



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

LAURA EMANUELLE SILVA

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES
COM COVID-19 INTERNADOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO NA CIDADE DO
RECIFE, NORDESTE DO BRASIL

RECIFE
2022

LAURA EMANUELLE SILVA

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES
COM COVID-19 INTERNADOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO NA CIDADE DO
RECIFE, NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como critério para obtenção do título de mestra em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Orientador: Dr. Carlos Alexandre Antunes de Brito

RECIFE

2022

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

S586p Silva, Laura Emanuelle
Perfil sociodemográfico e clínico-laboratorial de pacientes com COVID -19 internados em hospital terciário na cidade do Recife, Nordeste do Brasil / Laura Emanuelle Silva. - 2022.
112 p. ; il.

Orientador: Carlos Alexandre Antunes de Brito.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2022.
Inclui referências, apêndice e anexos.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Característica clínica-epidemiológica. 4. Gravidade. 5. Laboratório. 6. Exame laboratorial. I. Brito, Carlos Alexandre Antunes de (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2023-134)

LAURA EMANUELLE SILVA

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES
COM COVID-19 INTERNADOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO NA CIDADE DO
RECIFE, NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como critério para obtenção do título de mestra em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Aprovada em: 25/02/2022.

BANCA EXAMINADORA:

Profª Drª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Depto. Medicina Tropical-UFPE

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Depto. Medicina Tropical-UFPE

Profª Drª. Maria Cynthia Braga
Instituto Aggeu Magalhães- FIOCRUZ- PE

Ao meu pai, Enoch Júlio da Silva (*in memoriam*).
Suas lembranças estarão sempre na minha memória e no meu coração.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade, paciência e resiliência para enfrentar todas as situações com sabedoria.

À minha mãe Joelma, que sempre faz o inalcançável por mim, que nos momentos de dificuldade esteve ao meu lado me dando suporte e forças para continuar. Obrigada por todo carinho e amor, por todos os cuidados e ensinamentos, eles foram essenciais para formação de quem eu sou hoje. Meu amor incondicional a senhora.

À minha irmã Letícia, por sempre me apoiar e lutar por mim quando preciso.

Ao meu namorado Marcelo, por acreditar e confiar no meu potencial e me ajudar sempre a qualquer hora.

À minha prima Karlla e seus filhos Davi e Valentina, por vibrarem por todas as minhas conquistas.

Aos meus amigos, em especial Nathalie Lomachinsky e Lucas Portela. Obrigada por terem compartilhado comigo todos esses momentos.

Ao meu orientador, Dr. Carlos Brito e a todos aqueles que contribuíram de forma direta e indireta para conclusão da dissertação.

À banca, pela atenção e disponibilidade para avaliação.

E a todos aqueles que não foram citados, que me ajudaram e acompanharam neste processo.

RESUMO

Desde os relatos dos primeiros casos de COVID-19 em dezembro de 2019 na China, a doença se dispersou por todo o mundo, com cerca de 370 milhões de casos e 5.6 milhões de óbitos em fevereiro de 2022. Em 80% dos casos, a doença se apresenta com um quadro leve, com poucos sintomas respiratórios. Cerca de 20% necessitam de internamento hospitalar, e destes 5% podem evoluir com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) nos surtos causados pela cepa original e outras variantes como Alpha, Beta e Gama. Manifestações clínicas, presença de comorbidades e alterações laboratoriais têm sido estudadas na avaliação do paciente com COVID-19, na tentativa de identificar fatores de riscos associados à gravidade, porém não há uniformidade dos resultados devido às diferentes metodologias utilizadas. Com o objetivo de descrever o perfil clínico-epidemiológico e laboratorial e os fatores de risco associados às formas graves da doença, realizou-se uma coorte prospectiva em um hospital do Recife, Pernambuco, nordeste do Brasil. No período de maio a setembro de 2020, foram recrutados 95 casos suspeitos de COVID-19, desses 75 (79%) pacientes foram confirmados para COVID-19, sendo 48 (64%) do sexo feminino, com média de idade de $67,5 \pm 12,2$ anos (média $\pm$ dp), com predomínio da faixa etária acima de 65 anos ou mais (62,7%). Dos 75 pacientes, 31 (45,6%) tinham renda familiar de até 1 salário-mínimo e 36 (54,5%) tinham escolaridade até o ensino fundamental. O tempo entre o início dos sintomas e a internação foi uma mediana de 7 (4-11) dias. Na admissão os sintomas gerais mais frequentes foram astenia (73,3%), febre (60%), anorexia (56%), cefaleia (45,3%), mialgia (34,7%). Entre os sintomas respiratórios, a tosse seca foi o mais frequente (65,3%), seguido de dispneia (64%) e tosse produtiva (44%). Diarreia esteve presente em 37,3% dos casos, sonolência em 34,7%, e confusão mental em 2,7%. Dos 75 pacientes, 31 (41%) foram classificados como graves. Sete pacientes foram a óbitos (9%). Na admissão, na análise univariada, apenas tosse produtiva foi mais frequentemente relatada entre pacientes graves 64,5% ($p=0,075$). Na análise da associação da gravidade do caso com as variáveis longitudinais (medidas repetidas durante o período de internação) para os exames laboratoriais, observou-se associação com formas graves a presença de elevação de plaquetas (OR (IC95%): 1,009 (1,003 – 1,105); $p = 0,003$), INR alterado OR (IC95%): 1,005 (1,0001 – 1,010); $p = 0,029$), D-Dímero elevado OR (IC95%): 4,07 (1,71 – 9,69); $p = 0,002$), ureia elevada OR (IC95%): 1,003 (1,001 – 1,004); $p = 0,013$, hipernatremia OR (IC95%): 7,05 (1,42 – 34,9); $p = 0,017$, hipercalemia OR (IC95%): 3,38 (1,35 – 8,45); $p = 0,009$), aspartato aminotransferase elevadas (AST) OR (IC95%): 1,006 (1,001 – 1,011); $p =$

