

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEISILENE NOGUEIRA DE OLIVEIRA VIEIRA

**COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS A PACIENTES COM COVID-19 GRAVE: UMA
COORTE RETROSPECTIVA**

Manaus
2024

DEISILENE NOGUEIRA DE OLIVEIRA VIEIRA

**COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS A PACIENTES COM COVID-19 GRAVE: UMA
COORTE RETROSPECTIVA**

Dissertação apresentado ao programa de pós graduação em ciências da saúde (PPGCIS) da Universidade Federal do Amazonas. Nível Mestrado. Linha de pesquisa 1: Pesquisa clínica e Saúde pública como parte dos requisitos necessários para a Qualificação com efeito de defesa.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Coorientador: Prof. Dr^a Roberta Lins Gonçalves

Manaus
2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

V658c Vieira, Deisilene nogueira de Oliveira
Complicações associadas a pacientes com COVID 19 grave: Um
coorte retrospectiva / Deisilene nogueira de Oliveira Vieira . 2024
64 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Coorientadora: Roberta Lins Gonçalves
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade
Federal do Amazonas.

1. SARS-CoV-2. 2. Fator de risco. 3. Mortalidade. 4. Covid-19. I.
Lopes, Antonio Luiz Ribeiro Boechat. II. Universidade Federal do
Amazonas III. Título

DEISILENE NOGUEIRA DE OLIVEIRA VIEIRA

**COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS A PACIENTES COM COVID-19 GRAVE: UMA
COORTE RETROSPECTIVA**

Dissertação apresentada ao programa de pós graduação em ciências da saúde (PPGCIS) da Universidade Federal do Amazonas. Nível Mestrado. Linha de pesquisa 1: Pesquisa clínica e Saúde pública como parte dos requisitos necessários para a Qualificação com efeito de defesa.

Aprovado em: 23/08/2024

Prof. Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Prof.Dr. Robson Luís oliveira Amorim
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Prof^a. Dra Narjara de Oliveira Boechat
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Dedico este trabalho em primeiro lugar, a Deus, minha família e ao meu esposo e filho pelo companheirismo diário e incentivo a novos desafios.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, desejo expressar minha profunda gratidão a Deus pelo dom da vida e pela saúde que Ele me concedeu. Minha confiança em Deus foi fundamental para que eu pudesse superar os desafios ao longo do desenvolvimento deste trabalho e alcançar minhas metas, tudo em Sua honra e glória;

Em segundo lugar, gostaria de prestar homenagem à memória de minha querida mãe, Francisca Nogueira de Oliveira, que desempenhou um papel fundamental no início desta jornada acadêmica. Ela foi o meu alicerce, celebrando cada conquista e sucesso ao meu lado. Seu amor incondicional permanecerá eternamente em meu coração;

Não posso deixar de mencionar o apoio inabalável da minha família, em especial do meu esposo, Jonilson de Castro, e do meu filho, Denilson Kalled. Eles estiveram ao meu lado nos momentos mais desafiadores deste processo, oferecendo apoio constante e incentivo;

Meu sincero agradecimento ao meu orientador, o professor Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes, a professora Roberta cuja análise de dados, orientação metodológica e avaliação dos resultados foram inestimáveis. Suas lições de vida e educação vão além do conhecimento acadêmico;

Expresso minha gratidão ao Hospital Adventista de Manaus (HAM) e seus diretores, por possibilitarem a conciliação entre minha carreira profissional e minha jornada acadêmica. Além disso, sou grato ao NEP's (Núcleo de Ensino e Pesquisa em Saúde), representado pelo professor Luiz Rocha, por abraçar, incentivar, acolher e orar por este trabalho. Seu apoio foi essencial para o meu crescimento e desenvolvimento pessoal ao longo deste percurso;

Desejo expressar meus sinceros agradecimentos aos colegas farmacêuticos, cuja contribuição foi essencial para o avanço desta pesquisa, por meio dos dados que foram coletados, tornando possível a realização deste trabalho. Quero destacar especialmente a coordenadora Kelcia Marçal, que desempenhou um papel fundamental em minha trajetória até a conclusão deste mestrado. Foi ela quem mais me incentivou a iniciar minha jornada na pesquisa acadêmica;

Também gostaria de expressar minha gratidão a Thaissa Cunha, que sempre esteve disponível para me orientar e oferecer diretrizes valiosas para o desenvolvimento da minha tese;

Agradeço também aos meus companheiros de trabalho Enf.yohan, Fernanda Costa, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram, participaram e ofereceram suas orações para o desenvolvimento deste trabalho de pesquisa. Cada um de vocês desempenhou um papel significativo na minha formação acadêmica e no sucesso desta dissertação.

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma infecção altamente contagiosa que pode levar a complicações graves e óbito. Surgida em dezembro de 2019 na China, se espalhou globalmente. Comorbidades como hipertensão e diabetes são preditores de desfechos desfavoráveis em casos graves. Contudo, existe uma lacuna na literatura sobre a influência específica de variáveis clínicas e laboratoriais nos desfechos desfavoráveis em pacientes hospitalizados em regiões de alta mortalidade pela doença. Este estudo visa preencher essa lacuna e fornecer informações valiosas para a prática clínica.

Objetivo: Identificar comorbidades e complicações de pacientes com COVID-19 grave hospitalizados, analisar a influência de variáveis clínicas e laboratoriais no desfecho complicações e sem complicações, e criar um modelo de regressão multivariada para a predição de óbito e complicações nestes pacientes.

Método: Coorte retrospectiva aprovada pelo Comitê de Ética (CAAE: 52104121.9.0000.0042/ parecer: 5.112.830). Analisamos os prontuários eletrônicos de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, em um hospital geral privado em Manaus, Amazonas, entre março de 2020 a março de 2022. Utilizamos modelos de regressão multivariada, análise de sobrevivência (Kaplan-Meier) e modelo de Cox para criar modelos preditivos para prever óbito e complicações com o software R versão 3.2.2. As figuras foram geradas no Jamovi versão 2.3.24.

Resultados: Identificamos no período 13.372 prontuários, sendo 1.155 incluídos no estudo. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão e diabetes. As complicações mais comuns incluíram choque, hipóxia grave, disfunção de múltiplos órgãos e aumento de marcadores inflamatórios. Identificamos que idade avançada, hipertensão, diabetes, múltiplas comorbidades, saturação de oxigênio <90%, e elevação de marcadores como Dímero-D, DHL e CPK foram preditores significativos de desfechos desfavoráveis, e a presença de complicações impactou na sobrevivência dos pacientes (Hazard Ratio = 8,24; IC 95%: 3,84-17,69). Os modelos de regressão multivariada demonstraram boa performance preditiva, com sensibilidade de 85% e especificidade de 90% para o óbito, e sensibilidade de 80% e especificidade de 85% as para complicações.

Conclusão: Hipertensão e diabetes foram as comorbidades mais frequentes dos pacientes com COVID-19 grave hospitalizados, e choque, hipóxia grave, disfunção de múltiplos órgãos e aumento de marcadores inflamatórios as principais complicações. A presença de complicações reduziu a sobrevivência dos pacientes. A elevação de Dímero-D, DHL e CPK foram preditores de desfechos desfavoráveis. A identificação dessas variáveis pode permitir a implementação de abordagens personalizadas e intervenções precoces, que são cruciais para melhorar o prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Fator de risco, Mortalidade, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a highly contagious infection that can lead to severe complications and death. Emerging in December 2019 in China, it spread globally. Comorbidities such as hypertension and diabetes are predictors of unfavorable outcomes in severe cases. However, there is a gap in the literature regarding the specific influence of clinical and laboratory variables on unfavorable outcomes in hospitalized patients in regions with high mortality rates from the disease. This study aims to fill this gap and provide valuable information for clinical practice.

Objective: To identify comorbidities and complications of patients with severe COVID-19 hospitalized in Manaus, Amazonas, analyze the influence of clinical and laboratory variables on the outcome with and without complications, and create a multivariate regression model to predict death and complications.

Method: A retrospective cohort study approved by the Ethics Committee (CAAE: 52104121.9.0000.0042/ approval: 5.112.830). Analyzed electronic medical records of patients hospitalized with severe COVID-19 between March 2020 and March 2022. We used multivariate regression models and survival analysis (Kaplan-Meier and Cox model) with R software version 3.2.2. Figures were generated in Jamovi version 2.3.24.

Results: We analyzed the medical records of 13,372 patients, of whom 1,155 were eligible for the study. The most frequent comorbidities were hypertension and diabetes. The most common complications included shock, severe hypoxia, multiple organ dysfunction, and elevated inflammatory markers. We identified that advanced age, hypertension, diabetes, multiple comorbidities, oxygen saturation <90%, and elevated markers such as D-dimer, LDH, and CPK were significant predictors of unfavorable outcomes, and the presence of complications impacted patient survival (HR = 8.24; 95% CI: 3.84-17.69). The multivariate regression models demonstrated good predictive performance, with 85% sensitivity and 90% specificity for death, and 80% sensitivity and 85% specificity for complications.

Conclusion: Hypertension and diabetes were the most frequent comorbidities among hospitalized patients with severe COVID-19, and shock, severe hypoxia, multiple organ dysfunction, and elevated inflammatory markers were the main complications. The presence of complications reduced patient survival. Elevated levels of D-dimer, LDH, and CPK were predictors of unfavorable outcomes. Identifying these variables may enable the implementation of personalized approaches and early interventions, which are crucial for improving patient prognosis.

Keywords: SARS-CoV-2, Risk factor, Mortality, COVID-19.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura Molecular do Sars CoV-2	17
Figura 2. Replicação do SARS CoV-2	18
Figura 3. Sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura para variantes de SARS-CoV-2 segundo a OMS	20
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AGTR	Triagem de mutações nos receptores de Angiotensina
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CID	Classificação Internacional de Doenças
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
CEP	Comitê de ética e Pesquisa
CPK	Creatinofosfoquinase
ECMO	Oxigenação por Membrana Extra Corpórea
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina
FADBA	Faculdade Adventista da Bahia
GGT	Gama Glutamil Transferase
H	Hora
HR	Taxa de Risco
HAM	Hospital Adventista de Manaus
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IRA	Insuficiência Renal agudo
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IL-6	Interleucina -6
IL-8	Interleucina-8
IC	Intervalo de confiança
LDH	Lactato Desidrogenase
LPP	Lesão por pressão
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MS	Ministério da Saúde
NEP's	Núcleo de Ensino e Pesquisa em saúde
NLR alto	Proporção de neutrófilos para linfócitos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PEP	Prontuário Eletrônico do Paciente
RNA	Ácido ribonucleico
RBD	<i>Domínio de ligação do Receptor</i>
RT-PCR	Reação em Cadeia Polimerase da Transcriptase Reversa
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SPO2	Saturação Periférica de Oxigênio
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SRA	Sistema Renina Angiotensina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
TC	Tomografia de tórax
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VOI	Variantes de Interesse
VOC	Variantes de Preocupação
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
WHO	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos	14
3. REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	15
3.1 COVID-19.....	15
3.2 Estrutura molecular do SARS-CoV-2.....	16
3.3 Variantes SARS CoV2	18
3.3.1 Variantes de Interesse (VOI - Variant of Interest):.....	19
3.3.2 Variantes de Preocupação (VOC - Variant of Concern):	19
3.4 Classificação	19
Transmissibilidade:.....	19
Evasão Imunológica:	19
3.5 Transmissão.....	21
3.5.1 Transmissão por contato e gotículas.....	21
3.5.2 Transmissão por aerossóis	22
3.5.3 Transmissão por fômetes.....	22
3.5.4 Outros modos de transmissão.....	22
3.6 Manifestações clínicas.....	23
3.7 Fisiopatologia	23
3.8 Diagnóstico	25
3.9 Tratamento	27
3.9.1 Angiotensina II e ECA2	27
3.9.2 Tocilizumabe	27
3.9.3 Lopinavir/Ritonavir.....	27
3.9.4 Dexametasona	28
3.9.5 Metilprednisolona	28
3.9.6 Remdesivir	28
4.0 GRUPOS DE RISCO E COMPLICAÇÕES.....	29
4.1 Complicações respiratórias agudas.....	31
4.2 Complicações cardiovasculares.....	32
4.3 Complicações neurológicas e cerebrais	32
4.4 Complicações renais	32

4.5 Complicações hematológicas	33
4.6 Complicações psiquiátricas e psicológicas.....	33
5. MÉTODO.....	33
5.1 Desenho do estudo	33
5.2 Local e período do estudo.....	33
5.3 População e amostra	33
5.4 Participantes / critérios de elegibilidade.....	34
5.4.1 Critérios de Inclusão	34
5.4.2 Critérios de exclusão.....	34
5.5 Variáveis Analisadas.....	34
5.5.1 Variável Dependente.....	34
5.5.2 Variáveis Independentes/preditivas	34
5.5.3 Possíveis Variáveis de Confusão	35
5.6 Fontes de dados e confidencialidade	36
5.7 Vies.....	36
5.8 Dados faltantes	37
5.9 Método estatísticos	37
5.9.1 Análise de Sobrevida	37
5.9.2 Desfecho Primário.....	37
5.9.3 Desfechos Secundários	37
6.0 Aspectos éticos	38
7.0 RESULTADOS	38
Resumo	39
Introdução.....	40
Método:.....	41
Resultados.....	42
Discussão:.....	49
Limitações e potencialidades	50
Ponto principal do estudo.....	51
Lacunas na literatura.....	52
Conclusão.....	52
8.0 CONCLUSÕES	53
9. REFERÊNCIAS.....	54
10. ANEXOS.....	62

1. INTRODUÇÃO

Cinco anos se passaram desde o primeiro registro das primeiras infecções pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) em Wuhan, China, que levou a pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) (CHIPPA, 2022). A doença se espalhou rapidamente, alcançando todos os continentes e resultando em milhões de casos e óbitos (WHO, 2024). No Brasil, foram registrados mais de 38 milhões de casos confirmados e 712 mil óbitos, com uma taxa de mortalidade de 339 por 100 mil habitantes, destacando a gravidade da situação e as lacunas sistêmicas e desigualdades existentes (MS, 2024).

A propagação inicial da COVID-19 foi desafiadora devido à sua alta transmissibilidade e ao período de incubação assintomática, que permitia a disseminação do vírus antes do surgimento dos sintomas (MALIK et al., 2022). Medidas de contenção, como o distanciamento social, uso de máscaras e fechamento de fronteiras, foram essenciais para desacelerar a propagação do vírus, mas também tiveram impactos significativos na economia mundial e no bem-estar psicossocial das populações (WHO, 2024).

Embora a maioria dos pacientes com COVID-19 apresentem sintomas leves a moderados, uma parcela significativa desenvolve formas graves da doença, necessitando de hospitalização e frequentemente de cuidados intensivos (BEECHING; FLETCHER; FOWLER, 2020). As formas graves estão frequentemente associadas a várias complicações, incluindo problemas respiratórios, cardiovasculares, neurológicos e renais, aumentando a morbidade e a mortalidade entre esses pacientes (STEFANOU et al., 2023).

Idade avançada e comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade, doenças cardíacas e pulmonares, assim como condições imunossupressoras, são fatores de risco significativos para desfechos adversos e maior probabilidade de desenvolver complicações graves da COVID-19, incluindo o óbito (RICHARDSON et al., 2020). Compreender mais profundamente os pacientes gravemente afetados pela doença, que enfrentam um risco elevado de experimentar desfechos adversos, é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, especialmente durante a hospitalização, melhorando as perspectivas de sobrevivência dos pacientes (GUAN et al., 2020).

