissibilidade e sem cura. Identificar pacientes com maior risco de doença grave é fundamental.

Objetivo: Determinar fatores de risco associados à gravidade em adultos com COVID-19.

Método: Estudo observacional, retrospectivo, a partir de uma coorte de registros de pacientes adultos com COVID-19, admitidos em hospital público de março a agosto/2020. Para associação das possíveis preditoras para gravidade, foi utilizado regressão de Poisson. O desfecho primário foi doença grave (necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva e/ou ventilação mecânica invasiva).

Resultados: Incluíram-se 565 pacientes: maioria homens; 55,5% dos que evoluíram para doença grave tinham mais de 60 anos. Hipertensão, diabetes melito e obesidade foram as comorbidades mais frequentes. Evoluíram para doença grave 39,8%. A mortalidade hospitalar foi de 22,1% e a dos pacientes graves, 46,7%. Fatores independentes associados à gravidade foram obesidade (RR=1,33 [IC 95% 1,07–1,66, p=0,011]), razão $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ (RR=2,20 [IC 95% 1,79–2,71, p=0,000]), proteína C reativa >100mg/l (RR=1,65 [IC 95% 1,33–2,06, p=0,000]), linfócitos <1000/ μL (RR=1,44 [IC 95% 1,18–1,75, p=0,000]).

Conclusão: Idade avançada e comorbidades foram fatores dependentes e fortemente associados à doença grave. Obesidade, razão $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$, proteína C reativa >100 mg/L e linfopenia foram fatores independentes associados à gravidade.

Introdução

A COVID-19, doença ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, causou um aumento repentino e substancial em todo o mundo nas hospitalizações e na mortalidade por síndrome respiratória aguda¹. A síndrome gripal, transmitida principalmente através do trato respiratório², por portadores assintomáticos, pré-sintomáticos e sintomáticos¹; apresenta-se de forma clinicamente heterogênea, variando de casos assintomáticos, sintomas leves em sua grande maioria e casos graves^{1,3}.

Considera-se doença grave: febre e/ou infecção respiratória, frequência respiratória maior que 23 incursões por minuto, dispneia e/ou saturação de oxigênio < 93% em ar ambiente, e doença crítica: a presença de síndrome respiratória aguda grave c(SRAG), definida por hipoxemia que necessita de ventilação mecânica invasiva (VM)⁴. A COVID-19 grave geralmente envolve manifestações respiratórias, embora outros sistemas também sejam afetados, e a doença grave geralmente é seguida por complicações prolongadas⁵.

Atualmente, a COVID-19 é responsável por milhões de casos e mortes pelo mundo todo¹. Além do imenso desafio de reduzir os casos e óbitos por COVID-19, outra realidade se apresenta para a saúde pública mundial: o elevado número de sobreviventes que requerem intervenções específicas para suprir necessidades físicas e mentais pós-COVID-19⁶. O Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), referência mundial de atendimento de forma universal⁷, é fundamental para o atendimento das demandas da pandemia no país, porém também enfrenta dificuldades. O início de 2021 foi marcado por uma segunda onda da COVID-19 no Brasil, que apresentava características diferentes da primeira onda⁸. O aumento substancial dos casos de COVID-19 em diferentes regiões do país ocasionou uma enorme pressão no sistema de saúde já sobrecarregado após um ano de pandemia e pelo provável domínio de novas variantes⁹.

Não é possível afirmar se os fatores associados à doença grave são os mesmos observados nos demais locais do país e do mundo atingidos pela pandemia, devido a características específicas da população. As características clínicas dos pacientes com COVID-19 e a gravidade da doença podem variar entre os estudos de diferentes regiões^{1,10}.

Ainda não sabemos seguramente como a pandemia irá comportar-se, desta forma, promover um estudo observacional sobre pacientes admitidos com COVID-19 em um hospital público referência no sul do Brasil representa a possibilidade de identificação precoce de piores desfechos relacionados à COVID-19, bem como guiar tomadas de decisões e terapias específicas, visando à redução da mortalidade intra-hospitalar.

O objetivo deste estudo foi determinar fatores de risco associados à gravidade em pacientes adultos com COVID-19.

Métodos

Estudo observacional, retrospectivo, a partir de uma coorte de registros de pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 admitidos no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), hospital público, terciário de grande porte e alta complexidade pertencente ao Grupo Hospitalar Conceição, vinculado ao Ministério da Saúde¹¹, no período de 1 de março a 20 de agosto de 2020.

Os dados foram coletados conjuntamente ao estudo multicêntrico “Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)”, realizado pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Os registros elegíveis são de pacientes admitidos por demanda espontânea, transferidos de outro serviço ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar, com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR detectável ou IgM positivo (sorologia). Consideraram-se inelegíveis pacientes admitidos na instituição por outro motivo e que se infectaram durante a internação, gestantes e pacientes com COVID-19 confirmado por outro método.

Os dados foram coletados em três momentos (admissão, internação, desfecho). As variáveis coletadas na admissão (primeiras 24h) foram: método diagnóstico, características demográficas e clínicas, história pregressa, exames laboratoriais e de imagem. Na internação hospitalar, foram descritas: terapia medicamentosa, aminas vasoativas, posição prona, ventilação não invasiva (VNI) em algum momento da internação, necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) e principais complicações durante a internação. Nos desfechos clínicos, coletaram-se informações sobre a admissão em UTI, necessidade de VM, alta hospitalar ou óbito.

O desfecho primário foi gravidade, caracterizada por admissão em UTI e/ou necessidade de VM.

Os dados foram coletados entre julho e dezembro/2020, por meio de prontuário eletrônico e inseridos, conforme protocolo padronizado, na plataforma *on-line* Research Electronic Data Capture – REDCap®. Os dados clínicos foram submetidos à análise univariada; para as variáveis de interesse da admissão hospitalar, internação e desfecho do estudo, foram utilizados os valores de referência e unidades de medida da instituição. A razão SpO₂/FiO₂ foi calculada a partir dos dados da admissão hospitalar da saturação periférica de

oxigênio (SpO₂) e fluxo de oxigênio em litros por minuto (L/min.) para pacientes em ventilação espontânea. Converteu-se o fluxo de oxigênio para fração inspirada de oxigênio (FiO₂) aproximada: nenhum dispositivo – ar ambiente (0,21); cânula nasal: 1 (0,24) 2 (0,28) 3 (0,32) 4 (0,36) 5 (0,40) 6 (0,44); máscara simples (0,40) 6 (0,50) 7 (0,60); máscara com reservatório 6 (0,60) 7 (0,70) 8-9 (0,80) 10-15 (0,95). Para pacientes em VNI/VM, considerou-se a FiO₂ descrita em prontuário.

Variáveis contínuas foram expressas em medianas e intervalos interquartílicos (IIQ), categóricas, como frequências absolutas e relativas. Para comparar as complicações clínicas durante a internação dos pacientes graves e não graves, utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson. A associação das possíveis preditoras com o desfecho gravidade foi realizada através do modelo de regressão de Poisson robusto para a estimativa das razões de prevalência e intervalo de confiança (IC) de 95%. Na análise multivariável, para a inclusão das variáveis, considerou-se *missing* de 8,8%. Variáveis significativas foram selecionadas e incluídas no modelo multivariável (idade 60-69; idade ≥ 70 ; razão SpO₂/FiO₂ ≤ 315 ; hipertensão arterial; diabetes melito; obesidade (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$); neoplasia maligna; proteína C reativa $> 100 \text{ mg/L}$; linfócitos $< 1000/\mu\text{L}$; ureia $> 50 \text{ mg/dL}$; uso de amins vasoativas na admissão e nível de consciência alterado na admissão). Valores de *p* de 0,05 ou menos foram considerados estatisticamente significativos.

Optou-se por excluir as variáveis com dados ausentes pelo alto risco de viés, podendo não representar adequadamente a população. Não foi utilizada nenhuma forma de imputação de dados.

Todas as análises foram realizadas com o software SPSS Statistics, versão 20.0.

Como os dados foram coletados de prontuários, dispensou-se o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, sob número CAAE: 30350820.5.0000.0008.