0,007), fosfatase alcalina OR (IC95%):1,017 (0,999 – 1,035); $p = 0,051$, GGT elevadas (OR (IC95%): 3,08 (1,20 – 7,89); $p = 0,019$) e aumento da Bilirrubina direta (BD) (OR (IC95%): 1,039 (1,007 – 1,071); $p = 0,017$). Na análise multivariada de medidas clínicas e laboratoriais na admissão foi observado uma associação da gravidade do caso de COVID-19 com asma (OR: 4,58., IC: 1,13 – 18.7; $p=0,034$), com a anorexia (OR 1,123; IC: 1,016 – 1242; $p= 0,040$) e em relação as alterações laboratoriais o modelo demonstrou uma associação com elevação de plaquetas, dímero D elevado, sódio elevado, potássio elevado, GGT e AST elevados. O presente estudo foi composto por uma amostra predominantemente de idosos, com 45% dos casos evoluindo para a forma grave da doença e com letalidade de 9%, semelhante ao encontrado em outros centros no mundo. Não se observou diferenças na frequência de comorbidades como hipertensão e diabetes nas formas graves o que pode sugerir que apenas ser portador da doença (variável dicotômica) pode não estar associado ao risco. Na avaliação de fatores de risco, a asma, tosse produtiva e anorexia estão associados a formas graves da doença. Na avaliação multivariada de alterações laboratoriais ao longo da internação, as alterações de enzimas hepáticas e fatores de coagulação, que estão em parte inter-relacionados, representam um importante marcador de gravidade semelhante aos dados da literatura, apesar de resultados nem sempre concordantes. A amostra pequena pode ter limitado outras associações. A identificação de características clínicas e evolutivas e fatores de risco associados à doença encontrados no estudo, particularmente as formas graves, poderá auxiliar no manejo clínico desses pacientes, fazendo necessário mais estudos regionais prospectivos ampliando o número de participantes.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; característica clínica-epidemiológica; gravidade; laboratório; exame laboratorial.

ABSTRACT

Since the first cases of COVID-19 were reported in China in December 2019, the disease has spread across the world, with an estimated 370 million cases and 5.6 million deaths in February 2022. In 80% of cases, the disease presents as mild condition, with few respiratory symptoms. About 20% requires hospitalization, 5% of these may turn to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in outbreaks caused by the original strain and other variants such as Alpha, Beta and Gamma. Clinical manifestations, presence of comorbidities and laboratory alterations have been studied in the evaluation of patients with COVID-19, in an attempt to identify risk factors associated with severity, but there is no uniformity of results due to the different methodologies used. With the aim of describing the clinical, epidemiological and laboratory profile and the risk factors associated with the severe forms of the disease, a prospective cohort was carried out in a hospital in Recife, Pernambuco, northeastern Brazil. From May to September 2020, 95 suspected cases of COVID-19 were recruited, which 75 (79%) patients were confirmed for COVID-19, 48 (64%) of whom were female, with a mean age of 67.5 ± 12.2 years (mean $\pm$ SD), with a predominance of the age group over 65 years or older (62.7%). Of the 75 patients, 31 (45.6%) had a family income of up to 1 minimum wage and 36 (54.5%) had completed elementary school. The time between symptom onset and hospitalization had a median of 7 (4-11) days. On admission, the most frequent general symptoms were asthenia (73.3%), fever (60%), anorexia (56%), headache (45.3%), myalgia (34.7%). Among respiratory symptoms, dry cough was the most frequent (65.3%), followed by dyspnea (64%) and productive cough (44%). Diarrhea was present in 37.3% of cases, drowsiness in 34.7%, and mental confusion in 2.7%. From 75 patients, 31 (41%) were classified as severe. Seven patients died (9%). On admission, in the univariate analysis, only productive cough was more frequently reported among critically ill patients 64.5% ($p=0.075$). In the analysis of the association of the severity of the case with the longitudinal variables (repeated measurements during the hospitalization period) for the laboratory tests, an association with severe forms was observed with the presence of elevated platelets (OR (95% CI): 1.009 (1.003 – 1.105); $p = 0.003$), changed INR OR (95%CI): 1.005 (1.0001 – 1.010); $p = 0.029$), D-Dimer high OR (95%CI): 4.07 (1.71 – 9.69); $p = 0.002$), high urea OR (95%CI): 1.003 (1.001 – 1.004); $p = 0.013$, hypernatremia OR (95% CI): 7.05 (1.42 – 34.9); $p = 0.017$, hyperkalemia OR (95% CI): 3.38 (1.35 – 8.45); $p = 0.009$), elevated aspartate aminotransferase (AST) OR (95%CI): 1.006 (1.001 – 1.011); $p = 0.007$), alkaline phosphatase OR (95%CI): 1.017 (0.999 - 1.035); $p = 0.051$, elevated GGT (OR (95%CI): 3.08 (1.20 – 7.89); $p = 0.019$) and increased direct

bilirubin (BD) (OR (95%CI): 1.039 (1.007 – 1.071)); $p = 0.017$). In the multivariate analysis of clinical and laboratory measurements on admission, an association was observed between the severity of the COVID-19 case and asthma (OR: 4.58., CI: 1.13 – 18.7; $p=0.034$), with anorexia (OR: 1.123; CI: 1.016 – 1242; $p= 0.040$) and in relation to laboratory alterations, the model showed an association with elevated platelets, elevated D-dimer, elevated sodium, elevated potassium, elevated GGT and AST. The present study consisted of a predominantly elderly sample, with 45% of cases progressing to the severe form of the disease and a mortality rate of 9%, similar to what is found in other centers around the world. No differences were observed in the frequency of comorbidities such as hypertension and diabetes in severe forms, which may suggest that just having the disease (dichotomous variable) may not be associated with risk. In the assessment of risk factors, asthma, productive cough and anorexia are associated with severe forms of the disease. In the multivariate evaluation of laboratory changes during hospitalization, changes in liver enzymes and coagulation factors, which are partly interrelated, represent an important marker of severity similar to data in the literature, despite results that are not always in agreement. The small sample may have limited other associations. The identification of clinical and evolutionary characteristics and risk factors associated with the disease found in the study, particularly the severe forms, may help in the clinical management of these patients, making more prospective regional studies necessary, expanding the number of participants.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; clinical-epidemiological characteristic; gravity; laboratory; laboratory examination.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Infográfico ilustrando os três grupos de gravidade da COVID-19 e as principais características a serem aplicadas na prática dentro das diretrizes da WHO 2021.....	29
Figura 2 - Fluxograma do processo de recrutamento e acompanhamento dos pacientes do estudo.....	43

LISTA DE TABELAS

DISSERTAÇÃO

Tabela 1 - Variantes de preocupação (VOCs) e Variantes de interesse (VOIs) Nomenclatura recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS).....	22
Tabela 2 - Dados demográficos e frequência de comorbidades entre 13 estudos retrospectivos de pacientes com COVID-19.....	26
Tabela 3 - Síndromes Clínicas associadas à infecção por 2019-nCoV.....	28
Tabela 4 – Variáveis do estudo.....	44
Tabela 5 - Perfil sociodemográfico da população com SRAG de acordo com a gravidade da doença. Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.....	49
Tabela 6 - Comorbidades da população positiva para COVID-19 de acordo com a gravidade da doença (WHO 2021). Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.....	50
Tabela 7 - Perfil clínico da população positiva para COVID-19, durante admissão no serviço, de acordo com a gravidade da doença (WHO 2021). Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.....	52
Tabela 8 - Associação da gravidade do caso com as variáveis longitudinais relacionadas às medidas laboratoriais (medidas repetidas durante o período de internação).....	54
Tabela 9 - Análise multivariada para a associação da gravidade do caso de COVID- 19.....	55

