



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS**

SARA LARISSA DE MELO ARAÚJO

**IDENTIFICAÇÃO DE PREDITORES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E
DE IMAGEM, ASSOCIADOS À COVID-19 GRAVE EM DOIS
CENTROS DE REFERÊNCIA DO MUNICÍPIO DE PETROLINA-PE**

PETROLINA-PE

2022

SARA LARISSA DE MELO ARAÚJO

**IDENTIFICAÇÃO DE PREDITORES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E
DE IMAGEM, ASSOCIADOS À COVID-19 GRAVE EM DOIS
CENTROS DE REFERÊNCIA DO MUNICÍPIO DE PETROLINA-PE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Biológicas da Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF, Campus Petrolina, como requisito para obtenção de título de mestre com ênfase na linha de pesquisa: Saúde, sociedade e ambiente.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo

Coorientador: Prof. Dr. Edilson Beserra de Alencar Filho e Prof. Dr. Anderson da Costa Armstrong

PETROLINA-PE

2022

A663i

Araújo, Sara Larissa de Melo

Identificação de preditores clínicos, laboratoriais e de imagem, associados à covid-19 grave em dois centros de referência do município de petrolina-PE / Sara Larissa de Melo Araújo. – Petrolina – PE, 2022.

xv, 72f.: il.; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus, Petrolina - PE, 2022.

Orientador: Prof.Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo

Coorientador: Prof. Dr. Edilson Beserra de Alencar Filho e Prof. Dr. Anderson da Costa Armstrong.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV. 4. Indicadores de morbimortalidade. 4. Doenças respiratórias. I. Título. II. Carmo, Rodrigo Feliciano do. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.241 4

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas da Univasf com os dados fornecidos pelo (a) autor(a).

Bibliotecário: Lucídio Lopes de Alencar CRB-4/1799

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO PÓS-
GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS**

FOLHA DE APROVAÇÃO

SARA LARISSA DE MELO ARAUJO

IDENTIFICAÇÃO DE PREDITORES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E DE
IMAGEM, ASSOCIADOS À COVID-19 GRAVE EM DOIS CENTROS DE
REFERÊNCIA DO MUNICÍPIO DE PETROLINA-PE

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Saúde, Sociedade e Ambiente, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 16 de maio de 2022

Banca Examinadora



Rodrigo Feliciano do Carmo, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Carlos Dornels Freire de Souza
Carlos Dornels Freire de Souza (21 de Maio de 2022 20:30 ADT)

Carlos Dornels Freire de Souza, Doutor
Universidade Federal de Alagoas – UFAL

Ferdinando Oliveira Carvalho
Ferdinando Oliveira Carvalho (21 de Maio de 2022 22:13 ADT)

Ferdinando Oliveira Carvalho, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

AGRADECIMENTOS

Dou início a minha fala agradecendo a **Deus** e a **Nossa Senhora** por tamanha misericórdia, pois até aqui tens me sustentado.

A minha família, minha mãe, **Ana Maria de Melo Araújo** e meu Pai, **José Tadeu de Vasconcelos Araújo**, que foram meus exemplos de força e perseverança.

A meu filho amando, **Theo Henrique**, minha inspiração e combustível diário para seguir e ao meu esposo, **Rodrigo Tavares**, pela compreensão e por segurar na minha mão e me mostrar que é possível sonhar e realizar.

As minhas irmãs, **Adriana, Fabiana e Catarina**, e sobrinhas, **Maria Júlia e Helena de Melo** pela paciência, amizade, parceria e diversão.

Ao meu amigo **Hálisson** que foi meu alicerce e peça integral nesse processo, foi meu porto seguro.

A minha amiga de mestrado para a vida, **Thiala Alves**, por tanta compreensão, ensinamentos, parceria e diversão.

Ao meu orientador, **Rodrigo Feliciano do Carmo**, por compartilhar sua expertise para minha construção enquanto futura mestra, além da oportunidade, confiança, disponibilidade e estímulo para o aprimoramento científico.

As minhas amigas, **Jéssica Torres, Larissa, Aline, Rayssa, Mykaelle e Tércia** pela amizade, conversas e apoio durante todo esse processo.

A minha equipe do laboratório a qual tenho um carinho enorme, **Sávio, Danilo, Clara, Lorena, Mirela, Ana Clara, Ana Tércia e Kamila**, por tanta união, parceria e apoio, sem vocês nada seria possível.

Aos meus **pacientes**, participantes da pesquisa, pela confiança e oportunidade.

Aos **avaliadores** por disponibilizar seu tempo para contribuir com o enriquecimento da dissertação.

A **CAPES** pelo financiamento.

A **UNIVASF** pela oportunidade de ingressar no Programa e por contribuir com minha formação durante esses dois anos.

RESUMO

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19), uma síndrome respiratória associada a um mercado de frutos do mar em Wuhan (Hubei, China) em dezembro de 2019, tornou-se uma importante preocupação de saúde pública em todo o mundo. A COVID-19 pode se agravar e provocar choque e falência múltipla de órgãos, entretanto o curso real da doença ainda não está bem esclarecido, bem como os mecanismos de patogenicidade. A identificação de preditores de risco relacionados a gravidade da COVID-19, pode contribuir para a identificação precoce de casos, melhora na condução do tratamento, e diminuição da morbimortalidade. Dessa forma, objetivou-se identificar fatores clínicos, laboratoriais e de imagem que pudessem prever o risco de desenvolvimento de COVID-19 grave. Trata-se de um estudo transversal de abordagem quantitativa, realizado em dois hospitais do município de Petrolina especializados em cuidados intermediários e intensivos para COVID-19. Assim, foram incluídos no estudo, todos os pacientes positivos para COVID-19 entre agosto de 2020 e junho de 2021 que aceitaram participar da pesquisa e que estavam hospitalizados em dois hospitais de cuidados intermediários e avançados para COVID-19 e aqueles não-hospitalizados recrutados por meio de redes sociais, rádio e televisão. Esses, foram classificados em grupos leve (não hospitalizados), moderado e graves (hospitalizados). Para os grupos moderado e grave foram utilizados os prontuários eletrônicos para coleta e para o grupo leve, utilizou-se um questionário estruturado. Todos os dados foram repassados para uma planilha do Programa Microsoft Excel 2019. A análise estatística foi realizada pelo SPSS Statistics v.22., sendo necessário a utilização do MissForest do programa estatístico R para regressão logística multivariada. Como resultados foi encontrado que do total de pacientes (617), 79,9% possuíam idade entre 18 e 65 anos sendo o restante > 65 anos, e prevalência do sexo masculino (56,2%). Relacionado aos sintomas, foi observado que a febre, tosse seca, dispneia e saturação de oxigênio menor que 95% ($p < 0,0001$) foram mais frequentes nos indivíduos hospitalizados. Referente as comorbidades, notou-se uma associação entre diabetes, hipertensão e doença renal crônica com a gravidade da COVID-19 ($p < 0,05$). Dos 134 pacientes que realizaram exames de imagem, os achados mais predominantes foram o infiltrado alveolar bilateral e o padrão vidro fosco, ambos representados por (23,1%). Sobre os exames laboratoriais os indivíduos graves quando comparados aos moderados apresentaram níveis mais elevados de leucócitos, neutrófilos, plaquetas, razão neutrófilo/linfócito, razão monócito/linfócito, glicemia, Proteína C reativa, ferritina, D-dímero, aspartato amino transferase (AST), creatinina e ureia ($p < 0,05$). Por outro lado, o grupo moderado quando comparado com o grave, demonstrou maiores níveis de linfócitos, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina, razão normalizada internacional (INR) e bilirrubina indireta ($p < 0,05$). Na regressão logística multivariada, após a exclusão das variáveis através do método de regressão retrógrada, as seguintes variáveis permaneceram no modelo: leucócitos ($p < 0,0001$; OR 3,22; IC 95% 2,09-4,96), INR ($p < 0,0001$; OR 0,22; IC 95% 0,14-0,33) e ureia ($p < 0,0001$; OR 3,53; IC 95% 2,02-6,18). O presente estudo identificou fatores clínicos, laboratoriais e de imagem associados à gravidade da COVID-19 em dois centros de referência. A análise de regressão logística identificou potenciais preditores associados ao risco de COVID-19 grave.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV. Indicadores de Morbimortalidade. Doenças transmissíveis. Epidemiologia.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a respiratory syndrome associated with a seafood market in Wuhan (Hubei, China) in December 2019, has become a major public health concern worldwide. COVID-19 may get worse and cause shock and multiple organ failure, however the actual course of the disease is still not well understood, as well as the mechanisms of pathogenicity. The identification of risk predictors related to the severity of COVID-19 can contribute to the early identification of cases, improve treatment management, and decrease morbidity and mortality. Thus, the objective was to identify clinical, laboratory and imaging factors that could predict the risk of developing severe COVID-19. This is a cross-sectional study with a quantitative approach, carried out in two hospitals in the municipality of Petrolina specializing in intermediate and intensive care for COVID-19. Thus, all COVID-19 positive patients between August 2020 and June 2021 who accepted to participate in the research and who were hospitalized in two intermediate and advanced care hospitals for COVID-19 and those recruited out of hospital were included in the study through social media, radio and television. These were classified into mild (non-hospitalized), moderate and severe (hospitalized) groups. For the moderate and severe groups, electronic medical records were used for collection and for the mild group, a structured questionnaire was used. All data were transferred to a Microsoft Excel 2019 Program spreadsheet. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics v.22., requiring the use of the MissForest of the R statistical program for multivariate logistic regression. As a result, it was found that of the total number of patients (617), 79.9% were aged between 18 and 65 years, the remainder > 65 years and male prevalence (56.2%). Related to symptoms, it was observed that fever, dry cough, dyspnea and oxygen saturation lower than 95% ($p < 0.0001$) were more frequent in hospitalized individuals. Regarding comorbidities, there was an association between diabetes, hypertension and chronic kidney disease with the severity of COVID-19 ($p < 0.05$). Of the 134 patients who underwent imaging tests, the most predominant findings were bilateral alveolar infiltrate and ground glass pattern, both represented by (23.1%). Regarding laboratory tests, severe individuals when compared to moderate ones had higher levels of leukocytes, neutrophils, platelets, neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, glycemia, C-reactive protein, ferritin, D-dimer, aspartate aminotransferase (AST), creatinine and urea ($p < 0.05$). On the other hand, the moderate group, when compared to the severe group, showed higher levels of lymphocytes, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio (INR) and indirect bilirubin ($p < 0.05$). In multivariate logistic regression, after excluding the variables using the retrograde regression method, the following variables remained in the model: leukocytes ($p < 0.0001$; OR 3.22; 95% CI 2.09-4.96), INR ($p < 0.0001$; OR 0.22; 95% CI 0.14-0.33) and urea ($p < 0.0001$; OR 3.53; 95% CI 2.02-6.18). The present study identified clinical, laboratory and imaging factors associated with COVID-19 severity in two referral centers. Logistic regression analysis identified potential predictors associated with the risk of severe COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2. Coronavirus 2019-nCoV infection. Morbimortality Indicators. Communicable diseases. Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Casos confirmados e óbitos por COVID-19 no Brasil, 26 de fevereiro de 2020 a 08 de abril de 2022.....	15
Figura 2 - Estrutura viral e os componentes do SARS-CoV-2.....	16
Figura 3 - Fases da COVID-19 associadas a gravidade.	20
Figura 4 - Expressão da ECA 2 e complicações extrapulmonares da COVID-19. ...	24
Figura 5 - Dados laboratoriais dos pacientes com COVID-19. Os resultados foram apresentados em mediana com IIQ. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação entre os grupos.....	44
Figura 6 - Etapas para escolha das variáveis incluídas no modelo preditor para identificação de fatores preditores associados ao risco de COVID-19 grave.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com COVID-19. .38	
Tabela 2 - Dados clínicos da hospitalização, tratamento e desfecho dos pacientes com COVID-19.....41	
Tabela 3 - Regressão logística multivariada para identificação de fatores preditores associados ao risco de COVID-19 grave.46	

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Variáveis analisadas para associação com a gravidade da COVID-19. .33	
Quadro 2 - Faixa de referência de indicadores laboratoriais.35	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Alanina aminotransferase

ANG - Angiotensina

AST - Aspartato aminotransferase

AT1 - Receptor de angiotensina II do subtipo 1

AT2 - Receptor de angiotensina II do subtipo 2

AUC - Área sob a curva

bpm - Batimentos por minuto

BRAs - Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

CDC - Centro de Controle e Prevenção de doenças

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

CIVD - Coagulação intravascular disseminada

CNS - Conselho Nacional de Saúde

COVID-19 - Doença do coronavírus

DAMPs - Padrões moleculares associados ao dano

DM - Diabetes Mellitus

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECA 1 - Enzima conversora da angiotensina 1

ECA 2 - Enzima conversora da angiotensina 2

ECMO - Membrana de oxigenação extracorpórea

FiO₂ - Fração inspirada de oxigênio

GGT - Gama glutamil transferase

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HAT - Protease semelhante à tripsina das vias aéreas humanas

HR - Repetição do heptad

IC - Intervalo de Confiança

IIQ - Intervalo interquartil

IL - Interleucina

IMC - Índice de massa corporal

INR - Razão normalizada internacional

irpm - Incursão respiratória por minuto

LDH - Atividade da desidrogenase láctica

MCP-1 - Proteína quimioatraente de monócitos-1

MERS-CoV - Síndrome respiratória do Oriente Médio

mm³ - Milímetros cúbicos

mg/dL - Miligramas por decilitro

mg/L - Miligramas por litro

mmHg - Milímetros de mercúrio

NF- kB - Fator nuclear kappa B

ng/ml - Nanograma por mililitro

NK - Natural Killer

NO - Óxido nítrico

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR - Razão de Risco

ORF - Open Reading Frames

PAM - Pressão Arterial Média

PCR - Proteína C reativa

RML - Razão monócito-linfócito

RNA - Ácido ribonucleico

RNL - Razão neutrófilo-linfócito

RBD - Domínio de ligação do receptor

ROC - Característica de operação do receptor

ROS - Espécies reativas de oxigênio

RT-qPCR - Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase quantitativa

SARS-CoV - Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

SARS-CoV-2 - Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

SIVEP-Gripe - Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe

SRA - Sistema renina-angiotensina

SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

sRR - Sumário do risco relativo

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMPRSS2 - Serina protease transmembranar 2

TNF-α - Fator de necrose tumoral

TP - Tempo de protrombina

TTPa - Tempo de trombolastina parcial ativada

U/L - Unidade por litro

UNESA - Universidade Estácio de Sá

UNIVASF - Universidade Federal do Vale do São Francisco

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VMI - Ventilação mecânica invasiva

VNI - Ventilação mecânica não invasiva

VOC - Variantes de Preocupação

2019-nCoV - O novo coronavírus

°C - Graus Celsius

µg/L - Microgramas por litro

µL - Microlitro

β CoV - β coronavírus

α CoV - α coronavírus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1	CORONAVÍRUS	11
2.1.1	Histórico	11
2.1.2	Epidemiologia do SARS-CoV-2	12
2.1.3	Estrutura e replicação viral do SARS-CoV-2	15
2.1.4	Transmissão viral	18
2.1.5	Fisiopatologia da COVID-19	20
2.1.6	Fatores de risco e gravidade da doença	24
2.1.7	Modelos preditores de gravidade	26
3	OBJETIVOS	30
3.1	OBJETIVO GERAL	30
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4	MÉTODOS	31
4.1	DESENHO DO ESTUDO	31
4.2	LOCAL DE ESTUDO E POPULAÇÃO ALVO	31
4.3	TAMANHO DA AMOSTRA	31
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	31
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
4.6	INSTRUMENTO E COLETA DE DADOS	32
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4.8	ASPECTOS ÉTICOS	36
5	RESULTADOS	37
5.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	37
5.2	DADOS CLÍNICOS DA HOSPITALIZAÇÃO	40
5.3	DADOS LABORATORIAIS	43
5.4	DESENVOLVIMENTO DE MODELO PREDITOR DE GRAVIDADE	45
6	DISCUSSÃO	47
7	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICE	66
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	66
	APÊNDICE B - Questionário estruturado para coleta dos pacientes não hospitalizados	68
	ANEXO	70

1 INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus (COVID-19) é de origem infecciosa sendo responsável por causar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com o primeiro caso relatado em dezembro de 2019 em Wuhan na China (ZHOU, F. et al., 2020). Devido ao seu rápido poder de disseminação, a doença se expandiu por vários países, e em razão da proporção de casos alcançados, em 30 de janeiro de 2020 foi declarada como uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional, sendo em 11 de março do mesmo ano caracterizada como uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2020a).

No Brasil, até dezembro de 2021, o número total de casos por COVID-19 encontrava-se em torno de 22 milhões sendo 616.457 vítimas fatais da doença (OUR WORLD IN DATA, 2021). Ainda, mesmo com o cumprimento das medidas de controle como o distanciamento social, com maior ênfase no início da pandemia e o avanço na vacinação, o país ainda ocupa a terceira posição em número de casos no mundo (CNS, 2021; INLOCO, 2021; WORLDOMETER, 2021). Diante do que foi dito, compreende-se que referente a sintomatologia, os pacientes podem apresentar a forma assintomática da doença ou manifestações clínicas comuns a outras síndromes gripais como: febre, tosse, coriza, dispneia e mal-estar, podendo ainda, evoluir para os casos mais graves como a SRAG (WU et al., 2020; YANG et al., 2020).

Contudo, apesar do Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) ser caracterizado por causar principalmente doenças no sistema respiratório, já estão sendo observados casos de manifestações extrapulmonares consequentes da infecção. Estudos mostram que os sistemas neurológico, hepático, renal, gastrointestinal, hematológico, dermatológico, endócrino e cardíaco podem estar envolvidos e serem gravemente afetados, causando a falência múltipla de órgãos e consequentemente o aumento da mortalidade entre esses pacientes (GUPTA et al., 2020; SARKESH et al., 2020; ODILOV et al., 2021).

Dessa forma, o desfecho da COVID-19, por vezes, depende de fatores não modificáveis, como idade e sexo, juntamente com comorbidades pré-existentes, condições de risco adquiridas e a presença de predisposições hereditárias, os quais desempenham papéis importantes para progressão da doença, podendo estar relacionados a piora do prognóstico (GEMMATI et al., 2020). Ainda, outras

condições que podem estar associadas a gravidade da doença, são aqueles pacientes que fazem parte do grupo de risco como os obesos, hipertensos, diabéticos, tabagistas, cardiopatas, gestantes de alto risco, imunodeprimidos, doentes renais crônicos em estágio avançado, pessoas com idade igual ou maior que 60 anos, com neoplasias malignas, pneumopatias graves e doenças cromossômicas (BRASIL, 2020a).

Ainda nesse contexto, por se tratar de uma doença multissistêmica e por vezes de sintomatologia complexa é fundamental a existência de recursos que possam vir a ajudar as equipes de saúde a compreender melhor o processo patológico da COVID-19. Dessa forma, além da utilização de exames laboratoriais específicos os quais são largamente utilizados para o acompanhamento do quadro clínico dos pacientes, outras ferramentas também podem estar auxiliando no tratamento da doença (BARJUD, 2020; BRASIL, 2020a).

Com isso, os modelos preditores de gravidade com variáveis clínicas e laboratoriais têm sido estudados no contexto da COVID-19 e podem ser utilizados para facilitar a condução do manejo clínico, tratamento e prognóstico desses pacientes (HU et al., 2020; SUN et al., 2020). Entretanto, através de exames de imagem, dados clínicos e exames laboratoriais, alguns critérios de gravidades podem ser previstos. Como exemplo, dados como a combinação da Razão neutrófilo-linfócito e o D-dímero já foram identificados como possíveis potenciais preditores para o SARS-CoV-2 (WANG et al., 2020).