Durante o período do estudo, a gravidade da COVID-19 foi marcada por altas taxas de hospitalização e mortalidade, especialmente em Manaus, Amazonas, local do estudo, colocando uma imensa pressão sobre os sistemas de saúde. Apesar dos avanços significativos no entendimento do vírus, há uma necessidade crítica de identificar preditores clínicos e laboratoriais específicos que possam ajudar na estratificação de risco dos pacientes e na orientação das estratégias de tratamento. Este estudo aborda essa lacuna, fornecendo insights detalhados sobre as comorbidades e complicações associadas à COVID-19 grave, enfatizando a importância da identificação precoce e das intervenções direcionadas para melhorar os desfechos dos pacientes hospitalizados. A hipótese do estudo é que comorbidades e complicações influenciam significativamente a sobrevida e mortalidade dos pacientes com COVID-19 grave, permitindo a identificação dos principais fatores clínicos associados aos riscos dessas complicações. Além disso, um aspecto central desta pesquisa envolve o desenvolvimento de um modelo estatístico capaz de prever a probabilidade de complicações em pacientes com COVID-19 grave, com base em variáveis identificadas no momento de sua admissão hospitalar. Este modelo pode aprimorar a execução de estratégias preventivas e de intervenção, contribuindo significativamente para a compreensão dos casos graves de COVID-19, podendo melhorar a assistência aos pacientes que enfrentam essa doença.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar as comorbidades e complicações dos pacientes com COVID-19 grave hospitalizados num hospital da rede privada de Manaus, Amazonas.

2.2 Objetivos específicos

Analisar a frequência das complicações dos pacientes com COVID-19 grave hospitalizados num hospital da rede privada de Manaus, Amazonas;

Analisar a influência de variáveis clínicas e laboratoriais (marcadores de inflamação) no desfecho complicações e sem complicações;

Analisar se a presença de complicações associadas a COVID-19 influenciou a sobrevida e a mortalidade dos pacientes hospitalizados com COVID-19 grave;

Avaliar se as comorbidades e os desfechos hospitalares foram associadas ao óbito dos pacientes hospitalizados com COVID-19 grave;

Criar um modelo de regressão multivariada para a predição de óbito e complicações nos pacientes com COVID-19 grave hospitalizados em Manaus.

3. REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 COVID-19

Em dezembro de 2019 surgia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, uma pneumonia de origem desconhecida. Os primeiros pacientes portadores desta pneumonia eram trabalhadores ou moradores de um mercado local que comercializavam produtos aquáticos e animais selvagens, sugerindo a provável origem zoonóticas da doença. LI Q, et al. (2020).

Li Q, et al. (2020), ao avaliarem a dinâmica de transmissão dos primeiros 425 casos confirmados da doença, até janeiro de 2020, descobriram que 55% eram associados ao mercado de animais. No entanto, somente 8,6%, após janeiro de 2020, estiveram associados ao mercado, sugerindo que a disseminação entre pessoas esteve ocorrendo desde meados de dezembro de 2019.

As análises de lavados bronco alveolar dos pacientes internados na cidade de Wuhan, indicaram tratar-se de um novo coronavírus, denominado como Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), e em fevereiro de 2020 a OMS o intitula como COVID-19 (ANDERSEN, K.G. et al.2020).

Os coronavírus são uma grande família de vírus de RNA envelopados, classificados na família Coronaviridae, subfamília Orthocoronavirinae, e nos gêneros: Alfacoronavírus, Betacoronavírus, Gammacoronavírus e Deltacoronavírus. (CHAGAS, 2022).

Os CoVs possuem a capacidade de infectar uma variedade de espécies de aves e mamíferos, incluindo humanos. Alguns membros desta família

também já causaram doenças zoonóticas, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2003, e em 2012 a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). Dificilmente, os coronavírus de animais podem infectar humanos e em seguida, se disseminar na população, como foi o caso da SARS e da MERS (ANDERSEN, K.G. et al. 2020).

A epidemia de SARS, resultou em mais de 8.000 casos e mais de 800 mortes em aproximadamente 12 países, já a epidemia de MERS foi identificada em 27 países do Oriente Médio, Europa, Norte da África e Ásia, com 2.040 casos e 712 mortes. Estes surtos levantaram preocupações sobre o potencial surgimento de outro novo CoV zoonótico. (CHAGAS, 2022).

O SARS-CoV-2 pertence à família Coronaviridae, ao gênero Betacoronavírus, o sétimo da família, e o mais novo em humanos. O SARS-CoV-2, apresenta uma semelhança de 96,2% com uma cepa (RaTG13), identificada anteriormente em morcegos, e uma pequena semelhança com uma cepa identificada em pangolins, sugerindo a origem de seus reservatórios originais (CHAGAS, 2022).

3.2 Estrutura molecular do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, com genoma composto por uma molécula de RNA, fita simples, não segmentado, de sentido positivo com aproximadamente 80-220 nm. Possui um grande genoma viral, variando entre 26-32 kilobases, e está entre os maiores vírus de RNA identificados até o momento. (GORBALENYA, et al. 2020).

O SARS-CoV-2 é formado por quatro glicoproteínas estruturais, spike (S), membrana (M), envelope (E) e Núcleocapsídeo (N). (Figura 1). As proteínas E, M e N são responsáveis pela formação e liberação de partículas virais, e a proteína S é responsável pela ligação e entrada nas células hospedeiras (CHAGAS, 2022).

A proteína S é subdividida em duas partes principais: S1, que é a subunidade de ligação ao receptor, e S2, que é a subunidade responsável pela fusão de membranas. (GORBALENYA, et al, 2020)

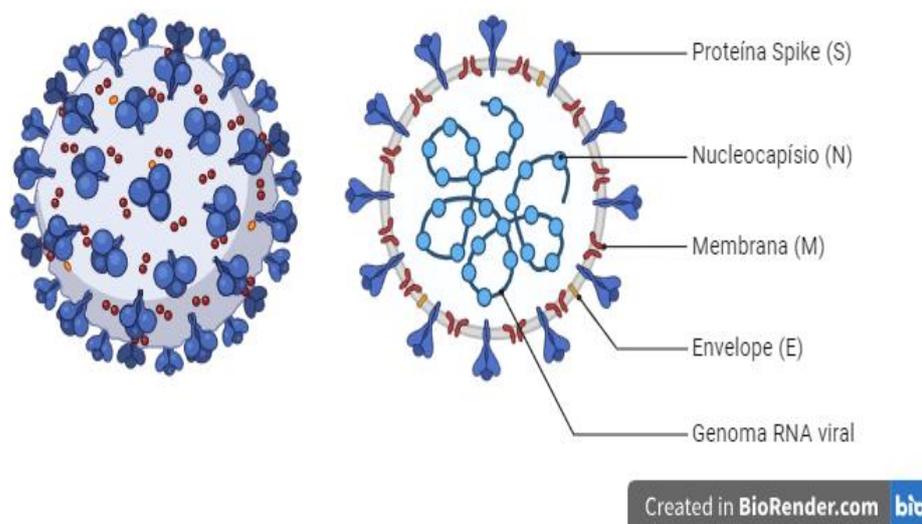
A região S1 contém os domínios de ligação ao receptor, conhecidos como *Receptor Binding Domain* (RBD) em inglês. Esses domínios são responsáveis por mediar a ligação do vírus ao receptor nas células hospedeiras. Além disso, são cruciais para determinar a especificidade das células que o vírus pode infectar

(tropismo celular) e sua capacidade de se espalhar. (GORBALENYA, et al, 2020).

Entre as regiões S1 e S2, existem locais de clivagem que podem ser alvo de certas proteases celulares, dependendo do tipo de coronavírus em questão (GORBALENYA, et al. 2020).

Na região S2, encontramos o peptídeo N e sua associação com o RNA genômico formando a estrutura conhecida como nucleocapsídeo. Essa região desempenha um papel vital na síntese e tradução do RNA viral. Além disso, ela atua como um antagonista da resposta de interferon e reprime a atividade do RNA de interferência. Essas ações da região S2 parecem favorecer a replicação do vírus (GORBALENYA, et al, 2020)

Figura 1. Estrutura Molecular do Sars CoV-2



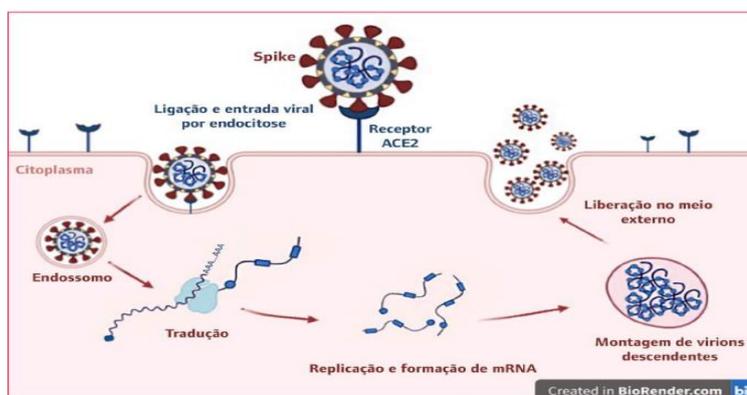
Autor: Jerry Gu BioRender

A proteína S liga o receptor RBD do vírus aos receptores ECA2 (Enzima conversora de angiotensina II) da célula hospedeira. Os receptores ECA2 estão presentes em células pulmonares localizadas nas cavidades alveolares. Essa expressão facilita a entrada do vírus SARS-CoV-2, permitindo o desenvolvimento de lesões nos pulmões. Quando as células epiteliais pulmonares são infectadas

pelo SARS-CoV-2, ocorre a produção de citocinas, incluindo a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-8 (IL-8). A IL-8, em particular, é uma citocina que tem a capacidade de recrutar neutrófilos e linfócitos para a área afetada, o que resulta na infiltração de células inflamatórias nos pulmões de pacientes com COVID-19. Entre essas células inflamatórias, os neutrófilos e monócitos desempenham papéis significativos, podendo contribuir para a indução de lesões pulmonares (ANDERSEN, K.G. et al.2020).

O SARS-CoV-2, o vírus causador da COVID-19, tem uma afinidade notável pelo sistema respiratório, principalmente pelas células pulmonares, onde os receptores ECA2 estão mais concentrados. No entanto, é importante notar que o vírus também pode resultar em lesões sistêmicas e até mesmo causar falência de múltiplos órgãos. Esse impacto mais amplo pode ocorrer devido à disseminação do vírus para outros sistemas e à resposta inflamatória descontrolada que pode ocorrer como parte da infecção (ANDERSEN, K.G. et al. 2020).

Figura 2. Replicação do SARS CoV-2



Fonte: Biorender (2022).

3.3 Variantes SARS CoV2

Todos os vírus possuem a capacidade de adaptar-se ao ambiente através de mutações do genoma. Muitas dessas mutações não possuem impacto nas características principais do vírus, enquanto outras, podem proporcionar vantagem seletiva.

O SARS-CoV-2, passou por várias mutações que resultaram em diferentes variantes do vírus. Essas variantes têm sido motivo de preocupação, uma vez que

algumas delas demonstraram características que podem afetar a transmissibilidade, gravidade da doença, resposta imunológica e eficácia das medidas de controle, como vacinas e tratamentos. As variantes podem ser classificadas como: (KONINGS,F. et al.2021).

3.3.1 Variantes de Interesse (VOI - Variant of Interest): Algumas mutações no genoma do SARS-CoV-2 resultam em variantes que são classificadas como “variantes de interesse”. Essas variantes podem ter alterações genéticas que podem afetar a transmissibilidade ou a resposta imunológica, mas essas alterações não são necessariamente associadas a mudanças significativas no comportamento do vírus. (KONINGS,F. et al.2021).

3.3.2 Variantes de Preocupação (VOC - Variant of Concern): As “variantes de preocupação” são aquelas que demonstraram características que podem ter impacto na saúde pública. Isso inclui maior transmissibilidade, resistência a tratamentos ou imunidade parcial gerada por infecção prévia ou vacinação, além de causar doença mais grave. Exemplos de variantes de preocupação incluem a variante Delta (B.1.617.2), a variante Alfa (B.1.1.7) e a variante Beta (B.1.351). (KONINGS,F. et al.2021).

3.4 Classificação

Dentro desta classificação, as mutações podem afetar algumas características virais como:

Transmissibilidade: Algumas variantes, como a Delta, demonstraram ser mais transmissíveis do que a versão original do vírus. Isso significa que podem se espalhar mais rapidamente entre a população, levando a surtos mais intensos e dificultando o controle da doença. (WHO, 2020)

Evasão Imunológica: Algumas variantes têm mostrado a capacidade de escapar parcialmente da resposta imunológica gerada por infecções anteriores ou vacinação. Isso levanta preocupações sobre a eficácia das vacinas existentes

e a possibilidade de reinfecções. (WHO, 2021).

Na pandemia da COVID-19, a Organização Mundial da Saúde (OMS) esteve monitorando e avaliando a evolução do SARS-CoV-2, por meio de institutos e redes de pesquisadores internacionais, desde janeiro de 2020. Para facilitar a priorização das pesquisas e monitoramento global, eles passaram a classificá-las como variantes de preocupação (VOC) e variantes de Interesse (VOI). Após a classificação os resultados eram informados aos países para que fossem tomadas medidas necessárias para sua identificação e prevenção de disseminação. (KONINGS,F. et al.2021).

A dificuldade de compreensão e divulgação da classificação alfa-numérica das variantes, era um obstáculo para as publicações científicas, comunicação entre profissionais da saúde e a divulgação na mídia para o grande público leigo. Por este motivo, a OMS em 31 de maio de 2021, instituiu a nomenclatura de fácil pronúncia, por meio do alfabeto grego, conforme a tabela 1. (WHO, 2021).

Tabela 1. Nomenclatura para variantes de SARS-CoV-2 segundo a OMS

Variante	Classificação	Tipo de variante	País de origem	Primeira amostra documenta	Data de designação
B.1.1.7	Alfa	VOC	Reino Unido	09/2020	18/12/2020
B.1.351	Beta	VOC	África do Sul	05/2020	18/12/2020
P.1	Gama	VOC	Brasil	11/2020	11/01/2021
B.1.617.2	Delta	VOI	Índia	10/2020	04/04/2021
		VOC			11/05/2021
B.1.1529	Ômicron	VOC	África do Sul		26/11/2021

VOI = Variante de interesse; VOC = Variante de Preocupação. Adaptado de Konings et al., 2021

Atualmente, já existem exames laboratoriais disponíveis para a identificação das novas variantes, no entanto, possuem menor sensibilidade quando comparados ao RT-PCR. Assim os cientistas têm realizado vigilância genômica contínua do vírus para identificar novas variantes e entender como elas podem afetar a pandemia. (KONINGS,F. et al.2021).

O sequenciamento genético permite detectar mutações e acompanhar a propagação das variantes ao redor do mundo. Empresas farmacêuticas têm trabalhado para adaptar as vacinas existentes para enfrentar as variantes emergentes. Algumas vacinas têm demonstrado ser eficazes contra várias variantes, enquanto outras podem ser atualizadas para lidar melhor com mutações específicas. (KONINGS,F. et al.2021).