ARTIGO

Tabela 1 - Perfil sociodemográfico da população com SRAG de acordo com a gravidade da doença. Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.....	77
Tabela 2 - Comorbidades da população positiva para COVID-19 de acordo com a gravidade da doença (WHO 2021). Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.....	78
Tabela 3 - Perfil clínico da população positiva para COVID-19, durante admissão no serviço, de acordo com a gravidade da doença (WHO 2021). Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.....	79
Tabela 4 - Associação da gravidade do caso com as variáveis longitudinais relacionadas às medidas laboratoriais (medidas repetidas durante o período de internação)	81
Tabela 5 - Análise multivariada para a associação da gravidade do caso de COVID- 19.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE1	Enzima conversora de angiotensina 1
ACE2	Enzima conversora de angiotensina 2
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
AVC	Acidente vascular cerebral
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
BT	Bilirrubina total
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementar
CFR	Case Fatality Ratio - (Taxa de letalidade)
CK	Cretina quinase
CK-MB	Fração MB da creatina quinase
CLIA	Imunoensaio de quimioluminescência
Covid-19	Coronavirus disease (Doença do coronavírus 2019)
CoVs	Coronavírus
CPK	Creatino fosfoquinase
Cr	Creatinina
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ELISA	Ensaio imunoenzimático ligado à enzima Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GEE	General Equation Estimation
GGT	Gama glutamil transferase
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
Hs-cTnI	Cardíaca troponina I hipersensível
HSE	Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco
IC 95%	Intervalo de confiança 95%

IFN- γ	Interferon gama
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1	Interleucina -1
IL-10	Interleucina 10
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-21	Interleucina – 21
IL-6	Interleucina- 6
IL-8	Interleucina- 8
ISARIC	Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias Agudas Graves e Emergentes
LACEN-PE	Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco
LaViTe	Laboratório de virologia e terapia experimental
LDH	Desidrogenase láctica
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1 (Proteína Quimioatrativa de Monócitos 1)
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NIH	National Institute Health
NK	Células natural killers
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio - (Razão de possibilidade)
PCR	Proteína c reativa
PCT	Procalcitonina
RBD	Receptor-binding domain (Domínio de ligação ao receptor)
RedCap	Research Eletronic Data Capture
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real
SAA	Proteína amilóide sérica A
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SARS CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave

SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIR	Serviço de Imagem Recife
SpO2	Saturação de oxigênio
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TC	Tomografia computadorizada
TNF	Tumor necrosis factor (Fator de necrose tumoral)
TNF- α	Tumor necrosis factor (Fator de necrose tumoral alfa)
TP	Tempo de protrombina
TRA	Taxa de risco ajustada
TSH	Hormônio tireoestimulante ultra sensível
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativado
ULN	Limite superior dos níveis normais
US	Ultrassonografia pulmonar
UTI	Unidade de terapia intensiva
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VOC	Variants of Concern (Variantes de preocupação)
VOI	Variants of interest (Variantes de interesse)
VUM	Variants under monitoring (Variantes sob monitoramento)
WBC	White blood cells (Glóbulos brancos)
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.2	CORONAVÍRUS (CoVs).....	20
2.3	IMUNOPATOGENESE.....	22
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	23
2.5	DIAGNÓSTICO.....	29
2.5.1	Teste de diagnóstico etiológico.....	30
2.5.2	Exames de imagem.....	32
2.6	ALTERAÇÕES LABORATORIAIS.....	32
2.7	ALTERAÇÕES HEPÁTICAS.....	35
3	HIPÓTESE.....	38
4	FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA.....	39
5	OBJETIVOS.....	40
5.1	OBJETIVO GERAL.....	40
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
6	OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA.....	41
6.1	DESENHO DO ESTUDO.....	41
6.2	LOCAL DE ESTUDO.....	41
6.3	POPULAÇÃO ALVO.....	41
6.4	AMOSTRAGEM: RECRUTAMENTO E ACOMPANHAMENTO.....	42
6.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	43
6.6	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	43
6.7	CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	44
6.8	MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	45

6.9	PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS.....	45
7	ANÁLISE DOS DADOS.....	47
8	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	48
9	RESULTADOS.....	49
9.1	DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	49
9.2	COMORBIDADES.....	50
9.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	51
9.4	EXAMES LABORATORIAIS.....	53
9.4.1	Análise multivariada para associação da gravidade.....	55
10	DISCUSSÃO.....	56
11	CONCLUSÃO.....	63
12	ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA.....	64
	REFERÊNCIAS.....	65
	APÊNDICE A – ARTIGO.....	73
	ANEXO A – QUESTIONÁRIO – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	96
	ANEXO B – ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS.....	106
	ANEXO C – ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS.....	107
	ANEXO D – ACHADOS RADIOGRÁFICOS.....	109
	ANEXO E – ACHADOS TOMOGRÁFICOS.....	110
	ANEXO F – VALORES DE REFERÊNCIA.....	111

1 INTRODUÇÃO

Desde os relatos dos primeiros casos de COVID-19 em dezembro de 2019 na China, a doença se dispersou por todo o mundo, com milhões de casos e óbitos. Cerca de 20% dos casos apresentam formas graves e letalidade superior a 10% tem sido relatada (WHO, 2020).

Em 80% dos casos, a doença se apresenta com um quadro leve, com poucos sintomas respiratórios. Porém, nos restantes (20%), a doença pode evoluir para quadros de pneumonia que necessitam de internamento hospitalar, dentre estes, cerca de 5% podem evoluir com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e necessitem de tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI). As taxas de letalidade da COVID 19 tem variado 1 a 15%, levando a um número expressivo de mortes (WHO, 2020; Wu & Mcgoogan, 2020; Mizumoto & Chowell, 2020). Nos primeiros 07 dias de infecção, o quadro clínico pode evoluir rapidamente para pneumonia, síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e o óbito (Singhai, 2020).

O quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2, apresenta características clínicas semelhantes a outras doenças respiratórias, o que dificulta o diagnóstico diferencial. Além disso, há uma tentativa de se identificar marcadores laboratoriais capazes de detectar precocemente os principais órgãos acometidos e de prever a gravidade.

Algumas alterações laboratoriais têm sido estudadas na avaliação do paciente com COVID-19, nas diferentes formas de apresentação clínica da doença, como intensidade de linfopenia, alterações do tempo de protrombina e lactato desidrogenase, níveis de dímero D, aminotransferases, creatina quinase, ureia e creatinina. Tais alterações, juntamente a alguns aspectos clínicos como as complicações respiratórias e cardíacas, estavam presentes durante a doença do COVID-19 em pacientes com desfecho grave e fatal (Wang *et al.*, 2020).