Dessa maneira, aqueles modelos que incluem variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem podem ser facilmente aplicados, já que esses dados e exames são coletados de forma rotineira nas instituições hospitalares, permitindo assim, a identificação precoce do estado de saúde do paciente, além do conhecimento a respeito dos fatores de risco que os vulnerabilizam. Sendo assim, se faz importante identificar preditores associados a gravidade da COVID-19, objetivando o reconhecimento precoce de casos de maior risco de complicações, favorecendo o controle e prevenção das formas graves da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CORONAVÍRUS

2.1.1 Histórico

Nos últimos anos houve uma grande repercussão a respeito de um novo vírus causador da SRAG, o SARS-CoV-2. Dessa forma, antes de iniciar a discussão sobre o surgimento do SARS-CoV-2, vale salientar que existia até o momento, seis tipos de coronavírus os quais já vinham sendo descritos na literatura em meados de 1960 e que poderiam causar infecção em humanos. Desse modo, pertencente ao gênero α coronavírus (α CoV) os tipos 229E e NL63 e β coronavírus (β CoV) Oc43 e HKU1 são responsáveis por causar infecções respiratórias leves como as gripes comuns (LIU; KUO; SHIH, 2020; OPAS, 2021).

Já referente aos casos mais graves das infecções respiratórias, tem-se o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o coronavírus da Síndrome respiratória do Oriente (MERS-CoV). Nesse contexto, se faz importante diferenciar os três principais tipos de infecções graves causadas pelo coronavírus, já que essas se assemelham por serem de origem zoonótica, apresentarem sintomatologia similares e por causarem a SRAG (LIYA et al., 2020).

Para uma melhor compreensão, se faz importante entender que existiram duas epidemias anteriores a pandemia atual. A primeira, surgiu a partir da infecção pelo SARS-CoV a qual teve seu início na província de Guangdong, na China, entre os anos de 2002 e 2003, sendo responsável por acometer em torno de 8.000 pessoas. Já em 2012 houve o surgimento da MERS-CoV identificada inicialmente na Arábia Saudita a qual atingiu 2.494 pessoas até o ano de 2018 (GILBERT, 2020; YIN; WUNDERINK, 2018) .

Diante do que foi discutido, em dezembro de 2019, o ano foi marcado pelo aparecimento de um agente infeccioso encontrado em um mercado de frutos do mar, na província de Hubei na China. Assim, foi observado concomitantemente um aparecimento de casos de pneumonia atípica na região sendo reportado pela China a OMS no dia 31 de dezembro de 2019 (OPAS, 2021). Assim, no dia 01 de janeiro, o mercado em Wuhan foi fechado pela vigilância sanitária local (OMS, 2020b). Devido ao aumento progressivo do número de pessoas acometidas, foram realizados estudos genéticos sobre as cepas do suposto causador da doença em animais

silvestres, sendo discutido a possibilidade de o reservatório do vírus ser o morcego, tendo em vista que a venda e consumo desses animais é uma prática comum no país (ACOSTA et al., 2020).

No dia 07 de janeiro de 2020 o agente etiológico do SARS-CoV-2 foi identificado através do sequenciamento genético do vírus em humanos o qual foi observado uma similaridade de 96,2% com o genoma encontrado no morcego (RaTG13) do gênero *Rhinolophus affinis*, sendo considerado então como hospedeiro natural do vírus (GUO et al., 2020; OPAS, 2021; ZHOU, F. et al., 2020).

A cepa do novo coronavírus (2019-nCoV) foi identificada como a causadora da doença e desde então foi possível reconhecer muitas de suas variantes ao longo do tempo. Assim, no início de dezembro, a primeira variante descoberta foi a D614G, logo em seguida, sendo mais transmissível, a variante inglesa alfa de linhagem (B.1.1.7) foi identificada no Reino Unido. Ainda, houve o aparecimento da variante beta (B.1.351) na África do Sul, e então, em janeiro de 2021, foi vista a primeira variante encontrada no Brasil, em Manaus, a gama (P.1). Essa, foi responsável pela segunda onda da doença, que atingiu a capital do estado do Amazonas de forma avassaladora (FIOCRUZ, 2021; FUJINO et al., 2021; NAVECA et al., 2021).

Dessa forma, se faz importante mencionar ainda, a variante delta (B.1.617.2) a qual foi primeiramente identificada na Índia e a Omicron (B.1.1.529) encontrada na África do Sul, que por demonstrarem aumento em sua transmissibilidade e virulência, diminuição da efetividade na aplicação das medidas de controle e mudanças a respeito das manifestações clínicas, foram definidas pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) (2021) como variantes de preocupação (VOC), as quais estão cada vez mais sendo estudadas para que medidas preventivas e de controle sejam tomadas.

2.1.2 Epidemiologia do SARS-CoV-2

Por se tratar de uma doença recente e com objetivo de melhor compreensão sobre seu comportamento e características, muitos estudos vêm sendo realizados a respeito da epidemiologia da COVID-19 (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020; SOUSA et al., 2020). Na China, país berço da pandemia, após o surgimento dos primeiros casos, no dia 3 de janeiro de 2020, já tinham sido relatados por autoridades nacionais do país, um total de 44 casos de pneumonia de etiologia ainda

desconhecida, onde 11 desses pacientes estavam em estado grave. Assim, foi observado que o número de pacientes com o mesmo quadro clínico estava aumentando de forma rápida e em um curto período (OMS, 2020b).

Em fevereiro do mesmo ano, foram registradas as maiores médias diárias de pessoas infectadas na região. Sendo no dia 21 de fevereiro de 2020, divulgado 892 casos dentro das primeiras 24 horas, de um total de 75.567 relatados até o momento. Naquela época, o país já tinha ultrapassado uma marca de mais de 2.000 mortes (ONU, 2020a). Em contrapartida, em maio do mesmo ano, a China já tinha atingido uma boa resposta epidemiológica ao que se refere a redução do número de casos por COVID-19 frente as medidas de controle aplicadas (JABBOUR; RODRIGUES, 2021; SILVA et al., 2020). Atualmente no país há registro de aproximadamente 103.619 vítimas e 4.636 óbitos pela doença (REUTERS, 2021).

Ainda nesse contexto, entre janeiro e fevereiro de 2020, um estudo transversal foi realizado com moradores da cidade de Hubei e de outras províncias da China, totalizando 6.910 pessoas as quais não tinham sido contaminadas com o SARS-CoV-2. Essas, foram questionadas sobre o conhecimento a respeito das medidas de controle e práticas frente a pandemia. Com isso, foi visto que os participantes apresentaram boas práticas de prevenção da doença e que esses eram em sua maioria graduados e com alto nível socioeconômico o que pode explicar também o controle acelerado do vírus na região (ZHONG et al., 2020).

Diante do que foi discutido, se faz importante descrever também a respeito da disseminação do vírus ao redor do mundo, tendo em vista que a pandemia se alastrou de forma estarrecedora principalmente na Europa e nas Américas (BERNAL et al., 2020). Nesse sentido, no dia 13 de janeiro de 2020, ocorreu o primeiro caso fora da China, sendo descrito na Tailândia e posteriormente atingindo o Japão, França, Singapura, Coreia Do Sul, Nepal, Austrália, Malásia, Taiwan e Vietname (KAMPS; HOFFMANN, 2020).

Excetuando o continente da Antártida, até 11 de março de 2020, já haviam sido notificados 118.000 infecções pelo vírus e aproximadamente 4.000 mortes em 114 países (OMS, 2020c). Em 21 de abril de 2020, o SARS-CoV-2 já havia sido disseminado de forma acelerada em 213 países (OMS, 2020d). Um exemplo da proporção da transmissão, foi que em quase quatro meses do início da pandemia já haviam sido registrados 7,8 milhões de casos pela doença sendo 100 mil desses notificado por dia nas Américas e Sul da Ásia (ONU, 2020b).

No Brasil, o primeiro caso com diagnóstico confirmado ocorreu em 26 de fevereiro de 2020, sendo a vítima, um homem de 61 anos de idade, morador da cidade de São Paulo, o qual havia realizado uma viagem para a Itália, porém, análises realizadas na Fundação Oswaldo Cruz já apontam uma possível circulação do vírus antes do mês de fevereiro (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020; FIOCRUZ, 2020). Assim, em menos de um mês após o ocorrido, foi registrada a primeira morte no país (AGÊNCIA BRASIL, 2020; COE-COVID19, 2020).

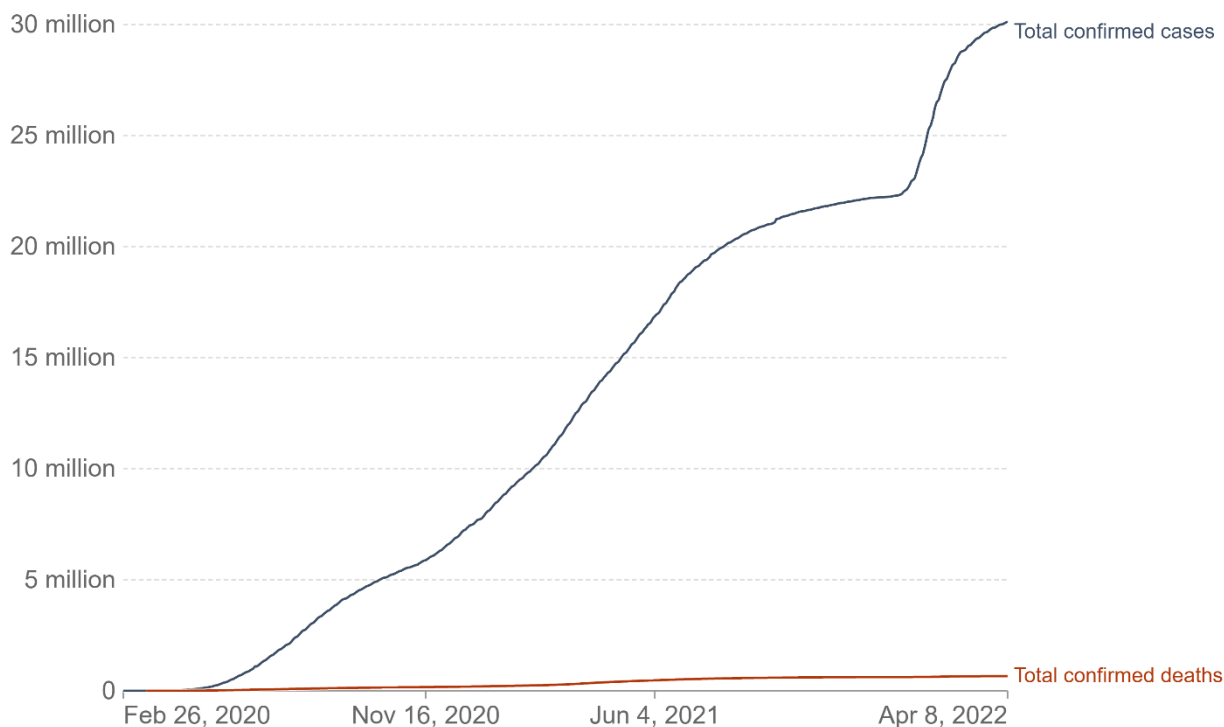
Já em 20 de março ocorreu a primeira transmissão comunitária (BRASIL, 2020b). Assim, a doença se espalhou rapidamente para os grandes centros urbanos e atingiu os municípios menores e mais distantes, fortemente influenciados pelas malhas aérea e rodoviária (CARMO et al., 2020; DE SOUZA et al., 2021). Desse modo, a doença tomou uma enorme proporção a qual no dia 13 de novembro de 2021, apresentou 21.953.838 casos acumulados, sendo o terceiro país com o maior número de pessoas infectadas e o segundo lugar referente aos 611. 222 óbitos, perdendo apenas para os Estados Unidos da América (BRASIL, 2021).

No país, até o momento foram vivenciadas duas ondas da COVID-19, a primeira, a qual ocorreu de 23-29 de fevereiro a 01-07 de novembro de 2020 totalizando em 5.116.711 casos. A segunda perdurou até dia 17 de abril de 2021 totalizando em 491.409 pessoas infectadas (MOURA et al., 2021). Ainda, Eugênio Vilaça Mendes (2020) em seu livro cita que o Brasil está passando por uma terceira onda de contágio a qual atinge as pessoas em condições de doenças agudas, crônicas agudizadas e não agudizadas, fato esse que ocorreu decorrente a diminuição do atendimento a esse público devido as instituições hospitalares estarem voltadas para os cuidados com os pacientes com COVID-19.

Ainda, ao que se refere aos óbitos no país, Orellana e colaboradores (2021) realizaram um estudo sobre excesso de mortes com dados de algumas regiões do Brasil, sendo possível observar que as metrópoles de São Paulo e Rio de Janeiro foram afetadas com um maior número de casos e óbitos. Ainda, o estudo mostrou que na região Nordeste, a capital mais acometida foi Fortaleza e no Norte do país, a região Amazônica foi a que apresentou um maior número de casos, principalmente pela presença da variante delta, a qual apresentou uma maior transmissibilidade quando comparada a outras (FARIA et al., 2021).

Por fim, abaixo na figura 1, estão dispostos os dados atuais da pandemia do dia 26 de fevereiro de 2020 a 08 de abril de 2022 no país. Dessa forma, existiam até o momento 30.010.000 casos e 661.228 óbitos (OUR WORLD IN DATA, 2022).

Figura 1 - Casos confirmados e óbitos por COVID-19 no Brasil, 26 de fevereiro de 2020 a 08 de abril de 2022.



Legenda: million (Milhões); Total confirmed cases (Total de casos confirmados); Total confirmed deaths (Total de mortes confirmadas).

Fonte: OurWorldData.org/coronavírus (2022).

2.1.3 Estrutura e replicação viral do SARS-CoV-2

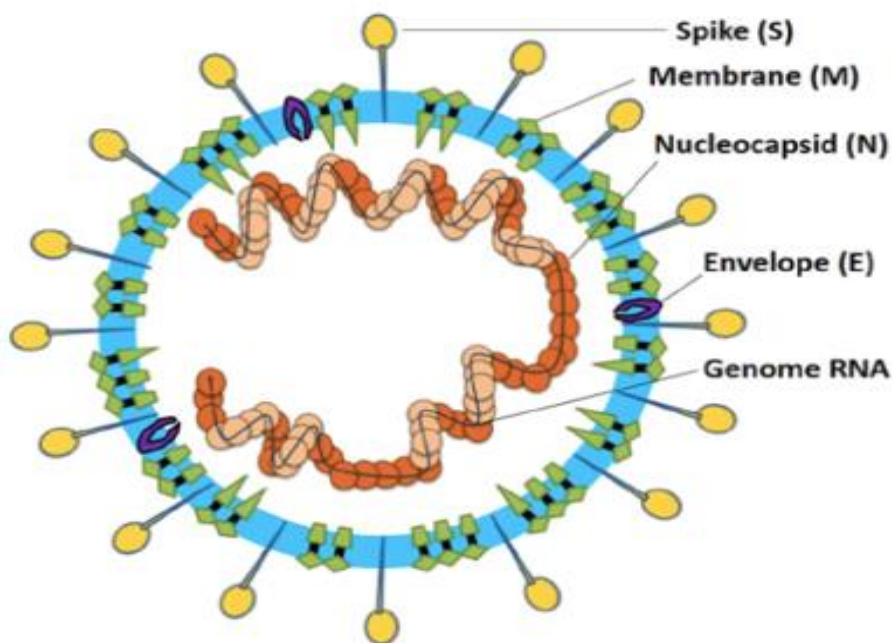
Ao que se refere ao SARS-CoV-2, sabe-se que em sua taxonomia, esse é pertencente a ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae* e do gênero *Betacoronavirus*. Em sua estrutura, pode-se observar uma partícula esférica com aproximadamente 120 nm de diâmetro, revestido por um envelope de ácido ribonucleico de fita simples positiva (RNA+) com direção no sentido 5' 3' (LIU; KUO; SHIH, 2020). Em seu genoma, os nucleotídeos são formados por uma molécula de ribose, um ácido fosfórico e uma base nitrogenada podendo ser a adenina, citosina, guanina e uracila (UZUNIAN, 2020).

Em sua composição, há proteínas estruturais importantes como o envelope glicoproteico (E), a membrana lipídica (M), o nucleocapsídeo protéico, o qual está envolto por uma bicamada fosfolipídica (N) e a proteína Spike (S) (GUO et al., 2020; LI et al., 2020; UZUNIAN, 2020). Além disso, existem proteínas não estruturais, as quais estão localizadas em partes genômicas dos *Open Reading Frames* (ORF) como ORF1a e a ORF1b, as quais apresentam uma relação com a resposta imunológica (FINKEL et al., 2021).

Dentre as proteínas estruturais, tem-se discutido muito sobre a proteína de superfície como a S e a proteína N, as quais são as mais expressivas quando referente ao mecanismo de entrada do vírus e sua replicação na célula (GONDIM et al., 2020; ZHAO et al., 2020). Khan e colaboradores (2021) em seu estudo fala a respeito da proteína N, a qual está envolvida no ciclo de replicação viral, por ser uma região a qual sofre pouca variação, ou seja, menor possibilidade da ocorrência de mutações, tornando-se assim, um alvo terapêutico promissor para o desenvolvimento de drogas antivirais.

Abaixo, segue na figura 2, a estrutura viral e os componentes proteicos do SARS-CoV-2.

Figura 2 - Estrutura viral e os componentes do SARS-CoV-2.



Legenda: Spike (proteína S), Membrane (membrana), Nucleocapsid (nucleocapsídeo), Envelope (envelope), Genome RNA (RNA genômico).

Fonte: Li et al (2020).

Sobre a entrada do SARS-CoV-2 na célula e sua replicação, se faz importante entender que a proteína S, a qual é uma glicoproteína de pico que permite a entrada do vírus na célula, sendo localizada no envelope viral, é composta por duas subunidades S1 e S2 as quais quando em contato com o organismo do hospedeiro, necessitam estar ativadas, e para que isso ocorra, um mecanismo de clivagem das subunidades é necessário para que uma mudança de conformação aconteça e então a adesão e penetração viral na célula hospedeira (DE ALMEIDA, 2020; UZUNIAN, 2020).

A clivagem é realizada através da furina, protease presente na célula hospedeira, assim, a S1 é liberada e a S2 muda de conformação, onde irá ser exposta as subunidades de Repetição do Heptad (HR), a HR1 e HR2 que passarão por uma segunda clivagem através de duas proteases, a Serina protease transmembranar (TMPRSS2) e a Protease semelhante à tripsina das vias aéreas humanas (HAT) (HOFFMANN et al., 2020; PALÚ, 2021).

Após essa compreensão, entende-se que o agente infeccioso interage com os tecidos que expressam a Enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2), através da S1 (domínio N - terminal), por meio do domínio ligante do receptor (RBD) e então, adere-se a membrana da célula alvo, sendo iniciado a primeira fase da replicação viral (HOFFMANN et al., 2020). Ainda, ocorre uma segunda etapa que é a fusão da membrana do vírus com a célula afetada, através da S2 (domínio C - terminal) e a penetração do vírus por endocitose, ou seja, pela invaginação da membrana plasmática, dando início a replicação do seu material genético e posteriormente infecção de novas células (GONDIM et al., 2020).