A rápida identificação e monitoramento das variantes são cruciais para tomar medidas de saúde pública eficazes e desenvolver estratégias de controle apropriadas. Isso inclui medidas como restrições de viagem, implementação de medidas de distanciamento social e aceleração dos programas de vacinação. (KONINGS,F. et al.2021).

3.5 Transmissão

Os diferentes modos potenciais de disseminação do SARS-CoV-2 abrangem a transmissão por contato direto, por gotículas, por aerossóis suspensos no ar, por objetos contaminados (fômites), pelo canal fecal-oral, pelo sangue, de mãe para filho durante gravidez ou nascimento, e de animais para humanos. (LIU J, et al 2022).

3.5.1 Transmissão por contato e gotículas

A disseminação do SARS-CoV-2 pode acontecer por meio do contato direto, indireto ou próximo com indivíduos infectados, seja através das suas secreções contaminadas, como a saliva e outras secreções respiratórias, ou através das gotículas respiratórias, que são expelidas quando uma pessoa infectada tosse, espirra, fala ou canta. Essas gotículas respiratórias têm um tamanho maior, geralmente acima de 5-10 μm , enquanto as partículas menores, com um diâmetro inferior a 5 μm , são conhecidas como aerossóis ou núcleos de gotículas (LIU J, et al 2022).

Além disso, a transmissão indireta pode ocorrer quando uma pessoa suscetível entra em contato com objetos ou superfícies contaminadas que foram tocadas por uma pessoa infectada (transmissão por fômites). É importante destacar que a transmissão por contato indireto também é possível nesse cenário. (LUO L, LIU D, et al 2020).

3.5.2 Transmissão por aerossóis

A transmissão por aerossóis refere-se à propagação de um agente infeccioso por meio de partículas suspensas no ar, chamadas de núcleos de gotículas ou aerossóis, que mantêm sua capacidade infecciosa ao permanecerem suspensas por longas distâncias e períodos prolongados. A Organização Mundial da Saúde tem colaborado com a comunidade científica para investigar a possibilidade de o SARS-CoV-2 se espalhar também por aerossóis em ambientes fechados e mal ventilados. (MITTAL R, et al 2020).

Teorias sobre os potenciais mecanismos de transmissão sugerem que gotículas respiratórias podem evaporar e formar aerossóis microscópicos, que podem ser inalados e desencadear uma infecção em pessoas suscetíveis. A quantidade viável do vírus SARS-CoV-2 necessária para causar uma infecção ainda não foi totalmente estabelecida. (MORAWSKA L et al 2020).

3.5.3 Transmissão por fômetes

Gotículas respiratórias de indivíduos infectados podem contaminar superfícies, formando fômites. O vírus SARS-CoV-2 pode ser encontrado nessas superfícies por horas ou dias, com concentrações mais altas em unidades de saúde. Vírus viáveis do SARS-CoV-2 e/ou o RNA do SARS-CoV-2 detectado por meio da técnica de RT-PCR podem ser identificados nessas superfícies. (VAN DOREMALEN N, BUSHMAKER T, et al 2020).

A transmissão indireta ocorre quando alguém toca objetos contaminados e depois o rosto. Embora não haja relatos diretos, a transmissão via fômites é considerada possível, devido à observação da contaminação próxima a indivíduos infectados e à disseminação de outros coronavírus dessa maneira. (GUO Z-D, WANG Z-Y, et al 2020).

3.5.4 Outros modos de transmissão

A possível transmissão fecal do SARS-CoV-2 tem sido discutida, pois o RNA do vírus foi detectado nas fezes de pacientes por períodos prolongados. (WÖLFEL et al., 2020).

Ainda não se estabeleceu a confirmação de partículas virais infecciosas a partir dessas amostras, tornando a via de transmissão fecal incerta. Alguns estudos indicam a presença do RNA do vírus no plasma ou soro sanguíneo, sugerindo a possibilidade de replicação viral em células sanguíneas. No entanto, a transmissão do vírus pelo sangue ainda não foi confirmada devido à baixa quantidade de vírus nesses fluídos. (CHANG L, ZHAO L, et al., 2020).

A transmissão intrauterina do SARS-CoV-2 também não foi comprovada, embora haja limitações nos dados disponíveis. (CHANG L, ZHAO L, et al., 2020).

A OMS divulgou um resumo indicando a presença de traços de RNA viral em amostras de leite materno de mães infectadas, porém estudos não encontraram o vírus viável. Diante disso, a OMS recomenda que mães com suspeita ou confirmação de COVID-19 continuem amamentando, pois os benefícios superam os possíveis riscos de transmissão do vírus. (WHO, 2023).

3.6 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do COVID-19 podem variar de pessoa para pessoa e incluem sintomas respiratórios, como tosse, falta de ar e dor de garganta, além de febre, fadiga, dores musculares e de cabeça. (COELHO M, et al 2022).

Outros sintomas menos comuns incluem perda de olfato e paladar, dor abdominal, diarreia e erupções cutâneas. (COELHO M, et al 2022).

Estudos específicos têm identificado outras manifestações clínicas em diferentes grupos, como a coinfeção entre COVID-19 e dengue em adultos, que pode apresentar febre, cefaleia, dispneia, tosse, mialgia, dor retro orbital e rash cutâneo. (CRUZNETO J et al., 2022).

3.7 Fisiopatologia

A fisiopatologia da COVID-19 é fundamentada através de sua relação com o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O sistema renina-angiotensina-aldosterona é conhecido por manter a homeostase dos vasos sanguíneos, os fluidos corporais e o sangue. (CHAGAS, 2022).

Esse sistema é fundamental para a manutenção do débito cardíaco, pressão arterial e do controle hidroeletrolítico (sódio e água) (Figura 2) (CHAGAS, 2022).

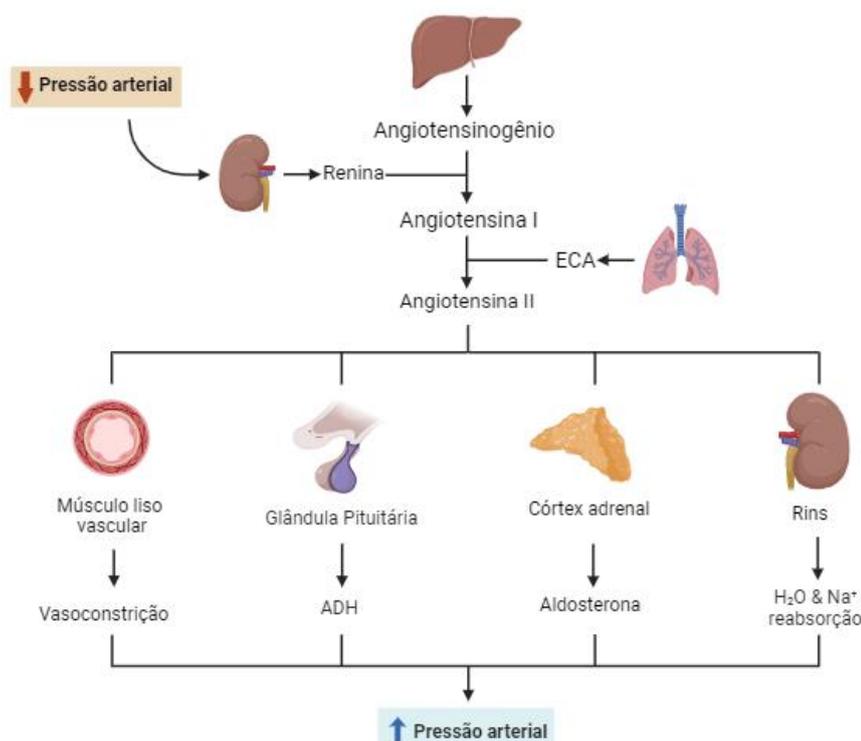
Os elementos essenciais do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) incluem os genes da angiotensina, que codificam a angiotensina 1, a angiotensina 2 e as enzimas conversoras de angiotensina (ECA1 e ECA2). (MANTA et al., 2021;CHAGAS, 2022).

No sistema circulatório, o angiotensinogênio, que é uma glicoproteína principalmente secretada pelo fígado, é quebrado em um peptídeo de 10 aminoácidos chamado angiotensina 1 pela ação da renina. (MANTA et al., 2021;CHAGAS, 2022).

A renina é secretada pelo rim em resposta à queda da pressão arterial. Em seguida, a angiotensina 1 é convertida em angiotensina 2, um peptídeo de 8 aminoácidos, através da ação da ECA1 (MANTA et al., 2021;CHAGAS, 2022).

Figura 3. Sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona

Fonte: Adaptado de BioRender



A ECA1 é uma proteína de membrana que é predominantemente expressa

em células de vários tecidos, incluindo o pulmão, o epitélio intestinal, o rim e a bexiga. (CHAGAS, 2022).

A angiotensina 2 desempenha funções endócrinas em diversos órgãos ao se ligar a receptores de membrana específicos, como AGTR1 e AGTR2.

Isso resulta principalmente em quatro efeitos: 1) constrição dos músculos lisos das paredes dos vasos sanguíneos, 2) estimulação da secreção de vasopressina (também conhecida como hormônio antidiurético) pela glândula hipófise, 3) estímulo da secreção de aldosterona pela camada cortical das glândulas adrenais, e 4) influência sobre os néfrons para aumentar a reabsorção de água e sódio. (CHAGAS, 2022).

Em conjunto, essas ações contribuem para o aumento da pressão arterial, mas precisam ser reguladas para manter o equilíbrio do sistema (CHAGAS, 2022).

A regulação do sistema ocorre graças à ação da ECA2, que é uma protease extracelular. A ECA2 degrada a angiotensina 2, produzindo angiotensina 1-7, que interage com receptores específicos, como o receptor MAS1. De maneira geral, a angiotensina 1-7 contrabalança os efeitos da angiotensina 2. Receptores como o MAS1 são encontrados em diversos tipos celulares, incluindo as células alveolares, como os pneumócitos tipo II. (CHAGAS, 2022).

O SARS-CoV-2 tem um papel central na inibição da função da ECA2, comprometendo, assim, o equilíbrio da fisiologia do SRA como um todo. É importante destacar que o SARS-CoV-2 pode afetar diretamente os rins e que a presença de doença renal crônica aumenta o risco de desfechos fatais decorrentes da infecção (CHAGAS, 2022).

3.8 Diagnóstico

Os exames laboratoriais são fundamentais e indispensáveis para triagem e diagnóstico da COVID-19, é fundamental realizar testes específicos para a detecção do vírus SARS-CoV-2, que é o vírus que causa a doença. Apesar de haver diversos métodos laboratoriais disponíveis comercialmente para investigação da COVID 19.

Os principais métodos de diagnóstico são: (MENDOÇA E MAGALHAES, 2022).

1-Teste de Reação em Cadeia da Polimerase precedida de transcrição reversa (RT-PCR): É um método padrão ouro indicado nos protocolos da MS, que utiliza

tecnologia molecular. (MENDOÇA E MAGALHAES, 2022).

O exame detecta o RNA do vírus na amostra clínica no diagnóstico de pacientes que apresentam quadro agudo de COVID 19. (MENDOÇA E MAGALHAES, 2022).

Envolve a coleta de uma amostra de secreção respiratória (normalmente swab oro e nasofaringe, podendo ser utilizado lavado traqueal, lavado bronco-alveolar e eventualmente escarro) entre o 1º ao 7º dia após o início dos sintomas clínicos mais preferencialmente entre o 3º e o 5º, período em que a carga viral está mais elevada nesse sítio anatômico. (MENDOÇA E MAGALHAES, 2022).

O material coletado é analisado em laboratório para detectar a presença do material genético do vírus. (genoma do vírus SARS-CoV-2). Esse teste é altamente preciso, possui custo mais elevado e necessita de um tempo maior para sair o resultado. (MENDOÇA E MAGALHAES, 2022).

2-Teste de Antígeno: Este teste também envolve a coleta de uma amostra da secreção respiratória, mas é mais rápido que o RT-PCR, geralmente fornecendo resultados em 15-30 minutos. Detecta proteínas específicas do vírus. Embora seja mais rápido, pode ser menos sensível que o RT-PCR, especialmente em estágios iniciais da infecção. (MENDOÇA E MAGALHAES, 2022).

3-Testes de Anticorpos (Sorológicos): Para que haja sensibilidade e especificidade na pesquisa de anticorpos, dependerá do método utilizado para detecção e da coleta das amostras no momento exato. (ELISA, CLIA, E ALFA) demonstram alta sensibilidade e especificidade quando são utilizados como marcadores e subunidade RBD da proteína S, porém, depende de uma estrutura com equipamentos e mais tempo de execução. (MENDOÇA E MAGALHAES, 2022).

Estes testes analisam o sangue do paciente em busca de anticorpos produzidos como resposta ao vírus. Eles não são usados para diagnóstico da infecção aguda, pois os anticorpos podem levar vários dias a semanas para se desenvolverem após a infecção. Eles são mais úteis para determinar se alguém já teve a COVID-19 no passado. (MENDOÇA E MAGALHAES, 2022).

4-Tomografia Computadorizada (TC) de Tórax: Em alguns casos, uma TC de tórax pode ser realizada para avaliar os pulmões em busca de características associadas à COVID-19, como opacidades. No entanto, isso não é considerado um método de diagnóstico primário. (MENDOÇA E MAGALHAES, 2022).

3.9 Tratamento

O tratamento da COVID-19 tem sido um campo de intensa pesquisa e desenvolvimento desde o início da pandemia. Não há tratamento antiviral específico recomendado para a COVID-19, sendo o tratamento focado em cuidados de apoio para aliviar os sintomas. (MAHAPURE, Kiran S. et al., 2023). À medida que a compreensão da doença evoluiu, também o fez a abordagem terapêutica, com estratégias variando desde intervenções antivirais até tratamentos que almejam moderar a resposta imunológica do corpo. Abaixo, citamos algumas das terapias que receberam atenção significativa na comunidade médica, destacando estudos e descobertas relevantes. (MAHAPURE, Kiran S. et al., 2023).

3.9.1 Angiotensina II e ECA2

A angiotensina II, como parte do tratamento da Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), foi explorada por sua capacidade teórica de interromper a função da enzima conversora de angiotensina, o que poderia prevenir a ligação do Sars-CoV-2 aos seus receptores. (Li L, Huang Q et., 2020) Esta abordagem também sugere que a estimulação dos receptores ECA2 poderia induzir respostas anti-inflamatórias, promover vasodilatação e reduzir o estresse oxidativo no sistema pulmonar, abrindo caminho para uma possível via de tratamento que vai além da mera contenção viral. (Chow JH et., 2020).

3.9.2 Tocilizumabe

O tocilizumabe, um medicamento usado para tratar a artrite reumatóide, mostrou-se promissor na redução dos biomarcadores associados à COVID-19, apontando para seu potencial em mitigar alguns dos efeitos inflamatórios graves causados pelo vírus. (IVAN HARIYANTO T, KURNIAWAN A. 2019)

3.9.3 Lopinavir/Ritonavir

O uso de antivirais, especificamente Lopinavir/ritonavir, inicialmente gerou expectativa como tratamento potencialmente eficaz contra a COVID-19. No entanto, a falta de evidências conclusivas sobre sua eficácia fez com que essa opção

terapêutica fosse reconsiderada, destacando os desafios de encontrar tratamentos antivirais eficazes. (Hariyanto TI, Kristine E, et al.,2020)

3.9.4 Dexametasona

O estudo RECOVERY trouxe uma importante descoberta ao demonstrar que a dexametasona, um corticosteroide, pode reduzir significativamente a mortalidade em pacientes gravemente afetados pela COVID-19 que requerem suporte ventilatório ou oxigenação sem ventilação mecânica. Este tratamento também foi associado a uma diminuição no tempo de internação hospitalar, especialmente entre pacientes sob ventilação mecânica, marcando um avanço significativo no manejo da doença. (HORBY P, LIM WS.,2021).