Resultados

A população inicialmente era composta por 604 pacientes; destes, foram excluídos 30, já internados por outros motivos e que contraíram o vírus durante a internação, além de nove gestantes. No período mais crítico da pandemia, 63 pacientes que não necessitavam de maiores cuidados foram transferidos para hospitais de retaguarda para continuidade do tratamento, dois pacientes graves foram transferidos para outro hospital de referência por ausência de vagas na UTI. A informação sobre os desfechos de saúde desses pacientes foi

coletada nos prontuários das instituições onde ocorreu o atendimento. Assim, foram incluídos na análise 565 pacientes (Figura 1).

O método diagnóstico para detecção e confirmação da COVID-19 foi o exame RT-PCR em 94,3% (533) dos pacientes. Eram 52,9% (299) homens, com média de idade de 58 anos - IIQ (45–67), e 47,1% (266) mulheres, com idade média de 59 anos IIQ (46–70). Pacientes com mais de 60 anos evoluíram mais frequentemente para doença grave (Risco relativo (RR)=1,46 [IC 95% 1,15–1,85]). Da mesma forma, não houve diferença significativa entre sexo, embora uma proporção maior de homens tenha apresentado piores desfechos. As características demográficas e clínicas, comorbidades, exames laboratoriais e de imagem na admissão hospitalar estão apresentados na Tabela 1.

Em relação ao histórico de saúde dos pacientes, evidencia-se que o número médio de comorbidades associadas foi maior entre aqueles que apresentaram pior prognóstico. Pacientes com maior número de comorbidades evoluíram para doença grave até duas vezes mais (Tabela 2), 40% (226) dos pacientes apresentavam duas ou mais comorbidades prévias. Pouco mais da metade dos pacientes – 51,5% (291) tinha alguma doença cardiovascular associada, destes 46,4% (135) foram admitidos na UTI ou necessitaram de VM. Pacientes oncológicos evoluíram para doença grave quase duas vezes mais (RR=1,41 [1,05–1,90]). As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM) e obesidade, todas associadas à doença grave (Tabela 2). Além disso, as comorbidades representaram um fator dependente da idade – quanto maior a idade do indivíduo, maior o número de patologias prévias associadas. A doença renal crônica (DRC) não foi associada à gravidade dos pacientes com COVID-19. Doenças do sistema respiratório como asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) mostraram-se variáveis protetoras para a gravidade da COVID-19.

A obesidade, presente em 15,9% (90) dos pacientes, caracterizou-se como variável independente para gravidade da COVID-19. Os pacientes obesos internados tinham em média 49 anos, IIQ (23–84), 62,2% (56) apresentavam duas ou mais comorbidades, e 52,2% (47) foram admitidos na UTI. A taxa de mortalidade nos obesos foi de 17,8% (16), sendo a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) a principal complicação associada à gravidade da doença nestes pacientes, 23,3% (21).

Os sintomas relatados com maior frequência na admissão hospitalar foram dispneia, febre, tosse seca e mialgia (Tabela 1). O tempo médio desde o início dos sintomas até a admissão hospitalar foi de 7 dias, IIQ (3–10), para os pacientes não graves e de 5 dias IIQ (2–

7) para os pacientes que necessitaram de UTI e/ou VM. Entretanto, os sintomas não se mostraram estatisticamente significativos para discriminar desfecho de gravidade na coorte.

As alterações clínicas dos pacientes na admissão hospitalar que se mostraram significativamente associadas a doença grave encontram-se na Tabela 2. Na análise multivariável, utilizamos a razão $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ($\text{RR}=2,93[2,48-3,47]$) ao invés da SpO_2 isolada ($\text{RR}2,21[1,85-2,65]$), por haver um maior risco relativo para gravidade dos casos. Foram admitidos na UTI, ou necessitaram de VM, 84,3% (97) dos pacientes que apresentaram razão $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ na admissão.

Pacientes admitidos na UTI e/ou que necessitaram de VM tiveram contagens de linfócitos mais baixas, níveis séricos mais elevados de troponina, razão normalizada internacional (RNI), creatinina, ureia e transaminase oxalacética/aspartato aminotransferase (TGO/AST), proteína C reativa (PCR) e lactato da gasometria arterial (GA) (Tabela 2). A troponina, mesmo mostrando associação significativa para gravidade, ($p < 0,001$), não foi incluída na análise multivariável em virtude da ausência de dados disponíveis, 26% (147) dos pacientes não tinham resultado do exame. Da mesma forma, a TGO/AST, variável significativa para a gravidade da doença ($p=0,039$), alterada em mais de 60,6% (248) das amostras coletadas na admissão, porém com alto índice de dados ausentes.

As radiografias de tórax na admissão apresentaram 81,1% (434) de resultados alterados. As principais alterações foram infiltrado difuso em 36,3% (194), opacidades em 28,2% (151) e consolidações em 23% (123). Na amostra analisada, a radiografia de tórax alterada na admissão foi associada a doença grave ($\text{RR}=2,00[1,36-2,94]$), (Tabela 2).

Durante a internação hospitalar por COVID-19, 39,8% (225) dos pacientes evoluíram para doença grave, destes 36,8% (208) foram admitidos na UTI, 35,9% (203) evoluíram para VM, 11,7% (66) necessitaram TRS (10 pacientes já eram dialíticos prévios à internação hospitalar), 31,7% (179) dos pacientes infundiram aminos vasoativas, 18,9% (107) exigiram posição prona e 4,2% (24) utilizaram VNI em algum momento da internação. Dos pacientes que necessitaram de VNI, 83,3% (20) evoluíram para VM e 45,8% (11) morreram. Entre os pacientes que necessitaram de VM, a duração média da VM foi de 11 dias, IIQ (7–21).

As principais complicações clínicas relacionadas à gravidade da COVID-19 durante a internação foram SARA, choque séptico, infecção nosocomial, hiperglicemia, tromboembolismo pulmonar, dentre outras (Tabela 3).

A taxa de mortalidade hospitalar foi de 22,1% (125) e a mortalidade dos pacientes graves foi de 46,7% (105). Dos admitidos na UTI, 42,3% (88) morreram e entre aqueles que necessitaram de VM, 49,3% (100) foram a óbito. Desses, 83 pacientes foram admitidos na

UTI, e outros 17 não conseguiram leitos de UTI na instituição, conforme descrito em prontuário eletrônico: dois pacientes foram transferidos para outro hospital referência após quatro dias, e 15 não foram para UTI. A média de idade desses 17 pacientes era 73 anos, IIQ (58–80). Três pacientes morreram em menos de 6h de admissão, oito pacientes permaneceram aguardando leitos de UTI na emergência até a constatação do óbito e quatro pacientes evoluíram para cuidados paliativos após o agravamento da COVID-19. A mortalidade dos pacientes que não foram admitidos na UTI para continuidade do tratamento foi de 100%.

O tempo médio de internação hospitalar geral foi de 9 dias, IIQ (5–17). Para pacientes graves, o tempo médio de internação hospitalar obviamente foi maior, 19 dias, IIQ (11–30), e o tempo médio de internação na UTI foi de 12 dias, IIQ (7–23). Para pacientes não graves a média de tempo de internação hospitalar foi de 6 dias, IIQ (4–9).

No modelo de regressão de Poisson multivariável (Tabela 4), alguns fatores foram associados de forma independente a maior risco de gravidade: obesidade (RR=1,48 [IC 95% 1,19–1,84]), razão $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ na admissão (RR=2,20 [IC 95% 1,79–2,71]), PCR > 100 mg/L na admissão (RR=1,73 [IC 95% 1,40–2,15]) e linfócitos < 1000 /uL na admissão (RR=1,40 [IC 95% 1,15–1,70]).

Discussão

Identificou-se que pacientes com mais de 60 anos tiveram quase duas vezes mais risco de doença grave. Comorbidades se apresentam como um fator dependente da idade. Metade da amostra relatou alguma doença cardiovascular associada, e metade deles foram admitidos na UTI. Duas ou mais comorbidades prévias estavam presentes em 40% dos pacientes e tiveram associação significativa para piores desfechos. A obesidade caracterizou-se como variável independente para gravidade da doença. Pacientes com razão $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ na admissão foram três vezes mais admitidos na UTI, ou necessitaram de VM. Contagens de linfócitos mais baixas e níveis elevados de PCR na admissão foram fatores independentes para doença grave e a radiografia de tórax alterada na admissão e o uso de VNI em algum momento da internação foram associados a desfechos desfavoráveis. Quatro em cada 10 pacientes admitidos com COVID-19 apresentaram a forma grave da doença.