É importante salientar que a ECA 2 está associada ao Sistema renina-angiotensina (SRA) a qual desempenha um papel primordial na contrarregulação dos efeitos da enzima conversora de angiotensina 1 (ECA 1) (MORAES et al., 2021). A ECA 1, converte a angiotensina 1(ang 1) em angiotensina 2 (ang 2) atuando em seus receptores do subtipo 1 e 2 (AT1 e AT2) (SCHOLZ et al., 2020). Quando a enzima se liga a AT1, ocorre uma vasoconstrição arteriolar periférica, através da reabsorção de sódio e água, além da excreção do potássio, ativação das vias inflamatórias, disfunção endotelial, liberação de vasopressina e síntese de aldosterona. Nesse sentido, diferentemente da ECA 1, a ECA 2 cliva a ang 1 em angiotensina 1-7 causando efeitos contrários como o anti-inflamatório, anti-oxidativo, anti-fibrótico e vasodilatador (RYAN; CAPLICE, 2020).

Nesse sentido, é compreensível o porquê da COVID-19 ser uma doença que possa causar tantos danos ao paciente, visto que a infecção, diminui a disponibilidade de receptores ECA 2, o que ocasiona a não transformação da ang 1 em ang 1-7 e conseqüentemente o aumento da expressão de ang 2 livre, ocorrendo dessa forma os efeitos deletérios já mencionados (FILGUEIRA et al., 2021).

Após entendimento da estrutura viral, se faz importante dar continuidade ao mecanismo de replicação do SARS-CoV-2. Dessa forma, após entrada na célula através do processo de endocitose, o vírus irá liberar seu genoma no citoplasma da célula hospedeira, onde ocorrerá a degradação do capsômero e a etapa de desnudamento para que haja a exposição do ácido nucleico. Assim, os ribossomos reconhecerão a informação genética, a qual será traduzida e as proteínas sintetizadas (FIUZA et al., 2020).

Em seguida, a duplicação do material genético será formada através da fita molde produzido na etapa de replicação a qual ocorrerá no retículo endoplasmático de Golgi e por fim, após montagem do envelope viral, os novos vírions formados irão ser transportados em vesículas e liberados por exocitose, onde ocorrerá a contaminação de novas células e repetição de todo o ciclo (FIUZA et al., 2020; PALÚ, 2021).

Diante de tudo que foi explicado, após o processo de entrada viral na célula e infecção do hospedeiro, inicia-se o aparecimento dos sintomas em que o sistema imunológico se empenha para eliminar os estímulos antigênicos causados pelo SARS-CoV-2 (DELLALIBERA-JOVILIANO et al., 2020).

2.1.4 Transmissão viral

A respeito da transmissibilidade, inicialmente, foram levantadas algumas teorias sobre as vias de disseminação do agente causador. Então, primeiramente, cogitava-se a ideia da transmissão zoonótica direta, onde o mamífero seria o reservatório que passaria o vírus para o humano que infectaria um ser da mesma espécie. Um segundo pensamento, seria sobre a transmissão do mamífero, que passaria o vírus para um mamífero intermediário que então infectaria o ser humano, ainda uma outra hipótese seria a disseminação por alimentos e por fim, sendo cogitado também, a possibilidade de o vírus ter sido desenvolvido laboratorialmente (OMS, 2021).

De todas as hipóteses elencadas, há evidência que a origem pode ser zoonótica e o principal meio de propagação se dar através de humano para humano (FELÍCIO; ROSSI, 2020; ZAIM et al., 2020). Desse modo, devido ao tropismo do vírus pelas células do sistema respiratório, sua transmissão ocorre pelas vias aéreas superiores através do contato com as gotículas e/ou aerossóis por meio do espirro/tosse, contato direto, indireto ou próximo de pessoas infectadas, ou ainda, através dos fômites presentes em superfície ou objetos contaminados, seguido da exposição de mucosas do olho, nariz ou boca (BRASIL, 2020a). Assim, o vírus adentra o organismo através das gotículas ou aerossóis contaminados se instalando na parede das fossas nasais e da orofaringe, surgindo o aparecimento dos primeiros sintomas como a tosse, coriza e dor de garganta, quadro típico da síndrome gripal (SG) (BRASIL, 2020a; CESPEDES; SOUZA, 2020).

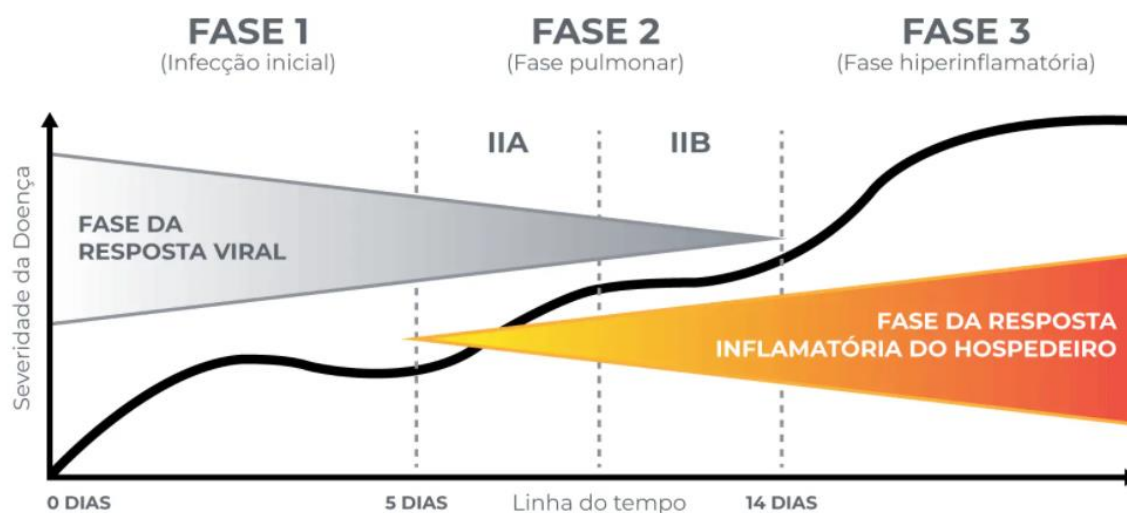
Referente ao aparecimento dos sintomas e a evolução clínica da doença, se faz importante compreender que o período de incubação da COVID-19 ocorre entre 2° e 14° dia em que aproximadamente no 5° dia haja a presença dos primeiros sintomas. Então inicia-se a fase aguda ou fase 1, que consiste no aparecimento das manifestações clínicas prodrômicas da infecção, momento da replicação viral, onde não há grandes alterações laboratoriais. Essa é a fase que ocorre na maioria dos casos (BRASIL, 2020c).

Entre o 7° e o 10° dia, se ocorrência da evolução do quadro, inicia-se a fase 2 conhecida como fase pulmonar em que há a instalação da pneumonia sendo observado em alguns casos, nos exames de imagem, a aparência de vidro fosco e alteração de exames laboratoriais como o aumento PCR, ferritina e D-dímero. Ainda, nessa etapa da infecção, pode existir duas fases, a IIA em que não há a presença de hipóxia e a IIB com a presença dessa e surgimento do desconforto respiratório (BRASIL., 2021; SIDDIQI; MEHRA, 2020).

Por fim, na fase hiperinflamatória, onde ocorre a tempestade de citocinas observa-se o aparecimento da dispneia, hipóxia, insuficiência respiratória podendo ocorrer hipercoagulabilidade, trombose, além de infecções secundárias como a sepse, aumentando dessa forma o risco da mortalidade (BRASIL, 2020d; XAVIER et al., 2020). Nesse caso, o coronavírus tem a habilidade em adentrar o parênquima pulmonar causando um processo inflamatório exacerbado através da liberação de citocinas e conseqüentemente uma resposta imunológica intensa causando a SRAG (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

Abaixo, segue um esquema ilustrativo a respeito da gravidade associada aos estágios da doença.

Figura 3 - Fases da COVID-19 associadas a gravidade.



Fonte: Figura adaptada de Siddiqi e Mehra (2020).

Ainda, mesmo com o acometimento do sistema respiratória e aparecimento de sintomas referente a quadros gripais, já se é visto na literatura, a ocorrência da sintomatologia a qual não está relacionada a via respiratória. Um estudo realizado por Huang, e colaboradores, (2020) na China foi observado que dos 41 pacientes com diagnóstico positivo para a COVID-19 incluídos no estudo, 8% apresentaram cefaleia, 5% hemoptise, 3% diarreia e 44% cursaram com fadiga ou mialgia. Da mesma forma, foi observado em um estudo realizado com 99 pacientes que a dor muscular, náusea, vômitos e confusão mental também estavam presentes nos pacientes infectados. Assim, observa-se que o SARS-CoV-2 ao entrar no organismo pode causar manifestações diversas (CHEN, N. et al., 2020).

2.1.5 Fisiopatologia da COVID-19

Após conhecimento referente a estrutura, genoma, replicação e meio de transmissão, compreende-se que todos esses mecanismos são dependentes uns dos outros e contribuem diretamente com a infecção e possível desencadeamento de um processo fisiopatológico no organismo do hospedeiro. Assim, algumas suposições já foram levantadas sobre o assunto e presume-se que após a contaminação, ocorra a infecção das células epiteliais nasais do trato respiratório

superior e então a disseminação do vírus para outras células do organismo como as ciliadas, encontradas nas vias aéreas condutoras. A esse ponto, o paciente encontra-se assintomático ou oligoassintomático, porém com uma alta probabilidade de transmissão mesmo com uma carga viral baixa e resposta imunológica autolimitada (BRANDÃO et al., 2020; WAN et al., 2020).

Nos casos em que ocorre a infecção do trato respiratório inferior, quadros de pneumonia viral podem estar presentes e serem evoluídos clinicamente para SRAG. Assim, para que ocorra a síndrome, o SARS-CoV-2 invade as células alveolares, os pneumócitos tipo II, os quais são responsáveis por produzir o surfactante que reduzem a tensão superficial alveolar, causando lesão e/ou morte dessas células. Então, há uma liberação de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) que recrutaram células vizinhas para reparar a lesão. Então, os macrófagos alveolares migrarão para o local acometido onde ocorrerá uma superprodução e liberação de citocinas e quimiocinas pro-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF – α), Proteína quimioatraente de monócitos - 1 (MCP-1), interleucinas como a (IL-1, IL-6, IL-8) entre outros (FILGUEIRA et al., 2021; XU et al., 2020).

Devido a liberação exacerbada de citocinas que funcionam como quimioatraentes para o recrutamento de outras células como os monócitos, células T auxiliares e citotóxicas CD4 e CD8, natural killer (NK), neutrófilos e mais macrófagos, ocorrerá um aumento exacerbado da inflamação local, devido a uma resposta imune disfuncional. Esses eventos causam hiperprodução do exsudato, devido ao acúmulo de células do sistema imunológico, dano a parede celular, intensificação do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular, e consequentemente a ocorrência do edema (MARUHASHI; HIGASHI, 2021).

A troca gasosa a qual ocorre no alvéolo fica comprometida reduzindo a oxigenação pulmonar e de outros órgãos e tecidos. Ainda, posteriormente, ocorre a destruição alveolar juntamente a liberação do surfactante, causando, o colapso alveolar, hipoxemia, ativação da coagulação intravascular disseminada levando assim, ao dano pulmonar (MARUHASHI; HIGASHI, 2021).

Diante do que foi dito e tendo em vista que a COVID-19 em casos mais avançados da doença causa um processo inflamatório, em que está envolvido a coagulopatia e endoteliopatia, se faz necessário uma descrição mais detalhada desses eventos, principalmente pela associação com alta taxa de morbimortalidade (LEVI et al., 2020; SANTOS et al., 2021).

Sobre a hipercoagulabilidade, essa se dá através de uma resposta sistêmica, em que estão envolvidas as plaquetas, a coagulação e o sistema de fibrinólise. Assim, como consequência de um ciclo vicioso entre a ativação dos macrófagos e os danos ao endotélio vascular ocorre a agregação plaquetária, e subsequentemente a formação de trombos. Dessa forma, o fator tecidual é expresso pelo macrófago e assim ocorre o início da cascata de coagulação, a qual é intensificada na presença de agentes como o fator VIII, na concentração de fibrinogênio, fatores de Von Willebrand e o de Weibel-Paladi havendo a agregação e adesão plaquetária de forma exacerbada (IBA et al., 2020).

As alterações pró-trombóticas podem levar o paciente a desenvolver trombose venosa, arterial e microvascular. Ainda, eventos como a lesão endotelial, hipercoagulabilidade e a estase venosa, juntas, compõem a tríade de Virchow que é característica para o desenvolvimento do quadro de trombose venosa, sendo uma das complicações da COVID-19 (TAVARES; ORTIZ, 2021). Outro ponto interessante, é que o distúrbio de coagulação que ocorre, se assemelha com o da seps e ambas podem levar ao desenvolvimento da Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e a microangiopatia trombótica. Por fim, além dos sintomas apresentados pelo paciente, alguns exames laboratoriais, podem ser indicativos da coagulopatia como o aumento do D-dímero, tempo de protrombina (TP), fibrinogênio e trombina e a diminuição da fibrinólise e contagem de plaquetas (BRANDÃO et al., 2020).

Antes de falar a respeito da endotelio patia, se faz importante mencionar a função das células endoteliais. A essas, são incumbidos o papel de manter a permeabilidade da membrana celular, modula a atividade plaquetária e inflamação, além de sintetizar óxido nítrico (NO) o qual previne a adesão plaquetária e leucocitária (IBA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 tem a capacidade de afetar as células endoteliais, interferindo na homeostase do meio e causando a disfunção do endotélio (AMRAEI; RAHIMI, 2020). Quando ocorre a supressão da ECA 2 devido a inflamação celular ocorre juntamente a esse fato, um desequilíbrio entre a vasodilatação e vasoconstricção, pois a ECA 2 desempenha um papel fundamental nessa regulação. Assim, com a perda desse mecanismo, estarão mais disponíveis, as Espécies reativas de oxigênio (ROS) juntamente a ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) que reduzem a produção do NO. Desse modo, ocorrerá o aumento da inflamação, liberação de mais

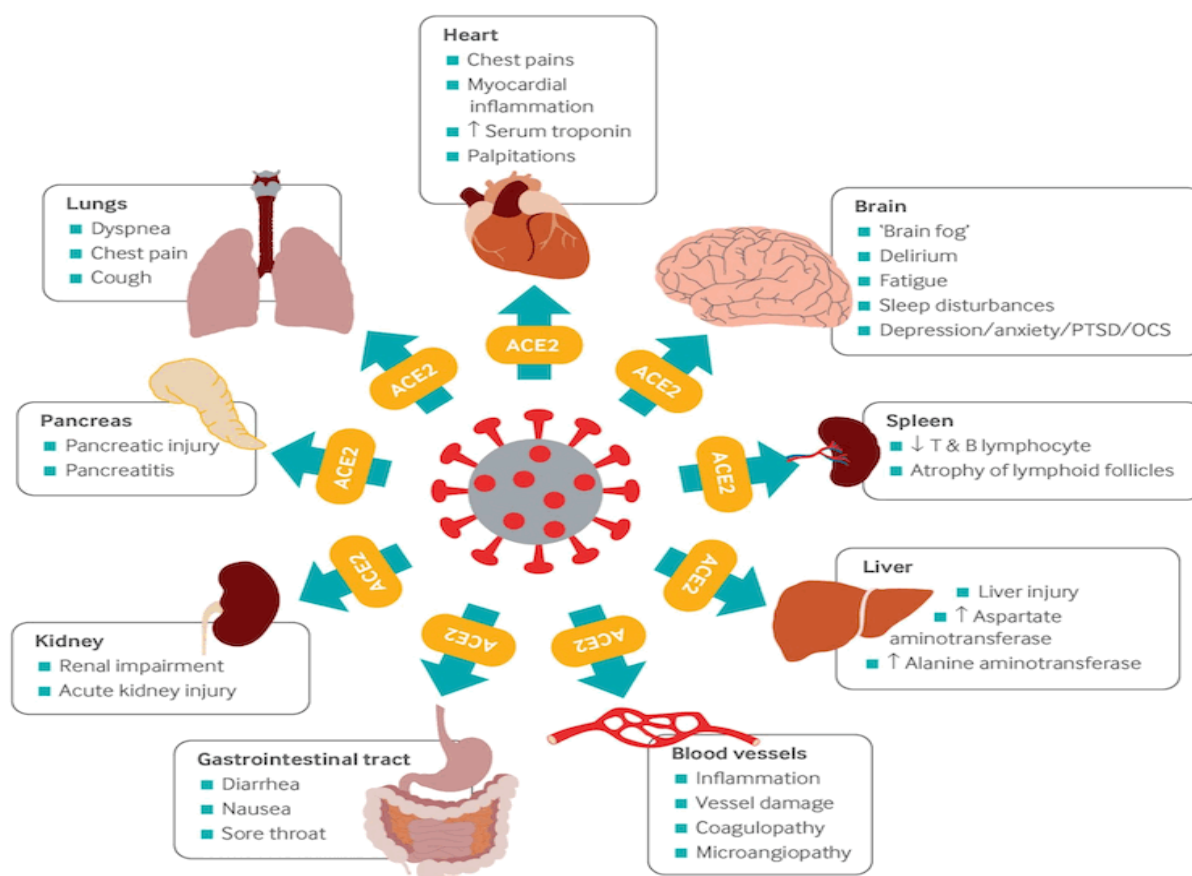
citocinas e ativação de plaquetas o que compromete a pequena e grande circulação, privando os órgãos de receber suprimento adequado (NÄGELE et al., 2020).

Lei e colaboradores, (2021) publicaram um estudo o qual demonstrou que a COVID-19 é uma doença que pode causar danos ao endotélio, sendo observado, a presença de lesão endotelial vascular, juntamente a diminuição do óxido nítrico disponível, fragmentação mitocondrial, além da diminuição da ação contrarreguladora da ECA 2, após administração por via intratraqueal em hamsters, de um pseudovírus S que se assemelhou a proteína S presente no SARS-CoV-2.

Ainda, devido à alta expressão da ECA 2 em outros órgãos, observa-se que a COVID-19 não se limita apenas a danos no sistema respiratório. Manifestações extrapulmonares como insuficiência renal, cardíaca, o choque e a falência múltipla dos órgãos são alguns dos exemplos que também podem ser encontrados (ZAIM et al., 2020).

Martinot e colaboradores (2021) realizaram um estudo retrospectivo na França com pacientes positivos para COVID-19, em estado grave e não grave. Assim, foi visto que dos 600 pacientes avaliados 13,3% desenvolveram lesão renal aguda, 5,5% comprometimento cardiovascular, 4,5% lesão hepática, 4% evento tromboembólico venoso, 1,3% comprometimento neurológico e 0,8% rabdomiólise. Dessas complicações, em sua maioria ocorreram nos pacientes que necessitaram de internação em UTI, compreendendo que o surgimento das complicações tem uma relação com a gravidade. Abaixo segue uma figura demonstrando a expressão da ECA 2 e as complicações extrapulmonar da COVID-19.

Figura 4 - Expressão da ECA 2 e complicações extrapulmonares da COVID-19.



Legenda: Coração (Dor torácica, miocardite, aumento da troponina sérica, palpitação); Cérebro (Confusão mental, delírio, fadiga, distúrbios do sono, depressão/ ansiedade/TSPT= transtorno de estresse pós- traumático); Baço (Diminuição de linfócitos T e B, atrofia dos folículos linfoides); Fígado (Lesão hepática, aumento do aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase) Vasos sanguíneos (Inflamação, dano ao vaso, coagulopatia, microangiopatia); Trato gastrointestinal (Diarreia, náusea, dor de garganta); Rim (Insuficiência renal, lesão renal aguda). Pâncreas (Lesão pancreática, pancreatite) Pulmão (Dispneia, dor no peito, tosse).