3.9.5 Metilprednisolona

A metilprednisolona, um corticosteroide similar à dexametasona, foi observada em estudos menores e coortes para reduzir a mortalidade e a dependência de ventilação em pacientes com COVID-19, quando administrada em doses baixas por um período prolongado desde o início da doença. Estes achados reforçam o papel potencial dos corticosteroides no tratamento da COVID-19, particularmente em casos graves. (SALTON, Francesco et al.,2020)

3.9.6 Remdesivir

O antiviral remdesivir mostrou-se capaz de reduzir o tempo de recuperação em pacientes hospitalizados com infecção do trato respiratório inferior, de acordo com um ensaio clínico envolvendo mais de mil participantes. Embora não tenha demonstrado reduzir significativamente a mortalidade, a menor incidência de novas necessidades de ventilação mecânica invasiva sugere seu valor como parte do arsenal terapêutico contra a COVID-19. (BEIGEL, John H. et al., 2020).

Em conjunto, estas terapias refletem a diversidade de abordagens investigadas para combater a COVID-19. Desde estratégias antivirais até intervenções para moderar a resposta imunológica exacerbada, o desenvolvimento de tratamentos tem

sido crucial para melhorar os resultados dos pacientes e reduzir a carga dos sistemas de saúde em todo o mundo. À medida que a pesquisa continua, é provável que novas terapias e abordagens sejam descobertas, oferecendo esperança para um controle mais eficaz da doença. (MAHAPURE, Kiran S. et al., 2023).

4.0 GRUPOS DE RISCO E COMPLICAÇÕES

A pandemia de COVID-19 trouxe consigo uma urgência em compreender não apenas a disseminação do vírus, mas também os fatores que contribuíram para a gravidade da doença e suas complicações. (GONÇALVES et al., 2022; VARGAS & CAPORAL, 2022). Embora seja reconhecido que a COVID-19 tem o potencial de impactar indivíduos de todas as faixas etárias, há um reconhecimento de que idosos e indivíduos com doenças crônicas ou comorbidades, como obesidade, hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, câncer e problemas respiratórios preexistentes, têm maior suscetibilidade a desenvolver manifestações graves da doença (SMITH et al., 2020).

As evidências disponíveis já mostram que a Covid-19 é uma doença sistêmica, que se alastra pelo corpo humano extensamente e que a presença de mecanismos patogénéticos já foi reconhecida em estudos. Essas complicações afetam órgãos vitais e não simplesmente uma doença respiratória, (DIAO et al., 2021; SUN et al., 2020; ZHANG, SHI, WANG, 2020).

A proteína ACE2 é esta presente em diversos órgãos pelo corpo humano, com maior presença nos pulmões, coração, vasos sanguíneos, intestino e rins. Além disso, células nervosas em áreas como córtex cerebral e hipotálamo também expressam ACE2. Esses locais são suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2, causando sintomas como insuficiência respiratória aguda devido à entrada viral facilitada pela proteína. A redução da expressão de ACE2 durante a infecção pode agravar danos nos pulmões, bem como causar sintomas como diarreia, perda de olfato e paladar e problemas cognitivos decorrentes da invasão viral.

Os níveis de expressão do gene ACE2 podem variar não apenas entre as células de diferentes órgãos e tecidos do corpo humano, mas também entre diferentes indivíduos. Em geral, pessoas com hipertensão, obesidade ou diabetes tendem a apresentar níveis mais altos dessa proteína, o que as torna mais propensas à doença

devido ao aumento da expressão desse componente no corpo. Por outro lado, é crucial considerar que variações na sequência do gene ACE2 também podem influenciar na maior ou menor probabilidade de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, uma vez que pequenas alterações ou polimorfismos, resultantes de mutações nesse gene, poderiam facilitar ou dificultar a entrada do vírus nas células humanas. De fato, pesquisadores conseguiram identificar alguns polimorfismos que, mesmo não interferindo nas funções do ACE2 no organismo, afetam a interação dessa proteína com a proteína spike do vírus SARS-CoV-2, impedindo a infecção das células desses indivíduos. Portanto, estudos indicam que variações nos níveis de expressão, ou na sequência do gene ACE2, podem ser responsáveis por diferenças na resposta à infecção viral em diversos pacientes. (ALVARES, Lucia., et al 2021).

A identificação precoce dos fatores de risco relacionados a gravidade da doença é crucial para o manejo adequado dos pacientes e a prevenção de complicações graves. (CHAVES et al.,2023; VARGAS & CAPORAL, 2022).

A classificação dos casos de COVID-19 pela OMS varia entre leves, moderados, graves e críticos, dependendo dos sintomas apresentados. (BEECHING; FLETCHER; FOWLER, 2020),

Os casos **leves** são caracterizados pela ausência de hipóxia ou pneumonia, com sintomas como febre, tosse, fadiga e falta de apetite. Já os casos **moderados** incluem sinais de pneumonia sem gravidade, (**SpO₂** ≥90%). (BEECHING; FLETCHER; FOWLER, 2020).

Enquanto os **graves** envolvem pneumonia combinada com outros sintomas respiratórios, como frequência respiratória superior a 30 respirações por minuto, ou desconforto respiratório agudo ou SpO₂ inferior a 90%. (BEECHING; FLETCHER; FOWLER, 2020).

Os casos **críticos** são aqueles que apresentam síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse ou choque séptico, podendo resultar em complicações como embolia pulmonar, AVC agudo e outros. (BEECHING; FLETCHER; FOWLER, 2020),

Complicações como pneumonia grave, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), miocardite, lesão renal aguda e alterações hematológicas são comuns

em pacientes com COVID-19. (GUAN et al., 2020; ZHOU et al., 2020; CHEN et al., 2020; LIPPI et al., 2020).

Entender as complicações associadas à COVID-19 permite uma melhor identificação de grupos de risco e fatores prognósticos, reduzindo assim a morbidade e a mortalidade associadas à doença. (GUAN WJ, NI ZY, HU Y, et al. 2020).

Outro aspecto crucial é a necessidade de entender as implicações clínicas das complicações da COVID-19. As complicações podem resultar em hospitalizações prolongadas, admissões em unidades de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica e podem aumentar significativamente o risco de mortalidade. (GUAN WJ, et al. 2020).

Além disso, muitos pacientes que se recuperam da COVID-19 enfrentam efeitos a longo prazo, como fadiga persistente, disfunção pulmonar, comprometimento cognitivo e problemas de saúde mental. (GUAN WJ, et al. 2020).

Portanto, compreender as implicações clínicas das complicações é fundamental para fornecer cuidados pós-infecção adequados e apoiar a reabilitação e recuperação dos pacientes afetados. (GUAN WJ, et al. 2020).

Revisaremos as complicações clínicas observadas da COVID-19, destacando os mecanismos subjacentes, os fatores de risco e as implicações clínicas. (CASTRO et al., 2020).

4.1 Complicações respiratórias agudas

A COVID-19 é frequentemente caracterizada por sintomas respiratórios agudos, incluindo tosse, febre, dispneia e pneumonia grave. A pneumonia viral resulta da replicação do SARS-CoV-2 no trato respiratório, desencadeando uma resposta inflamatória local/sistêmica, super expressão do ACE2 nas células pulmonares e uma cascata de eventos que podem levar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). (GUAN WJ, NI ZY, HU Y, et al. 2020 ; DONG et.,2020).

A SDRA é uma complicação comum em pacientes graves de COVID-19, requerendo suporte ventilatório e cuidados intensivos. (GUAN WJ, NI ZY, HU Y, et al. 2020)

4.2 Complicações cardiovasculares

Pacientes com COVID-19 também estão sujeitos a complicações cardiovasculares, incluindo miocardite, disfunção ventricular esquerda, arritmias cardíacas e eventos tromboembólicos. O Sistema imunológico fica comprometido (os pacientes apresentam inflamação nos músculos cardíacos). Alta quantidade de troponina,

Interação do SARS-CoV-2 com ACE-2 no miócito cardíaco (ZHOU F, YU T, DU R, et al.2020; SPROKELet al., 2021).

O SARS-CoV-2 pode causar lesões diretas no miocárdio, além de desencadear respostas inflamatórias e de coagulação, aumentando o risco de complicações cardiovasculares graves. (ZHOU F, YU T, DU R, et al.2020).

4.3 Complicações neurológicas e cerebrais

Manifestações neurológicas, como anosmia, disgeusia, dor de cabeça, confusão e acidente vascular cerebral (AVC), têm sido relatadas em pacientes com COVID-19. O SARS-CoV-2 pode invadir o sistema nervoso central através de várias vias, incluindo a disseminação hematogênica e a invasão direta, contribuindo para uma variedade de complicações neurológicas e cerebrais. (MAO L, JIN H, WANG M, et al.2020).

4.4 Complicações renais

A COVID-19 pode causar lesão renal aguda, resultando em disfunção renal e aumento da morbidade e mortalidade. Mecanismos propostos incluem lesão direta do vírus aos rins, resposta inflamatória sistêmica e disfunção hemodinâmica. Ocorre o Desequilíbrio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), Aumento dos níveis de dipeptidil peptidase-4 e ECA-2 (CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al.2020; BITENCOURT et al., 2020).

O monitoramento cuidadoso da função renal é essencial para pacientes com COVID-19, especialmente aqueles com comorbidades renais pré-existentes.(CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al.2020).

4.5 Complicações hematológicas

Alterações hematológicas, incluindo trombocitopenia, linfopenia e aumento da atividade trombótica, são comuns em pacientes com COVID-19. A resposta inflamatória sistêmica e a disfunção endotelial contribuem para o risco aumentado de complicações hematológicas, como trombose venosa profunda e embolia pulmonar. (LIPPI G, PLEBANI M, HENRY BM. Et al. 2020).

4.6 Complicações psiquiátricas e psicológicas

A pandemia de COVID-19 também tem impacto na saúde mental, com relatos de ansiedade, depressão, estresse pós-traumático e insônia. O isolamento social, o medo da infecção e a incerteza econômica contribuem para o aumento da carga psicológica entre indivíduos afetados pela pandemia. (XIONG J, LIPSITZ O, NASRI F, et al.2020).

5. MÉTODO

5.1 Desenho do estudo

Estudo observacional retrospectivo de coorte longitudinal de dois anos. Este estudo seguiu as recomendações da iniciativa STROBE para estudos observacionais (*The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). *Statement: guidelines for reporting observational studies*) conforme recomendado por Von Elm *et al.* (2007), e fez parte do projeto Follow COVID-19.

5.2 Local e período do estudo

O estudo foi conduzido no Hospital Adventista de Manaus (HAM), abrangendo pacientes hospitalizados por COVID-19 no período de março de 2020 a março de 2022.

5.3 População e amostra

A população de estudo foi constituída por pacientes hospitalizados por COVID-

19 grave no hospital no HAM, no período de março de 2020 a março de 2022.

Para determinarmos o tamanho da amostra necessária, assumimos uma população teoricamente infinita, consideramos a frequência de 20% de pacientes com COVID-19 grave que requerem internação, e um erro amostral de 2%. Desta feita, calculamos uma amostra de 1.155 pacientes. Este cálculo levou em conta o efeito do estudo e garantiu uma representatividade adequada dos pacientes hospitalizados com COVID-19 grave.

5.4 Participantes / critérios de elegibilidade

Foram elegíveis para o estudo pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, cadastrados nos prontuários eletrônicos do HAM.

5.4.1 Critérios de Inclusão

- Apresentar RT-PCR positivo para COVID-19;
- Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- Permanecer hospitalizados em unidade hospitalar por período superior a 24 horas.

5.4.2 Critérios de exclusão

- Grávidas;
- Pacientes transferidos para outra unidade impossibilitando o seguimento intra hospitalar.

5.5 Variáveis Analisadas

5.5.1 Variável Dependente

- Mortalidade hospitalar até 30 dias por todas as causas.

5.5.2 Variáveis Independentes/preditivas

- Sexo,
- idade,
- Comorbidades,
- Dias de doença;
- Dias de internação,
- Dias de ventilação mecânica invasiva e não invasiva com suas eventuais complicações,
- Dias de UTI,
- Suporte hemodinâmico;
- PCR, leucograma, Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos, Plaquetas, Dímero, CPK, Billirubina total, TGO, TGP, GGT, fosfatase, Ureia, Creatinina, DHL;
- Complicações clínicas, consideradas como: trombose venosa profunda, (TVP) insuficiência renal aguda, (IRA) miocardite, miosite, (IAM) infarto agudo do miocárdio, hipoxemia grave, pneumonia, pneumotórax, choque, (AVC) acidente vascular cerebral.

5.5.3 Possíveis Variáveis de Confusão

- **Idade:** Pode afetar a mortalidade hospitalar (desfecho primário) e também estar associada a comorbidades e complicações clínicas.
- **Comorbidades:** Podem influenciar a necessidade de suporte hemodinâmico, dias de UTI, e estar associadas a uma maior mortalidade.
- **Dias de doença:** Podem estar correlacionados com a gravidade do caso e influenciar tanto a mortalidade quanto a necessidade de ventilação mecânica e outros tratamentos.
- **Sexo:** Pode estar associado a diferentes riscos de complicações e mortalidade.

5.6 Fontes de dados e confidencialidade

Os dados foram obtidos por meio da consulta ao prontuário eletrônico dos pacientes no Sistema Soul MV, com autorização da instituição.

Cada participante do estudo recebeu um número eletrônico de identificação único. Os dados de identificação individual foram mantidos em sigilo absoluto e não foram divulgados.

5.7 Vieses

Os dados coletados foram conduzidos da maneira sistemática e rigorosa, garantindo a sua uniformidade. Contudo, estudos retrospectivos estão sujeitos a vieses de seleção e de informação. Para reduzir o viés de informação, que ocorre quando a seleção dos participantes não é representativa da população alvo, incluímos todos os participantes que atenderam aos critérios de elegibilidade e utilizamos uma amostra robusta.

Prontuários podem conter dados incompletos ou inconsistentes, e o estudo não tem controle sobre a qualidade desses registros, o que pode gerar viés de informação. Para mitigar esse viés, optamos por realizar uma revisão rigorosa dos prontuários eletrônicos e padronizar a coleta de dados.

O viés de confusão surge quando uma variável externa influencia tanto a exposição quanto o desfecho. Utilizamos modelos de regressão multivariada para ajustar por potenciais fatores de confusão que poderiam confundir a relação entre a exposição e desfecho utilizando as variáveis de confusão previamente identificadas.

Para reduzir o viés de acompanhamento, que pode ocorrer se há perda significativa de seguimento dos participantes, realizamos uma revisão cuidadosa dos prontuários hospitalares garantindo que todos os dados disponíveis fossem incluídos, minimizando a perda de dados. Além disso, o uso de análises de sobrevivência, como o modelo de Cox, ajudou a lidar com o tempo variável de acompanhamento e censura dos dados, mitigando o viés de acompanhamento.