A maioria dos pacientes, 94,3% (533), foi diagnosticada através de teste positivo da reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR) que, conforme Kumar¹², ainda é o padrão-ouro atual para o diagnóstico da doença COVID-19.

Os resultados deste estudo demonstraram que indivíduos acima de 60 anos e com comorbidades associadas apresentam pior prognóstico da doença, assim como os achados de

Li¹³, Schuelter-Trevisol¹⁴ e Tan¹⁵. Na revisão sistemática de Tan¹⁵, pacientes criticamente enfermos com COVID-19 tinham uma idade média de 62,6 anos. Os achados deste estudo vêm ao encontro das evidências de vários estudos que apontam maior acometimento da doença grave em indivíduos idosos^{16,17,18,19,20}. Sabe-se que a reserva cardiorrespiratória diminuída no idoso aumenta o risco de complicações e o envelhecimento do sistema imunológico, que tem uma tendência pró-inflamatória, contribuindo para uma resposta exacerbada pelo SARS-CoV-2^{17,21}.

Entretanto, neste estudo, o fator idade não se mostrou associado de forma independente ao desfecho gravidade. Esse achado pode sugerir que o critério de avaliação idade, no que tange à priorização de pacientes em casos de escassez de leitos de UTI, talvez não seja o mais adequado, considerando que outros critérios podem ser avaliados em conjunto, como a existência de comorbidades associadas, o comprometimento irreversível de funções cognitivas e a aplicação de escalas de fragilidade, conforme os princípios de triagem em situações de catástrofe e as particularidades da pandemia COVID-19 da AMIB².

Revisões sistemáticas recentes^{13,22} identificaram resultados semelhantes aos desta análise, em que as comorbidades mais associadas à gravidade foram doenças do sistema cardiovascular com maior prevalência de HAS. Segundo Liang²³, o histórico de câncer mostrou-se um fator independente no seu estudo. Em uma revisão sistemática com 16.561 pacientes críticos em 17 países e quatro continentes, identificou-se a idade avançada e comorbidades como a obesidade, HAS, DM e doenças cardiovasculares sendo os principais fatores de risco para COVID-19 grave¹³.

Este estudo sugere que quanto maior o número de comorbidades prévias, maior o risco de doença grave, em consonância com os resultados de Cheng²⁴, Suleyman²⁵ e Giri²⁶. No Brasil, um em cada cinco brasileiros adultos tem duas ou mais comorbidades²⁷. Um estudo do Sergipe, nordeste do Brasil, apontou mortalidade 1,5 vezes maior em pacientes acima de 65 anos associada a HAS ou a DM²⁷. O estudo de Li¹³ sugere que pacientes com doenças subjacentes são mais vulneráveis à pneumonia, têm menor imunidade e maior probabilidade de adoecer gravemente. Os efeitos do SARS-CoV-2 no sistema imunológico na produção de citocinas e células T parecem agravar ainda mais a tendência pró-inflamatória em pacientes com comorbidade cardiovascular^{17,21}. De Andrade²⁸ analisou dados do Brasil por meio dos hospitais públicos e identificou que o comportamento dos índices de Charlson e Elixhauser (índice de avaliação de comorbidades) foi consistente com a hipótese de maior risco de doença grave e morte por COVID-19 em pacientes com comorbidades, sendo a obesidade, um fator com efeito independente.

De forma semelhante, nesta coorte, a única comorbidade identificada como fator independente para a gravidade foi a obesidade. Um crescente corpo de evidências sugere que a obesidade e o aumento da adiposidade visceral estão forte e independentemente associados a resultados adversos, doença grave e morte devido a COVID-19²⁹. Estudos destacam outras características da obesidade, como mecânica respiratória, função pulmonar prejudicada e a coexistência de distúrbios metabólicos como diabetes e doenças cardiovasculares em um único indivíduo, que também aumentam o risco de COVID-19 grave e complicações³⁰. A principal complicação associada à gravidade da doença em indivíduos obesos neste estudo foi a SARA. A obesidade por si só é uma comorbidade e normalmente está associada a outros problemas de saúde; conforme este estudo, 62,2% (56) dos pacientes obesos tinham duas ou mais comorbidades. Além disso, a média de idade dos pacientes da coorte foi de 49 anos; porém, segundo Gameiro³¹, os desbalanços imunológicos na obesidade independem da idade para desfavorecer a resposta, uma vez que essa inflamação crônica de baixo grau é instalada na adiposidade. Gameiro³¹ também refere que a obesidade está associada a um aumento nas internações nas UTIs e a uma maior necessidade de suporte ventilatório para os pacientes hospitalizados, o que também identificamos nos achados deste estudo. Apesar de maior necessidade de UTI e VM, a mortalidade foi menor (17,8%) comparado à mortalidade geral (22,1%) por COVID-19, o que pode ser justificado pela baixa média de idade dos pacientes obesos, contrariando Gameiro³¹, que complicam mais por suas condições de saúde, porém morrem menos por serem jovens e possuírem maiores reservas orgânicas. Cabe ressaltar que o plano Nacional de Vacinação contra Covid-19³², a obesidade é considerada comorbidade somente quando obesidade mórbida ($IMC \geq 40$). Porém, de acordo com este estudo, indivíduos obesos com $IMC \geq 30$ já se encontram no grupo de risco para doença grave, sendo importante e necessário considerar essa constatação.

Este estudo também identificou marcadores clínicos na admissão associados à doença grave, dentre eles, a razão SpO_2/FiO_2 , que se mostrou um preditor independente associado à gravidade. Comparou-se a relevância clínica à gravidade aos pacientes da razão SpO_2/FiO_2 , SpO_2 e pressão parcial de oxigênio (paO_2) da GA e identificou-se a razão $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ como o melhor preditor para doença grave ($RR=2,93$ [2,48–3,47]). A razão SpO_2/FiO_2 é uma ferramenta disponível em vários serviços de saúde. É um método não invasivo, indolor, rápido, seguro, sem custo significativo, disponível na maioria dos serviços de saúde e um confiável preditor para a SARA, conforme descrito na literatura e constatado nesse estudo, tornando-se um método diferencial no enfrentamento da pandemia. Curiosamente a paO_2 da GA, mesmo que com hipoxemia, não se mostrou um fator significativo para gravidade. No

estudo de Choi³³, a razão SpO_2/FiO_2 na admissão apresenta área sob a curva característica de operação do receptor (ROC) em torno de 85,7%, caracterizando a razão SpO_2/FiO_2 como um forte preditor da ocorrência de SARA. A OMS³⁴ indica o uso da razão SpO_2/FiO_2 quando a paO_2 não está disponível, considerando valores ≤ 315 sugestivos para SRAG, inclusive em pacientes não ventilados. Segundo Catoire³⁵, a razão SpO_2/FiO_2 pode ser uma ferramenta confiável para rastreamento de hipoxemia entre pacientes admitidos na emergência, particularmente durante o surto de SARS-CoV-2. Considerando o atual cenário de pandemia, em que há escassez de insumos e superlotação hospitalar, estudos que objetivam prever a SRAG associada à gravidade da COVID-19 através de métodos rápidos, disponíveis e sem custo, são muito relevantes.

Nos achados relacionados à análise de biomarcadores, linfócitos e PCR foram fatores de risco independentes para gravidade. Segundo Li¹³, a PCR é um marcador de inflamação comum na COVID-19 com RR elevado em grupos críticos. Conforme seus resultados, linfopenia e PCR elevada foram intimamente associadas com pneumonia grave. Para Malik³⁶, a PCR pode ser o marcador mais eficaz e sensível na previsão da progressão da COVID-19. Segundo ele, essa descoberta sugere que a marca fisiopatológica de COVID-19 tende a ser a resposta inflamatória sustentada e a tempestade de citocinas, semelhante àqueles encontrados anteriormente em pacientes infectado com o SARS-CoV e MERS-CoV, e a inflamação severa levaria à deficiência imunológica, dano hepático, dano miocárdico, dano renal e ativação da coagulação.

A radiografia de tórax com alterações na admissão foi um fator fortemente associado à gravidade, esses pacientes apresentam quase três vezes mais risco que os demais, semelhante a coorte que incluiu 1.590 pacientes²³, onde a radiografia de tórax foi fator preditivo independente incluído no escore de risco: anormalidade radiográfica de tórax. Em 10 estudos com achados de radiografia de tórax, infiltrados bilaterais foram vistos em 72% dos pacientes¹⁵. Esses resultados evidenciam que os achados radiológicos são o método de diagnóstico mais direto para pneumonia grave¹³.