Fonte: Crook et al (2021).

Nesse contexto, entende-se que a COVID-19 tem um potencial para causar danos sistêmicos, em que dois ou mais órgãos podem estar envolvidos e serem acometidos de forma leve ou ainda por lesões graves e por muitas vezes irreversíveis (CAMPOS et al., 2020).

2.1.6 Fatores de risco e gravidade da doença

Referente aos fatores de risco e gravidade da doença, entende-se que, além da diversidade de sintomas gerados pelo vírus e diante de todo seu potencial patogênico, vale ressaltar ainda que outro fator importante e que acaba

potencializando a infecção são aquelas pessoas que apresentam uma maior predisposição a adquirir a doença. Alguns estudos têm mostrado que o Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), sexo, idade, obesidade e doenças crônicas são considerados fatores de risco e estão diretamente ligados a progressão dos casos graves por COVID-19 (CHEN Y. et al., 2021; HUSSAIN; BHOWMIK; MOREIRA, 2020; RASHEDI et al., 2020).

Em uma coorte retrospectiva realizado no estado do Acre no Brasil, com pacientes positivos para COVID-19 e que desenvolveram SRAG, foram investigados os fatores de risco associados ao óbito, sendo visto que dos 24.389 pacientes, 2,2% vieram a óbito e se enquadravam em algum desses fatores, < 60 anos, sexo masculino, aqueles que cursaram com dispneia e ainda pacientes com alguma comorbidade como DM e cardiopatia (PRADO et al., 2021). Um outro estudo realizado no Rio Grande do Norte, também no Brasil, com o propósito de analisar os fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito, foi identificado que os pacientes maiores de 80 anos de idade, sexo masculino, não brancos e com alguma comorbidade presente tinham uma maior chance de piores desfechos (GALVÃO; RONCALLI, 2021).

Ainda, compreende-se que a DM é uma doença inflamatória crônica a qual pode contribuir com uma resposta imunológica exacerbada, coagulopatia, desequilíbrio metabólico e um maior processo inflamatório o que explicaria a maior chance de complicações quando associada a COVID-19 (LIMA-MARTÍNEZ et al., 2021). Ao mesmo passo, a obesidade predispõe o comprometimento da resposta imunológica, aumento da inflamação, além da diminuição da saturação de oxigênio para aqueles pacientes com índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m² (EJAZ et al., 2020). Ainda, sobre a relação da COVID-19 com a HAS e associação com piores desfechos, o que se tem observado é que para esse grupo, o uso de medicamentos como bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) e inibidores da ECA 2, podem desregular a disponibilidade dessa, o que aumentaria a chance de infecção pelo vírus pelos motivos já mencionado anteriormente (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020).

Uma das hipóteses que podem justificar a ocorrência de maior gravidade nos grupos citados anteriormente é que o processo de envelhecimento, a HAS, DM e a obesidade estão associados a disfunção endotelial, e quando relacionados ao SARS-CoV-2 podem intensificar os sintomas e agravar o quadro clínico da doença.

(AMRAEI; RAHIMI, 2020). Em uma meta-análise a respeito da relação entre as comorbidades com maior chance de gravidade e mortalidade, foi visto uma associação moderada para DM e HAS e grave quando relacionado as doenças cardiovasculares (ALMEIDA-PITITTO et al., 2020). Outros fatores de risco também existentes, foram evidenciados no estudo de Rod e colaboradores sendo visto que além da idade e histórico de DM, marcadores laboratoriais como D-dímero, PCR, diminuição dos níveis de albumina sérica, e temperatura corporal apresentaram relação com a gravidade da doença (ROD; OVIEDO-TRESPALACIOS; CORTES-RAMIREZ, 2020).

Outro ponto importante é a existência de uma alta expressão do receptor ECA 2 nos pulmões daqueles pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e tabagistas o que além de facilitar a entrada do SARS-CoV-2, dificulta, por exemplo, o manejo da ventilação mecânica devido as alterações estruturais que ocorreram ao longo do processo patológico da doença de base. (CARDOSO, 2020; ZAMORANO CUERVO; GRANDVAUX, 2020). Uma meta-análise mostrou que para pacientes fumantes e com DPOC, a chance de complicações e severidade dos casos por COVID-19 eram maiores quando comparados aos não fumantes. Dessa forma, há evidências crescentes que essas comorbidades estão relacionadas a maior chance de gravidade. (ALQAHTANI et al., 2020).

Com base no que foi mencionado, é importante compreender que os fatores de risco quando relacionado ao quadro clínico da COVID-19 contribuem com um possível aumento da taxa de mortalidade e possíveis complicações advindas da doença.

2.1.7 Modelos preditores de gravidade

Diante do que foi discutido até o momento, e entendendo-se a complexidade que é a COVID-19, muitas medidas de saúde pública necessitaram ser tomadas para prevenção e controle da doença, além do investimento em pesquisas ao longo do tempo, com a finalidade de discutir algumas formas de tratamento. Ainda, mesmo com a significativa redução de número de casos, o SARS-CoV-2 é um vírus complexo e de rápida mutagenicidade, o qual pode contribuir novamente com o aparecimento da doença, sendo necessário a implementação de medidas

preventivas tendo em vista as fatalidades causadas pela pandemia (PANDITA et al., 2021; AGÊNCIA BRASIL, 2022).

Dessa forma, para o acompanhamento da evolução dos casos ocorridos por COVID-19, alguns parâmetros estão sendo utilizados como a análise de dados clínicos, laboratoriais e de imagem, os quais tem se mostrado marcadores importante para o auxílio das equipes de saúde com o manejo da doença. A respeito das informações clínicas observa-se sintomatologia como febre, tosse, dor de garganta, cefaleia e mialgia as quais são bastante frequentes, assim como a presença de comorbidades e alterações nos sinais vitais, sendo percebidos no curso da doença (KHAN, 2020; LEAL et al., 2020; PORMOHAMMAD et al., 2020).

Referente aos achados laboratoriais, alguns estudos mostram que alterações na Proteína C reativa (PCR), albumina sérica, leucócitos, linfócitos, neutrófilos, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), creatinina, procalcitonina, tempo de protrombina (PT), troponina cardíaca e a lactato desidrogenase (LDH) podem ser indicadores de progressão desfavorável da doença (LIPPI; PLEBANI, 2020; JUNIOR; LOURENÇO, 2020; XAVIER, 2020).

Ainda, a utilização dos exames de imagem também tem se mostrado uma importante ferramenta que de forma rápida e precisa podem estar fornecendo informações complementares sobre o monitoramento da infecção e suas possíveis complicações. A Organização Mundial de saúde (2020) discute sobre a radiografia torácica, a tomografia computadorizada de tórax e a ultrassonografia pulmonar como suporte para a identificação de comprometimento pulmonar. Achados como áreas de consolidação e a opacidade em padrão vidro fosco são as alterações mais encontradas na COVID-19. Dessa forma, a depender da clínica apresentada pelo paciente, esses exames se tornam aliados importantes para o acompanhamento da doença (LANDETE et al., 2020).

Com base no que foi dito e objetivando a ampliação do conhecimento clínico e epidemiológico, e melhora da condução no manejo do quadro clínico da COVID-19, um modelo preditor pode ser uma ferramenta importante para estimar por exemplo a gravidade do paciente (SANTOSH, 2020). Esse modelo é uma função matemática a qual utiliza-se da estatística e da probabilidade para evidenciar uma possível previsão de um evento acontecer (LEOTTI et al., 2020).

O CDC (2020), como uma resposta a pandemia, utilizou como uma de suas estratégias modelos preditores, como medida para ajudar na tomada de decisões e

para isso, alguns parâmetros foram aplicados como: alocação de recursos, planejamento e implementação de medidas para o distanciamento social.

Um estudo realizado em Huang e colaboradores (2021) com pacientes positivos para COVID-19, foi observado que após aplicação da regressão logística multivariada, foi possível entender que o envolvimento lobular, doenças crônicas, linfocitopenia e idade >60 anos estavam associados a gravidade da doença. Assim, esse modelo pode servir como um parâmetro para tomada de decisão e previsão de gravidade para a equipe de saúde. Ainda nesse contexto, se faz importante mencionar que o conhecimento sobre as variáveis preditoras de gravidade se torna um aliado para compreensão dos fatores risco e proteção de uma determinada doença por exemplo (KLOKNER et al., 2021).

Perumal e colaboradores (2021) utilizaram um modelo preditor de criticidade, o qual era dependente de critérios de gravidade para COVID-19 através de dados laboratoriais, exame de imagem como a tomografia e dados clínicos dos pacientes. Esses dados juntos, eram responsáveis por gerar um escore o qual identificaria os pacientes em estágios iniciais da doença ou casos mais avançados. Tendo em vista que a tomografia foi a variável mais significativa. Nesse sentido, o estudo objetivou auxiliar os médicos e radiologistas a otimizar o tempo na classificação dos pacientes, através desse diagnóstico, para que de forma rápida, as medidas de cuidados fossem planejadas.

Um estudo retrospectivo desenvolvido em Barcelona com 430 pacientes que apresentaram quadro de pneumonia devido a COVID-19, tiveram como objetivo estabelecer um modelo preditor que pudesse através de parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem, como SpO₂/FiO₂, radiografia torácica, além da IL-6 e ferritina, indicar quais pacientes necessitariam fazer o uso de suporte de oxigênio de alto fluxo. Nesse sentido, foi perceptível que um terço dos pacientes necessitaram da utilização, e que esse fato estava ligado a um pior prognóstico. Dessa forma, esse tipo de abordagem descrita no estudo, pode orientar os profissionais a identificar a necessidade do paciente, agindo de forma precoce, além de evitar futuras complicações (RIVEIRO-BARCIELA et al., 2020).

Compreende-se que os modelos preditores já vem sendo utilizados em alguns estudos para COVID-19, possibilitando um melhor preparo e planejamento para os profissionais da linha de frente. Logo, compreendendo-se a limitação de recursos, profissionais e tempo, além das complicações geradas pela doença, esses modelos

se tornam uma ferramenta aliada a qual pode ser implementada já nas triagens hospitalares de forma a direcionar os pacientes com uma maior precisão e agilidade desde sua admissão na unidade hospitalar. Ainda se faz importante mencionar que diante das variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem utilizadas nos estudos aqui descritos, a busca por novas pesquisas que utilizem essas variáveis, com outros perfis sociodemográficos de pacientes, se fazem essenciais para que a aplicação dos modelos preditores possam estar ao alcance de todos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar fatores clínicos, laboratoriais e de exames de imagem que possam prever o risco de desenvolvimento de COVID-19 grave.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas e laboratoriais de pacientes com COVID-19;
- Identificar a associação de fatores clínicos e laboratoriais com a gravidade da COVID-19;
- Propor um modelo preditor com variáveis laboratoriais de gravidade para COVID-19.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, de abordagem quantitativa, com o objetivo de identificar preditores associados ao risco de desenvolvimento de COVID-19 grave.

4.2 LOCAL DE ESTUDO E POPULAÇÃO ALVO

O presente estudo foi realizado em dois hospitais no município de Petrolina, Pernambuco, localizados no nordeste do Brasil. Ambos os hospitais são referências no tratamento da COVID-19 na região. O Hospital de Campanha Monte Carmelo dispõe de 100 leitos de cuidados intermediários e a Policlínica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU/UNIVASF) possui vinte leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) dedicados à pacientes com COVID-19 (PROEX UNIVASF, 2020, 2021). Para o desenvolvimento do estudo, esse aconteceu no Laboratório Multiusuário de Pesquisa – Lamupe localizado na policlínica do HU/UNIVASF.

Os participantes da pesquisa foram os pacientes diagnosticados com COVID-19 confirmados por teste molecular (RT-PCR) ou teste rápido de swab para pesquisa de antígeno viral internados nos hospitais citados anteriormente. Além de um grupo de indivíduos não-hospitalizados, com resultado positivo para COVID-19 através de teste molecular, ou teste rápido de swab ou teste rápido para pesquisa de anticorpo (IgG e/ou IgM), os quais foram convidados a participar do estudo através de divulgação em redes sociais, rádio e televisão.

4.3 TAMANHO DA AMOSTRA

A população do estudo foi constituída por todos os pacientes positivos para COVID-19 internados no Hospital de Campanha Monte Carmelo, UTI do HU/UNIVASF e pacientes não hospitalizados recrutados por rádio, televisão e mídia social entre agosto de 2020 a junho de 2021, perfazendo um total de 617 pacientes.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes com 18 anos ou mais, ambos os sexos, admitidos no Hospital de Campanha Monte Carmelo, na Unidade de Terapia Intensiva da Policlínica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco-HU/UNIVASF, como também aqueles não-hospitalizados, todos com diagnóstico confirmado para COVID-19, no período de agosto de 2020 a junho de 2021 e que aceitaram participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE A). Para o grupo grave, o aceite da participação da pesquisa, se deu através do contato com familiar através de ligação gravada, tendo em vista que no período pandêmico, as visitas aos pacientes não eram permitidas.

Os pacientes incluídos foram distribuídos em 3 grupos e classificados de acordo com os critérios estabelecidos pela OMS, (2020e) com modificações: *i. Casos leves*: sintomáticos ou assintomáticos, que não necessitaram de hospitalização; *ii. Casos moderados*: hospitalizados, sem necessidade de oxigenioterapia ou que necessitaram de suplementação de oxigênio por meio de máscara ou cânula nasal; e *iii. Casos graves*: hospitalizados, com necessidade de suporte ventilatório por ventilação mecânica invasiva (VMI), ventilação mecânica não invasiva (VNI) ou dispositivos de alto fluxo ou suporte adicional (vasopressores, diálise/hemodiálise e a membrana de oxigenação extracorpórea-ECMO).

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes em que a falta de registro em prontuário impossibilitou a coleta de informações do histórico de saúde.

4.6 INSTRUMENTO E COLETA DE DADOS

Os dados dos pacientes hospitalizados foram obtidos através dos prontuários eletrônicos de cada paciente incluso no estudo. Foram analisadas as variáveis sobre informações gerais, quadro clínico inicial, diagnóstico na internação, antecedentes pessoais, antecedentes epidemiológicos, quadro clínico na hospitalização, achados tomográficos, complicações e achados laboratoriais. Um resumo das variáveis coletadas no estudo segue abaixo (QUADRO 1).

Quadro 1 – Variáveis analisadas para associação com a gravidade da COVID-19.

Nome da variável	Caracterização	Categorização
Idade	Anos completos de vida do paciente	18-65 anos >65 anos
Sexo	Categorizado como feminino e masculino	Feminino Masculino
Sintomas	Sintomas da admissão do paciente	Febre Dor de Garganta Tosse seca Dispneia Astenia Cefaleia Saturação de O ₂ < 95% Mal estar geral Dor em articulações Dor muscular Dor abdominal Diarreia Vômito Anosmia / Disgeusia Coriza / Congestão nasal Aperto torácico Dor no corpo Náuseas
Comorbidades	Dados encontrados nos prontuários referentes a doenças prévias dos pacientes	Diabetes Mellitus (DM) Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) Doença Cardíaca Crônica Doença Renal Crônica (DRC) Neoplasia Pneumopatia crônica Asma Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) Obesidade Histórico de tabagismo
Sinais clínicos da hospitalização	Dados coletados durante a internação hospitalar do paciente	Temperatura corporal máxima (°C) Frequência respiratória mais alta (irpm) Frequência Cardíaca mais alta (bpm) Saturação de O ₂ mais baixa (%) FiO ₂ (%) Pressão Arterial Média (mmHg)
Alterações de imagem	Dados coletados durante a internação hospitalar do paciente	Infiltrado alveolar unilateral Infiltrado alveolar bilateral Infiltrado intersticial Padrão de vidro fosco Pneumotórax Cardiomegalia Derrame pleural Opacificação pulmonar completa
Complicações	Dados coletados durante a internação hospitalar do paciente	Parada cardiorrespiratória Sepse Choque Falência miocárdica Infarto miocárdio Insuficiência renal

Tratamento medicamentoso	Dados coletados durante a internação hospitalar do paciente	Uso de anticoagulantes Uso de corticosteroides Uso de antibiótico Uso de broncodilatadores Uso de antiparasitário Medicação vasopressora
Tempo de internação	Em dias	-
Início dos sintomas - Data de internação	Período entre a manifestação do primeiro sintoma até a data de internação no serviço	-
Desfecho	O que ocorreu com o paciente no último dia de internação hospitalar nas instituições hospitalares incluídas no estudo.	Recuperado Transferido para outro hospital Óbito
Exames laboratoriais	Dados coletados durante a internação hospitalar do paciente	Leucócitos Linfócitos Neutrófilos Plaquetas Razão neutrófilo/linfócito-RNL Razão monócito linfócito-RML Glicemia Proteína C reativa-PCR Ferritina D-dímero Troponina T Tempo parcial de tromboplastina - TTPa Razão normalizada Internacional - INR Bilirrubina indireta Bilirrubina direta Aspartato aminotransferase-AST Alanina aminotransferase-ALT Gama glutamil transferase Creatinina Ureia

Fonte: autoria própria.

Já para aqueles não-hospitalizados, foi elaborado um questionário estruturado (APÊNDICE B) com variáveis referentes a dados gerais, características clínicas do atendimento, situação vacinal, história pregressa, antecedentes epidemiológicos, diagnóstico e as complicações pós-COVID-19. Ainda, foram analisados além dos prontuários dos pacientes, dados laboratoriais e exames de imagem como radiografia e tomografia. Por fim, todos os dados foram tabelados em uma planilha no Microsoft Excel 2019.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados através do programa SPSS Statistics v.22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Para a construção dos gráficos foi utilizado o programa Graphpad Prism versão 8.0 (Graphpad, San Diego, CA, USA). O teste de Kolmogorov-

Smirnov foi utilizado para verificação da distribuição normal das variáveis contínuas. Essas foram apresentadas como mediana com intervalo interquartil (IIQ). Os dados categóricos foram expressos em frequência absoluta e percentagem. As comparações entre dois grupos foram realizadas através do teste t-Student ou Mann-Whitney, para os dados distribuídos parametricamente ou não-parametricamente, respectivamente. Para associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson e pelo teste exato de Fisher.

Inicialmente foi realizada uma análise univariada com dados coletados no momento da admissão hospitalar sendo consideradas para etapa seguinte aquelas que apresentaram $p < 0,01$. Assim, foi executada a regressão logística multivariada pelo método backward com o objetivo de identificar fatores preditores associados ao risco de COVID-19 grave. Ainda na regressão, foi realizado o teste de multicolinearidade para identificar a relação entre as variáveis independentes.

Ainda, se fez necessário a realização da imputação dos dados laboratoriais com aquelas variáveis que apresentaram até 35% dos valores ausentes através do pacote MissForest do programa estatístico R. Este programa é baseado em aprendizado de máquina e compreende um algoritmo responsável por imputar os dados perdidos de múltiplas variáveis. Dessa forma, para inserção das variáveis no programa, os exames laboratoriais foram categorizados e convertidos em dados binários de acordo com seus valores de referência (QUADRO 2).

Quadro 2 - Faixa de referência de indicadores laboratoriais.