A aplicação de software especializado como R e Jamovi para análises estatísticas garantiu um tratamento mais robusto dos dados, ajudando a minimizar diversos vieses analíticos.

5.8 Dados faltantes

Para garantir a integridade dos dados e a validade dos resultados, excluímos do estudo os casos em que os dados estavam incompletos ou em branco durante o período de análise. Esta abordagem permitiu minimizar o impacto de dados faltantes na análise e garantiu a inclusão apenas de registros com informações completas e confiáveis.

5.9 Método estatísticos

Utilizamos regressão multivariada para ajustar o desfecho principal em função das covariáveis de interesse, como sexo, idade, comorbidades e complicações. A medida de resultado obtida foi a Densidade de Incidência de Óbitos (Hazard Ratio - HR).

5.9.1 Análise de Sobrevida

Para comparar a sobrevida entre pacientes com e sem complicações específicas, utilizamos a análise de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida e o modelo de Cox para regressão proporcional de riscos. Esses métodos avaliaram o impacto das complicações na sobrevida, ajustando-se por potenciais confundidores como idade, sexo e comorbidades.

5.9.2 Desfecho Primário

O desfecho primário foi a mortalidade proporcional por 1000 habitantes, ajustada por sexo, comorbidades e complicações, utilizando padronização direta para a população padrão brasileira ou internacional (OMS). A mortalidade foi observada nos dias de internação, considerando um período de 30 dias (mortalidade tardia). Para a análise de sobrevida, a variável tempo de internação até o desfecho morte foi considerada.

5.9.3 Desfechos Secundários

Aplicamos estatística descritiva para representar as características clínicas e epidemiológicas da amostra estudada, respondendo aos desfechos secundários.

Além disso, para controle de fatores de confusão, foram utilizados a Regressão Multivariada, o Modelo de Cox e a Padronização Direta. Consideramos significativo valor de $p < 0,05$.

Realizamos as análises estatísticas com o software R versão 3.2.2 (R Project for Statistical Computing; R Foundation), e as figuras criamos no Jamovi versão 2.3.24.

6.0 Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa foi realizado com a autorização do Núcleo de Ensino e Pesquisa em Saúde (NEP's) do Hospital Adventista de Manaus e recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade Adventista da Bahia - FADBA (CAAE: 52104121.9.0000.0042/Número do parecer: 5.112.830). Anexo parecer de aprovação do (CEP).

Todas as informações foram mantidas de forma segura, preservando-se a ética e a confidencialidade em relação à identidade dos participantes, conforme estabelecido pela Resolução 466/2012.

7.0 RESULTADOS

O resultado deste estudo está apresentado em formato de artigo científico, como se segue.

Complicações associadas a pacientes com COVID- 19 grave: Uma coorte restropectiva

Resumo

Introdução: Algumas vezes, a COVID-19 pode causar complicações graves e morte. Identificar variáveis de risco pode permitir abordagens personalizadas e intervenções precoces, melhorando o prognóstico dos pacientes.

Objetivo: Analisar comorbidades e complicações em pacientes com COVID-19 grave em Manaus, Amazonas, e avaliar a mortalidade hospitalar em 30 dias.

Método: Estudo de coorte retrospectivo realizado entre março de 2020 e março de 2022, aprovado pelo Comitê de Ética. Analisamos os prontuários de 1.155 pacientes, dos quais coletamos características clínicas e laboratoriais, comorbidades, complicações e desfechos clínicos. Utilizamos regressão multivariada para ajustar os desfechos principais em função das covariáveis de interesse (sexo, idade, comorbidades e complicações). Realizamos análise de sobrevida com o método de Kaplan-Meier e utilizamos o modelo de Cox para regressão proporcional de riscos, avaliando o impacto das complicações na sobrevida. Conduzimos as análises estatísticas no software R versão 3.2.2.

Resultados: As comorbidades mais frequentes foram hipertensão e diabetes, e as complicações mais comuns incluíram choque, hipóxia grave, disfunção de múltiplos órgãos e aumento de marcadores inflamatórios. Não foram identificados óbitos no grupo sem complicações até aproximadamente o décimo oitavo dia. A mediana de sobrevida observada para pacientes com complicações foi de 29 dias. A análise de sobrevida por regressão multivariada (modelo de Cox) mostrou que a presença de complicações foi a variável com maior impacto na sobrevida, com uma HR de 8,24 (IC 95%: 3,84 – 17,69). Esta significância estatística permaneceu robusta mesmo após o ajuste por sexo, idade e comorbidades. As variáveis idade, número de comorbidades, níveis de SpO₂, Dímero-D, DHL, e CPK foram identificadas como preditores importantes de óbito e complicações, com diferentes magnitudes de efeito para cada desfecho. SpO₂ < 90% mostrou-se um forte preditor de piores desfechos, com um impacto ainda maior sobre as complicações do que sobre o óbito. Para ambos os modelos, a idade e a presença de comorbidades emergem como fatores de risco significativos.

Conclusão: O estudo destaca a prevalência de hipertensão e diabetes em pacientes com COVID-19 grave e o impacto significativo de complicações como choque na mortalidade. Variáveis como SpO₂, Dímero-D, DHL e CPK são preditores críticos de desfechos desfavoráveis. A presença de complicações foi associada a uma redução significativa na sobrevida. Esses achados reforçam a necessidade de intervenções personalizadas e precoces para melhorar o prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Fator de risco, Mortalidade, COVID-19.

Introdução

Cinco anos se passaram desde o registro das primeiras infecções pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) em Wuhan, China, que precipitaram a pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) (CHIPPA, 2022). A doença se disseminou rapidamente, atingindo todos os continentes e resultando em milhões de casos e óbitos (WHO, 2024). No Brasil, foram registrados mais de 38 milhões de casos confirmados e 712 mil óbitos, com uma taxa de mortalidade de 339 por 100 mil habitantes, ressaltando a gravidade da situação e as lacunas sistêmicas e desigualdades existentes (MS, 2024).

A propagação inicial da COVID-19 foi particularmente desafiadora devido à alta transmissibilidade do vírus e ao período de incubação assintomática, que permitia a disseminação antes do surgimento dos sintomas (MALIK et al., 2022). Medidas de contenção, como distanciamento social, uso de máscaras e fechamento de fronteiras, foram essenciais para desacelerar a propagação, mas também causaram impactos significativos nas economias e no bem-estar psicossocial das populações (WHO, 2024).

Embora a maioria dos pacientes com COVID-19 apresente sintomas leves a moderados, uma parcela significativa desenvolve formas graves da doença, necessitando de hospitalização e frequentemente de cuidados intensivos (BEECHING; FLETCHER; FOWLER, 2020). As formas graves da COVID-19 estão associadas a várias complicações, incluindo problemas respiratórios, cardiovasculares, neurológicos e renais, aumentando a morbidade e mortalidade entre esses pacientes (STEFANOU et al., 2023).

Idade avançada e comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade, doenças cardíacas e pulmonares, além de condições imunossupressoras, são fatores de risco significativos para desfechos adversos, incluindo óbito (RICHARDSON et al., 2020). Compreender mais profundamente os pacientes gravemente afetados pela COVID-19, que enfrentam um risco elevado de desfechos adversos, é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, especialmente durante a hospitalização, melhorando as perspectivas de sobrevivência (GUAN et al., 2020).

No entanto, há uma lacuna na literatura sobre a influência específica de variáveis clínicas e laboratoriais nos desfechos desfavoráveis em pacientes hospitalizados em regiões com alta mortalidade. Manaus, Amazonas, Brasil, é uma

dessas regiões, onde a mortalidade por COVID-19 foi alarmantemente alta. Em Manaus, foram registrados mais de 300 mil casos confirmados e aproximadamente 10 mil óbitos, com uma taxa de mortalidade de 3,3%, uma das mais altas do país (MS, 2024). Este contexto ressalta a relevância de estudos focados nessa região.

Este estudo visa preencher essa lacuna, identificando complicações hospitalares em pacientes com COVID-19 grave e analisando a frequência e impacto dessas complicações na sobrevida e mortalidade. A hipótese do estudo é que comorbidades e complicações influenciam significativamente a sobrevida e mortalidade dos pacientes com COVID-19 grave, permitindo a identificação dos principais fatores clínicos associados aos riscos dessas complicações.

Um aspecto central desta pesquisa envolve o desenvolvimento de um modelo estatístico capaz de prever a probabilidade de complicações em pacientes com COVID-19 grave, baseado em variáveis identificadas no momento de sua admissão hospitalar. Este modelo é formulado para aprimorar a execução de estratégias preventivas e de intervenção, contribuindo significativamente para a compreensão dos casos graves de COVID-19 e para a melhoria da assistência aos pacientes que enfrentam essa doença.

Método:

Tratou-se de um estudo observacional de coorte longitudinal retrospectivo, que fez parte do projeto Follow COVID-19. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 52104121.9.0000.0042), e conduzido de acordo com as recomendações da iniciativa STROBE (VON ELM et al., 2008).

Nós coletamos os dados clínicos e laboratoriais nos prontuários eletrônicos de pacientes com COVID-19 grave hospitalizados entre março de 2020 a março de 2022, num hospital privado de Manaus, no Amazonas. Consideramos como critérios de inclusão: RT-PCR positivo para COVID-19, idade igual ou superior a 18 anos e permanência hospitalar superior a 24 horas, e excluímos pacientes grávidas e aqueles que foram transferidos para outras unidades. O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar em 30 dias.

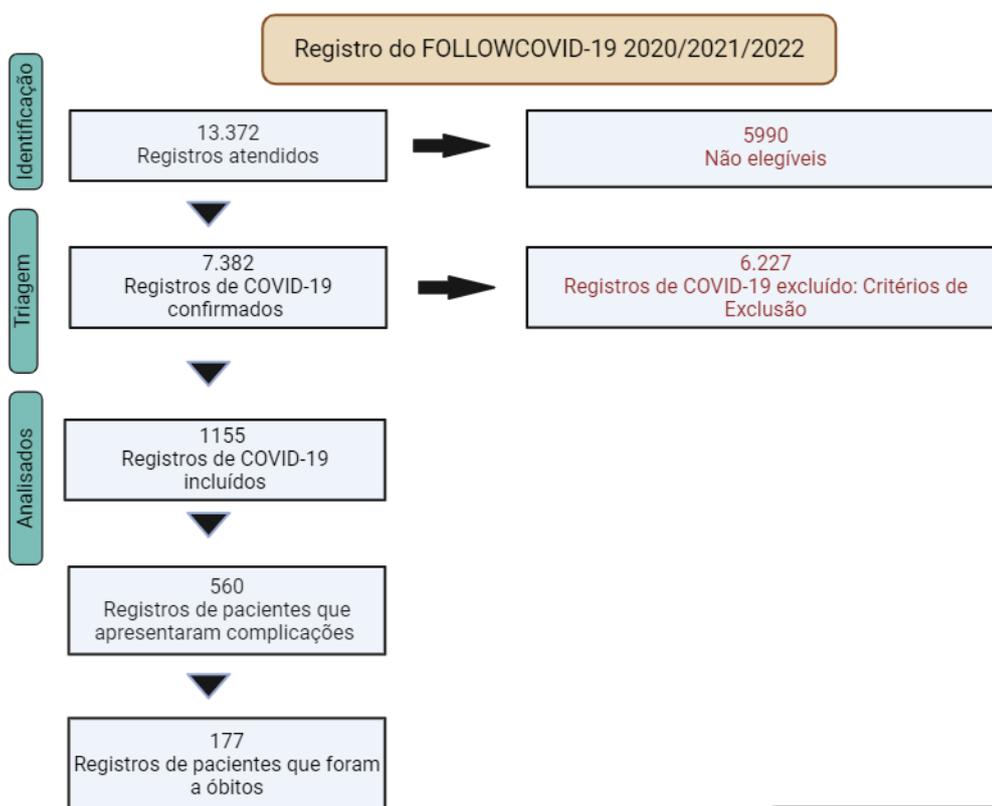
Calculamos uma amostra de 1.155 pacientes para responder ao desfecho primário. Para este cálculo assumimos uma população teoricamente infinita, consideramos a frequência de 20% de pacientes com COVID-19 grave que requerem

internação, e um erro amostral de 2%. Utilizamos métodos estatísticos avançados, como regressão multivariada, para ajustar o desfecho em função das covariáveis de interesse (sexo, idade, comorbidades e complicações), e realizamos análise de sobrevida com o método de Kaplan-Meier. Para avaliar o impacto das complicações na sobrevida usamos o modelo de Cox para regressão proporcional de riscos.

Resultados

No fluxograma de busca (figura 1), apresenta uma amostra onde foram identificados 13.372 prontuários de pacientes admitidos no serviço hospitalar do Hospital Adventista de Manaus no período de Março de 2020 a março de 2022, Entre estes, 5.990 registros correspondiam a pacientes com diagnósticos diferentes de COVID-19. Assim, restaram 7.382 prontuários de pacientes com resultados positivos para COVID-19 através do teste RT-PCR. Contudo 6.227 foram excluídos por representarem consultas ambulatoriais, permanência hospitalar inferior a 24 horas e transferência para outra unidade hospitalar, o que impossibilitou o acompanhamento dos cuidados intra-hospitalares, restando 1.155 pacientes elegíveis para o estudo.

Figura 1. Fluxograma de busca



Nossos resultados indicaram um predomínio de pacientes do sexo masculino de (63%), com média de idade de 53,4 anos, dos pacientes estudados 54,5% da amostra apresenta, pelo menos, uma comorbidade, conforme demonstrado na tabela 1. Pacientes com comorbidades apresentaram uma taxa de complicações de 60,7%, sendo que 31,6% deles evoluíram para óbito. Entre os pacientes que desenvolveram complicações, a média de idade foi de 56,2 anos, maior que a da amostra geral, sublinhando a importância da idade na evolução clínica da doença.

O índice neutrófilo-linfócito (NLR), calculado a partir do hemograma, mostrou correlação com a gravidade e mortalidade da COVID-19. Embora sem diferença estatisticamente significativa, pacientes com complicações apresentaram um NLR médio de 7,8, indicando um aumento moderado associado à gravidade da infecção.

Tabela 1. Características Clínicas dos pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19, hospitalizados em Manaus, AM, que evoluíram com complicações.

Características Clínicas	Todos N=1155	Sem Complicações N=595	Complicações N=560	p-valor
Idade	53,4 (15,4)	50,7 (15,0)	56,2 (15,3)	<0,001
Sexo				0,058
Feminino	427 (37,0%)	236 (39,7%)	191 (34,1%)	
Masculino	728 (63,0%)	359 (60,3%)	369 (65,9%)	
Dias de Doença	9,01 (5,96)	8,84 (3,89)	9,20 (7,56)	0,314
Comorbidades	630 (54,5%)	290 (48,7%)	340 (60,7%)	<0,001
SpO ₂	92,4 (7,32)	94,3 (4,89)	90,5 (8,81)	<0,001
NLR-alto	144 (12,5%)	65 (11,0%)	79 (14,1%)	0,127
UTI	338 (29,3%)	69 (11,6%)	269 (48,0%)	<0,001
Óbitos	184 (15,9%)	7 (1,18%)	177 (31,6%)	<0,001

Legenda: N: Número de valores completos. ¹Kruskal-wallis. ²Chi-quadrado de Pearson. ³wilcoxon.