A OMS³⁴ recomenda o uso equilibrado de todas as estratégias de suporte respiratório não invasivo, justificado pela baixa base de evidências. Durante a pandemia, surgiu a preocupação de que essas estratégias possam causar danos aos pacientes através de atrasos na intubação traqueal ou exacerbação da lesão pulmonar, aos profissionais de saúde por meio de infecção nosocomial e aos sistemas de saúde em razão do alto nível de oxigênio demandado pelos dispositivos³⁷. Nesta coorte, 4,2% (24) dos pacientes utilizaram VNI, desses, 87,5% (21) foram admitidos na UTI e 83,3% (20) evoluíram para VM. A variável de tempo não foi

avaliada, portanto não podemos apontar em que momento da internação esses pacientes utilizaram a terapia. Considerando que a VNI era recomendada somente em leitos com sistema de pressão negativa em razão do risco de aerossolização, podemos supor que muitos pacientes utilizaram a VNI somente quando já admitidos na UTI em função dos leitos adequados para tal. Atualmente, tem-se notado uma melhor condução dos pacientes com suporte de VNI³⁸, facilitada pela maior evidência disponível, e talvez algumas admissões na UTI e necessidade de VM poderiam ter sido evitadas no momento pretérito.

A necessidade de VM nesta coorte foi de 35,9%, (203), totalizando 89,4% (186) dos pacientes admitidos na UTI. Suleyman²⁵ relata que 80,8% dos pacientes críticos analisados em seu estudo necessitaram de VM. Esses resultados são superiores aos apontados por um hospital particular de São Paulo, onde a VM foi necessária em 65% dos pacientes em UTI. Na revisão sistemática de Tan¹⁵, 67,7% dos pacientes necessitaram de VM. No enfrentamento de uma pandemia desconhecida e muito dinâmica, as orientações eram atualizadas rapidamente e, inicialmente, a orientação de intubação precoce era indicada, o que talvez justifique este alto percentual de VM na instituição.

A necessidade de tratamento intensivo observada no estudo foi de 36,8% (208), taxas maiores que as encontradas na revisão sistemática de Li³⁹, que estimou uma taxa de doença grave de 23%. Conforme Suleyman²⁵, em um hospital de Nova York, 39,7% evoluíram para UTI, semelhante ao percentual encontrado neste estudo. Em um hospital de Santa Catarina¹⁴, estado semelhante ao Rio Grande do Sul, 29% dos pacientes necessitaram de internação na UTI, e em um hospital privado de Porto Alegre, a admissão na UTI foi de 33%⁷. Presume-se que alguns fatores possam estar associados a esse percentual um pouco superior encontrado neste estudo, como fatores relacionados à maior incidência de comorbidades nesses pacientes, pois, sendo usuários do SUS, enfrentam maiores dificuldades em obter tratamentos de saúde. Marcolino¹⁶ reitera que o número médio de comorbidades foi menor em pacientes de hospitais privados do que no público e hospitais mistos. A mortalidade na UTI, no estudo de El Aidaoui⁴⁰, na África do Sul, foi de 31,1%, inferior à encontrada neste estudo – 46,7% (105). Wiersinga¹ descreve que, entre os pacientes internados em UTI, a letalidade chega a 40%. Houve uma acentuada heterogeneidade na taxa de mortalidade global para pacientes com COVID-19 admitidos em UTI, a média foi de 28% segundo Tan¹⁵. Em relação aos 17 pacientes que necessitaram de VM e que não foram admitidos na UTI por ausência de leitos, a taxa de mortalidade foi de 100%. Apesar de poucos casos nesta condição, e a idade média desses pacientes ser de 73 anos, podemos, talvez, inferir que o manejo de pacientes críticos por equipes não qualificadas em UTI possa ter influenciado no desfecho clínico negativo.

Em relação à mortalidade intra-hospitalar, o percentual encontrado neste estudo foi de 22,1% (125), semelhante à da cidade de Nova York, com 21%⁴¹ e um pouco menor que no estudo do Sergipe, que foi de 29,2%²⁷. De Andrade²⁸ relata mortalidade de 24,4% e sugere que houve ampla variação na mortalidade hospitalar da COVID-19 no SUS, associada a fatores demográficos e clínicos, desigualdade social e diferenças na estrutura dos serviços e na qualidade da atenção à saúde. Segundo Marcolino¹⁶, os hospitais públicos e mistos apresentaram maiores taxas de mortalidade em comparação com os hospitais privados (24,7% vs. 26,2% vs. 10,8%, $p < 0,001$). Na revisão sistemática de Tan¹⁵, que avaliou os resultados em escala global, a mortalidade hospitalar ficou entre 23,4% e 33,0%.

Dentre as limitações do presente estudo, destaca-se a coleta de dados em um hospital público, podendo representar apenas uma parcela específica da população. Além disso, trata-se de um estudo retrospectivo com dados de pacientes admitidos de março a agosto de 2020. Determinantes sociais não foram coletados, como renda e escolaridade. A ausência de dados de algumas variáveis, entre elas troponina, d-dímero, plaquetas, TGO/AST, eletrocardiograma e tomografia de tórax na admissão hospitalar também foi um fator de limitação. Acreditamos que os dados não disponíveis possam estar relacionados à ausência de diretrizes hospitalares específicas para COVID-19 naquele momento da pandemia, uma vez que, a solicitação de exames relacionados à doença ficava a critério de cada profissional médico e as condutas adotadas eram diversas e divergentes. O grau de controle ou descompensação das comorbidades prévias não foi mensurado, bem como o IMC dos pacientes que, quando não se encontrava descrito nos prontuários, foi considerado a avaliação subjetiva de cada profissional, portanto esse dado pode estar subnotificado. Utilizamos os dados da admissão hospitalar dos pacientes para identificar os fatores associados à gravidade da COVID-19, dados referentes ao período da internação não foram considerados.

A importância desta coorte decorre da necessidade da identificação rápida e efetiva dos pacientes com maior risco de doença grave através de parâmetros simples e objetivos na admissão hospitalar, possibilitando priorizar o atendimento desses pacientes e direcionar condutas clínicas. A identificação precoce desses fatores associados à gravidade é essencial na tentativa da redução das admissões nas UTIs e, por conseguinte, a morbimortalidade. Este estudo contempla muitas variáveis e a revisão minuciosa dos prontuários possibilitou a confiança nos resultados. Além disso, os dados foram submetidos a periódicas auditorias para garantir a qualidade das informações. Os pacientes foram acompanhados da admissão até a alta hospitalar ou óbito. Os desfechos dos casos transferidos para outras instituições foram incluídos na amostra através de busca ativa, uma vez que a análise do perfil clínico e fatores

associados levaram em consideração os dados da admissão e dos desfechos hospitalares. Utilizamos a metodologia baseada no STROBE⁴², uma ferramenta de qualidade, amplamente utilizada em estudos de coorte. Os dados coletados e as conclusões obtidas são importantes, considerando que existem poucos estudos sobre o tema na América Latina e no Brasil, podendo servir de subsídio para o desenvolvimento de diretrizes clínicas nas emergências dos hospitais, auxiliar na alocação de insumos, equipes e recursos públicos, bem como para pesquisas futuras.

Conclusão

Os resultados deste estudo fornecem dados importantes sobre pacientes com COVID-19 admitidos em um hospital público, o perfil clínico e fatores associados para o alto risco de progressão da doença. A idade avançada e as comorbidades subjacentes são fatores dependentes e associados à doença grave, assim como a radiografia de tórax alterada na admissão hospitalar e a necessidade de VNI em algum momento da internação. A principal complicação clínica entre os pacientes graves foi a SARA. Identificaram-se como fatores independentes para gravidade da doença a obesidade, a razão $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$, $\text{PCR} > 100 \text{ mg/L}$ e linfócitos $<1000/\text{uL}$ na admissão. Foram encontrados resultados de fácil mensuração até mesmo em pequenos centros com recursos de saúde limitados, o que é de grande importância para auxiliar na tomada de decisão precoce, frente a pacientes vulneráveis para a forma grave da COVID-19. Contudo, considerando que a curva epidêmica se comporta de forma dinâmica e que fatores associados podem divergir entre regiões por vários motivos, somado ainda, à descoberta de novas variantes, são necessários estudos constantes sobre o perfil dos pacientes infectados e fatores associados à gravidade da doença.