As anormalidades laboratoriais podem variar muito de paciente para paciente. Segundo Xavier *et al.* (2020), alguns estudos já propuseram a realização de uma correlação entre os achados laboratoriais e a gravidade da doença do coronavírus, juntamente com a ocorrência da síndrome respiratória aguda grave (SRAG), porém esses estudos não são bem definidos e padronizados para serem aplicados com segurança na prática clínica. Entretanto, os parâmetros laboratoriais têm valor prognóstico para monitorar a evolução da doença, assim como os fatores relacionados à carga e persistência viral, manifestações clínicas e exames específicos que auxiliam a avaliação da resposta celular e humoral.

Portanto, o atual trabalho propõe delimitar detalhadamente o perfil laboratorial e identificar

os fatores laboratoriais associados à evolução da COVID-19 para a forma grave da doença e suas devidas complicações, através de uma análise observacional prospectiva dos dados de pacientes internados em um hospital terciário de Recife, no estado de Pernambuco.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Os coronavírus pertencem a uma grande família de vírus que podem causar doenças em humanos e animais. Nos últimos anos, três coronavírus patogênicos entraram na população humana a partir de fontes zoonóticas: SARS-CoV, MERS-CoV e SARS CoV-2. Em humanos, essas infecções causam sintomas respiratórios, que variaram de formas leves semelhantes a resfriado comum a doenças mais graves, como levando a síndrome respiratória aguda grave. do Oriente Médio (MERS) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) (Abreu et al., 2020). O SARS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave) foi o agente causador de uma epidemia de síndrome respiratória aguda grave entre 2002 e 2003, na Província de Guangdong, China, com 8.098 casos e 10% de letalidade. O MERS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave do Oriente Médio) foi o patógeno responsável pela epidemia de doença respiratória aguda grave em 2012, no Oriente Médio (Fung e Liu, 2019).

Dois anos depois, em 2014, na cidade de Jeddah, Arábia Saudita, foi relatado um grande aumento no número de casos causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Em publicação de Oboho *et al* foram relatados 255 pacientes confirmados por RT-PCR para MERS-CoV, com idade média de 45 anos, predominando o sexo masculino (68%), sendo 30,6% dos casos relacionados a profissionais da saúde. Do total de pacientes avaliados no estudo, 93 (36,5%) foram admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI), e todos foram a óbito (Oboho *et al.*, 2015).

Em dezembro de 2019 foi relatada a ocorrência de uma epidemia pelo SARS-CoV-2 em Wuhan, Hubei, China. A doença por SARS-CoV-2, inicialmente descrita como uma doença de acometimento de vias respiratórias, e com baixa letalidade comparado a outros coronavírus, rapidamente se dispersou e aumentos do número de óbitos passaram a ser relatados (Ruan *et al.*, 2020; Mahase, 2020; Chen *et al.*, 2020).

Em novembro de 2020 já havia registro de mais de 60 milhões de casos e mais 1.400.000 mortes, tornando-se um grave problema de saúde pública (Lu, Stratton e Tang, 2020; Yang et al., 2020; WHO, 2020).

A doença respiratória foi reconhecida e denominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 12 de fevereiro de 2020, como Doença do Coronavírus 2019 (Covid19), considerada um grave problema de saúde pública e uma ameaça mundial (Fauci, Lane e

Redfield, 2020; WHO, 2020, Lai *et al.*, 2020).

O primeiro caso da América Latina foi descrito pelo Brasil em 25 de fevereiro, na cidade de São Paulo, com rápida dispersão da doença para todos os estados da federação (Rodriguez-Morales, A. J. *et al.*, 2020a). Ao final do ano já haviam sido registrados 7,5 milhões de casos, com 190 mil mortes (WHO, 2020). Em Pernambuco, nordeste do Brasil, em 18 de março de 2020 foi confirmada a primeira ocorrência de transmissão comunitária. Em dezembro já havia o registro de 220 mil casos e 9.632 mortes (Pernambuco, 2020).

Passados cerca de 2 anos da circulação do vírus e após o surgimento de variantes de preocupação (VOC- Variants of Concern) foram registrados no mundo até a primeira semana de fevereiro cerca de 390 milhões de casos e 5,7 milhões de mortes (WHO, 2022). O Brasil contabiliza 26,5 milhões de casos e 632 mil mortes. Em Pernambuco há cerca de 730 mil casos e 20 mil mortes (Pernambuco, 2022).

2.2 CORONAVÍRUS (CoVs)

O SARS-CoV é um dos coronavírus (CoVs), classificados na família Coronaviridae e gênero betacoronavírus, tem características de envelope com RNA não segmentado, de fita simples, polaridade positiva e formato esférico com proteínas inseridas em sua superfície. Tal morfologia, caracteriza a sua nomenclatura devido às projeções verticais das proteínas em pico, medindo cerca de 9 a 12 nm, dando origem ao nome coronavírus que significa coroa na origem latina da palavra (Ashour *et al.*, 2020; Wei *et al.*, 2020).

O vírus foi designado como SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus e, conseqüentemente, a pneumonia foi nomeada como Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Zhou *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 são vírus de RNA de fita simples polaridade positiva. A estrutura viral é formada principalmente de proteínas estruturais, como proteínas de espícula (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N), e proteína hemaglutinina-esterase (HE) em alguns betacoronavírus. (Ashour *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020a).

O Covid-19 compartilha o mesmo tropismo pelo trato respiratório do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (Zhu *et al.*, 2020).

Os seres humanos podem ser infectados pelo SARS-CoV-2 através de gotículas respiratórias dispersas pelo ar contendo o vírus, ou seja, a transmissão acontece de pessoa a

pessoa, e contato com superfícies ou objetos contaminados com secreções entrando em contato com a mucosa. Assume-se, portanto, que as infecções naturais ocorrem por via respiratória. (Chan et al., 2020; Cao et al., 2020).

Dada a evolução constante do vírus e devido a uma facilidade estrutural para mutações presentes no SARS-CoV-2, o surgimento de variantes ao longo da pandemia tem se tornado muito comum. O rastreamento das variantes é realizado desde o início das infecções, porém em junho de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e suas redes internacionais de especialistas como o Grupo de Trabalho de Evolução de Vírus vem trabalhando no monitoramento e em 31 de maio de 2021 anunciou algumas recomendações para nomenclaturas das variantes detectadas do SARS-CoV-2. As variantes podem ser classificadas em variantes de preocupação (VOCs) e variantes de interesse (VOIs).