A Tabela 2 apresenta as principais características laboratoriais dos pacientes analisados. Os pacientes com complicações exibiram sinais laboratoriais mais pronunciados de disfunção em diversos sistemas e órgãos, além de elevação de marcadores de estresse inflamatório. Entre os marcadores de lesão tecidual, destacaram-se: DHL: 392,36 (±236,38) U/L, CPK: 245 (±872) U/L, Ureia: 43,7 (±28,9) mg/dL.

Para os marcadores de estresse inflamatório, observou-se que a PCR foi significativamente mais elevada no grupo com complicações, com uma mediana de 121 ± 118 mg/L ($p < 0,001$). Outros marcadores inflamatórios incluíram: Dímero-D: 2.370 ± 25.430 ng/mL ($p = 0,092$), Neutrófilos: 7.822 ± 4.823 células/ μ L ($p < 0,016$), Linfócitos: 998 ± 627 células/ μ L ($p < 0,027$).

Esses resultados destacam a presença de disfunções multissistêmicas e uma resposta inflamatória exacerbada em pacientes com complicações decorrentes da COVID-19, reforçando a importância de monitorar esses parâmetros laboratoriais para melhor manejo clínico.

Tabela 2. Características laboratoriais dos pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19, hospitalizados em Manaus, AM.

Exames Lab.	Todos	Sem Complicações	Complicações	P-valor
	N=1155	N=595	N=560	
PCR- mg/L	110 (101)	98,9 (78,9)	121 (118)	<0,001
Leucograma	9,463 (11,321)	8,985 (11,246)	9,970 (11,387)	0,140
Neutrófilos	7,372 (6,245)	6,948 (7,318)	7,822 (4,823)	0,016
Linfócitos	1,042 (667)	1084 (700)	998 (627)	0,027
Monócitos	415 (246)	429 (239)	401 (252)	0,057
Plaquetas	257,387(332,770)	262,658 (319,554)	251,805 (346,415)	0,581
Dímero	1,434 (17,755)	554 (1496)	2,370 (25,430)	0,092
CPK	156 (615)	73,1 (70,6)	245 (872)	<0,001
Bili. T- mg/dL	0,92 (4,42)	0,99 (4,64)	0,85 (4,21)	0,617
TGO	64,5 (74,9)	60,5 (67,1)	68,7 (82,2)	0,067
TGP	71,3 (97,0)	74,7 (115)	67,7 (74,5)	0,228
GGT	144 (123)	127 (120)	162 (124)	<0,001
Fosfatase	95,5 (61,9)	87,9 (52,4)	102 (68,2)	0,002
Ureia -mg/dL	39,0 (25,2)	34,6 (20,2)	43,7 (28,9)	<0,001
Creat. mg/dL	1,05 (2,65)	0,93 (2,19)	1,18 (3,06)	0,110
DHL	349,5 (197,0)	302,67(126,45)	392,36 (236,38)	<0,001

Legenda: N: Número de valores completos. ¹Kruskal-wallis. ²Chi-quadrado de Pearson. ³Wilcoxon teste

Os dados apresentados na Tabela 3 indicam que todas as complicações, exceto o acidente vascular cerebral (AVC) ($p = 1,000$), mostraram uma associação significativa com a mortalidade ($p < 0,001$). Entre os pacientes que vieram a óbito, o

choque foi a complicação mais prevalente, ocorrendo em 77,2% dos casos, seguido pela hipóxia grave, presente em 73,4% dos casos, destacando-se como as principais complicações observadas.

Tabela 3. Complicações Clínicas observadas em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19, hospitalizados em Manaus, AM.

	Todos N=1155	Não Óbitos N=971	Óbitos N=184	p-valor¹
Hipóxia Grave	373 (32,3%)	238 (24,5%)	135 (73,4%)	<0,001
Trombose:	20 (1,73%)	7 (0,72%)	13 (7,07%)	<0,001
Pneumonia:	152 (13,2%)	99 (10,2%)	53 (28,8%)	<0,001
IAM:	23 (1,99%)	3 (0,32%)	20 (10,9%)	<0,001
IRA:	71 (6,15%)	16(6,15%)	55 (29,9%)	<0,001
AVC:	2 (0,17%)	2 (0,21%)	0 (0,00%)	1,000
Miocardite:	16 (1,39%)	7 (0,72%)	9 (4,89%)	<0,001
Miosite:	149 (12,9%)	81 (8,34%)	68 (37,0%)	<0,001
LPP:	57 (4,94%)	23 (2,37%)	34 (18,5%)	<0,001
Pneumotórax:	25 (2,16%)	14 (1,44%)	11 (5,98%)	0,001
Choque:	237 (20,6%)	95 (9,83%)	142 (77,2%)	<0,001

Legenda:N: Número de valores completos.¹ Chi-quadrado de Pearson.

Na Tabela 4, as comorbidades foram classificadas de acordo com os desfechos de óbitos e não óbitos. As comorbidades mais associadas ao óbito incluíram hipertensão (57,6%), diabetes mellitus (39,1%) e obesidade (21,7%).

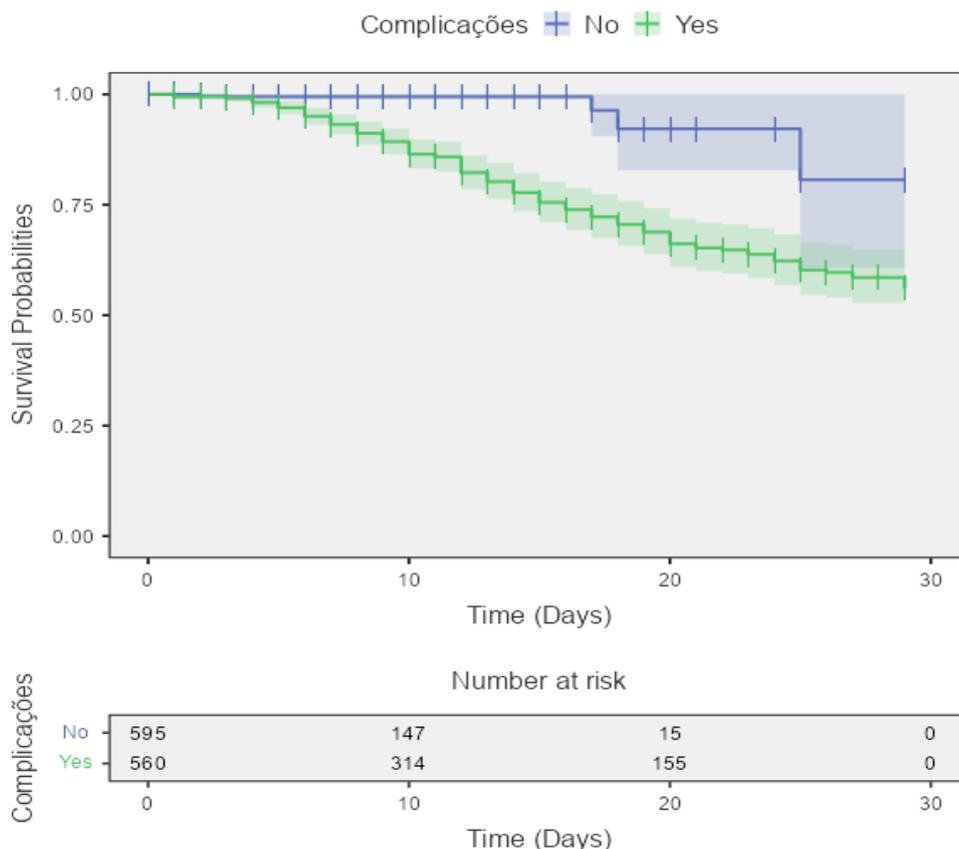
Tabela 4. Comorbidades identificadas na admissão dos pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19.

	Todos N=1154	Não Óbitos N=970	Óbitos N=184	p-valor¹
Cardiopatias	59 (5,11%)	40 (4,12%)	19 (10,3%)	0,001
Hipertensão	424 (36,7%)	318 (32,8%)	106 (57,6%)	<0,001
Diabetes Mellitus	266 (23,1%)	194 (20,0%)	72 (39,1%)	<0,001
Asma/DPOC	34 (2,96%)	25 (2,59%)	9 (4,97%)	0,134
Obesidade	196 (17,0%)	156 (16,1%)	40 (21,7%)	0,078
Multiplas comorb.	58 (5,0%)	38 (4%)	19 (10,3%)	0,001

Legenda:N:Número de valores completos.¹ Chi-quadrado de Pearson

A Figura 2 apresenta a análise de sobrevivência representada pela curva de

Kaplan-Meier, demonstrando que a presença de complicações foi associada a uma redução significativa na sobrevida (Log-rank <0,001). Além disso, na população estudada, não foram identificados óbitos no grupo sem complicações até



aproximadamente o décimo oitavo dia. A mediana de sobrevida observada para pacientes com complicações foi de 29 dias.

Figura 2. Análise de sobrevida (curva de Kaplan-Meier)

A Tabela 5 apresenta os resultados da análise de sobrevida ajustada por regressão multivariada utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox. As razões de risco (HR) indicam a probabilidade de ocorrência de um evento, tanto na forma não ajustada quanto após a análise multivariada.

A análise de sobrevida por regressão multivariada (modelo de Cox) mostrou que a presença de complicações foi a variável com maior impacto na sobrevida, com uma HR de 8,24 (IC 95%: 3,84 – 17,69). Esta significância estatística permaneceu robusta mesmo após o ajuste por sexo, idade e comorbidades, destacando a importância crítica das complicações na determinação dos desfechos dos pacientes.

Tabela 5. Análise de Sobrevida Ajustada por Regressão Multivariada (Cox Proportional Hazards).

Variáveis	Hazard Ratio (HR Não Ajustado)	Hazard Ratio (HR Ajustado)
Idade	1,04 (1,03-1,05, p<0,001)	1,04 (1,03-1,05, p<0,001)
Sexo (Masculino)	1,01 (0,75-1,36, p=0,948)	1,29 (0,95-1,75, p=0,109)
Comorbidades (Sim ou Não)	1,65 (1,19-2,28, p=0,003)	1,24 (0,89-1,73, p=0,202)
Complicações (Sim ou Não)	9,25 (4,30-19,89, p<0,001)	8,24 (3,84-17,69, p<0,001)

Legenda: HR: Hazard Ratio

A Tabela 6 apresenta os resultados da análise de modelos de regressão multivariada utilizados para prever o risco de óbitos e complicações. As variáveis idade, número de comorbidades, e níveis de SpO₂, Dímero-D, DHL, e CPK foram identificadas como preditores importantes de óbito e complicações, com diferentes magnitudes de efeito para cada desfecho.

Para ambos os modelos, a idade e a presença de comorbidades emergem como fatores de risco significativos. A baixa saturação de oxigênio (SpO₂ < 90%) mostrou-se um forte preditor de piores desfechos, com um impacto ainda maior sobre as complicações do que sobre o óbito, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 6. Modelo de Regressão Logística Multivariada para predição de óbito e complicações.

Variáveis	OR	IC 95%	p-valor
Modelo 1 – Óbito¹			
Idade	1,07	1,05 – 1,83	<0,001
Número de Comorbidades	1,44	1,19 – 1,73	<0,001
SpO ₂ < 90%	2,64	1,81 – 3,85	<0,001
Dímero-D > 250 ng/mL	3,02	1,50 – 6,06	0,002
DHL > 500	2,42	1,40 – 4,21	0,002
CPK > 250 U/L	2,78	1,55 – 4,99	<0,001
Modelo 2 – Complicações			
Idade	1,02	1,01 – 1,03	<0,001
Número de Comorbidades	1,26	1,08 – 1,47	0,004
SpO ₂ < 90%	4,82	3,52 – 6,61	<0,001
Dímero-D > 250 ng/mL	2,46	1,27 – 4,75	0,008
DHL > 250	1,57	1,13 – 2,17	0,006
CPK -U/L	1,008	1,006 – 1,010	<0,001

Legenda: OR: Odds Ratio

A Tabela 7 apresenta as métricas de avaliação para dois modelos preditivos: o Modelo 1, focado na previsão de óbitos, e o Modelo 2, focado na previsão de

complicações. As métricas utilizadas para avaliar os modelos incluem Acurácia, Sensibilidade, Especificidade e AUC (Área Sob a Curva ROC).

Modelo 1 – Óbito:

- **Acurácia:** 0,86
- **Sensibilidade:** 0,28
- **Especificidade:** 0,97
- **AUC:** 0,83

O Modelo 1 mostrou-se altamente específico (97%), indicando uma grande eficácia em evitar falsos positivos e identificar corretamente os sobreviventes (não óbito). No entanto, sua sensibilidade foi relativamente baixa (28%), sugerindo uma menor capacidade de detectar todos os casos de óbito. A capacidade discriminatória geral do modelo é alta, com uma AUC de 0,83.

Modelo 2 – Complicações:

- **Acurácia:** 0,74
- **Sensibilidade:** 0,70
- **Especificidade:** 0,79
- **AUC:** 0,79

O Modelo 2 oferece um melhor equilíbrio entre sensibilidade (70%) e especificidade (79%), tornando-o mais confiável na identificação de casos positivos (complicações). Embora sua acurácia e capacidade discriminatória geral sejam ligeiramente inferiores às do Modelo 1, com uma AUC de 0,79, ele apresenta uma performance mais equilibrada para prever complicações.

Tabela 7. Capacidade Preditora dos Modelos Estudados para Óbito e Complicações.

	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Modelo 1 - Óbito	0,86	0,28	0,97	0,83
Modelo 2 - Complicações	0,74	0,70	0,79	0,79

Legenda: AUC: Área sobre a Curva para Modelo de Regressão Logística

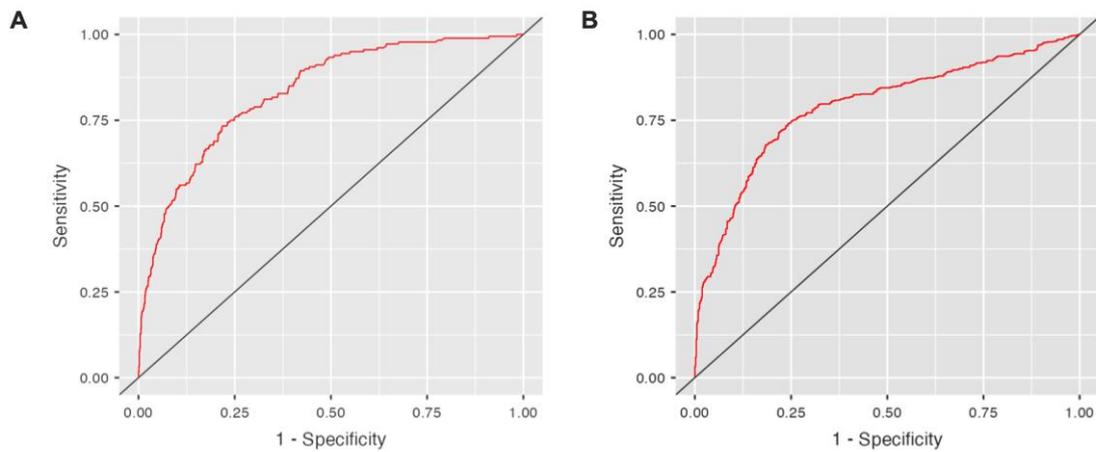


Figura 3 Curva ROC considerando em (A) Modelo 1 – Óbito em (B) Modelo 2 - Complicações

As curvas ROC ilustradas na Figura 3 demonstram a eficácia dos modelos na discriminação entre os desfechos estudados. O Modelo 1 é altamente eficaz na identificação de pacientes que não vão a óbito, enquanto o Modelo 2 é mais equilibrado na previsão de complicações.