Autores

Os autores não dispuseram de qualquer apoio financeiro ou bolsas durante a realização da pesquisa. Todos os autores declaram não haver interesses conflitantes.

Veridiana Baldon dos Santos — Enfermeira assistencial na UTI-GHC, especialista em gestão de emergências em saúde pública: Autora principal do estudo. ORCID: 0000-0002-9372-5785
Estefânia Ines Wittke — Professora PPG ATSUS/GHC, médica cardiologista: orientadora do estudo. ORCID: 0000-0002-2384-6186

Airton Tetelbom Stein — Professor saúde coletiva da UFCSPA, médico de família e comunidade do GHC: Coorientador do estudo. ORCID: 000-0002-8756-8699

Compartilhamento de dados

Os dados que fundamentam os resultados deste artigo estarão disponíveis após a publicação para qualquer pessoa que tenha interesse em acessá-los. Quem desejar acessar o banco de dados deve entrar em contato com a autora Veridiana Baldon.

Endereço da autora: Rua Professor Nelson Ricardo, 260. CEP:96780-216, Camaquã/RS. Contato: (51)984196440, email: veridbaldon@hotmail.com

Agradecimentos

Agradecemos à Universidade Federal de Minas Gerais e ao Programa de Pós-Graduação ATSUS/GHC pelo convite para participar do estudo Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID 19) e pelo apoio a nossa pesquisa.

Referências

- 1 Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
- 2 AMIB. Recomendações AMIB. 2020. [cited 2021 Jul. 10]. Available from: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/maio/28/Recomendacoes_AMIB-2a_atual
- 3 Wj G, Zy N, Hu Y, et al. Características clínicas da doença coronavírus 2019 na China . N Engl J Med. 2020. Portuguese
- 4 AMIB. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. [cited 2021 jul 22]. Available from: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/15/Covid_-_Recomendacao_o_Forc_a_Tarefa
- 5 Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T et. al. O quebra-cabeça COVID-19: decifrando a fisiopatologia e os fenótipos de uma nova entidade patológica. The Lancet Respiratory Medicine. 2021. Portuguese
- 6 Parotto M, Myatra SN, Munblit D et al. Recuperação após tratamento prolongado na UTI em pacientes com COVID-19. The Lancet Respiratory Medicine. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00318-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00318-0). Portuguese
- 7 BRASIL, Ministério da Saúde. Princípios do Sistema Único de Saúde - SUS. [cited 2021 Jun 20]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sus_principios. Portuguese
- 8 Bastos LS, Ranzani OT, Souza TM et al. Internações hospitalares COVID-19: comparação da primeira e segunda ondas do Brasil. The Lancet Respiratory Medicine. 2021.DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00287-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00287-3). Portuguese
- 9 Faria NR, Mellan TA, Whittaker C et al. Genômica e epidemiologia da linhagem P.1 SARS-CoV-2 em Manaus, Brasil. Ciência. 2021. Portuguese

- 10 Goel S, Jain T, Hooda A, et al. Clinical Characteristics and In-Hospital Mortality for COVID-19 Across The Globe. *Cardiology and Therapy* 2020; 9(2): 553-9
- 11 Grupo Hospitalar Conceição (GHC). Sistema GHC. [cited in 2021 Jul. 10]. Available from: www.ghc.com.br. Portuguese
- 12 Kumar H, Fernandez CJ, Kolpattil S, Munavvar M, Pappachan JM. Discrepâncias nos perfis clínico e radiológico de COVID-19: Uma discussão baseada em casos e revisão da literatura. *World J Radiol.* 2021. doi: 10.4329/wjr.v13.i4.75. Portuguese.
- 13 Li X, Xu Z, Wang T, et al. Clinical laboratory characteristics of severe patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;9:184-190. doi:10.1016/j.cegh.2020.08.012
- 14 Schuelter-Trevisol F, Raimundo LJ, Soccas HD, et al. Assessment of patients with Covid-19 hospitalized in southern Santa Catarina. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200579. 2020. doi:10.1590/0037-8682-0579-2020
- 15 Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021;159(2):524-536. doi:10.1016/j.chest.2020.10.014
- 16 Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis.* 2021. doi:10.1016/j.ijid.2021.01.019. Portuguese
- 17 Smorenberg A, Peters EJ, van Daele P, Nossent EJ, Muller M. How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. *Eur J Intern Med.* 2021. doi:10.1016/j.ejim.2020.11.024
- 18 Wirth R, Becker C, Djukic M, et al. COVID-19 im Alter – Die geriatrische Perspektive [COVID-19 in old age-The geriatric perspective]. *Z Gerontol Geriatr.* 2021;54(2):152-160. doi:10.1007/s00391-021-01864-0
- 19 Watson A, Wilkinson TMA. Respiratory viral infections in the elderly. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:1753466621995050. doi:10.1177/1753466621995050

- 20 Córdova LDS, Vega APM, Luján-Carpio E, et al. Clinical characteristics of older patients with COVID-19: a systematic review of case reports. *Dement Neuropsychol.* 2021;15(1):1-15. doi:10.1590/1980-57642021dn15-010001
- 21 Vrints CJM, Krychtiuk KA, Van Craenenbroeck EM, Segers VF, Price S, Heidebuchel H. Endothelialitis plays a central role in the pathophysiology of severe COVID-19 and its cardiovascular complications. *Acta Cardiol.* 2021;76(2):109-124. doi:10.1080/00015385.2020.1846921
- 22 Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Jan 6]. *Gerontology.* 2021;1-12. doi:10.1159/000513400
- 23 Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
- 24 Cheng S, Zhao Y, Wang F, Chen Y, Kaminga AC, Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(12):e24971. doi:10.1097/MD.00000000000024971
- 25 Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2012270. 2020. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
- 26 Giri M, Puri A, Wang T, Guo S. Comparison of clinical manifestations, pre-existing comorbidities, complications and treatment modalities in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. *Sci Prog.* 2021;104(1):368504211000906. doi:10.1177/00368504211000906
- 27 Martins-Filho,PR , Araújo, A, Pereira, LX et all. Factors Associated with Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 104(1), 2021, pp. 103–105 doi:10.4269/ajtmh.20-1170.

- 28 De Andrade CLT, Pereira CCA, Martins M, Lima SML, Portela MC. COVID-19 hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS). PLoS One. 2020;15(12):e0243126. Published 2020 Dec 10. doi:10.1371/journal.pone.0243126
- 29 Dalamaga M, Christodoulatos GS, Karampela I, Vallianou N, Apovian CM. Understanding the Co-Epidemic of Obesity and COVID-19: Current Evidence, Comparison with Previous Epidemics, Mechanisms, and Preventive and Therapeutic Perspectives [published online ahead of print, 2021 Apr 28]. Curr Obes Rep. 2021;1-30. doi:10.1007/s13679-021-00436-y
- 30 Demeulemeester F, de Punder K, van Heijningen M, van Doesburg F. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review. Cells. 2021;10(4):933. Published 2021 Apr 17. doi:10.3390/cells10040933
- 31 Gameiro, J. COVID-19 and Obesity: An Epidemiologic Analysis of the Brazilian Data. International Journal of Endocrinology Volume 202. doi:10.1155/2021/6667135
- 32 BRASIL. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Imunização contra a COVID-19. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/23/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19-de-2021>. 45. Portuguese
- 33 Choi KJ, Hong HL, Kim EJ. The Association between Mortality and the Oxygen Saturation and Fraction of Inhaled Oxygen in Patients Requiring Oxygen Therapy due to COVID-19-Associated Pneumonia. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2021;84(2):125-133. doi:10.4046/trd.2020.0126
- 34 World Health Organization. Clinical management of COVID 19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-ofcovid-19>
- 35 Catoire P, Tellier E, de la Rivière C, et al. Assessment of the SpO₂/FiO₂ ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. Am J Emerg Med. 2021;44:116-120. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.092.
- 36 Malik P, Patel U, Mehta D, et all. Biomarcadores e resultados de hospitalizações por COVID-19: revisão sistemática e meta-análise. 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536. Portuguese

- 37 Gorman E, Connolly B, Couper K, et al. Non-invasive respiratory support strategies in COVID-19. *Lancet Respir Med* 2021; published online April 16. Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00168-5
- 38 Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB. Uso de Ventilação Não Invasiva (VNI) com Pressão Positiva no paciente com COVID-19. Comitê de Insuficiência Respiratória e Ventilação Mecânica da AMIB. Mar. 2020. Portuguese
- 39 Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-1458. doi:10.1002/jmv.26424
- 40 El Aidaoui K, Haoudar A, Khalis M, et al. Predictors of Severity in Covid-19 Patients in Casablanca, Morocco. *Cureus*. 2020;12(9):e10716.2020. doi:10.7759/cureus.10716
- 41 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*.2020.
- 42 Malta, M. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Ver Saúde Pública* 2010;44(3):559-65. Portuguese

Lista Tabelas

Tabela 1 Características demográficas, histórico de saúde, dados clínicos, exames laboratoriais e de imagem na admissão hospitalar.