Indicador	Unidade	Valores de referência
-----------	---------	-----------------------

Leucócitos	Valor absoluto / μL	4.000 - 10.000
Linfócitos	Valor absoluto / μL	1400 - 3150
Neutrófilos	Valor absoluto / μL	2800 - 5250
Monócitos	Valor absoluto / μL	100 - 400
Plaquetas	Valor absoluto / mm^3	150 - 450 $\times 10^3$
Glicose no sangue	mg / dL	<140
PCR	mg / L	0,0 - 6,5
Ferritina	μg / L	30-400
D-dímero	mg / L	<0,5
Troponina T	ng / ml	0,0 - 0,04
TTPa	segundos	25-34
TP	segundos	<12,8
INR	-	0,8 - 1,2
Bilirrubina total	mg / dL	0,0 - 1,20
Bilirrubina direta	mg / dL	0,0 - 0,4
Bilirrubina indireta	mg / dL	0,0 - 0,8
AST	U / L	5 - 50
ALT	U / L	7 - 56
GGT	U / L	8-61
Creatinina	mg / dL	0,5 - 1,5
Uréia	mg / dL	16,6 - 48,5

*PCR (Proteína C reativa); TTPa (Tempo de tromboplastina parcial ativada); TP (tempo de protrombina); INR (Razão normalizada internacional); AST (Aspartato aminotransferase); ALT (Alanina aminotransferase); GGT (Gama glutamil transferase).

Fonte: autoria própria.

Assim, foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$ e estimados a razão de risco (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC).

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Foram respeitados os preceitos éticos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, referente a estudos com seres humanos onde serão garantidos aos participantes os princípios éticos da autonomia, beneficência, não maleficência, equidade e justiça. A decisão dos voluntários/familiares de querer ou não participar da pesquisa foi respeitada. Ainda, foi assegurada a privacidade e confidencialidade dos dados obtidos, garantindo aos pacientes que as informações prestadas somente seriam utilizadas para fins da pesquisa. Assim, foi solicitada inicialmente a carta de anuência ao **Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco/ HU-UNIVASF** como também ao **Hospital de Campanha Monte Carmelo**. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisa (CEDEP) da Universidade Estácio do Recife (UNESA) sob o seguinte **CAAE: 36613520.0.0000.5640** (ANEXO A).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Foram incluídos no estudo um total de 617 pacientes os quais foram classificados em casos leves (n=122), moderados (n=253) e graves (n=242).

Na **Tabela 1** estão descritas as características clínicas e demográficas dos pacientes, de acordo com a gravidade. Dos casos totais, 493 indivíduos (79,9%) possuíam entre 18 e 65 anos de idade, sendo o sexo masculino a maioria (56,2%). Referente aos sintomas, observou-se que os mais frequentes foram tosse seca (69,9%), dispneia (67,4%), seguidos de febre (63,2%) e saturação de O₂ <95% (44,1%). As comorbidades mais comuns foram HAS (40,5%), DM (24,0%), obesidade (19,9%) e histórico de tabagismo (19,4%).

Foi observado uma maior frequência de indivíduos mais velhos e do sexo masculino nos grupos de casos hospitalizados (moderados), quando comparados aos leves ($p < 0,0001$). Em relação aos sintomas, foi observado que indivíduos hospitalizados relataram mais frequentemente presença de febre, tosse seca, dispneia e tiveram saturação de oxigênio menor que 95% ($p < 0,0001$). Indivíduos com forma clínica leve apresentaram mais frequentemente dor de garganta, astenia, cefaleia, mal-estar, dor em articulações, dor muscular, dor abdominal, diarreia, anosmia/disgeusia, coriza, aperto torácico, dor no corpo e náuseas ($p < 0,05$) (**Tabela 1**).

Referente as comorbidades, foi observado uma associação entre diabetes, hipertensão e doença renal crônica com a gravidade da COVID-19 ($p < 0,05$). Indivíduos com DPOC, histórico de tabagismo e obesidade foram mais frequentes no grupo de indivíduos hospitalizados em relação aos casos leves ($p < 0,05$) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com COVID-19.

	Todos os pacientes (n=617)	Casos leves (n=122)	Casos moderados (n=253)	Casos graves (n=242)	P valor leve/moderado	P valor moderado/grave
Idade						
18 a 65 anos (n, %)	493 (79,9)	121 (99,2)	195 (77,1)	177 (73,1)	<0,0001	0,349
> 65 anos (n, %)	124 (20,1)	1 (0,8)	58 (22,9)	65 (26,9)		
Sexo						
Masculino (n, %)	347 (56,2)	47 (38,5)	149 (58,9)	151 (62,4)	<0,0001	0,462
Feminino (n, %)	270 (43,8)	75 (61,5)	104 (41,1)	91 (37,6)		
Sintomas						
Febre (n, %)	390 (63,2)	59 (48,4)	183 (72,3)	148 (61,2)	<0,0001	0,010
Dor de Garganta (n, %)	81 (13,1)	49 (40,2)	16 (6,3)	16 (6,6)	<0,0001	1,000
Tosse seca (n, %)	425 (69,9)	67 (54,9)	198 (78,3)	160 (66,1)	<0,0001	0,003
Dispneia (n, %)	416 (67,4)	45 (36,9)	196 (77,5)	175 (72,3)	<0,0001	0,213
Astenia (n, %)	198 (32,1)	91 (74,6)	72 (28,5)	35 (14,5)	<0,0001	<0,0001
Cefaleia (n, %)	248 (40,2)	90 (73,8)	99 (39,1)	59 (24,4)	<0,0001	0,001
Saturação de O ₂ < 95% (n, %)	272 (44,1)	15 (12,3)	132 (52,2)	125 (51,7)	<0,0001	0,928
Mal estar geral (n, %)	90 (14,6)	70 (57,4)	13 (5,1)	7 (2,9)	<0,0001	0,256
Dor em articulações (n, %)	44 (7,1)	39 (32,0)	5 (2,0)	-	<0,0001	0,062
Dor muscular (n, %)	201 (32,6)	60 (49,2)	92 (36,4)	49 (20,2)	0,018	<0,0001
Dor abdominal (n, %)	44 (7,1)	28 (23,0)	10 (4,0)	6 (2,5)	<0,0001	0,449
Diarreia (n, %)	125 (20,3)	54 (44,3)	45 (17,8)	26 (10,7)	<0,0001	0,029
Vômito (n, %)	41 (6,6)	11 (9,0)	21 (8,3)	9 (3,7)	0,844	0,038
Anosmia / Disgeusia (n, %)	203 (32,9)	87 (71,3)	70 (27,7)	46 (19,0)	<0,0001	0,026
Coriza / Congestão nasal (n, %)	138 (22,4)	68 (55,7)	42 (16,6)	28 (11,6)	<0,0001	0,122
Aperto torácico (n, %)	109 (17,7)	31 (25,4)	38 (15,0)	40 (16,5)	0,016	0,712
Dor no corpo (n, %)	101 (16,4)	77 (63,1)	17 (6,7)	7 (2,9)	<0,0001	0,059
Náuseas (n, %)	58 (9,4)	29 (23,8)	18 (7,1)	11 (4,5)	<0,0001	0,254
Comorbidades						
Diabetes Mellitus (n, %)	148 (24,0)	4 (3,3)	60 (23,7)	84 (34,7)	<0,0001	0,008
Hipertensão Arterial Sistêmica (n, %)	250 (40,5)	9 (7,4)	110 (43,5)	131 (54,1)	<0,0001	0,019
Doença Cardíaca Crônica (n, %)	15 (2,4)	-	4 (1,6)	11 (4,5)	0,308	0,067
Doença Renal Crônica (n, %)	20 (3,2)	1 (0,8)	3 (1,2)	16 (6,6)	1,000	0,002
Neoplasia (n, %)	7 (1,1)	-	1 (0,4)	6 (2,5)	1,000	0,063

Pneumopatia crônica (n, %)	5 (0,8)	-	4 (1,6)	1 (0,4)	0,308	0,373
Asma (n, %)	21 (3,4)	8 (6,6)	6 (2,4)	7 (2,9)	0,076	0,784
DPOC (n, %)	18 (2,9)	-	9 (3,6)	9 (3,7)	0,034	1,000
Obesidade (n, %)	123 (19,9)	6 (4,9)	51 (20,2)	66 (27,3)	<0,0001	0,072
Histórico de tabagismo (n, %)	120 (19,4)	1 (0,8)	60 (23,7)	59 (24,4)	<0,0001	0,916

Legenda: DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica).

Fonte: autoria própria.

5.2 DADOS CLÍNICOS DA HOSPITALIZAÇÃO

A **Tabela 2** descreve os dados clínicos de hospitalização, tratamento e desfecho, incluindo os casos moderados e graves (80,22%). Foi observado que indivíduos graves apresentaram maiores valores de temperatura corporal, frequência respiratória, frequência cardíaca e FiO₂, quando comparados ao grupo de casos moderados ($p < 0,0001$). Níveis de saturação de O₂ e PAM foram menores no grupo grave ($p < 0,0001$). Dos 134 (27,0%) pacientes que possuíam exames de imagem, infiltrado alveolar bilateral (23,1%) e o padrão vidro fosco (23,1%) foram os mais predominantes. Entre os achados, apenas a presença de pneumotórax foi significativamente mais frequente no grupo com COVID-19 grave ($p = 0,005$) (**Tabela 2**).

Durante o período de hospitalização, foi observado um maior número de complicações nos indivíduos graves. Dentre essas, a parada cardiorrespiratória, sepse, choque, falência miocárdica e insuficiência renal, sendo significativamente mais comuns no grupo grave, quando comparado ao grupo de indivíduos com COVID-19 moderada ($p < 0,01$) (**Tabela 2**). Sobre o uso de medicamentos prescritos, observou-se que para o total de pacientes, os anticoagulantes (99,0%), os corticosteróides (95,8%), os broncodilatadores (85,7%) e os antibióticos (46,9%) foram os mais utilizados (**Tabela 2**).

Em relação ao tempo de internação, foi visto uma mediana de 6 dias para o total de casos hospitalizados, com maior tempo no grupo grave comparado ao moderado (12 dias vs. 4 dias, $p < 0,0001$). Não foi observado diferença significativa entre o início dos sintomas e data de internação (dias) entre os dois grupos ($p = 0,942$). Um total de (36,0%) foram a óbito no grupo COVID-19 grave, enquanto os casos moderados tiveram uma taxa de recuperação e internamento de (95,3%) e (4,7%) consecutivamente e ($p < 0,0001$) entre os grupos (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Dados clínicos da hospitalização, tratamento e desfecho dos pacientes com COVID-19.

	Todos os pacientes (n= 495)	Casos moderados (n=253)	Casos graves (n=242)	P valor
Sinais clínicos na hospitalização				
Temperatura corporal máxima (°C), mediana (IIQ)	37,45 (36,60-38,30)	37 (36,4-37,7)	38 (37,10-38,70)	<0,0001
Frequência respiratória mais alta (irpm), mediana (IIQ)	26 (23-32)	24 (22-28)	29 (25-36)	<0,0001
Frequência Cardíaca mais alta (bpm), mediana (IIQ)	104 (93-122)	97,5 (88-105,75)	119 (100-137,75)	<0,0001
Saturação de O2 mais baixa (%), mediana (IIQ)	90 (88-93)	92 (89,5 – 93,0)	89 (85-92)	<0,0001
FiO2 (%), mediana (IIQ)	32 (21-50)	24 (21-32)	50 (35-60)	<0,0001
Pressão Arterial Média (mmHg), mediana (IIQ)	73 (69,50 – 87,00)	80 (73-89)	71 (73-89)	<0,0001
Alterações de imagem				
Infiltrado alveolar unilateral (n, %)	8/134 (6,0)	6/55 (10,9)	2/79 (2,5)	0,452
Infiltrado alveolar bilateral (n, %)	31/134 (23,1)	16/55 (29,1)	15/79 (19,0)	0,053
Infiltrado intersticial (n, %)	2/134 (1,5)	-	2/79 (2,5)	1,000
Padrão de vidro fosco (n, %)	31/134 (23,1)	11/55 (20,0)	20/79 (25,3)	1,000
Pneumotórax (n, %)	12/134 (9,0)	-	12/79 (15,2)	0,005
Cardiomegalia (n, %)	3/134 (2,2)	2/55 (3,6)	1/79 (1,3)	0,608
Derrame pleural (n, %)	3/134 (2,2)	1/55 (1,8)	2/79 (2,5)	0,272
Opacificação pulmonar completa (n, %)	2/134 (1,5)	1/55 (1,8)	1/79 (1,3)	1,000
Complicações				
Parada cardiorrespiratória (n, %)	44 (8,9)	-	44 (18,2)	<0,0001
Sepse (n, %)	44 (8,9)	1 (0,4)	43 (17,8)	<0,0001
Choque (n, %)	61 (12,3)	1 (0,4)	60 (24,8)	<0,0001
Falência miocárdica (n, %)	7 (1,4)	-	7 (2,9)	0,006
Infarto miocárdio (n, %)	1 (0,2)	-	1 (0,4)	0,489
Insuficiência renal (n, %)	80 (16,2)	3 (1,2)	77 (31,8)	<0,0001
Tratamento medicamentoso				
Uso de anticoagulantes (n, %)	490 (99,0)	249 (98,4)	241 (99,6)	0,373
Uso de corticosteroides (n, %)	474 (95,8)	235 (92,9)	239 (98,8)	0,001
Uso de antibiótico (n, %)	232 (46,9)	77 (30,4)	155 (64,0)	<0,0001
Uso de broncodilatadores (n, %)	424 (85,7)	227 (89,7)	197 (81,4)	0,010
Uso de antiparasitário (n, %)	55 (11,1)	26 (10,3)	29 (12,0)	0,570
Medicação vasopressora (n, %)	190 (38,4)	33 (13,0)	157 (64,9)	<0,0001
Tempo de internação, mediana (IIQ)	6 (3,00-12,00)	4 (2,00-5,25)	12 (6,00-20,00)	<0,0001
Início dos sintomas – Data de internação (dias), mediana (IIQ)	9,00 (6,00 – 11,00)	9,00 (7,00-11,00)	9,00 (6,00-11,00)	0,942

Desfecho				
Recuperado (n, %)	389 (78,6)	241 (95,3)	148 (61,2)	
Transferido para outro hospital (n, %)	19 (3,8)	12 (4,7)	7 (2,9)	<0,0001
Óbito (n, %)	87 (17,6)	-	87 (36,0)	

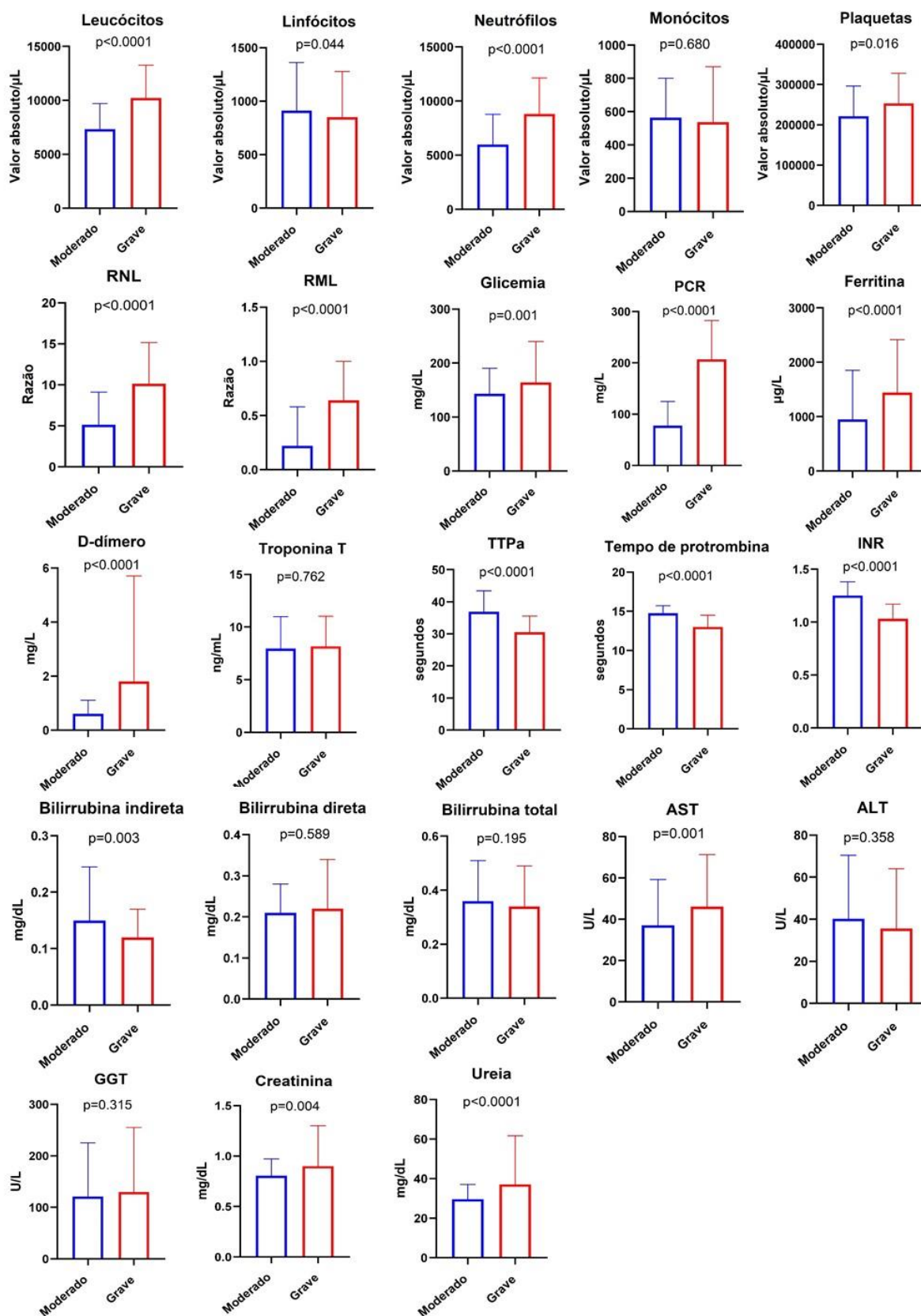
Legenda: °C= Grau Celsius; irpm= Incursão respiratória por minuto; bpm= Batimento por minuto; mmHg= Milímetros de mercúrio; IIQ=Intervalo interquartil.

Fonte: autoria própria.

5.3 DADOS LABORATORIAIS

Em relação aos achados laboratoriais, foi observado que indivíduos graves possuíam níveis mais elevados de leucócitos, neutrófilos, plaquetas, razão neutrófilo/linfócito (RNL), razão monócito/linfócito (RML), glicemia, proteína C reativa (PCR), ferritina, D-dímero, AST, creatinina e ureia ($p < 0,05$). Por outro lado, o grupo de indivíduos com COVID-19 moderado apresentou maiores níveis de linfócitos, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de protrombina, INR e bilirrubina indireta ($p < 0,05$) (**Figura 5**).

Figura 5 - Dados laboratoriais dos pacientes com COVID-19. Os resultados foram apresentados em mediana com IIQ. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação entre os grupos.