Discussão:

Neste estudo de coorte retrospectiva, analisamos 1155 pacientes com COVID-19 grave, internados em um hospital privado de Manaus, AM, de março de 2020 a março de 2022, período crítico da pandemia. Os dados revelam importantes complicações associadas à doença. As variáveis idade, comorbidades, baixa saturação de oxigênio ($SpO_2 < 90\%$) e aumentos nos níveis de Dímero-D, DHL e CPK foram preditores significativos de eventos desfavoráveis. Observamos uma maior taxa de mortalidade entre pacientes do sexo masculino com complicações.

Constatamos que 31,6% dos pacientes com complicações vieram a óbito, o que pode ser atribuído ao surgimento de novas variantes do vírus e à presença de comorbidades pré-existentes (MARTIN et al., 2021; NAVECA et al., 2021; ORELLANA et al., 2021). Ahmad et al. (2022) relataram que 75% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam pelo menos uma comorbidade, como hipertensão, diabetes, DPOC e doenças cardiovasculares, o que corrobora nossos resultados.

Em nossa investigação, a média de idade foi de 56,2 anos, mais baixa que a média de 65 a 79 anos encontrada em outros estudos (SANTOS et al., 2022; ANDRADE et al., 2021; HUANG et al., 2020). Isso pode estar relacionado ao surgimento de variantes mais agressivas. Meta-análises recentes corroboram nossos

achados, associando idade e comorbidades a um risco aumentado de condições pós-COVID-19 (TSAMPASIAN et al., 2023).

A duração média dos sintomas em nosso estudo foi de 9,01 dias, similar aos 8 dias reportados por Huang et al. (2020). Berger et al. (2020) observaram que níveis elevados de Dímero-D (>2000 ng/mL) estavam associados a um risco maior de progressão para formas graves da doença. Em nossa amostra, o nível de Dímero-D superior a 2370 ng/mL foi comum entre os pacientes com complicações.

Relativo à taxa de mortalidade, ela foi significativamente maior entre pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes (WU; McGOOGAN, 2020). Santos et al. (2022) relataram uma taxa de mortalidade por choque de 27,3%, enquanto nosso estudo encontrou uma taxa de 77,2%. Guan et al. (2020). Wang et al. (2020) também observaram alta mortalidade em pacientes com choque.

Pacientes com comorbidades como doenças neurológicas, cardiovasculares, pulmonares, hipertensão, diabetes e câncer apresentaram maior gravidade e mortalidade associada à COVID-19 (SILVA, 2020; SINGH et al., 2020; TIAN et al., 2020). Em nosso estudo, hipertensão (57,6%) e diabetes mellitus (39,1%) foram as comorbidades mais associadas ao óbito.

Em relação à validade externa do estudo, podemos considerar que foi elevada, devido ao tamanho da amostra e à diversidade de pacientes, incluindo a predominância de pacientes do sexo masculino, em concordância com outros estudos semelhantes. Entretanto, as particularidades do ambiente hospitalar e dos cuidados prestados devem ser consideradas ao generalizar os resultados para outras populações.

Limitações e potencialidades

Este estudo apresentou limitações e potencialidades que merecem ser discutidas: Os resultados podem não ser totalmente generalizáveis a outros contextos devido às especificidades do hospital estudado, que podem interferir nos desfechos. Entretanto o tamanho da amostra de 1155 pacientes nos proporcionou uma base robusta para conclusões significativas. Além disso, a inclusão de pacientes com variadas comorbidades e faixas etárias aumentou a representatividade dos resultados. O uso de modelos de regressão multivariada e análise de sobrevivência

conferiu rigor científico ao estudo, permitindo uma compreensão detalhada dos fatores de risco e desfechos clínicos.

Ponto principal do estudo

O foco principal do estudo é analisar o impacto das complicações associadas à COVID-19 nas taxas de sobrevivência dos pacientes. As principais descobertas incluem:

- **Preditores significativos:** O estudo identifica vários preditores significativos de mortalidade e complicações em pacientes com COVID-19, incluindo idade, comorbidades (como hipertensão e diabetes) e baixa saturação de oxigênio ($SpO_2 < 90\%$).
- **Análise de sobrevivência:** Uma análise multivariada de sobrevivência usando o modelo de Cox revelou que a presença de complicações teve o efeito mais substancial na sobrevida, com uma taxa de risco (HR) de 8,24, indicando que os pacientes com complicações tinham uma probabilidade significativamente maior de apresentar resultados piores.
- **Implicações clínicas:** Os resultados enfatizam a importância crítica de monitorar e gerenciar complicações em pacientes com COVID-19 para melhorar as taxas de sobrevivência, particularmente naqueles com problemas de saúde pré-existentes.

Ao conduzir este estudo, tive a oportunidade de analisar os dados clínicos dos pacientes internados do Hospital Adventista de Manaus, permitindo-me entender de forma mais abrangente os fatores que contribuíram para a gravidade da doença e suas complicações. A investigação forneceu um entendimento valioso da evolução clínica dos pacientes que pode se traduzir diretamente em melhor prática clínica e orientar a abordagem do manejo da Covid-19. Considerando que essa pesquisa não apenas amplia a base de conhecimento científico, mas também apresenta oportunidades para melhorar o curso da vida de muitas pessoas, ao fornecer provas que podem ajudar a salvar vidas e minimizar o impacto de mais complicações. Portanto, compreender as complicações que ocorrem nos pacientes que desenvolvem

as formas graves da doença é essencial para melhorar a abordagem clínica, os tratamentos e as estratégias de prevenção.

Lacunas na literatura

Embora o estudo contribua com informações valiosas, ele também destaca áreas que não são amplamente abordadas na literatura existente:

- **Complicações específicas:** Embora o estudo discuta complicações comuns, como choque e disfunção de múltiplos órgãos, pode haver uma falta de exploração detalhada das complicações menos comuns e seus impactos específicos na demografia de diferentes pacientes.
- **Resultados longitudinais:** Há pesquisas limitadas sobre os resultados de longo prazo de pacientes com COVID-19 após a recuperação, particularmente em relação à persistência de complicações e seus efeitos na qualidade de vida.
- **Populações diversificadas:** O estudo se concentra principalmente em uma coorte específica de um hospital privado em Manaus, que pode não representar a população em geral. Mais pesquisas são necessárias para entender como diferentes populações (por exemplo, rurais versus urbanas, diferentes status socioeconômicos) são afetadas pela COVID-19.
- **Eficácia da intervenção:** A literatura carece de estudos abrangentes sobre a eficácia de várias intervenções destinadas a mitigar complicações em pacientes com COVID-19, particularmente naqueles com múltiplas comorbidades.

Conclusão

O estudo destacou a prevalência de hipertensão e diabetes em pacientes com COVID-19 grave e o impacto significativo de complicações, como choque e hipóxia grave na mortalidade. Variáveis como SpO₂, Dímero-D, DHL e CPK foram preditores críticos de desfechos desfavoráveis. A presença de complicações foi associada a uma redução significativa na sobrevivência. Esses achados reforçam a necessidade de intervenções personalizadas e precoces para melhorar o prognóstico dos pacientes.

8.0 CONCLUSÕES

Com base nos desfechos traçados, objetivos e métodos do estudo, as conclusões gerais são as seguintes:

- **Importância das Variáveis Clínicas e Laboratoriais:** Idade, comorbidades, baixa saturação de oxigênio ($SpO_2 < 90\%$) e aumentos nos níveis de Dímero-D, DHL e CPK foram identificados como variáveis relevantes na previsão de eventos desfavoráveis em pacientes com COVID-19 grave.
- **Fatores de Risco Significativos:** A análise de regressão múltipla evidenciou que idade avançada e o número de comorbidades foram fatores de risco importantes para complicações e morte, destacando a necessidade de atenção especial a esses pacientes.
- **Impacto da Oxigenação e Marcadores Inflamatórios:** Alterações na saturação de oxigênio ($SpO_2 < 90\%$), e níveis elevados de Dímero-D, DHL e CPK influenciaram significativamente a gravidade da disfunção orgânica e a inflamação severa em pacientes com COVID-19 grave.
- **Previsão de Mortalidade:** A ocorrência de complicações foi um fator crucial para prever a mortalidade, reforçando a importância do manejo adequado dessas condições para melhorar os desfechos clínicos.
- **Precisão dos Modelos de Prognóstico:** Os modelos de prognóstico desenvolvidos apresentaram alta precisão na previsão de morte (Modelo 1) e um equilíbrio satisfatório entre sensibilidade e especificidade na previsão de complicações (Modelo 2), demonstrando sua utilidade clínica na gestão de pacientes com COVID-19 grave.

Essas conclusões sublinham a necessidade de intervenções personalizadas e precoces, focadas nas variáveis clínicas e laboratoriais identificadas, para melhorar o prognóstico de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave.

9. REFERÊNCIAS

ARZATE, M. M.; DELGADO-RIZO, V.; MARTÍNEZ-GARCÍA, E. A. Impact of chronic respiratory diseases on the severity of COVID-19: A comprehensive review. *Respiratory Medicine*, v. 141, p. 105-111, 2018.

ANDERSEN, K. G.; RAMBAUT, A.; LIPKIN, W. I.; HOLMES, E. C.; GARRY, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, v. 26, n. 4, p. 450-452, 2020.

ANDRADE, J. G.; CARVALHO, R. R.; DALTRO-OLIVEIRA, R. Doença de Parkinson e COVID-19: revisão narrativa. *Revista Brasileira de Neurologia e Neurocirurgia*, v. 1, n. 2, p. 78-83, 2021.

AHMAD, M. J.; AHMED, S.; SHINDE, M.; ALMERMESH, M. H. S.; ALGHAMDI, S.; HUSSAIN, A.; ANWAR, S. The Impact of COVID-19 On Comorbidities: A Review Of Recent Updates For Combating It. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 29, n. 5, p. 3586-3599, 2022. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.02.006.

BEIGEL, J. H. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 19, p. 1813-1836, 2020.

BERGER, J. S. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in hospitalized patients with COVID 19. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, v. 40, p. 2539-2547, 2020.

BARBOSA, D. J.; PEREIRA, G. M.; BARBOSA, A. S. F.; TOSOLI, G. A. M. Fatores de estresse nos profissionais de enfermagem no combate à pandemia da COVID-19: síntese de evidências. *Comunicação em Ciências da Saúde*, v. 31, n. 1, p. 31-47, 2020. Disponível em: <http://www.escs.edu.br/revistaccs/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/651>. Acesso em: 18 jan. 2021.

BEECHING, N. J.; FLETCHER, T. E.; FOWLER, R. *BMJ Best Practice: Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Londres: BMJ Publishing Group, 2020. 126 p. Disponível em: https://www.sbn.org.br/fileadmin/diversos/BMJ_Best_Practice_COVID_May_2020.pdf. Acesso em: 19 mar. 2024.

BAPTISTA, B. A.; FERNANDES, V. L. COVID-19, análise das estratégias de prevenção, cuidados e complicações sintomáticas. *Revista Desafios*, v. 7, n. 3, p. 38-47, 2020. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/desafios/article/view/8779>. Acesso em: 20 abr. 2021.

BITENCOURT, L. et al. Uma atualização. *Current Drug Targets*, v. 22, p. 52-67, 2020. doi: 10.2174/1389450121999201013151300.

BRASIL. Ministério da Saúde. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 28 fev. 2024.

BAI, Y. et al. Transmissão presumida por portador assintomático de COVID-19. JAMA, v. 323, p. 1406-1407, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2565.

BIORENDER (2022). SARS-CoV-2 Progression (Derivative). <https://app.biorender.com/biorendertemplates/figures/all/t62535355a4a89dddadeef6392-sars-cov-2-progression-derivative>.

COELHO, M. Manifestações clínicas do COVID-19: Uma revisão abrangente. Revista de Medicina Interna, v. 12, n. 3, p. 45-56, 2022.

CRUZ NETO, J. Coinfecção por COVID-19 e dengue em adultos: Manifestações clínicas e desafios no diagnóstico diferencial. Revista Brasileira de Infectologia, v. 20, n. 4, p. 78-89, 2022.

CASTRO, C. S. et al. Pandemia da Covid-19: cenário do sistema de saúde brasileiro para o enfrentamento da crise. Research, Society and Development, v. 9, n. 7, p. 516974383, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/41585>.

CHAGAS, R. Interpretação clínica de exames laboratoriais na Covid-19: Introdução à Covid-19. São Paulo: Vitae, 2022. ISBN 978-65-993203-2-3.

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

CHAVEZ, J.; ZAMORA, M.; ARAMAYO, M.; QUADRELLI, S. Covid-19: presentación clínica inicial y su correlación con la gravedad de la enfermedad. Revista Americana De Medicina Respiratoria, v. 23, n. 1, 2023. doi: 10.56538/ramr.dsvu8304.

CHANG, L.; ZHAO, L.; GONG, H. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. Emerging Infectious Diseases, v. 26, n. 7, p. 1631-1633, 2020.

CRUZ, R. M. et al. COVID-19: emergência e impactos na saúde e no trabalho. Revista Psicologia do Trabalho e das Organizações, v. 20, n. 2, p. I-III, 2020. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S19846657202000020001. Acesso em: 20 abr. 2021.

CORONAVÍRUS-BRASIL. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 10 mar. 2024.

CHIPPA, V.; ALEEM, A.; ANJUM, F. Síndrome Pós-Coronavírus Agudo (COVID-19). StatPearls, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>. Acesso em: 19 jun. 2022.

CHOW, J. H.; MAZZEFFI, M. A.; MCCURDY, M. T. Angiotensina ÿ para o tratamento de choque vasodilatador relacionado a COVID-19. *Anesth Analg*, v. 131, p. 102-105, 2020.

DIAO, B. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 827, 2021.

GONÇALVES, L.; DELEVATTI, R.; HAAS, P. Associação da obesidade com mortes por covid-19: uma revisão narrativa. *Revista Neurociências*, v. 30, p. 1-22, 2022. doi: 10.34024/rnc.2022.v30.12998.

GUAN, W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. doi: 10.1056/nejmoa2002032.

GUO, Z. D.; WANG, Z. Y.; ZHANG, S. F. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, v. 26, n. 7, p. 1583-1591, 2020.

GUAN W.; LIANG W.; ZHAO Y.; LIANG, H.; CHEN, Z.; LI, Y.; LIU, X.; CHEN, R.; TANG, C.; WANG, T. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *European Respiratory Journal*, v. 55, n.5, 2020. Acesso em 07 de março de 2024.

GORBALENYA, A. E. et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020.

GUPTA, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, v. 26, n. 7, p. 1017-1032, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.

HARIYANTO, T. I.; KRISTINE, E.; HARDI, C. J.; KURNIAWAN, A. Eficácia do Lopinavir/Ritonavir em comparação com o tratamento padrão para o tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19): uma revisão sistemática. *Infectious Disorders Drug Targets*, v. 21, p. e270421187364, 2020.