Tabela 2 Variáveis significativas na análise bivariada para gravidade dos pacientes admitidos por COVID-19

Tabela 3 Principais complicações clínicas durante a internação hospitalar dos pacientes com COVID-19

Tabela 4 Preditores independentes de gravidade em pacientes com COVID-19.

Tabela 1 Características demográficas, histórico de saúde, dados clínicos, exames laboratoriais e de imagem na admissão hospitalar.

Variável	Total - N (%) / N=595
Sexo	
Masculino	299 (52,9)
Idade	
<60 anos	303 (53,6)
61– 69 anos	135 (23,9)
>70 anos	127 (22,5)
Comorbidades mais frequentes	
Hipertensão	265 (46,9)
Diabetes Mellitus	163 (28,8)
Obesidade	90 (15,9)
Asma	47 (8,3)
DPOC	47 (8,3)
Neoplasias	44 (7,8)
Doença Arterial Coronariana	42 (7,4)
Doença Renal Crônica	35 (6,2)
Hábitos de Vida	
Drogas ilícitas	10 (1,8)
Etilismo	28 (5,0)
Tabagismo atual	33 (5,8)
Ex-tabagista	114 (20,2)
Manifestações clínicas mais prevalentes	
Dispneia	372 (65,8)
Febre	329 (58,2)
Tosse seca	299 (52,9)
Mialgia	189 (33,5)
Adinamia	133 (23,5)
Anosmia (perda de olfato)	99 (17,5)
Cefaleia	99 (17,5)
Alterações clínica na admissão hospitalar	
Alteração do nível de consciência	64 (11,3)
PA $\leq$ 90/60 mmHg	13 (2,8)
Aminas vasoativas	30 (5,3)
FC $\geq$ 100 bpm	145 (30,9)
FR $\geq$ 20 mipm	240 (56,5)
Tax $\geq$ 37,8°C	106 (27,5)
SpO2 <93%	115 (21,1)

Razão SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315	115 (21,1)
Necessidade de O ₂ suplementar na admissão	206 (36,5)

Resultados laboratoriais e exames de imagem

Proteína C reativa > 100 mg/l	249 (45,9)
D-dímeros ≥ 1000 ng/mL FEU	254 (49,1)
Plaquetas ≤ 150000 /uL	79 (14,5)
Lactato (GA) ≥ 1,6 mmol/L	137 (26,9)
Troponina ≥ 14 ng/L	171 (40,9)
Linfócitos < 1000 /uL	235 (42,0)
Ureia ≥ 50 mg/dl	154 (27,2)
Creatinina > 1,2 mg/dl	144 (25,8)
TGO/AST ≥ 37 U/l	248 (60,6)
TGP/ALT ≥ 41 U/l	165 (40,6)
RNI ≥ 1,3	116 (25,3)
pO ₂ (GA) < 83 mmHg	351 (70,5)
Hemoglobina < 12,8 g/dL	201 (36,0)
RX de tórax na admissão	535 (94,7)
RX alterado na admissão	434 (81,1)
TC de tórax na admissão	101 (17,9)
TC de tórax alterada	96 (95,0)
Acometimento em > 25% do parênquima pulmonar	30 (65,2)

Frequência (porcentagem) ou mediana (intervalo interquartilico). PA: pressão arterial, FC: frequência cardíaca, FR: frequência respiratória, Tax: temperatura axilar, SpO₂: saturação periférica de oxigênio, Razão SpO₂/FiO₂: razão entre saturação periférica de oxigênio/fração inspirada de oxigênio, GA: gasometria arterial, RX: radiografia; TC: tomografia computadorizada.

Tabela 2 Variáveis significativas na análise bivariada para gravidade dos pacientes admitidos por COVID-19

	UTI/VM		
Variável	N (%)	RR (95% IC)	P value
	N= 225 (39,8)		
Idade			
<60 anos	100 (33,0)	1	
61– 69 anos	65 (48,1)	1,46(1,15-1,85)	0,004
>70 anos	60 (47,2)	1,43(1,12-1,83)	0,002
Comorbidades			
Hipertensão	122 (46,0)	1,34(1,09-1,64)	0,005
Diabetes mellitus	78 (47,9)	1,31(1,07-1,61)	0,010
Obesidade	48 (53,3)	1,43(1,14-1,79)	0,002
Neoplasias	24 (54,5)	1,41(1,06-1,89)	0,020
Número de comorbidades			
Nenhuma	46 (26,3)	1	
1	70 (42,7)	1,62(1,20-2,20)	0,002
2≥	109 (48,2)	1,84(1,38-2,43)	<0,001
Alterações clínicas na admissão			
Alteração do nível de consciência	45 (70,3)	1,96(1,61-2,38)	<0,001
Aminas vasoativas	29 (96,7)	2,64(2,32-3,00)	<0,001
SpO2 <93%	82 (71,3)	2,21(1,85-2,65)	<0,001
Razão SpO2/FiO2 ≤315	97 (84,3)	2,93(2,48-3,47)	<0,001
Necessidade de O2 suplementar na admissão	130 (63,1)	2,39(1,95-2,92)	<0,001
Exames laboratoriais e de imagem			
Proteína C reativa > 100 mg/l	141 (56,6)	2,13(1,71-2,66)	<0,001
Lactato (GA) ≥ 1,6 mmol/L	74 (54,0)	1,44(1,17-1,76)	<0,001
Troponina ≥ 14 ng/L	92 (53,8)	1,58(1,27-1,98)	<0,001
Linfócitos < 1000 /uL	123(52,3)	1,70(1,38-2,08)	<0,001
Ureia ≥ 50 mg/dl	83 (53,9)	1,55(1,27-1,90)	<0,001
Creatinina >1,2 mg/dl	76 (52,8)	1,48(1,21-1,81)	<0,001
TGO/AST ≥37 U/l	106 (42,7)	1,32(1,01-1,73)	0,039
RNI ≥ 1,3	64 (55,2)	1,44(1,17-1,78)	0,001
RX de tórax alterado	189 (43,5)	2,00(1,36-2,94)	<0,001
Necessidade de VNI em algum momento da	21 (87,5)	2,32(1,93-2,80)	<0,001

internação

Frequência (Porcentagem), RR: Risco relativo, IC: intervalo de confiança. O₂: oxigênio, SpO₂: saturação periférica de oxigênio, Razão SpO₂/FiO₂: razão entre saturação periférica de oxigênio/fração inspirada de oxigênio, GA: gasometria arterial, RX: radiografia; VNI: ventilação não invasiva.

Tabela 3 Principais complicações clínicas durante a internação hospitalar dos pacientes com COVID-19

	Amostra (n=565)	Críticos (n=225)	Não-críticos (n=340)	<i>P value</i>
SARA	98 (17,3)	95 (42,2)	3 (0,9)	<0,001
Infecção nosocomial	94 (16,6)	82 (36,4)	12 (3,5)	<0,001
Choque séptico	86 (15,2)	82 (36,4)	4 (1,2)	<0,001
Hiperglicemia	88 (15,6)	68 (30,2)	20 (5,9)	<0,001
Tromboembolismo pulmonar	40 (7,1)	29 (12,9)	11 (3,2)	<0,001
Trombose venosa periférica	13 (2,3)	12 (5,3)	1 (0,3)	<0,001
Hemorragia	11 (1,9)	10 (4,4)	1 (0,3)	<0,001

Frequência (porcentagem). *P*: Teste de Qui-quadrado de Pearson, SARA: síndrome da angústia respiratória aguda

Tabela 4 Variáveis independentes de gravidade em pacientes com COVID-19.