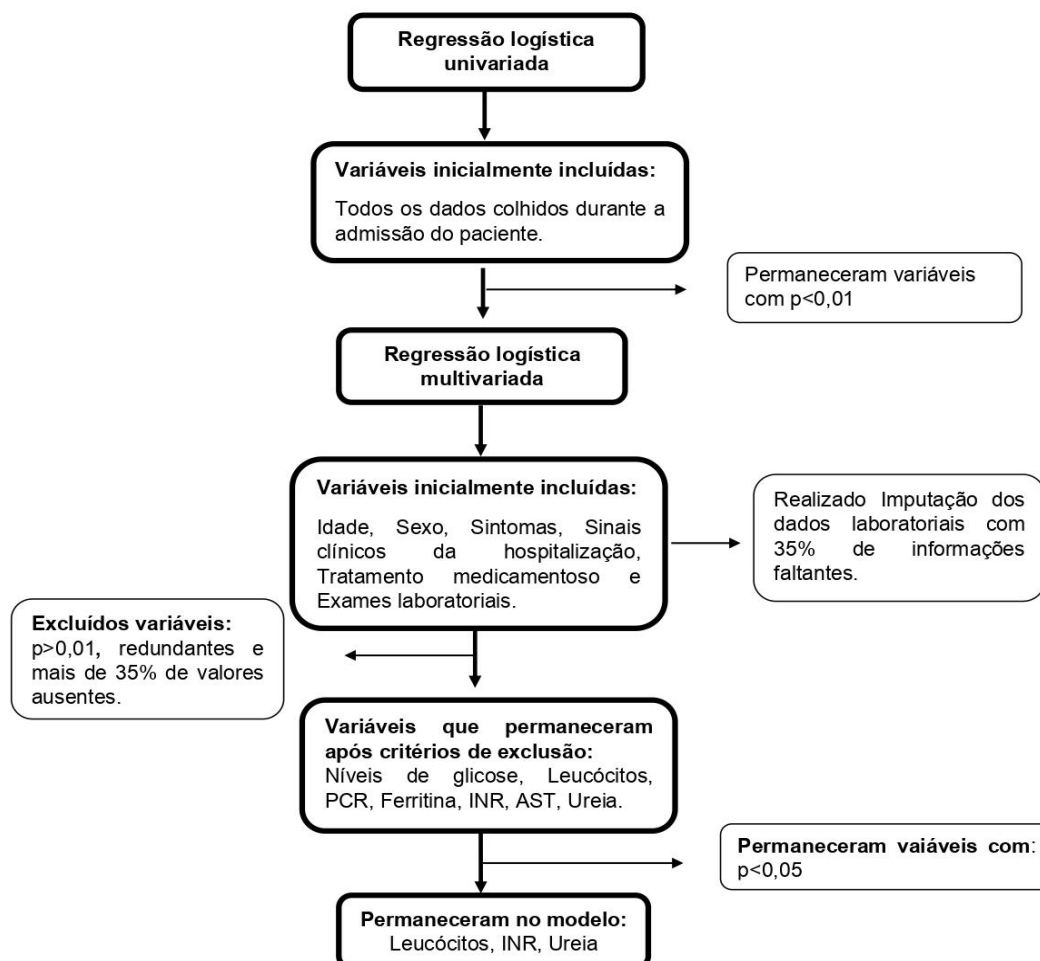
Legenda: RNL=Razão neutrófilo linfócito; RML= Razão monócito linfócito; PCR=Proteína C reativa; TTPa= Tempo de tromboplastina parcial ativada; INR= Razão normalizada internacional; AST= Aspartato aminotransferase; ALT= Alanina aminotransferase; GGT= Gama glutamil transferase.

Fonte: autoria própria.

5.4 DESENVOLVIMENTO DE MODELO PREDITOR DE GRAVIDADE

A regressão logística multivariada utilizando o método backward foi utilizada para a identificação do modelo preditor de gravidade associado à COVID-19. As seguintes variáveis foram inicialmente incluídas no modelo: níveis de glicose, leucócitos, PCR, ferritina, INR, AST e ureia. As demais variáveis foram excluídas por apresentarem valor de $p > 0,01$ OU mais de 35% de valores ausentes OU por serem redundantes. Após exclusão das variáveis através do método de regressão retrógrada, as variáveis que permaneceram no modelo foram os leucócitos, INR e a ureia (**Figura 6**).

Figura 6 - Etapas para escolha das variáveis incluídas no modelo preditor para identificação de fatores preditores associados ao risco de COVID-19 grave.



Legenda: PCR=Proteína C reativa; INR= Razão normalizada internacional; AST= Aspartato aminotransferase.

Fonte: autoria própria.

As variáveis como os leucócitos > 10.000 células/ μ l ($p < 0,0001$; OR 3,22; IC 95% 2,09-4,96), INR >1,2 ($p < 0,0001$; OR 0,22; IC 95% 0,14-0,33) e ureia >48,5 mg/dL ($p < 0,0001$; OR 3,53; IC 95% 2,02-6,18) permaneceram no modelo da regressão logística multivariada sendo associadas a gravidade da COVID-19 (Tabela 3).

Tabela 3 - Regressão logística multivariada para identificação de fatores preditores associados ao risco de COVID-19 grave.

	Análise Multivariada	
	OR (95% IC)	<i>p</i> -valor
Leucócitos (>10.000 células/ μ l)	3,22 (2,09-4,96)	<0,0001
INR (>1,2)	0,22 (0,14-0,33)	<0,0001
Ureia (>48,5 mg/dL)	3,53 (2,02-6,18)	<0,0001

Legenda: INR= Razão normalizada internacional; OR=Razão de risco; CI=Intervalo de confiança.

Fonte: autoria própria.

6 DISCUSSÃO

Devido ao desafio de compreender o comportamento da COVID-19, entender as razões que contribuem com seu agravamento são extremamente importantes e prioritários quando se está enfrentando uma emergência de saúde pública de rápida disseminação como essa doença.

A identificação precoce de fatores de risco pode contribuir para uma melhor assistência a aqueles indivíduos com maior chance de evoluir gravemente (LANA et al., 2020; MARTINOT et al., 2021). Assim, o presente estudo identificou preditores associados à gravidade da COVID-19 em indivíduos hospitalizados e não hospitalizados no nordeste brasileiro.

Entre os indivíduos hospitalizados, a maioria era do sexo masculino, com mais de 65 anos, com DM, HAS, DPOC, obesidade e histórico de tabagismo. Os sintomas mais frequentes foram febre, tosse seca, dispneia e saturação de O₂ <95%. Além disso, DM, HAS e doença renal crônica foram características associadas à COVID grave, quando comparadas aos indivíduos com a forma moderada da doença. Esses achados são condizentes com resultados prévios da literatura que demonstram maior risco de hospitalização em indivíduos mais velhos, do sexo masculino e com presença de comorbidades (DORJEE et al., 2020; GALLO MARIN et al., 2021; IZCOVICH et al., 2020).

Uma meta-análise incluindo 77 estudos e 38.000 pacientes, demonstrou um aumento no risco de morte em pacientes com os seguintes fatores de risco: idade >60 anos (sRR=3,6), sexo masculino (sRR=1,3), histórico de tabagismo (sRR=1,3), DPOC (sRR=1,7), doenças cardíacas (sRR=2,1), doença renal crônica (sRR=2,5), hipertensão (sRR=1,8) e diabetes (sRR=1,5) (DORJEE et al., 2020).

Um estudo americano incluindo 10.131 veteranos, demonstrou que a idade avançada, sexo masculino, presença de DM, HAS, doença renal crônica, cirrose e dependência de álcool foram características associadas ao risco de hospitalização (IOANNOU et al., 2020). Febre, dispneia, náusea e diarreia foram sintomas significativamente associados ao risco de hospitalização (IOANNOU et al., 2020). Os achados do presente estudo corroboram com um trabalho prévio realizado no nordeste brasileiro, utilizando 59.695 casos de COVID-19 registrados em um banco de dados público, que demonstra um maior risco de óbito associado a idade, sexo e presença de comorbidades (BAGGIO et al., 2021).

As taxas relatadas de doença renal aguda variam na COVID-19, no entanto, evidências sugerem que provavelmente afeta > 20% em pacientes hospitalizados e > 50% dos pacientes na UTI (NADIM et al., 2020). Em nossa coorte, 31,8% dos casos graves desenvolveram insuficiência renal durante hospitalização. O que se assemelha ao estudo de Cumming et al (2020), em que foi observado uma taxa de 31% em pacientes hospitalizados.

Um outro estudo realizado nos Estados Unidos com 5,449 pacientes infectados com SARS-CoV-2 e internados em UTI observou-se uma incidência de 36,6% da doença renal aguda associada à insuficiência respiratória, HAS e medicações vasopressores (HIRSCH et al., 2020). Os mecanismos da doença renal aguda nos casos de COVID-19 ainda não são claros, mas provavelmente envolvem múltiplos fatores como infecção viral direta, lesão mediada por citocinas e lesão isquêmica / hipóxica (CHENG et al., 2020; SU et al., 2020; ZHOU, H. et al., 2020).

A respeito da taxa de mortalidade, é visto que estudos prévios relatam taxas de mortalidade intra-hospitalar em pacientes graves internados em UTI que variam entre 40% e 60% (ARMSTRONG; KANE; COOK, 2020), com tendência de declínio ao longo da pandemia (BENNETT et al., 2021). Nossa taxa de mortalidade no grupo grave foi de 36,0%, enquanto no grupo moderado 95,3% sobreviveram. É importante notar que muitos estudos previamente publicados consideraram pacientes internados em 2020 apenas, no início da pandemia, enquanto nossa coorte é composta principalmente por pacientes internados em 2021, durante a segunda onda da pandemia no país.

Um estudo recente no Brasil, utilizando dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), demonstrou que houve um aumento na demanda por leitos de UTI, bem como aumento na taxa de mortalidade intra-hospitalar durante a segunda onda no Brasil (ZEISER et al., 2021). A segunda onda da pandemia no Brasil coincide com a introdução e espalhamento da VOC delta no país, que por sua vez, tem sido associado a uma maior transmissibilidade e maior taxa de hospitalização (SABINO et al., 2021). Além de questões sociais, que estão associadas a um atraso em conseguir assistência médica, o que pode explicar uma maior taxa de mortalidade. (DE SOUZA; MACHADO; DO CARMO, 2020; DE SOUZA; DO CARMO; MACHADO, 2021 ; BOTH; BOTGROS; CAVALERI, 2015).

Dentre os achados de imagem, um total de 15,2% dos pacientes graves desenvolveu pneumotórax. Apesar desses achados serem frágeis, uma vez que

poucos pacientes realizaram exames de imagem em nosso estudo, estudos retrospectivos de pacientes com COVID-19 sugeriram que o pneumotórax pode ocorrer em 1% daqueles que requerem internação hospitalar, 2% dos pacientes que requerem internação em UTI e 1% dos pacientes que morrem devido à infecção (CHEN, N. et al., 2020; MARTINELLI et al., 2020; YANG et al., 2020). Mais recentemente, a taxa de barotrauma, compreendendo pneumotórax e pneumomediastino nos pacientes em ventilação mecânica, foi relatada como 15% (MCGUINNESS et al., 2020). Apesar de ocorrer com mais frequência em pacientes que receberam VMI, estudos apontam o desenvolvimento de pneumotórax também em pacientes utilizando VNI ou cânula nasal de alto fluxo (AL-SHOKRI et al., 2020; MARTINELLI et al., 2020). Os mecanismos de lesão para o desenvolvimento de pneumotórax associado à COVID-19 apesar de ainda não serem bem estabelecidos, podem estar relacionados a altas pressões das vias aéreas fornecidas por essas modalidades de suporte ventilatório, bem como a ruptura espontânea de pequenas estruturas frágeis das vias aéreas infectadas pelo vírus (NUNNA; BRAUN, 2021).

Em relação ao regime de tratamento, foi observado uma maior frequência de utilização de medicamentos corticosteroides, antibióticos e medicação vasopressora em pacientes graves quando comparados aos moderados. Apesar de não haver comprovação dos efeitos benéficos da ivermectina no tratamento da COVID-19 segundo Dos Santos (2020), esse medicamento foi utilizado em 11,1% dos casos, não existindo diferença significativa entre os grupos.

A frequência do uso de medicamentos diverge entre a maioria dos estudos. As diferenças podem ser explicadas principalmente pelo período de realização dos estudos, uma vez que diversos regimes de tratamento foram sendo implementados ao longo da pandemia, à medida que novos ensaios clínicos eram publicados. O uso de drogas como ivermectina e hidroxiquina são relatados principalmente em estudos publicados em 2020 (CHOUDHARY; SHARMA, 2020; PATRÌ; FABBROCINI, 2020), em nosso estudo por envolver principalmente casos hospitalizados em 2021, não é observado uma alta frequência de utilização desses medicamentos.

Por outro lado, nosso estudo revela principalmente a utilização de medicamentos corticosteróides (95,8%), contrastando com um estudo francês realizado em março de 2020, onde essa classe de medicamento foi utilizada em apenas 3,6% dos casos hospitalizados (BOTH; BOTGROS; CAVALERI, 2015). Por

outro lado, em uma coorte de americanos hospitalizados até dezembro de 2020, foi relatado que 41,5% dos pacientes hospitalizados, receberam pelo menos 1 medicamento imunomodulador (BENNETT et al., 2021).

Em relação aos dados laboratoriais, nossos achados confirmam dados publicados anteriormente na literatura, onde indivíduos graves apresentam maiores anormalidades em marcadores hematológicos como também, relacionados à função hepática e renal (IOANNOU et al., 2020). Fazendo uso de regressão logística multivariada, observou-se que os leucócitos >10.000 células/mm³ (OR 3,22), INR $>1,2$ (OR 0,22) e ureia $>48,5$ mg/dL (OR 3,53) foram variáveis independentemente associadas à COVID-19 grave.

Um estudo americano com 2.511 indivíduos hospitalizados com COVID-19, demonstrou que linfocitopenia, eosinopenia, neutrofilia e aumento de marcadores de função renal como ureia e creatinina, foram capazes de prever a gravidade da COVID-19 em um modelo de predição utilizando regressão logística (AUC=0,80) (CASTRO; MCCOY; PERLIS, 2020). Kaeuffer et al. (2020) demonstrou uma associação significativa entre PCR, contagem de neutrófilos e linfopenia com a gravidade da COVID-19, em um modelo de regressão multivariada incluindo 1.045 casos hospitalizados em dois hospitais franceses.

Em adição, uma recente meta-análise incluindo 32 estudos com 10.491 pacientes com COVID-19, demonstrou que linfopenia, trombocitopenia, proteína PCR, procalcitonina, D-dímero, creatina quinase, lactato desidrogenase (LDH), AST, ALT e creatinina estavam associados à gravidade da COVID-19 (MALIK et al., 2021). A utilização desses marcadores no momento da hospitalização poderia ajudar a identificar casos com pior prognóstico, favorecendo assim o desenho de estratégias para o manejo clínico desses pacientes.

Em um estudo retrospectivo realizado em Dubai com uma coorte de 560 pacientes foram analisados marcadores laboratoriais como possíveis variáveis para construção de um modelo preditor. Esse foi desenvolvido com o propósito de classificar a gravidade dos pacientes já na admissão hospitalar com objetivo de identificar quais deles necessitariam de internação na UTI. Assim, foi visto que a PCR, o fibrinogênio e a TTPa foram utilizados na regressão logística (AUC=0.86) sendo associados a deterioração clínica (STATSENKO et al., 2021). Assim, compreende-se que modelos preditores de gravidade contribuem com um melhor

direcionamento dos cuidados prestados aos pacientes como observado nesse estudo.

Ainda, em um estudo retrospectivo Chines, realizado com 40 pacientes os quais foram classificados como leves e graves, após análise dos dados clínicos de ambos os grupos e realização da regressão logística, foi demonstrado que a idade >60 anos, hipertensão, hipoalbuminemia, linfopenia e a RNL tiveram associação com a gravidade da doença, sendo ainda demonstrado que houve um valor preditivo significativo nas curvas ROC e que o modelo apresentou uma sensibilidade e a especificidade maior que 90,5 % e 84,2 % respectivamente para gravidade da COVID-19 (HU et al., 2020). Assim, entende-se que esse modelo se mostrou positivo para classificação dos pacientes.

Levando em consideração o que já foi mencionado até o momento, foi observado na Espanha, através de um estudo com 1823 pacientes, que objetivava desenvolver e validar um modelo preditor de gravidade e mortalidade baseado na aplicação de dados laboratoriais e clínicos com auxílio da aprendizagem de máquina, que as variáveis mais relevantes após a aplicação da regressão logística foram a LDH, PCR, contagem de neutrófilos e níveis de ureia. Além da sensibilidade 0,93 e especificidade 0,91 do modelo, sendo visto um impacto significativo na previsão dos achados principalmente os laboratoriais (DOMÍNGUEZ-OLMEDO et al., 2021). Nesse contexto, viu-se uma similaridade de uma das variáveis desse estudo com o estudo presente.

Por fim, compreende-se algumas limitações no estudo em questão como a realização em apenas dois hospitais públicos do nordeste brasileiro, o que pode limitar a generalização dos resultados para outros centros, devido a divergência nas características socioeconômicas e demográficas da população. Ainda, a exclusão de algumas variáveis no modelo de regressão devido a incompletude de informações, o que pode ter comprometido a elaboração de um modelo de predição mais robusto. Como também, a inclusão dos indivíduos leves, não-hospitalizados, a qual ocorreu por meio de convite através das mídias de televisão e rádio e redes sociais, o que pode gerar um viés de seleção com a inclusão de indivíduos mais jovens.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo identificou fatores clínicos e laboratoriais associados à gravidade da COVID-19 utilizando dados de indivíduos hospitalizados em dois centros de referência no nordeste do Brasil e indivíduos não-hospitalizados.

Assim, foi observado que dentre os grupos a maioria dos pacientes desenvolveram a doença de forma moderada, com faixa de idade entre 18 e 65 anos e predominância do sexo masculino. Sobre os dados clínicos, foi observado que os sintomas mais presentes nos casos hospitalizados foram a febre, tosse seca, dispneia, e saturação <95% diferente dos indivíduos não hospitalizados. Ainda, a diabetes, hipertensão e doença renal crônica foram as comorbidades associadas a gravidade.

A parada cardiorrespiratória, sepse, choque, falência miocárdica e insuficiência renal, foram as complicações mais comuns no grupo grave, quando comparado ao grupo moderado. Foram encontradas algumas diferenças laboratoriais entre os grupos moderado e grave.

Sobre o modelo preditor foi visto que as variáveis laboratoriais como leucócitos células/ μ l, INR >1,2 e ureia ureia >48,5 mg/dL estavam mais associados a gravidade da COVID-19 sendo consideradas potenciais marcadores prognósticos.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, A. L. et al. Interfaces à transmissão e spillover do coronavírus entre florestas e cidades. **Estudos Avançados**, v. 34, n. 99, p. 191–208, ago. 2020.
- AGÊNCIA BRASIL. **Após pico da Ômicron, aumentar a vacinação pode bloquear coronavírus**. 2022. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2022-03/apos-pico-da-omicron-aumentar-vacinacao-pode-bloquear-coronavirus>. Acesso em: 8 mar. 2022.
- AGÊNCIA BRASIL. **Primeira morte por covid-19 no Brasil aconteceu em 12 de março. Agência Brasil**. 2020. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-06/primeira-morte-por-covid-19-no-brasil-aconteceu-em-12-de-marco>>. Acesso em: 9 fev. 2022.
- ALMEIDA-PITITTO, B. et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 1, p. 75, 31 dez. 2020.
- ALQAHTANI, J. S. et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 5, p. e0233147, 11 maio 2020.
- AL-SHOKRI, S. D. et al. Case Report: COVID-19–Related Pneumothorax—Case Series Highlighting a Significant Complication. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 3, p. 1166–1169, 2 set. 2020.
- AMRAEI, R.; RAHIMI, N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1652, 9 jul. 2020.
- ARMSTRONG, R. A.; KANE, A. D.; COOK, T. M. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Anaesthesia**, v. 75, n. 10, p. 1340–1349, 15 out. 2020.
- BAGGIO, J. A. O. et al. COVID-19 in Brazil: spatial risk, social vulnerability, human development, clinical manifestations and predictors of mortality – a retrospective study with data from 59 695 individuals. **Epidemiology and Infection**, v. 149, p. e100, 23 abr. 2021.
- BARJUD, M. B. COVID 19, uma doença sistêmica. **Revista da FAESF**, v. 4, p. 4–10, 2020.
- BENNETT, T. D. et al. Clinical Characterization and Prediction of Clinical Severity of SARS-CoV-2 Infection among US Adults Using Data from the US National COVID Cohort Collaborative. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 7, p. 1–15, 2021.
- BERNAL, H. M. et al. Trends in case-fatality rates of COVID-19 in the World, between 2019 - 2020. **Journal of Human Growth and Development**, v. 30, n. 3, p. 344–354, 15 out. 2020.