As variantes de preocupação (VOCs - variants of concern) contém uma modificação no aumento da transmissibilidade ou mudança prejudicial na epidemiologia da COVID-19, aumento da virulência, mudança no quadro clínico podendo causar a doença mais grave, e uma diminuição na eficácia das medidas de saúde como resposta imune vacinal, tratamento e a detecção através do diagnóstico. As variantes de interesse (VOIs - variants of interest) do SARS-Co-2 possuem marcadores genéticos específicos que podem afetar a transmissão viral, o diagnóstico, tratamento ou resposta vacinal, é também identificado por causar infecção comunitária crescente conferindo riscos emergentes para a saúde global e exigindo maiores medidas de saúde pública. É de conhecimento também variantes denominadas de variantes sob monitoramento (VUM - variants under monitoring), que são variantes do SARS-CoV-2 com alterações genéticas suspeitas de afetar as características virais representando riscos futuros, porém sem evidências suficientes para comprovar impactos fenotípicos ou epidemiológicos, exigindo monitoramento contínuo. (Konings, F. *et al.*, 2021; Parums, 2021; WHO, 2022).

Uma das variantes de preocupação (VOCs) designadas e que surgiu aqui no Brasil foi a variante Gama em novembro de 2020 e a variante de interesse (VOIs) foi a variante Zeta em abril de 2020. Atualmente, uma variante de preocupação (VOC - variant of concern) rotulada pela OMS de Ômicron está presente em diversos países, com surgimento na África do Sul em 26 de novembro de 2021 (WHO, 2022).

Tabela 1 - Variantes de preocupação (VOCs) e Variantes de interesse (VOIs) Nomenclatura recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Variantes de preocupação (VOCs) do SARS-CoV-2			
Nomenclatura (WHO)	Área geográfica	1º detecção	Data da designação
Alpha	Reino Unido	Setembro 2020	18/dezembro/2020
Beta	África do Sul	Maio 2020	18/dezembro/2020
Gamma	Brasil	Novembro 2020	11/janeiro/2021
Delta	Índia	Outubro 2020	11/maio/2021
Omicron	Vários países	Novembro 2021	26/novembro/2021
Variantes de Interesse (VOIs) do SARS-CoV-2			
Nomenclatura (WHO)	Área geográfica	1º detecção	Data de designação
Delta	Índia	Outubro 2020	04/abril/2021
Epsilon	EUA	Março 2020	05/março/2021
Eta	Vários países	Dezembro 2020	17/março/2021
Iota	EUA	Novembro 2020	24/março/2021
Kappa	Índia	Outubro 2020	04/abril/2021
Lambda	Peru	Dezembro 2020	14/junho/2021
Um	Colômbia	Janeiro 2021	30/agosto/2021
Omicron (VUM)*	Vários países	Novembro 2021	24/novembro/2021
Theta	Filipinas	Janeiro 2021	24/março/2021
Zeta	Brasil	Abril 2020	17/março/2020

*Variante sob monitoramento (VUM - variants under monitoring).

Fonte: Adaptado de Parums, 2021; WHO, 2022 - updates on tracking SARS-CoV-2 variants.

2.3 IMUNOPATOGENESE

A entrada do vírus na célula se dá por intermédio do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) do hospedeiro que se liga à proteína (S) e intermedia a fusão subsequente entre o envelope e as membranas celulares que promovem a entrada do vírus na

célula humana. Tecido respiratório e cardíaco são abundantes em proteínas ACE2 (angiotensina 2), contribuindo provavelmente para o predomínio dos sintomas e complicações nesses órgãos (Ashour *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020a).

A partir do momento de ligação do vírus com o receptor ACE2 na superfície das células pulmonares, ocorre uma regulação da expressão de ACE2 por meio de mecanismos como a internalização e a replicação viral no epitélio alveolar. Com isso, há uma resposta inflamatória juntamente com exsudação dos neutrófilos e macrófagos, devido ao aumento da concentração de angiotensina 2 (ACE2), resultando em queda de oxigenação e riscos na função de ventilação pulmonar (Glowacka *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2020).

Diferentes mecanismos de defesa da resposta imune inata e adaptativa são ativados contra o vírus, descritos nas infecções por coronavírus, mas ainda não especificamente para SARS-CoV-2. As interações célula-vírus levam à forte produção de mediadores imunológicos, com secreções de grandes quantidades de quimiocinas e citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF e MCP-1). As quimiocinas e citocinas, por sua vez, recrutam linfócitos e leucócitos para o local da infecção. Essa resposta imune exacerbada, apesar de ter o objetivo de combate ao vírus, pode contribuir para a lesão de órgãos e desenvolvimento de formas graves da doença (Ashour *et al.*, 2020; Fu *et al.*, 2020).

Estudos de resposta imune em pacientes infectados por SARS-CoV-2 são ainda limitados. Em um estudo de Qin C *et al.*, analisando pacientes infectados pelo SARS-Cov-2, relataram uma diminuição significativa no número de células T diminuídas em casos graves. As células T Helper e as células T regulatórias em pacientes com COVID-19 estavam abaixo dos níveis normais, principalmente as T helper no grupo grave. Níveis de IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-alfa eram mais altos nos pacientes com COVID-19, principalmente nas formas graves da doença (Fu *et al.*, 2020). Essa tempestade inflamatória causada por todos esses fatores que acometem pacientes críticos, resulta numa possível lesão imunológica sistêmica influenciando para uma falência múltipla dos órgãos com evolução para o óbito (Zheng *et al.*, 2020).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro da infecção sintomática varia de leve a crítico e na maioria não é grave (Wang *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020). Em 80% dos casos, a doença se apresenta com um quadro

leve, com poucos sintomas respiratórios. Porém, nos restantes (20%), a doença pode evoluir para quadros de pneumonia que necessitam de internamento hospitalar, dentre estes, cerca de 5% podem evoluir com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e necessitarem de tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI). A taxa de letalidade da COVID 19 tem variado 1 a 14%, levando a um número expressivo de mortes (Mizumoto *et al.*, 2020; WHO, 2020).

Em um relatório do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças que incluiu aproximadamente 44.500 infecções confirmadas foram classificados como: (i) pneumonia leve em 81%, (ii) doença grave (dispneia, hipóxia ou envolvimento pulmonar > 50% nas imagens em 24 a 48 horas) em 14%, e (iii) doença crítica (insuficiência respiratória, choque ou disfunção multiorgânica) em 5%. A taxa geral de mortalidade dos casos foi de 2,3%; não foram relatadas mortes entre os casos não críticos. A idade avançada também foi associada ao aumento da mortalidade, com uma taxa de 8% entre as idades de 70 a 79 anos e de 15% para os de 80 anos ou mais (Wu, Z & Mcgoogan, J. M. 2020).