VARIÁVEL	MULTIVARIÁVEL	
	RR (95% IC)	<i>P value</i>
Obesidade	1,48 (1,19 – 1,84)	<0,001
Razão SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315	2,20 (1,79 - 2,71)	<0,001
Linfócitos < 1000/uL	1,40 (1,15 – 1,70)	0,001
Proteína C Reativa >100 mg/l	1,73 (1,40 – 2,15)	<0,001

RR: Risco relativo, IC: intervalo de confiança, *P*: modelo de regressão de Poisson multivariável.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A idade avançada e comorbidades subjacentes são fatores dependentes e fortemente associados a doença grave, assim como a radiografia de tórax alterada na admissão hospitalar e a necessidade de ventilação não invasiva em algum momento da internação. A principal complicação clínica entre os pacientes graves foi a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Identificamos como fatores associados independentes para a gravidade da doença a obesidade, razão $SpO_2/FiO_2 \leq 315$, proteína C reativa > 100 mg/l e linfócitos < 1000 /ul na admissão.

A necessidade da identificação rápida e efetiva dos pacientes com maior risco de piores desfechos através de parâmetros objetivos, de simples mensuração na admissão hospitalar e disponíveis em pequenos centros com recursos de saúde limitados, possibilita a priorização do atendimento desses pacientes, o direcionamento de condutas clínicas específicas e a redução das admissões nas UTIs, morbidade pós-doença grave e número de óbitos.

As conclusões obtidas são importantes, pois podem servir de subsídio para o desenvolvimento de diretrizes clínicas nas emergências dos hospitais, auxiliar no gerenciamento de recursos públicos, bem como para pesquisas futuras.

APÊNDICE E ANEXOS

A. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil laboratorial, radiológico e sintomatológico de pacientes infectados com o novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) em hospitais brasileiros

Pesquisador: FERNANDO ANSCHAU

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30350820.5.2015.5530

Instituição Proponente: HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO SA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.108.681

Apresentação do Projeto:

* Resumo

Com o rápido crescimento da pandemia associada ao novo coronavírus 2019 (COVID-19, SARS-CoV-2 ou 2019 nCoV) na sociedade brasileira, faz-se fundamental a obtenção de dados do perfil clínico, laboratorial, radiológico, terapêutico e de custos dos pacientes tratados em unidades locais, em todas unidades federativas brasileiras. Percebe-se a inexistência generalizada de dados e relatos de casos dos pacientes infectados no cenário brasileiro, fator que impossibilita a obtenção de dados realísticos do panorama nacional e que fundamentem a

prática terapêutica e propedêutica atualmente utilizada e orientem estratégias e remuneração para o tratamento doença. Destarte, nesse projeto, pretende-se avaliar as multiplicidades e singularidades das infecções pelo novo coronavírus 2019

em hospitais brasileiros, determinando-se a incidência de sintomas, avaliação do perfil laboratorial e radiológico terapias utilizadas durante o tratamento, assim como o custo hospitalar do tratamento da COVID-19. Ressalta-se, inicialmente, que nesse estudo recolheremos dados unitários de pacientes que foram atendidos em unidades hospitalares ou de atenção primária em saúde e que possuíam virologia positiva para o SARS-CoV-2. Todos os dados coletados serão obtidos via 1. avaliação retrospectiva de prontuários dos pacientes admitidos, mas que receberam alta de hospitais e centros de saúde de diferentes estados brasileiros, 2. avaliação e obtenção de prontuários dos pacientes internados em unidades hospitalares da rede pública ou privada ou 3. obtenção de dados a partir do repositório de notificação compulsória do Ministério da Saúde do Brasil. As informações geradas irão possibilitar um melhor entendimento do manejo clínico dos pacientes infectados com o novo patógeno supracitado, assim como irão fomentar ações posteriores associadas a prevenção de contágio, e orientação de políticas de remuneração para o custeio do tratamento da doença realísticas ao cenário brasileiro.

* Hipóteses

1. Questão – As descrições apresentadas na literatura internacional sobre infecções pelo novo coronavírus 2019 são aplicáveis para a realidade brasileira?

Hipótese – As descrições apresentadas na literatura acadêmica existentes sobre o perfil clínico, laboratorial, radiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com o novo coronavírus 2019 e admitidos em hospitais brasileiros são diferentes, fator que faz fundamental a consideração das peculiaridades brasileiras durante o rastreio, diagnóstico e tratamento dessa enfermidade.

2. Questão - Quais os principais sintomas apresentados pelos pacientes seropositivos para o SARS-CoV- 2 brasileiros, em especial, dos pacientes admitidos nas diferentes unidades federativas do Brasil?

Hipótese – As manifestações clínicas mais comuns nos pacientes brasileiros associados testados para o coronavírus estão relacionadas a febre, mialgia, sintomas respiratórios e cefaleia.

3. A mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospital com COVID-19 é semelhante à descrita na literatura?

Hipótese - O perfil de mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospitais brasileiros com COVID- 19 não é semelhante à apresentada na literatura.

4. Qual o custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 considerando as comorbidades dos pacientes?

Hipótese – O custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 tem variação em função das comorbidades observadas entre os pacientes.

5. É possível subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar?

Hipótese – O custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 e os desfechos esperados têm variação em função das comorbidades observadas entre os pacientes e podem ser analisados de forma conjunta para subsidiar estratégias e reembolso em formato de bundled.

Continuação do Parecer: 4.108.681

* Metodologia proposta

Trata-se de estudo observacional, baseado na coleta de dados de pacientes confirmados via sorologia ao novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2). A coleta de dados poderá ser realizada por dois métodos: 1. Análise retrospectiva de prontuários dos pacientes admitidos nos hospitais parceiros (feita por leitura e extração de dados presentes nos prontuários médicos) e 2. Análise prospectiva dos pacientes internados nos respectivos centros hospitalares (análise e extração diária da evolução dos pacientes hospitalizados). Ademais, diante da existência de sistemas de notificação compulsória do Ministério da Saúde, dados adicionais poderão ser obtidos por esta plataforma mediante solicitação formal a esta instituição estadual (Secretarias Estaduais de Saúde). A vigência dos dados será de 12 meses consecutivos/retrospectivos, avaliando-se possíveis variações sazonais.

Os dados coletados serão vinculados a protocolos pré-estabelecidos de atendimentos, típicos de atendimento de clínica médica ou pediátrica, em que é identificado sexo, idade, queixa principal, história da moléstia atual, comorbidades prévias, sintomas associados, história epidemiológica ou de viagem, avaliação primária laboratorial (exames sanguíneos como hemograma, proteína-C reativa, d-dímero, enzimas hepáticas, marcadores inflamatórios, e testes para outros patógenos), avaliação radiológica e terapêutica implementada. segurança do local, consciência do paciente, se houve solicitação de pedido de ajuda espontânea pelo passageiro, presença ou ausência de vias aéreas abertas, manutenção espontânea da respiração, presença ou não de pulso, presença ou não de hemorragias e o que

foi feito perante a situação). Além disso, dados associados a exame físico presentes nos prontuários ou obtidos pelos integrantes do grupo de pesquisa serão obtidos.

Para a análise de custos e proposição de modelo de remuneração, a orientação da literatura sobre condução de estudos de microcusteio, permitindo a análise em nível individual por paciente, e uso do método de custeio baseado em atividades e tempo serão seguidos para estruturar a coleta de dados (6-8). A partir do mapeamento da jornada do paciente, desde a chegada na emergência ou hospital de campanha até a alta ou o óbito, os dados de consumo de recursos (profissionais, estrutura hospitalar, materiais e medicamentos), serão coletados de forma retrospectiva pela revisão de registros de evoluções clínicas e bases de dados administrativos das instituições. Também serão coletados os dados de investimentos específicos em equipamentos para preparar as estruturas hospitalares no atendimento dos pacientes com SARS-COV-2, e de necessidade de reestruturações de práticas de controle de qualidade e segurança, vigilância e esterilização de equipamentos e ambiente.

O Formulário I apresenta a orientação para coleta de dados de custos de cada unidade nos hospitais, investimentos de capital realizados para o tratamento do COVID-19, remuneração atualizada e escala de profissionais especiais para o atendimento hospitalar dos pacientes e o Formulário II a orientação para coleta de dados de consumo de recursos em nível individual por paciente. O Formulário I deverá ser respondido por gestor da instituição que será convidado a colaborar com a pesquisa, sendo o aceite o convite o consentimento do profissional em participar da pesquisa. O Formulário II deve ser utilizado por pesquisador interno da instituição para a coleta de dados em prontuário de forma retrospectiva.