BOTH, L.; BOTGROS, R.; CAVALERI, M. Analysis of licensed over-the-counter (OTC) antibiotics in the European Union and Norway, 2012. **Eurosurveillance**, v. 20, n. 34, p. 1–8, 27 ago. 2015.

BRANDÃO, C. S. et al. **COVID-19, Imunidade, Endotélio e Coagulação: Compreenda a Interação**. 2020. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/37570/4/Ebook_Covid-19-imunidade-endotelio-e-coagulacao-compreenda-a-interacao_Maio-2020.pdf. Acesso em: 15 fev. 2022.

BRASIL. **Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da COVID-19**. v. 71, n. 16, p. 2027–2034. Brasília, 2020a. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf>. Acesso em 10 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde declara transmissão comunitária nacional - Português (Brasil)**. Brasília, 2020b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/marco/ministerio-da-saude-declara-transmissao-comunitaria-nacional>. Acesso em: 9 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV)**. Brasília, 2020c. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>. Acesso em 10 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019**. Brasília, Brasília, 2020d. Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/03/Guia-de-vigila%CC%82ncia-epidemiolo%CC%81gica-da-covid_19_15.03_2021.pdf. Acesso em 10 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Em Saúde. **Boletim epidemiológico especial. Doença pelo novo coronavírus – covid-19**. Brasília, 2021. https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/69_boletim_epidemiologico_covid_2junho.pdf. Acesso em: 11 fev. 2022.

CAMPOS, M. R. et al. Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 11, 2020.

CARDOSO, A. P. A DPOC e o COVID-19. **Revista Pulmão RJ**, v. 29, n. 1, p. 43–46, 2020.

CARMO, R. F. et al. Expansion of COVID-19 within Brazil: the importance of highways. **Journal of Travel Medicine**, v. 2020, p. 1–3, 2020.

CASTRO, V. M.; MCCOY, T. H.; PERLIS, R. H. Laboratory Findings Associated with Severe Illness and Mortality among Hospitalized Individuals with Coronavirus Disease 2019 in Eastern Massachusetts. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 10, p. 1–9, 2020.

CDC. Centers for Diseases Control and Prevencion. **COVID-19 Forecasting and Mathematical Modeling**. 2020. Disponível em:

<<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/forecasting/mathematical-modeling.html>>. Acesso em: 22 jan. 2022.

CDC. Centers for Diseases Control and Prevencion. **SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions**. 2021. Disponível em:

<<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>>. Acesso em: 26 dez. 2021.

CESPEDES, M. DA S.; SOUZA, J. C. SARS-CoV-2: uma revisão para o clínico. **SciELO Preprints**, v. 1, n. 1, p. 1–17, 2020.

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

CHEN, Y. et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing Research Reviews**, v. 65, p. 101205, jan. 2021.

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

CHOUDHARY, R.; SHARMA, A. K. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. **New Microbes and New Infections**, v. 35, p. 100684, maio 2020.

CNS. **Conselho Nacional de Saúde - Vacinômetro**. 2021. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/vacinometro>>. Acesso em: 12 dez. 2021.

COE-COVID19. **Boletim COE COVID-19**. Situação epidemiológica: Doença pelo coronavírus 2019. 2020. Disponível em: <https://www.conasems.org.br/coronavirus/boletim-epidemiologico-no13-sobre-a-covid-19-no-brasil-e-no-mundo/be13-boletim-do-coe-2/>. Acesso em: 15 dez. 2021.

CROOK, H., RAZA, S., NOWELL, J., YOUNG, M., & EDISON, P. Long covid mechanisms, risk factors, and management. **British Medical Journal**, v. 374, n. 1648, 26 jul 2021.

CUMMINGS, M. J. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10239, p. 1763–1770, jun. 2020.

DE ALMEIDA, J. O. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica COVID-19. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1-33, 17 sept. 2020.

DE SOUZA, C. D. F. et al. Airports, highways and COVID-19: An analysis of spatial dynamics in Brazil. **Journal of Transport & Health**, v. 21, p. 101067, jun. 2021.

DE SOUZA, C. D. F.; DO CARMO, R. F.; MACHADO, M. F. The burden of COVID-19 in Brazil is greater in areas with high social deprivation. **Journal of Travel Medicine**, v. 27, n. 7, p. 1–3, 2021.

DE SOUZA, C. D. F.; MACHADO, M. F.; DO CARMO, R. F. Human development, social vulnerability and COVID-19 in Brazil: A study of the social determinants of health. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 4–13, 2020.

DELLALIBERA-JOVILIANO, R. et al. Perfil celular imunológico e o papel na resposta inflamatória frente ao SARS-CoV-2. **Revista interdisciplinar de saúde e educação**, v.1, n. 2, p. 192-207, 19 dez. 2020.

DOMÍNGUEZ-OLMEDO, J. L. et al. Machine Learning Applied to Clinical Laboratory Data in Spain for COVID-19 Outcome Prediction: Model Development and Validation. **Journal of Medical Internet Research**, v. 23, n. 4, p. e26211, 14 abr. 2021.

DORJEE, K. et al. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12 December, p. 1–27, 2020.

DOS SANTOS, W. G. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 129, n. January, p. 110493, set. 2020.

EJAZ, H. et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 12, p. 1833–1839, dez. 2020.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. e21, 1 abr. 2020.

FARIA, N. R. et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. 2021. **Science**, v. 372, n. 6544, p. 815-821, 14 apr. 2021.

FELÍCIO, L. V.; ROSSI, C. C. A emergência de um novo coronavírus zoonótico: SARS-CoV-2 e a pandemia da COVID-19 The emergence of a new zoonotic coronavirus : SARS-CoV-2 and the COVID-19 pandemic. **Sapiens**, v. 2, n. 2, p. 21–38, 2020.

FILGUEIRA, T. O. et al. The Relevance of a Physical Active Lifestyle and Physical Fitness on Immune Defense: Mitigating Disease Burden, With Focus on COVID-19 Consequences. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 1, 5 fev. 2021.

FINKEL, Y. et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. **Nature**, v. 589, p. 125, Jan. 2021.

FIOCRUZ. **Fundação Oswaldo Cruz. O que são mutações, linhagens, cepas e variantes?** 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/o-que-sao-mutacoes-linhagens-cepas-e-variantes-1>>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FIUZA, R. et al. Ciclo de replicação e diagnóstico da infecção pelo sars-cov-2 replication cycle and diagnosis of infection with sars-cov-2. **Revista Fontes Documentais. Aracaju**, v. 03, p. 127–140, 2020.

FUJINO, T. et al. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 4, p. 1220–1227, abr. 2021.

FIOCRUZ. **Fundação Oswaldo Cruz**. Estudo aponta que novo coronavírus circulou sem ser detectado na Europa e Américas. 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/estudo-aponta-que-novo-coronavirus-circulou-sem-ser-detectado-na-europa-e-americas>.

GALLO MARIN, B. et al. Predictors of COVID -19 severity: A literature review. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 1, p. 1–10, 30 jan. 2021.

GALVÃO, M. H. R.; RONCALLI, A. G. Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. 1–10, 6 jan. 2021.

GEMMATI., BRAMANTI., SERINO., SECCHIERO., ZAULI., T. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? **Internacional Journal of Molecular Sciences**, p. 1–23, 2020.

GILBERT, G. L. Commentary: SARS, MERS and COVID-19—new threats; old lessons. **International Journal of Epidemiology**, v. 49, n. 3, p. 726–728, 1 jun. 2020.

GONDIM, L. N. et al. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 15 maio 2020.

GUO, Y.R. et al. The origin, transmission and clinicaltherapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on thestatus. **Military Medical Research**, v. 7, p. 11, 2020.

GUPTA, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature medicine**, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, 10 jul. 2020.

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

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280.e8, 16 abr. 2020.

HORBY, P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693–704, 25 fev. 2021.

HU, H. et al. Early prediction and identification for severe patients during the pandemic of COVID-19: A severe COVID-19 risk model constructed by multivariate logistic regression analysis. **Jounal of Global Health**, v. 10, n. 2, p. 020510, 2020.

HUANG, J. et al. Indicators and prediction models for the severity of Covid-19. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 10, p. 75, 6 out. 2021.

HUSSAIN, A.; BHOWMIK, B.; MOREIRA, N. C. V. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 162, p. 108142, 1 abr. 2020.

IBA, T. et al. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. **Inflammation Research**, v. 69, p. 1181–1189, 2020.

INLOCO. **Mapa de Isolamento Social. COVID-19. Coronavírus no Brasil. Inloco**. 2021. Disponível em: <<https://mapabrasileirodacovid.inloco.com.br/pt/>>. Acesso em: 12 dez. 2021.

IOANNOU, G. N. et al. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death among 10131 US Veterans with SARS-CoV-2 Infection. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 9, p. 1–18, 2020.

IZCOVICH, A. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. **PLOS ONE**, v. 15, n. 11, p. e0241955, 17 nov. 2020.

JABBOUR, E.; RODRIGUES, B. S. A “Nova Economia do Projeto” No Combate à Covid-19 E as Capacidades Estatais Chinesas Como Força Política Estratégica. **Revista de Economia Contemporânea**, v. 25, n. 2, p. 212525, 25 out. 2021.

JUNIOR, R. B. O.; LOURENÇO, P. M. Alterações Laboratoriais e a COVID-19. **Revista brasileira de análises clínicas**, 2020.

KAMPS, B. S.; HOFFMANN, C. **Covid Reference**. 2. ed. 2020. Disponível em: www.CovidReference.com. Acesso em: 12 jan. 2022.

KAEUFFER, C. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: Prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France. **Euro surveill**, v. 25, n. 48, p. 2000895, 3 dez. 2020.

KHAN, M. T. et al. Structures of SARS-CoV-2 RNA-Binding Proteins and Therapeutic Targets Keywords Nsp-9 · Nsp12 · Nsp-15 · M pro · Inhibitors · Targets. **Review Article Intervirology**, v. 64, p. 55–68, 2021.

KLOKNER, S. G. M. et al. Perfil epidemiológico e preditores de fatores de risco para a COVID-19 na região sul do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e17710313197, 11 mar. 2021.

LANA, R. M. et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 3, 13 mar. 2020.

LANDETE P. et al. Clinical features and radiological manifestations of COVID-19 disease. **World Journal of Radiology**, v.12, n.11, p. 247-260, Nov 28. 2020.

LEAL, F. E. et al. Clinical features and natural history of the first 2073 suspected COVID-19 cases in the Corona São Caetano primary care programme: a prospective cohort study. **BMJ Open**, v. 12, n. 1, p. e042745, Jan 12. 2021.

LEI, Y. et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE2. **bioRxiv Preprint**, 4 dec. 2020.

- LEOTTI, V. B. et al. Modelagem estatística: Perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem. **Clinical & Biomedical Research**, v. 39, n. 4, 25 mar. 2020.
- LEVI, M. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 6, p. e438–e440, jun. 2020.
- LI, G. et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 424-432, 7 fev. 2020.
- LIM, Z. J. et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 203, n. 1, p. 54–66, 1 jan. 2021.
- LIMA-MARTÍNEZ, M. M. et al. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, v. 33, n. 3, p. 151–157, maio 2021.
- LIPPI, G.; PLEBANI, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 58, n. 7, p. 1131-1134, Mar 2020
- LIU, Y.C.; KUO, R.L.; SHIH, S.-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical Journal**, v. 43, n. 4, p. 328–333, ago. 2020.
- LIYA, G. et al. Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a literature review. **Journal of Pathology, Microbiology and Immunology- APMIS**, v. 128, n. 6, p. 423-432. 2020.
- MALIK, P. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 26, n. 3, p. 107–108, jun. 2021.
- MARTINELLI, A. W. et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 5, p. 2002697, nov. 2020.
- MARTINOT, M. et al. Predictors of mortality, ICU hospitalization, and extrapulmonary complications in COVID-19 patients. **Infectious Diseases Now**, v. 51, n. 6, p. 518–525, set. 2021.
- MARUHASHI, T.; HIGASHI, Y. Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction with Fatal Outcome in COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, p. 5131, 12 maio 2021.
- MCGUINNESS, G. et al. Increased Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation. **Radiology**, v. 297, n. 2, p. E252–E262, nov. 2020.
- MENDES, E.V. **O lado oculto de uma pandemia: a terceira onda da Covid-19 ou o paciente invisível**. p. 2, 2020. Disponível em:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1223372>. Acesso em: 9 jan, 2022.

MORAES, S. D. DO S. et al. Na covid-19 é real a não suspensão dos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona? **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 28, n. 1, p. 20–26, 1 abr. 2021.

MOURA, E. C. et al. Disponibilidade de dados públicos em tempo oportuno para a gestão: análise das ondas da COVID-19. **Scielo Preprints**, 2021.

NADIM, M. K. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 12, p. 747–764, 15 dez. 2020.

NÄGELE, M. P. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. **Atherosclerosis**, v. 314, p. 58–62, dez. 2020.

NAVECA, F. G. et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. **Nature Medicine**, v. 27, n. 7, p. 1230–1238, 25 jul. 2021.

NUNNA, K.; BRAUN, A. B. Development of a large spontaneous pneumothorax after recovery from mild COVID-19 infection. **BMJ case reports**, v. 14, n. 1, 2021.

ODILOV A. et al. COVID-19: Multiorgan Dissemination of SARS-CoV-2 Is Driven by Pulmonary Factors. **Viruses Journal**, v.14, n.1, p.39, 2021.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic**. 2020a. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> . Acesso em: 8 jan. 2022.

OMS. **Organização Mundial De Saúde. Pneumonia of unknown cause – China**. 2020b. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>>. Acesso em: 9 jan. 2022.

OMS. **Organização Mundial De Saúde . Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March**. 2020c. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 7 jan. 2022.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 92**. 2020d. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331863>. Acesso em: 8 jan. 2022.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Novel Coronavirus WHO COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis, February 18, 2020, Geneva, Switzerland. **Situation Report – 205**, v. 205, n. 6, p. 1–19, 2020e. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>. Acesso em: 1 jan. 2022.

- OMS. Organização Mundial de Saúde. **Convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China**. p. 6–120, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>. Acesso em: 9 jan. 2022.
- OMS. Organização Mundial de Saúde. **Uso de imagens de tórax em COVID-19: uma rápida guia de conselhos**. p. 1-75, 2020f. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332326/WHO-2019-nCoV-Clinical-Radiology_imaging-Web_Annex_A-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 8 apr. 2020.
- ONU. Organização das Nações Unidas. **Agência para Migrações lança plano de US\$ 17 milhões contra novo coronavírus**. 2020a. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2020/02/1704941>. Acesso em: 9 jan. 2022.
- ONU. Organização das Nações Unidas. **OMS: Brasil não pode ser considerado epicentro da Covid-19, mas situação preocupa**. 2020b. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2020/06/1716912>. Acesso em: 9 fev. 2022.
- OPAS. **Organização Pan-Americana da Saúde Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 6 jan. 2022.
- ORELLANA, J. D. Y. et al. Excess deaths during the COVID-19 pandemic: underreporting and regional inequalities in Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 37, n. 1, 2021.
- OUR WORLD IN DATA. **Brazil: Coronavirus Pandemic Country Profile-Our World in Data**. 2021. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/brazil>. Acesso em: 08 apr. 2022.
- OUR WORLD IN DATA. **Coronavirus Pandemic (COVID-19) – the data - Statistics and Research - Our World in Data**. 2022. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>. Acesso em: 14 jan. 2022.
- PALÚ, I. D. A. A virologia do Sars-CoV-2: Entendendo a importância da estrutura do vírus causador da nova doença por coronavírus COVID-19. **Revista eletrônica do univag**, v. 0, n. 25, 16 jun. 2021.
- PANDITA, A. et al. Predictors of Severity and Mortality among Patients Hospitalized with COVID-19 in Rhode Island. **PLoS ONE**, v. 16, n. 6. P. e0252411, 18 jun. 2021.
- PATRÌ, A.; FABBROCINI, G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 6, p. e221, jun. 2020.
- PERUMAL, V.; NARAYANAN, V.; RAJASEKAR, S. J. S. Prediction of COVID Criticality Score with Laboratory, Clinical and CT Images using Hybrid Regression Models. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 209, p. 106336, set. 2021.

PRADO, P. R. et al. Fatores de risco para óbito por COVID-19 no Acre, 2020: coorte retrospectiva. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 3, 2021.

PROEX UNIVASF. **Como funciona o hospital de campanha de petrolina (pe)? - Proex Univasf em Ação — UNIVASF Universidade Federal do Vale do São Francisco**. Disponível em: <<https://portais.univasf.edu.br/proex/como-funciona-o-hospital-de-campanha-de-petrolina-pe-proex-univasf-em-acao>>. Acesso em: 18 nov. 2021.

PROEX UNIVASF. **Hospital da Rede Ebserh/MEC em Petrolina (PE) ultrapassa média nacional de recuperação de pacientes graves acometidos pela Covid-19 — Ebserh**. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/hospital-da-rede-ebserh-mec-em-petrolina-pe-ultrapassa-media-nacional-de-recuperacao-de-pacientes-graves-acometidos-pela-covid-19>>. Acesso em: 18 nov. 2021.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic Asian Pacific. **Journal of Allergy and Immunology**, 2020. Disponível em: <<http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf>>

RASHEDI, J. et al. Risk Factors for COVID-19. **Le infezioni in medicina**, v. 28, n. 4, p. 469–474, 2020.

REUTERS. **Covid-19 tracker. China: últimas contagens mundiais, gráficos e mapas do coronavírus**. 2022. Disponível em: <<https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/pt/countries-and-territories/china/>>. Acesso em: 8 jan. 2022.

RIVEIRO-BARCIELA, M. et al. Simple predictive models identify patients with COVID-19 pneumonia and poor prognosis. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12, p. e0244627, 28 dez. 2020.

ROD, J. E.; OVIEDO-TRESPALACIOS, O.; CORTES-RAMIREZ, J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 60, 10 jul. 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, p. 101613, maio 2020.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, p. 102433, 2020.

RYAN, P. M.; CAPLICE, N. COVID-19 and relative angiotensin-converting enzyme 2 deficiency: role in disease severity and therapeutic response. **Open Heart**, v. 7, n. 1, p. e001302, 11 jun. 2020.

SABINO, E. C. et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. **The Lancet**, v. 397, n. 10273, p. 452–455, fev. 2021.