A maior parte das pessoas que contraíram a doença do coronavírus apresentaram os sintomas mais leves, que são fadiga, sensação febril ou febre, dispneia, anorexia, tosse e/ou dor de garganta, dores no corpo, dores de cabeça e/ou congestão nasal, coriza, náuseas, vômito e diarreia. Alguns outros sintomas como desconforto respiratório, queda de saturação, cianose e pressão persistente no tórax estão relacionados a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (Huang *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Hui *et al.*, 2020; Guan, *et al.*, 2019, WHO, 2020; Brasil, 2020).

As manifestações clínicas associadas à COVID-19 têm sido descritas, com algumas variações entre os estudos, sendo os mais frequentes: febre (47-98%), tosse (59-82%), tosse produtiva (27-65%), dor de garganta (13-23%), dispneia (31-53%), mialgia/fadiga (11-70%), cefaleia (7-18%), diarreia (2-10%), náuseas ou vômitos (1-13%) (Wang *et al.*, 2020). Sintomas como anosmia e/ou hiposmia (perda e diminuição do olfato) e ageusia (perda do paladar), são descritos frequentemente nas formas leves da doença e apresentam alta especificidade, como demonstrado na Itália e Alemanha (Gautier e Ravussin, 2020; Giacomelli *et al.*, 2020).

Os artigos se limitam a registrar a frequência dos sintomas, porém sem detalhar a cronologia do surgimento, duração e padrões dos mesmos (Wang *et al.*, 2020).

Em uma revisão sistemática envolvendo 27 artigos, febre foi a manifestação mais prevalente (88,7%, IC 95% 84,5–92,9%), seguido de tosse (57,6%, IC 95% 40,8–74,4%) e dispneia (45,6%, IC 95% 10,9–80,4%). Entre os pacientes, 18,7% (IC95% 10,0–30,6%)

necessitavam de unidade de terapia intensiva (UTI), 32,7% apresentavam síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (IC95% 13,7–51,8), 6,2% (IC95% 3,1 –9,3) com choque. Cerca de 13,9% (IC 95% 6,2–21,5%) dos pacientes hospitalizados tiveram desfechos fatais (taxa de letalidade, CFR). (Rodriguez-Morales *et al.*, 2020b).

Muitos dos estudos publicados na literatura são retrospectivos, de base hospitalar e utilizam diferentes classificações na descrição de casos, nas comparações de grupos o que justificaria as diferenças de resultados encontrados na frequência de manifestações clínicas e fatores de risco associado a formas graves (Zheng *et al.*, 2020; Brito *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020).

Um estudo prospectivo observacional em dois hospitais de Nova York, descreveu o perfil clínico-epidemiológico de 257 pacientes críticos entre 1115 do total de internados entre março e abril de 2020. Houve um predomínio de homens (67%), com média de idade de 62 anos, com 82% dos pacientes apresentando pelo menos uma comorbidade, sendo a hipertensão arterial e diabetes as mais frequentes, presentes em 63% e 36% respectivamente. Pacientes críticos representaram 22% da amostra e a letalidade foi de 8,7% (Cummings *et al.*, 2020).

Dispneia foi o sintoma mais frequente (74%), seguido de febre (71%), tosse (66%), mialgia (26%), rinorreia (7%), dor de garganta (6%) e cefaleia (4%). A Confusão Mental esteve presente em 9% dos casos. Em uma análise multivariável a idade avançada (taxa de risco ajustada [TRA]: 1,31 [1,09–1,57] por aumento de 10 anos), doença cardíaca crônica (TRA: 1,76 [1,08–2,86]), doença pulmonar crônica (TRA 2,94 [1,48–5,84]), concentrações mais altas de interleucina-6 (TRA 1,11 [IC 95% 1,02–1,20] por aumento decil), e concentrações mais altas de dímero- D (TRA 1,10 [1,01–1,19] por decil de aumento) foram independentemente associadas à mortalidade hospitalar. O estudo não comparou ou descreveu os casos críticos com formas não-graves internados no hospital e não foi descrito as anormalidades clínico-laboratoriais na admissão (Cummings *et al.*, 2020).

Em revisão sistemática e estudo de meta-análise em hospitais da China, Zheng *et al* comparou fatores de risco entre pacientes críticos e não críticos. Tamanho da amostra, diferenças na média de idade e frequência de comorbidades diferiu entre os estudos (Tabela 2).

Tabela 2. Dados demográficos e frequência de comorbidades entre 13 estudos retrospectivos de pacientes com COVID-19.

Estudos Retrospectivos	N pacientes		Média de idade		Diabetes n (%)		Hipertensão n (%)	
	Críticos/Óbitos	Não críticos	Críticos/Óbitos	Não críticos	Críticos/Óbitos	Não críticos	Críticos/Óbitos	Não críticos
Guan WJ et al. 2020	67	1032	63	46	67 (26.9%)	63 (6.1%)	24 (35.8%)	141 (13,7%)
Huang C et al. 2020	13	28	49	49	13 (7.7%)	7 (25.0%)	2 (15.4%)	4 (14.3%)
Mo P et al. 2020	85	70	61	46	85 (14.1%)	3 (4.3%)	22 (25.9%)	15 (21.4%)
Peng YD et al. 2020	16	96	57,5	62	16 (25.0%)	19 (19.8%)	10 (62.5%)	82 (85.4%)
Shi Y et al. 2020	49	438	56	45	49 (14.3%)	22 (5.0%)	26 (53.1%)	73 (16,7%)
Tang N et al. 2020	21	162	64	52,4	-	-	-	-
Tian S et al. 2020	46	216	61,4	44,5	-	-	-	-
Wang D et al. 2020	36	102	66	51	36 (22.2%)	6 (5.9%)	21 (58.3%)	22 (21.6%)
Wang Z et al. 2020	14	55	70,5	37	14 (42.9%)	1 (1.8%)	5 (35.7%)	4 (7.3%)
Wu C et al. 2020	84	117	58,5	48	84 (19.0%)	6 (5.1%)	23 (27.4%)	16 (13.7%)
Yang X et al. 2020	32	20	64,6	51,9	32 (21.9%)	2 (10.0%)	-	-
Yuan ML et al. 2020	10	17	68	55	10 (60.0%)	-	5 (50.0%)	0
Zhou F et al. 2020	54	147	69	52	54 (31.5%)	19 (12.9%)	26 (48.1%)	32 (21,8%)

Fonte: adaptado de Zheng *et al*, 2020.

Quando os dados eram agrupados, os autores identificaram que o sexo masculino, idade acima de 65 anos e o tabagismo foram fatores de risco para progressão da doença em pacientes com COVID-19 (masculino: OR=1,76, IC 95% (1,41, 2,18), $P < 0,00001$; idade acima de 65 anos: OR = 6,06, IC 95% (3,98, 9,22), $P < 0,00001$; tabagismo atual: OR = 2,51, IC 95% (1,39, 3,32), $P = 0,0006$) (Zheng *et al*, 2020).