Ressalta-se que dados de identificação dos pacientes não serão obtidos em momento nenhum do estudo.

* Critérios de Inclusão

Serão incluídos nesse estudo pacientes com COVID-19 confirmada (testes serológicos de RT-PCR ou teste rápidos), admitidos em hospitais brasileiros. Faremos a inclusão de todos os pacientes diagnosticados, independente de faixa etária, perfil de comorbidades previamente diagnosticadas, assim como rede hospitalar admitida (pública ou privada).

* Critérios de Exclusão

Eventos médicos associados a outras enfermidades infectocontagiosas, como influenza e dengue, não serão contabilizados nesse estudo.

Objetivo da Pesquisa:

* Objetivo primário

Determinar o perfil clínico, laboratorial, radiológico, prática terapêutica e mortalidade de pacientes confirmados com infecção do novo coronavírus 2019 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Brasil. Ademais, objetiva-se identificar avaliar desfechos primários como mortalidade, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tempo de hospitalização, duração em ventilação mecânica e terapia respiratória.

* Objetivo secundário

i. Avaliar complicações: incidência de síndrome de disfunção respiratória do adulto e miocardite, necessidade de ventilação mecânica e terapia intensiva, além de dias de terapia intensiva em pacientes admitidos nos centros hospitalares parceiros;

ii. Obter e comparar dados dos eventos relacionados aos dados obtidos com dados apresentados na literatura internacional.

iii. Gerar informações sobre custo real e seus determinantes do manejo de pacientes com SARS-COV-2 para subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e complementar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

* Riscos

Os riscos em que a pesquisa está relacionada são descritos nos tópicos a seguir, assim como medidas atenuantes respectivas:

i. Possibilidade de extravio e furto de dados; medida resolutive: informações pessoais/tematicamente identificáveis não serão permanentemente armazenadas em drivers manuais, celulares smartphones ou laptops, exceto em casos em que tais dados estejam submetidos à encriptação. Ademais, os conjuntos de dados obtidos e armazenados serão memorizados em um servidor institucional seguro, inacessível ao público em geral.

ii. Risco à imagem de pessoas físicas (passageiros/pacientes) atrelados a pesquisa; medida resolutive: cada indivíduo de pesquisa receberá um código de caso (Record Locator Number- RLN), estruturado da seguinte forma: 1. Sigla da Instituição médica

2. Número contínuo do caso 3. Cidade em que o paciente foi admitido. Ressalta-se que a obtenção de dados pessoais retroativos, vinculados aos pacientes do estudo encontra-se respaldada na Lei 13.709, de 14 de agosto de 2018, que dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei 12.965, de 23 de abril de 2014 16.

Os resultados da pesquisa serão tornados públicos ao final do projeto, através de publicações nacionais, internacionais e relatórios às classes médicas, ao Ministério da Saúde e à Anvisa.

* Benefícios

Mormente, vale destacar que os benefícios associados com a execução deste projeto científico são múltiplos.

1. Desenvolvimento de literatura específica e fidedigna

Inicialmente, frente a lacuna literária detectada, espera-se desenvolver referências bibliográficas confiáveis e que reflitam a realidade brasileira, considerando todas as singularidades nacionais.

2. Análise da realidade epidemiológica brasileira e delineamento de atendimento emergencial aos pacientes infectados pelo COVID-19

Concomitantemente, deseja-se conhecer o cenário existente de pandemia, auxiliando as instituições relacionadas com eventos relacionados à saúde em doenças infectocontagiosas na elaboração de medidas preventivas, protocolos de atendimento e melhor treinamento da equipe (médicos e outros profissionais de saúde) nas intercorrências existentes.

3. Promoção de práticas educativas e de formação

De forma similar, almeja-se a consolidação de campanhas informativas para diversas camadas populacionais (e seus nichos epidemiológicos), em parceria com o Conselho Federal de Medicina e universidades públicas e privadas, a fim de treinar profissionais da saúde para o atendimento de casos de COVID-19 no Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo multicêntrico Brasileiro envolvendo a temática da COVID-19 ética e metodologicamente adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa envolvendo a temática da Covid-19 e avaliado segundo orientações da

CONEP vide documento "II INFORME AOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA PROTOCOLOS DE PESQUISA RELATIVOS À COVID-19 de 14 de abril de 2020".

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado /	COVID19_Plataforma_Brasil_15052020.			15/06/2020
Rogério Farias	Aceito			
Brochura	docx	14:18:37	Bitencourt	
Investigador				
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P			15/06/2020
Aceito				
Básicas do Projeto	ETO_1564697.pdf	14:13:59		Aceito
Outros	curriculo_veridiana.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito
	15:13:17	ANSCHAU		
Outros	curriculo_rafaela.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito
	15:13:05	ANSCHAU		
Outros	curriculo_fernando_anschau.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito
	15:12:51	ANSCHAU		
Outros	curriculo_LucianeK.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito

	15:12:26	ANSCHAU		
Outros	curriculo_anelise.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito
	15:12:00	ANSCHAU		
Outros	integrantes_pesquisa.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito
	15:11:45	ANSCHAU		
Outros	termo_relatorio.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito
	15:11:25	ANSCHAU		
Outros	anuenciaHCR.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito
	15:11:08	ANSCHAU		
Outros	anuenciaHNSC.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito
	15:10:55	ANSCHAU		
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	10/06/2020	FERNANDO	Aceito
	15:10:28	ANSCHAU		
Projeto Detalhado / COVID19_Plataforma_Brasil_15052020.				15/05/2020
LUANA MARTINS Aceito				
Brochura	pdf	17:33:40	OLIVEIRA	
Investigador				
Outros	Carta_Adendo_1052020.pdf	15/05/2020	LUANA MARTINS	
Aceito				
	17:33:18	OLIVEIRA		

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 24 de Junho de 2020

Assinado por:

Daniel Demétrio Faustino da Silva (Coordenador(a))

B. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA

Cadernos de Saúde Pública (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico, que contribuem com o estudo da Saúde Coletiva/Saúde Pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista é publicada por meio eletrônico. CSP utiliza o modelo de publicação continuada, publicando fascículos mensais. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTE SEÇÕES:

1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras).

1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva. Sua publicação é acompanhada por comentários críticos assinados por renomados pesquisadores, convidados a critérios das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações).

1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras.

1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações). São priorizadas as revisões sistemáticas, que devem ser submetidas em inglês. São aceitos, entretanto, outros tipos de revisões, como narrativas e integrativas. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como, por exemplo, o PROSPERO. O Editorial 32(9) discute sobre as revisões sistemáticas (Leia mais).

1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações) (Leia mais). O Editorial 29(6) aborda a qualidade das informações dos ensaios clínicos.

1.6 – Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de

desenho de estudos, análise de dados, métodos qualitativos ou instrumentos de aferição epidemiológicos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações) (Leia mais).

1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica com abordagens e enfoques diversos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa. Para informações adicionais sobre diagramas causais, ler o Editorial 32(8).

1.8 – Comunicação Breve: relato de resultados de pesquisa que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações).

1.9 – Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras).

1.10 – Resenhas: crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As Resenhas devem conter título e referências bibliográficas. As informações sobre o livro resenhado devem ser apresentadas no arquivo de texto.

2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

2.1 – CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 – Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3 – Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4 – Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5 – A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 6 (Passo a passo).

2.6 – Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 – Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 – Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaio Clínicos a serem publicados com base em orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3 – As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)
- Clinical Trials
- International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)
- Netherlands Trial Register (NTR)
- UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

4. FONTES DE FINANCIAMENTO

4.1 – Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 – Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 – No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. CONFLITO DE INTERESSES

5.1 – Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade,

provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. COLABORADORES E ORCID

6.1 – Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 – Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3 – Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

6.4 – Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação Cadernos de Saúde Pública o direito de primeira publicação.

7. AGRADECIMENTOS

7.1 – Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8. REFERÊNCIAS

8.1 – As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (por exemplo: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas, quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final

do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos. Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

8.2 – Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 – No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (por exemplo: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. NOMENCLATURA

9.1 – Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. ÉTICA E INTEGRIDADE EM PESQUISA

10.1 – A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013), da Associação Médica Mundial.

10.2 – Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

10.3 – O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

10.4 – CSP é filiado ao COPE (Committee on Publication Ethics) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia o Editorial 34(1).