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

AUSTRALIAN GOVERNMENT DEPARTMENT OF HEALTH. Novel coronavirus (2019-nCoV). Australian Government Department of Health, 2020. Disponível em: <https://www.health.gov.au/>. Acesso em: 18 mar. 2024.

IVAN HARIYANTO, T.; KURNIAWAN, A. A administração de tocilizumab está associada à redução de biomarcadores da infecção pela doença coronavírus 2019. v. 93, p. 1832-1836, 2020.

KONINGS, F. et al. SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. *Nature Microbiology*, v. 6, p. 821-823, 2021.

KHAN, S. et al. SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF- κ B pathway. 2021. doi: 10.7554/eLife.68563.

LIU, K. et al. Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Cases in Tertiary Hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal*, v. 133, p. 1025-1031, 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.

LIPPI, G.; PLEBANI, M.; HENRY, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, v. 506, p. 145-148, 2020.

LI, Q. et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. *EClinicalMedicine*, v. 23, 2020.

LI, L.; HUANG, Q.; WANG, D. C.; INGBAR, D. H.; WANG, X. Lesão pulmonar aguda em pacientes com infecção por COVID-19. *Clinical and Translational Medicine*, v. 10, p. 20-27, 2020.

LIU, J.; JING, W.; LIU, M. Gestão de risco de mulheres grávidas e a baixa mortalidade materna associada de 2008 a 2017 na China: um estudo nacional de longitude. 2022. doi: 10.1186/s12913-022-07721-z.

MARTIN, M. A.; VANINSBERGHE, D.; KOELLE, K. Insights from SARS-CoV-2 sequences. *Science*, v. 371, n. 6528, p. 466-467, 2021.

MARTINS, B.; SOUZA, S.; SANTOS, N.; MUSIAL, D.; SOARES, C. Sedação utilizada no tratamento de covid-19 em pacientes adultos em terapia intensiva: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 2, p. 11596-11618, 2022. doi: 10.34117/bjdv8n2-209.

MITTAL, R.; NI, R.; SEO, J. H. The flow physics of COVID-19. *Journal of Fluid Mechanics*, v. 894, F2, 2020.

MORAWSKA, L.; MILTON, D. K. It is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 9, p. 2311-2313, 2020.

MAHAPURE, K. S. et al. Respiratory and other systemic complications of coronavirus disease 2019 in adults: A narrative review. *Hospital Administration and Medical Practices*, v. 2, 2023.

MESENBURG, M. et al. Doenças crônicas não transmissíveis e covid-19: resultados do estudo epicovid-19 brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 55, p. 38, 2021. doi: 10.11606/s1518-8787.2021055003673.

MUGUET, C. et al. A trombose venosa profunda pós-covid-19 e seu manejo farmacológico. *Research Society and Development*, v. 11, n. 1, e12311124991, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i1.24991.

MAO, L. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.

NASCIMENTO, M. et al. Sequelas cognitivas em idosos após infecção pelo vírus SARS-CoV-2: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 6, p. 22750-22759, 2022. doi: 10.34119/bjhrv5n6-073.

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, 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01378-7.

NETO, F. et al. Análise da evolução da covid-19 em alagoínhas-ba, nos anos de 2020-2021. *Research Society and Development*, v. 11, n. 15, e349111537397, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i15.37397.

ORELLANA, J. D. Y.; MARRERO, L.; HORTA, B. L. Letalidade hospitalar por COVID-19 em quatro capitais brasileiras e sua possível relação temporal com a variante Gama, 2020-2021. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2021.

RORIZ, M. et al. Covid-19: perfil clínico de pacientes em um hospital do estado de Sergipe. *Research Society and Development*, v. 10, n. 14, e97101421808, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i14.21808.

R. Tratamento ecmo em pacientes com insuficiência respiratória por covid-19 e melhora do quadro clínico. *Research Society and Development*, v. 10, n. 9, e2110917758, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i9.17758.

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

RICHARDSON, S. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, v. 323, n. 20, p. 2052-2059, 2020.

SALTON, F. et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infectious Diseases*, Oxford University Press, p. ofaa421, 2020.

STEFANO, E.; KARVELAS, N.; BENNETT, S.; KOLE, C. Cerebrovascular Manifestations of SARS-CoV-2: A Comprehensive Review. *Current Treatment Options in Neurology*, v. 25, n. 4, p. 71-92, 2023. doi: 10.1007/s11940-023-00747-6.

SANTOS, G. S. et al. Complicações em pacientes internados por COVID-19 com insuficiência cardíaca descompensada. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 10, e419111032860, 2022.

SANTOS, L. G. et al. Prevalence of systemic arterial hypertension and diabetes mellitus in individuals with COVID-19: a retrospective study of deaths in Pernambuco, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, p. 416-422, 2021. doi: 10.36660/abc.20200885.

SILVA, M. R. et al. Complicações Neurológicas do SARS-CoV-2. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 14810-14829, 2020.

SILVA, A. I. D. Perspectivas históricas e econômicas sobre a saúde na China no século XXI. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, v. 27, p.

SINGH, A. K. et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 22, n.10, p. 1915-1924, 2020.

SOEIRO, E., PENIDO, M., PALMA, L., BRESOLIN, N., LIMA, E., KOCH, V., ... & CAMARGO, S. (2022). Os desafios da pandemia e a vacinação covid-19 na população pediátrica com doenças renais. *Brazilian Journal of Nephrology*. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2022-0081pt>.

SUN, S., CAI, X., WANG, H., HE, G., LIN, Y., LU, B., ... & YE, Q. (2020). Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*, 507, 174-180.

SMITH, S. M., BOPANA, A., TRaupMAN, J. A., UNSON, E., MADDOCK, D. A., CHAO, K., ... CONNOR, R. I. (2020). Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 409–415. doi:10.1002/jmv.26227.

SPROKEL, J., MURCIA, AL, RINCON, JM, SANTOFIMIO, Z., CARDENAS, HM, HERNANDEZ, D. E PARRA, JE, 2021. Troponina de alta sensibilidade como marcador de mortalidade em 60 dias em pacientes com COVID-19 em terapia intensiva em um hospital latino-americano. *European Heart Journal* , 42 (Suplemento_1), pp.ehab724-1525.

TIAN, W. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, v. 92, n. 10, p. 1875-1883, 2020.

TSAMPASIAN V, ELGHAZALY H, CHATTOPADHYAY R, DEBSKI M, NAING TKP, GARG P, CLARK A, NTATSAKI E, VASSILIOU VS. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023 Jun 1;183(6):566-580. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750. PMID: 36951832; PMCID: PMC10037203.

PESSOA, J., GENTIL, J., & SÁ, M. (2022). A hidroterapia no tratamento das sequelas cardiorrespiratórias no pós-covid. *Research Society and Development*, 11(16), e222111638281. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i16.38281>.

VARGAS, M. AND CAPORAL, M. (2022). Perfil de mortalidade dos pacientes de covid-19 no município de cascavel nos anos de 2020 e 2021. *Research Society and Development*, 11(16), e181111637937. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i16.37937Disponível> em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/18575>.

VAN DOREMALEN, N., BUSHMAKER, T., & MORRIS, D. H. (2020). Aerosol and

surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564–1567.

YANG, C.; JIN, Z. AN Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Noncommunicable Epidemic—COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):743-744. doi:10.1001/jamacardio.2020.0934.

YANG X., YU Y., XU J., SHU H., XIA J., LIU H., WU Y., ZHANG LU, YU Z., FANG M., YU T., WANG Y., PAN S. , ZOU X., YUAN S., SHANG Y. Curso clínico e resultados de pacientes gravemente enfermos com pneumonia por SARS-CoV-2 em Wuhan, China: um estudo observacional retrospectivo e unicêntrico. *Lanceta Respira. Med.* 2020; 8 (5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

LIU Y., YANG Y., ZHANG C., HUANG F., WANG F., YUAN J., WANG Z., LI J., LI J., FENG C., ZHANG Z., WANG L., PENG L., CHEN LI, QIN Y., ZHAO D., TAN S., YIN LU, XU J., ZHOU C., JIANG C., LIU L. Índices clínicos e bioquímicos de pacientes infectados com 2019-nCoV ligados a cargas virais e lesão pulmonar. *Ciência. Ciência da Vida na China.* 2020; 63 (3):364–374.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available online: <https://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019> (accessed on March 9, 2024).

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 7 abr. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2023). Tracking SARS-CoV-2 variants. Retrieved from <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2024). Painel da OMS covid 19. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=001&n=c>. acesso em: em 19 de março de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2021). COVID-19 weekly epidemiological update, 31 May 2021. Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021>.

WÖLFEL, R., CORMAN, V. M., & GUGGEMOS, W. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–469.

XIONG J, LIPSITZ O, NASRI F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020 Dec 1;277:55-64.

X. DONG , Y.-Y. CAO , X.-X. LU , J.-J. ZHANG , H. DU , Y.Q. YAN , C.A. AKDIS , Y.-D. GAO Onze faces da doença coronavírus 2019. *Alergia Eur. J. Clínica de Alergia. Imunol.* , 75 (7) (2020) , pp .10.1111/todos.14289.

ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.

ZHENG Z, PENG F, XU B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25.

ZHU, N., ZHANG, D., WANG, W., LI, X., YANG, B., SONG, J., ... TAN, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. doi:10.1056/nejmoa2001017.

ZHANG, H., SHI, Y., & WANG, Y. (2020). Cytokine and Chemokine Expression in Patients Infected with the Novel Coronavirus, SARS-CoV-2. *Virologica Sinica*, 35(3), 266-268.

ZHANG J.-J., DONG X., CAO Y.-Y., YUAN Y.-D., YANG Y.-B., YAN Y.-Q., AKDIS CA, GAO Y.-D. Características clínicas de 140 pacientes infectados com SARS-CoV-2 em Wuhan, China. *Alergia Eur. J. Clínica de Alergia. Imunol*. 2020; 75 (7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238.

ZHANG MQ, WANG XH, CHEN YL, ZHAO KL, CAI YQ, AN CL, LIN MG, MU XD. Características clínicas da nova pneumonia por coronavírus de 2019 em estágio inicial em uma clínica de febre em Pequim]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 15 de fevereiro;43(0):E013. Chinês. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0013. Epub antes da impressão. PMID: 32061066.

10. ANEXOS

Carta de Anuência

 <p>HOSPITAL ADVENTISTA DE MANAUS</p>	<p>O primeiro hospital do Amazonas com certificação internacional e eleito entre os 50 melhores do Brasil em 2021</p>	
--	---	---

SOLICITAÇÃO DE ANUÊNCIA

Ao Diretor Médico,

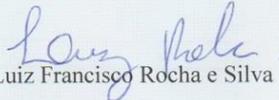
Manaus, 23 de setembro de 2021

Dr. Antônio Guilherme Macedo,

Eu **Luiz Francisco Rocha e Silva**, pesquisador responsável pelo estudo intitulado
“**COORTE MULTIDIMENSIONAL DE PACIENTES COM COVID-19: ESTUDO
FOLLOWCOVID-19**”, venho solicitar a Vossa Senhoria ANUÊNCIA para executar a
minha pesquisa, junto ao Hospital Adventista de Manaus.

Na expectativa de um pronunciamento favorável, antecipadamente agradeço.

Atenciosamente,


Luiz Francisco Rocha e Silva

Termo de Anuência

Considerando que esta instituição possui condições de atender a solicitação do
pesquisador, minha manifestação é pelo DEFERIMENTO.

Manaus, ²⁴ de ⁰⁹ de 20²¹



Na assinatura deve constar o carimbo.

Hospital Adventista de Manaus
Dr. Antônio Guilherme L. de Macedo
Diretor Médico
CRM 4841 AM

HOSPITAL ADVENTISTA DE MANAUS | AV. Gov. Danilo Areosa, 139, Distrito Industrial - Manaus/AM
CNPJ: 83.367.342-0007/67 | Fone: (92) 2123-1313 | Site: www.ham.org.br

Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COORTE MULTIDIMENSIONAL DE PACIENTES COM COVID-19: ESTUDO FOLLOWCOVID-19

Pesquisador: Luiz Francisco Rocha e Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52104121.9.0000.0042

Instituição Proponente: ASSOCIACAO ADVENTISTA NORTE BRASILEIRA DE PREVENCAO E

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.112.830

Apresentação do Projeto:

Trata-se de reavaliação de pendências elencadas no parecer nº 5.067.676, emitido em 28/10/21.

Trata-se de pesquisa desenvolvida junto ao Hospital Adventista de Manaus, realizado pelo pesquisador responsável Luiz Francisco Rocha e Silva.

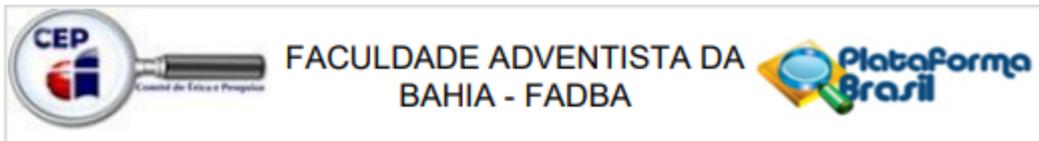
Pesquisa de caráter Observacional que será realizada no Hospital Adventista de Manaus. Os participantes serão em número total de 1708. Os critério de inclusão serão: Critério de inclusão Serão elegíveis (1) pacientes maiores de 18 anos internados com Covid-19 grave (2) com confirmação por RT-PCR ou teste sorológico específico (3) com Síndrome Respiratória Aguda Grave com hipoxemia ou (3) outra condição grave.

Os de exclusão serão: (1) pacientes com suspeita de Covid-19 cujo teste confirmatório foi negativo ou não pode ser realizado, (2) pacientes com tempo de permanência no hospital menor que 24 horas não configurando necessidade de internação hospitalar ou (3) paciente transferido para outra unidade impossibilitando seguimento intra hospitalar.

Os dados coletados serão de pacientes que estiveram internados no HAM desde março de 2020 até setembro de 2021. Cada indivíduo incluído no estudo receberá um número eletrônico de identificação único e os dados individuais de identificação, permanecerão em sigilo e não serão divulgados ou abertos, por qualquer meio.

A análise de dados será através de:

Endereço: Rod. BR-101, KM 197 - Faculdade Adventista da Bahia/ FADBA - Cx. Postal 18
Bairro: Capoeiruçu **CEP:** 44.300-000
UF: BA **Município:** CACHOEIRA
Telefone: (75)3425-8150 **E-mail:** cepfadba@adventista.edu.br



Continuação do Parecer: 5.112.830

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FollowCovid.docx	18:49:56	Rocha e Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_FollowCovid_24set21_Textocompleto.docx	24/09/2021 18:48:32	Luiz Francisco Rocha e Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	24/09/2021 18:47:18	Luiz Francisco Rocha e Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CACHOEIRA, 18 de Novembro de 2021

Assinado por:
MARCIA OTTO BARRIENTOS
(Coordenador(a))

Endereço: Rod. BR-101, KM 197 - Faculdade Adventista da Bahia/ FADBA - Cx. Postal 18
Bairro: Capoeiruçu **CEP:** 44.300-000
UF: BA **Município:** CACHOEIRA
Telefone: (75)3425-8150 **E-mail:** cepfadba@adventista.edu.br