Em relação a comorbidades a proporção de doenças de base como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias foi estatisticamente maior em pacientes críticos/mortais em comparação com os não críticos (diabetes: OR=3,68, IC 95% (2,68, 5,03), $P < 0,00001$; hipertensão: OR = 2,72, IC 95% (1,60,4,64), $P = 0,0002$; doença cardiovascular: OR = 5,19, IC 95% (3,25, 8,29), $P < 0,00001$; doença respiratória: OR = 5,15, IC de 95% (2,51,10,57), $P < 0,00001$) (Zheng *et al*, 2020).

Manifestações clínicas como febre, falta de ar ou dispneia foram associadas à progressão da doença [febre: OR=0,56, IC 95% (0,38, 0,82), $P=0,003$; falta de ar ou dispneia: OR=4,16, 95% CI (3,13, 5,53), $P < 0,00001$] (Zheng *et al*, 2020).

Um grande estudo multinacional prospectivo do Grupo ISARIC (Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias Agudas Graves e Emergentes) envolvendo pacientes hospitalizados avaliou os dados de 60.109 recrutados de 43 países, sendo 91% da amostra de países desenvolvidos, internados entre janeiro e agosto de 2020. A mediana de idade foi de 70 anos, com predomínio de homens (58%), porém variando de mediana de 10 anos na Polônia e 73

anos no Reino Unido. Os sintomas mais frequentes foram febre (68,7%), seguido de tosse (68,5%), desconforto respiratório (65,8%), fadiga (46,4%), confusão (27,3%), mialgia (20,1%), diarreia (19,1%), náuseas e vômitos (18,8%), anorexia (15,7%), desidratação grave (14,8%), cefaleia (13%), dor de garganta (10,5%), dor abdominal (10,4%), rinorreia (5,2%) (Jimbo Sotomayor, R. E. 2021).

A presença dos sintomas mais frequentes considerados “típicos” como febre, tosse e falta diferiu entre faixas etárias. A prevalência de sintomas típicos foi maior em pessoas de 30 a 60 anos (respectivamente 80, 79, 69%; pelo menos um 95%). Eles foram relatados com menos frequência em crianças (≤ 18 anos: 69, 48, 23; 85%), idosos (≥ 70 anos: 61, 62, 65; 90%) e mulheres (66, 66, 64; 90%; vs. homens 71, 70, 67; 93%, cada $P < 0,001$). As apresentações atípicas mais comuns abaixo de 60 anos foram náuseas e vômitos e dor abdominal, e acima de 60 anos foi confusão. Os modelos de regressão mostraram diferenças significativas nos sintomas com sexo, idade e país (Jimbo Sotomayor, R. E. 2021).

Diversos fatores de risco para o óbito têm sido relacionados, principalmente a idade maior que 65 anos, que corresponde a 80% dos óbitos (Wu, Z & Mcgoogan, J. M. 2020; Livingston *et al.*, 2020; Team Epidemiology. 2020). Comorbidades têm sido associadas ao desenvolvimento das formas graves da COVID-19, sendo a hipertensão e a diabetes as doenças mais frequentemente descritas entre pacientes hospitalizados e óbitos, porém os resultados têm sido baseados apenas na presença dessas comorbidades, sem que tenha uma avaliação da gravidade prévia (Team, Epidemiology. 2020). Estudos que avaliaram o impacto da comorbidade, para diferentes doenças baseado em medidas de gravidade, relataram que apenas a presença de uma ou outra, a exemplo da hipertensão e diabetes, não é determinante ou fator de risco para desfechos graves (Figueiredo *et al.*, 2010; Martins *et al.*, 2008; Martins *et al.*, 2010).

Outras comorbidades são citadas como associadas as formas graves e óbitos que incluem: doenças crônicas respiratórias, asma, HIV, tuberculose ou sequelas da doença pregressa, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, doenças crônicas renais e hepáticas, doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares, porém sem detalhamento da história pregressa da doença, quanto à intensidade, se previamente compensada, terapêuticas em uso, entre outros aspectos (Livingston *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Bhatraju *et al.*, 2020).

As síndromes clínicas associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 foram classificadas pela WHO em a) Doença leve, correspondendo aos pacientes sintomáticos sem pneumonia ou hipóxia. b) Doença moderada, considerada pneumonia sem complicações ou sinais de

gravidade, c) Doença grave, relacionado a pneumonia grave onde os pacientes apresentam frequência respiratória > 30 incursões por minuto; dispneia; $SpO_2 < 90\%$ em ar ambiente; cianose; disfunção orgânica; d) Doença crítica, caracterizado como Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA); e) Seps e f) Choque Séptico (WHO, 2020; WHO, 2021).

Tabela 3 - Síndromes Clínicas associadas à infecção por 2019-nCoV.

Doença leve	Quadro compatível com infecção de vias aéreas superiores, sem sinais de desidratação, dispneia, seps ou disfunção de órgãos. Os sinais e sintomas mais comuns são: febre, tosse, dificuldade para respirar, dor na garganta, congestão nasal, cefaléia, mal-estar e mialgia. Imunodeprimidos, idosos e crianças podem apresentar quadro atípico. Esses pacientes não apresentam sinais de desidratação, febre ou dificuldade para respirar.
Doença moderada: Pneumonia	Infecção do trato respiratório inferior sem sinais de gravidade.
Doença Grave: Pneumonia grave	Infecção do trato respiratório inferior com algum dos seguintes sinais de gravidade: frequência respiratória > 30 incursões por minuto; dispneia; $SpO_2 < 90\%$ em ar ambiente; cianose; disfunção orgânica.
Doença Crítica: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda	Início ou agravamento dos sintomas respiratórios, até 1 semana do aparecimento da doença. Pode ainda apresentar: alterações radiológicas (opacidades bilaterais, atelectasia, lobar/pulmonar ou nódulos); edema pulmonar não explicado por insuficiência cardíaca; ou hiper-hidratação; relação $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg – leve (entre 200-300 mmHg), e grave (abaixo de 100 mmHg).
Seps	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica com disfunção orgânica na presença de infecção presumida ou confirmada. São sinais frequentes de disfunção orgânica: alteração do nível de consciência, oligúria, taqui e/ou dispneia, baixa saturação de oxigênio, taquicardia, pulso débil, extremidades frias, coagulopatia, trombocitopenia, acidose, elevação do lactato sérico ou da bilirrubina.
Choque séptico	Seps acompanhada de hipotensão [pressão arterial média (PAM) < 65 mmHg] a despeito de ressuscitação volêmica adequada.