- SANDERS, J. M. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 18, p. 1824–1836, 2020.
- SANTOS, A. L. S. DOS R. et al. Coagulopatia induzida pela Covid-19: Uma revisão de literatura / Coagulopathy induced by Covid-19: A literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 79748–79758, 12 ago. 2021.
- SANTOSH, K. C. COVID-19 Prediction Models and Unexploited Data. **Journal of Medical Systems**, v. 44, n. 170, 13 aug. 2020.
- SARKESH A. et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 5, p.1783-1796, Nov. 2020.
- SCHOLZ, J. R. et al. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 4, p. 708–711, 23 out. 2020.
- SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. **The Journal of heart and lung transplantation** , v. 39, n. 5, p. 405–407, 1 maio 2020.
- SILVA, D. B. L. et al. **Construção Do Saber Sobre COVID-19**. p. 14–275, 2020. Disponível em: <http://www.ccta.ufpb.br/editoraccta/contents/titulos/saude/construcao-do-saber-sobre-covid-19-1/construcao-do-saber-sobre-covid-19.pdf>. Acesso: 2 fev. 2022.
- SOUSA, G. O. et al. Evolução epidemiológica da COVID-19 no Brasil e no mundo. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e630974653, 29 maio 2020.
- STATSENKO, Y. et al. Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance. **BMJ Open**, v. 11, n. 2, p. e044500, 26 fev. 2021.
- SU, H. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney International**, v. 98, n. 1, p. 219–227, jul. 2020.
- SUN, Y. et al. Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 786–792, 28 jul. 2020.
- TAVARES, L. DA S.; ORTIZ, J. V. Desenvolvimento da trombose em pacientes com e sem infecção pelo SARS-Cov-2 - revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e410101522959, 24 nov. 2021.
- UZUNIAN, A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1–4, 25 set. 2020.
- WAN, Y. et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. **Journal of Virology**, v. 94, n. 7, 17 mar. 2020.

WANG, P. et al. Risk factors for severe COVID-19 in middle-aged patients without comorbidities: a multicentre retrospective study. **Journal Translational Medicine**, v. 18, p. 461, 2020.

WORLDOMETER. **COVID Live Update: 270,858,674 Cases and 5,326,403 Deaths from the Coronavirus - Worldometer**. 2021. Disponível em: <<https://www.worldometers.info/coronavirus/>>. Acesso em: 12 dez. 2021.

WU, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 7, p. 934–943, 1 jul. 2020.

XAVIER, A. R. et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1–9, 2020.

XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. 420–422, abr. 2020.

YANG, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475–481, maio 2020.

YIN, Y.; WUNDERINK, R. G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. **Respirology**, v. 23, n. 2, p. 130–137, fev. 2018.

XAVIER, A. R. et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020.

ZAIM, S. et al. COVID-19 and Multiorgan Response. **Current Problems in Cardiology Journal**, v. 45, n. 8, p. 100618, 1 ago. 2020.

ZAMORANO CUERVO, N.; GRANDVAUX, N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. **eLife**, v. 9, 9 nov. 2020.

ZEISER, F. A. et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. **The Lancet Regional Health - Americas**, n. January, p. 100107, nov. 2021.

ZHAO, X. et al. 2020 update on human coronaviruses: One health, one world. **Medicine in Novel Technology and Devices**, v. 8, p. 100043, dez. 2020.

ZHONG, B. L. et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 10, p. 1745–1752, 2020.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

ZHOU, H. et al. Urinalysis, but not blood biochemistry, detects the early renal-impairment in patients with COVID-19. **medRxivPreprint**, 2020.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, 2020.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa, que está sob a responsabilidade do pesquisador Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo (Endereço: Av. José de Sá Maniçoba, s/n - Centro, Petrolina - PE, 56304-917. Telefone: (87) 2101- 6862. E-mail: carmorodrigof@gmail.com). DETERMINAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, LABORATORIAIS E GENÉTICOS ASSOCIADOS À COVID-19. Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Dra. Gisele Veneroni Gouveia, Dr. João José de Simoni Gouveia, Dr. Mateus Matiuzzi da Costa, Dr. Anderson da Costa Armstrong, Me. Rodrigo José Videres Cordeiro de Brito, Thiala Alves Feitosa e Sara Larissa de Melo Araújo. Telefone para contato: (87) 2101-6862, sob a orientação de: Rodrigo Feliciano do Carmo, Telefone: (87) 2101-6862, e-mail: carmorodrigof@gmail.com.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

Informações sobre a pesquisa

Descrição da pesquisa: A doença de coronavírus 2019 (COVID-19), uma síndrome respiratória aguda grave ligada a um mercado de frutos do mar em Wuhan (Hubei, China) em dezembro de 2019, tornou-se uma importante preocupação pública de saúde pública em todo o mundo. A COVID-19 pode variar de pacientes assintomáticos até quadros fatais. Em alguns casos, o vírus infecta o pulmão com capacidade de evoluir para uma pneumonia fatal. Outros sintomas não específicos podem ser observados, incluindo: febre, tosse, inflamação muscular, falta de ar, com a presença ou não de diarreia. A identificação de fatores epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e genéticos associados à gravidade/mortalidade da COVID-19 é de fundamental importância para a entender como o vírus causa a doença e identificação de casos graves para melhor acompanhamento pela equipe médica, além de fornecer informações importantes para a identificação de melhores formas de tratamento. Assim, o objetivo desse estudo é determinar a associação de fatores clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e genéticos com a gravidade da COVID-19. Para a coleta das informações gerais e dos dados clínicos e/ou laboratoriais serão utilizadas as fichas de notificação dos pacientes, ficha de requisição do exame de diagnóstico, prontuários e/ou coleta direta dessas informações por meio de uma consulta presencial com o paciente, mediante disponibilidade do mesmo. O acompanhamento desses pacientes será realizado pela equipe médica do HU-UNIVASF responsável pela solicitação do exame de diagnóstico da COVID-19. **Esclarecimento do período de participação do voluntário na pesquisa:** O voluntário participará da pesquisa quando este tiver idade superior a 18 anos e apresentar sintomas de síndrome gripal (SG) ou síndrome respiratória aguda grave (SRAG) suspeitos de COVID-19 e for encaminhado do HU-UNIVASF para a realização do exame de diagnóstico e pesquisa, mediante consentimento do mesmo, no período que compreende o segundo semestre de 2020 até o fim do ano de 2022. No referido hospital o material biológico (amostras respiratórias e sangue) será colhido por médico, serviço de enfermagem ou laboratório, e encaminhado para o Laboratório de Pesquisa Clínica da Policlínica da UNIVASF. Para a realização dessa pesquisa existem três grupos de estudo, divididos em Casos leves e moderados (Grupo 1), Casos graves (Grupo 2) e óbitos (Grupo 3). Para o diagnóstico de COVID-19, serão coletados 2 tubos de amostras respiratórias por paciente, swab combinado (nasal/oral) ou aspirado de nasofaringe (ANF) ou amostra de secreção respiratória inferior (escarro). As amostras deverão ser coletadas preferencialmente até o 3º dia após o início dos sintomas e, no máximo, até 7 dias após o início dos sintomas. Para as análises laboratoriais e genéticas serão coletados 2 tubos de 4mL – o que corresponde a uma colher de chá - por punção a vácuo na veia do braço, um tubo com anticoagulante (EDTA) (substância usada para preservar alguns componentes do sangue) e outro sem anticoagulante. Ressalta-se que, havendo necessidade, o paciente será contactado para uma consulta presencial, entre o segundo semestre de 2020 até o fim do ano de 2022, para uma coleta de dados e/ou realização exames laboratoriais, caso esses dados não possam ser obtidos nos prontuários e/ou fichas dos pacientes. **ISCOS diretos para o voluntário:** Há o risco de haver quebra de confidencialidade e perda ou dano do material colhido. Com o intuito de diminuir os riscos de quebra de confidencialidade e privacidade dos dados, tais informações serão guardadas em arquivos disponíveis aos pesquisadores, numa sala (com fechadura e chave) específica para este fim, situada dentro do Laboratório de Pesquisa Clínica da Policlínica da UNIVASF. Os dados serão ainda compilados em uma planilha, com acesso restrito apenas aos pesquisadores envolvidos com a análise direta dos prontuários e coleta de tais informações. Todas as informações obtidas, bem como as identidades, serão mantidas em total sigilo e utilizadas apenas para pesquisa. Os pesquisadores se comprometem ainda de analisar todas as possibilidades de danos imediatos ou posteriores, no plano individual ou coletivo, na possibilidade de danos à dimensão

física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano da pesquisa e dela decorrente. Em relação ao risco de perda ou dano ao material biológico, destaca-se que os pesquisadores possuem experiência na manipulação de amostras biológicas e amplo conhecimento de biossegurança e, somado a isso, no momento da manipulação e análise de tais amostras os pesquisadores estarão dedicados somente a essas atividades, para que haja a devida atenção e que sejam tomados os cuidados apropriados para que não haja perda ou dano ao material. Além disso, serão utilizados refrigeradores para o armazenamento do material biológico, exclusivos para este fim, em tubos de plástico devidamente identificados.

BENEFÍCIOS diretos e indiretos para os voluntários: O maior benefício para os participantes do estudo é a realização do teste molecular para diagnóstico de COVID-19. Atualmente esse é o único capaz de diagnosticar a doença. Além disso, a identificação de possíveis fatores associados à gravidade da doença poderá fornecer subsídios para traçar estratégias para uma melhor conduta do paciente pela equipe médica. Além disso, o acompanhamento do paciente após o diagnóstico será feito pela equipe médica do HU- UNIVASF.

SOBRE ARMAZENAMENTO E UTILIZAÇÃO DE MATERIAL BIOLÓGICO: solicitamos ao (a) senhor (a) voluntário (a) a autorização da utilização do material biológico para a presente pesquisa, bem como o armazenamento deste no Laboratório de Pesquisa Clínica da Policlínica da UNIVASF até a etapa de extração de material genético. Ressaltamos que a autorização para armazenamento e utilização desse material poderá ser retirada pelo senhor (a) voluntário (a), a qualquer momento.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Coletados nesta pesquisa por meio de transcrição das informações contidas nos prontuários dos pacientes, nas fichas de requisição de exames e/ou notificação do agravo ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal de acesso restrito aos pesquisadores da pesquisa, sob a responsabilidade dos pesquisadores Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo, Thiala Alves Feitosa e Sara Larissa de Melo Araújo, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos. O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Faculdade Estácio de Sá no endereço: **(Avenida. Engenheiro. Abdias de Carvalho, 1678 - Madalena, Recife - PE, 50720-635. Tel.: (21) 2206-9726. Email: cep.unesa@estacio.br.**

(assinatura do pesquisador)

PARTICIPAÇÃO DA PESQUISA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado pela pessoa por mim designada, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo DETERMINAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, LABORATORIAIS E GENÉTICOS ASSOCIADOS À COVID-19, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

A rogo de _____, que é (deficiente visual ou está impossibilitado de assinar), eu _____ assino o presente documento que autoriza a sua participação neste estudo.

Local e data _____

Assinatura

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDECE B - Questionário estruturado para coleta dos pacientes não hospitalizados

IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES GENÉTICOS DE GRAVIDADE PARA AUXÍLIO NO PROGNÓSTICO CLÍNICO NA COVID-19					
1. Dados gerais:					
Nome completo: _____					
Tipo Sanguíneo: _____			Data da coleta: _____		
2. Características sociais e demográficas:					
2.1. Sexo: () Feminino () Masculino					
2.2. Data de nascimento: _____					
2.3. Idade: _____ anos					
2.4. Ocupação: _____					
2.5. Escolaridade: () Sem escolaridade. () Fundamental I (1ª a 4ª série). () Fundamental II (5ª a 8ª Série). () Médio. () Superior Completo. () Superior incompleto. () Nível Técnico. () Ignorado.					
2.6. Raça: () Branca. () Preta. () Amarela. () Parda. () Indígena. () Ignorado.					
2.7. Endereço de Residência/Município: _____					
2.8. Telefone: _____					
3. Características clínicas do atendimento:					
- Quadro clínico inicial:					
3.1. Apresentou sintomas? () Sim () Não					
3.2. Se sim, data de início dos sintomas: _____					
3.3. Quais os sintomas apresentados?					
		Sinais e sintomas	Sim	Não	Não informado
		História de Febre > 38			
		História de febre não aferida			
		Dor de garganta			
		Tosse seca			
		Tosse produtiva			
		Dispneia / Desconforto respiratório			
		Astenia (fraqueza)			
		Cefaleia			
		Sat O ₂ < 95% em ar ambiente			
		Mal estar geral			
		Dor articular			
		Dor muscular			
		Dor abdominal			
		Diarreia			
		Vômitos			
		Alteração de olfato ou paladar			
		Coriza/congestão nasal			
		Aperto torácico			
		Dor no corpo			
		Náuseas			
Outros: _____					
3.4. Fez o uso de algum medicamento? () Sim () Não () Não sabe informar					
Se sim, qual/quais: _____					
-Situação vacinal:					
Recebeu alguma das seguintes vacinas antes do início da doença?					
	Vacina	Sim	Não	Não sabe	Data da aplicação
	Influenza				
	Antipneumocócica				
	Triplíce Viral				
Recebeu a vacina da COVID-19?					
	Vacina COVID-19	Sim	Não	Não sabe	Data 1ª dose
	() Sinovac/Butantan				
	() Astraneca/FioCruz				
	() Outra: _____				

<p>- História progressiva da doença:</p> <p>3.5. Comorbidades:</p> <p>DM ()</p> <p>HAS ()</p> <p>Doença pulmonar crônica ()</p> <p>Doença neurológica ()</p> <p>Doença cardíaca ()</p> <p>Doença hepática crônica ()</p> <p>Doença renal crônica ()</p> <p>Neoplasia ()</p> <p>Obesidade ()</p> <p>Asma ()</p> <p>Outras: _____</p> <p>3.6. Estava grávida? () Sim. () Não. () Não se aplica.</p>
<p>4. Antecedentes epidemiológicos:</p> <p>4.1. Viagens nos últimos 7 dias antes do aparecimento dos sintomas? () Sim. () Não. Se sim, para onde? _____ Data: _____</p> <p>4.2. Contato com caso positivo COVID-19? _____</p> <p>4.3. Contato com pessoa com síndrome gripal? _____</p> <p>4.4. Outros _____</p>
<p>5. Diagnóstico:</p> <p>5.1. Qual o exame realizado para o diagnóstico da COVID-19? () RT-PCR. () Detectável. () Não detectável. Tipo de amostra: () Swab nasofarínge. Outro: _____ () Teste Rápido anticorpo: () IgM reagente. () IgM não reagente. () IgG reagente. () IgG não reagente. () Teste Rápido antígeno: () Reagente. () Não reagente. () Exame Sorológico. Método: _____ () IgM reagente () IgM não reagente. () IgG reagente () IgG não reagente.</p> <p>5.2. Trouxe uma cópia do exame? () Sim () Não.</p> <p>5.3. Data do resultado do exame: _____.</p> <p>5.4. Data do desfecho: _____.</p> <p>5.5. Marca do teste: _____.</p>
<p>6. Complicações pós-COVID-19:</p> <p>6.1. Apresentou alguma complicação ou sequela após a doença? () Sim. () Não.</p> <p>6.2. Se sim, qual/quais: _____</p>
<p>7. Grupo em que se enquadra para a pesquisa:</p> <p>7.1. () Grupo 1: Apresentou sintomas leves (não precisou de assistência médica) ou foi assintomático, possuindo idade inferior a 80 anos.</p> <p>7.2. () Grupo 2: O cônjuge teve COVID-19 mas o voluntário não.</p> <p>7.3. () Grupo 3: Possui menos de 65 anos, não possui comorbidades e teve COVID grave, necessitando internação. Se sim, qual o hospital? _____</p> <p>7.4. () Grupo 4: Possui mais de 80 anos e apresentou sintomas leves da COVID-19.</p>
<p>8. Observações relevantes:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>9. Nome e filiação dos parentes que também participaram do estudo:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p style="text-align: center;">ENTREVISTADOR: _____</p>

ANEXO

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

FACULDADE ESTÁCIO DO
RECIFE - ESTÁCIO RECIFE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DETERMINAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, LABORATORIAIS E GENÉTICOS ASSOCIADOS À COVID-19

Pesquisador: Rodrigo Feliciano do Carmo

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 2

CAAE: 38613520.0.0000.5640

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A CIENCIA E TECNOLOGIA - FACEPE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.423.490

Apresentação do Projeto:

Projeto enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Estácio do Recife, sob coordenação do professor e pesquisador Rodrigo Feliciano do Carmo.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a associação de fatores clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e genéticos com a gravidade da COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios apresentados estão descritos e de acordo com às considerações éticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa está de acordo com as exigências e reúne as informações necessárias para sua realização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto carimbada e assinada digitalmente; currículo Lattes de todos os pesquisadores estão anexados; carta de anuência da unidade de saúde onde será executado a pesquisa encontra-se anexada; termo de compromisso anexado e assinado; projeto apresenta cronograma e orçamento detalhado;

FACULDADE ESTÁCIO DO RECIFE - ESTÁCIO RECIFE



Continuação do Parecer: 4.423.490

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1590709.pdf	28/10/2020 20:50:32		Aceito
Outros	Questionario.pdf	28/10/2020 20:47:06	Sara Larissa de Melo Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID.pdf	23/10/2020 19:04:10	Sara Larissa de Melo Araujo	Aceito
Outros	LATTES_THIALA.pdf	23/10/2020 18:57:28	Sara Larissa de Melo Araujo	Aceito
Outros	LATTES_SARA.pdf	23/10/2020 18:56:58	Sara Larissa de Melo Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PROJETO_COVID.pdf	23/10/2020 18:53:54	Sara Larissa de Melo Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Thiala.pdf	22/10/2020 22:21:32	Sara Larissa de Melo Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Sara.pdf	22/10/2020 22:21:06	Sara Larissa de Melo Araujo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	08/07/2020 18:01:25	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Videres_Lattes.pdf	08/07/2020 14:44:05	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Anderson_lattes.pdf	08/07/2020 14:43:32	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Mateus_Lattes.pdf	08/07/2020 14:43:09	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Joao_Lattes.pdf	08/07/2020 14:42:43	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Gisele_lattes.pdf	08/07/2020 14:42:26	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Rodrigo_Lattes.pdf	08/07/2020 14:42:03	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	08/07/2020 10:55:14	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PESQUISADOR_DECLAR.pdf	08/07/2020 10:53:56	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	RodrigoVideres.pdf	08/07/2020 10:53:39	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito

Endereço: Av. Engenheiro Abdias de Carvalho, 1678, 1º andar, Madalena, Recife-PE

Bairro: MADALENA CEP: 50.720-635

UF: PE Município: RECIFE

Telefone: (81)3226-8830

E-mail: comite.etica@estacio.br

FACULDADE ESTÁCIO DO
RECIFE - ESTÁCIO RECIFE



Continuação do Parecer: 4.423.490

Declaração de Pesquisadores	RodrigoFeliciano.pdf	08/07/2020 10:53:22	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Mateus.pdf	08/07/2020 10:53:04	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Joao.pdf	08/07/2020 10:52:47	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Gisele.pdf	08/07/2020 10:52:36	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anderson.pdf	08/07/2020 10:52:17	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	08/07/2020 10:52:03	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_assinada.pdf	08/07/2020 10:51:45	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 26 de Novembro de 2020

Assinado por:

Renata de Freitas Fischer Vieira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Engenheiro Abdias de Carvalho, 1678, 1º andar, Madalena, Recife-PE

Bairro: MADALENA

CEP: 50.720-635

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3226-8830

E-mail: comite.etica@estacio.br