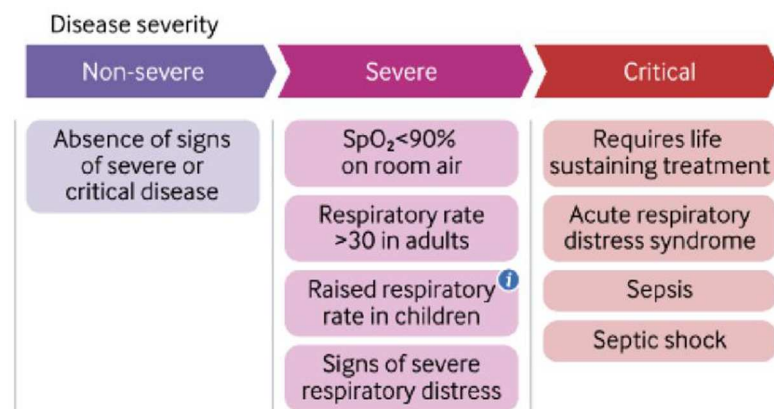
Adaptada: World Health Organization - WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020; World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 27 jan 2021.

Em 2021 a WHO realizou uma atualização de suas diretrizes e sugeriu uma simplificação esquemática de sua classificação para auxiliar na identificação e condução dos casos (WHO, 2021).:

- COVID-19 crítico: Definido pelos critérios para síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA), seps, choque séptico ou outras condições que normalmente exigiria o fornecimento de terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) ou terapia vasopressora.

- COVID-19 grave: Definido por qualquer um dos seguintes:
 - ✓ Saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente;
 - ✓ Frequência respiratória > 30 ciclos/min em adultos; Frequência respiratória > 30 ciclos/min em adultos e crianças > 5 anos; ≥ 60 crianças de 1 a 5 anos; respirações/min em crianças < 2 meses; ≥ 50 em crianças de 2 a 11 meses; e ≥ 40 pol;
 - ✓ Sinais de dificuldade respiratória grave (uso de músculos acessórios, incapacidade de completar frases e, em crianças, desenho muito grave da parede torácica, grunhidos; cianose ou presença de quaisquer outros sinais gerais de perigo).
- COVID-19 não grave: Definido como ausência de qualquer critério para COVID-19 grave ou crítico.

Figura 1. Infográfico ilustrando os três grupos de gravidade da COVID-19 e as principais características a serem aplicadas na prática dentro das diretrizes da WHO 2021.



Fonte: World Health Organization - WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 27 jan 2021.

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce e preciso da infecção pelo coronavírus é essencial para prevenção e contenção da pandemia. A rápida disseminação do SARS-CoV-2, agente etiológico da Doença do Coronavírus, fez com que houvesse uma grande necessidade de um diagnóstico rápido para detecção do vírus.

No início da pandemia, a melhor opção de método de diagnóstico para detecção de presença

do vírus nas fases iniciais da infecção (casos assintomáticos ou sintomáticos) recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) eram os ensaios RT-qPCR para detecção do RNA viral de material de swab nasal ou da nasofaringe (Bruce *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020).

Os ensaios imunocromatográficos foram indicados e liberados para comercialização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para diagnóstico de casos pela detecção de anticorpos. A detecção do IgA e IgM pode ser feita no limite de 10 dias de infecção que são indicativos de ação primária e IgG, sugestivo de infecção tardia, presente a partir do 11º dia permanecendo por até mais de 3 meses após o diagnóstico variando com o sistema imunológico de cada paciente. (Hsueh *et al.*, 2020; De Almeida Júnior *et al.*, 2020).

Como em qualquer outra infecção e de acordo com diretrizes de tratamento da COVID-19 do NIH (National Institute Health), o padrão ouro para o diagnóstico é a identificação do agente infeccioso, no entanto, através do acompanhamento de pacientes com COVID-19, o vírus se mostrou capaz de causar sintomas fora do trato respiratório, além de inúmeras complicações inflamatórias em outros órgãos, ampliando o espectro de possíveis manifestações clínicas associadas. A multivariada das apresentações e manifestações clínicas específicas e inespecíficas do COVID-19, incluindo casos assintomáticos a casos graves e não graves, tornou necessário exames complementares com uma boa sensibilidade e especificidade (Vabret, *et al.*, 2020; Udugama, *et al.*, 2020).

Os exames complementares utilizados no diagnóstico e manejo clínico da COVID-19 podem ser exames para diagnóstico etiológico e exames de apoio ou suporte, que colaboram no diagnóstico e sinalizam para o risco de gravidade e a presença de complicações.

2.5.1 Teste de diagnóstico etiológico

Os testes de diagnóstico etiológico podem ser classificados como direto e indireto. No teste etiológico direto, é identificado o material genético do SARS-CoV-2, já no teste indireto é identificado uma resposta humoral induzida pelo vírus.

O método direto atualmente utilizado para identificação do material genético da COVID-19 é a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). Tal método, envolve a transcrição reversa do RNA do vírus para um DNA complementar (cDNA), com amplificação. Após o sequenciamento do genoma do SARS-CoV-2, foram criadas sondas e primers para

promover a replicação viral do material genético contido na amostra. As sondas e os primers são sequências de DNA ou RNA, onde as sondas identificam o alvo de interesse genético no material e os primers promovem a replicação desse material (Sethuraman, *et al.*, 2020).

O material utilizado para realização desse teste consiste em lavado broncoalveolar, com maior positividade, escarros, os swabs nasofaríngeos e nasais que são os mais utilizados e o swab da orofaringe, porém com baixa positividade em relação às outras opções (Yang, *et al.*, 2020; Wang, *et al.*, 2020).

Com sensibilidade estimada em torno de 70% e especificidade de 95%, o RT-PCR ainda é considerado o padrão ouro para o diagnóstico das infecções causadas pelo SARS-CoV-2 (Watson, *et al.*, 2020; Padhye, N. S. 2021). No entanto, diversos fatores podem influenciar nos resultados dos testes, desde o procedimento da coleta e manuseio do material coletado ou fatores relacionados ao vírus, sintomatologia e gravidade da doença. Mutações no genoma do vírus e pacientes que apresentam quadros leves ou não sintomáticos com baixa carga viral podem ser responsáveis por resultados falsos negativos. Resultados falsos positivos são geralmente relacionados com o manuseio incorreto das amostras ou da coleta com swab resultando em contaminação (Tahamtan, A. 2020; Matricardi, P. M. *et al.*, 2020).

O método indireto ou testes sorológicos identificam uma resposta humoral do SARS-CoV-2. Tais anticorpos como IgA, IgM e IgG são detectados através do método, de imunoensaio de quimioluminescência (CLIA) ou por ensaio imunoenzimático (ELISA) (Deeks, J. J. *et al.*, 2020).

Inúmeros fatores também podem interferir nos resultados, na sensibilidade e na especificidade dos testes, como a duração dos sintomas do paciente no momento da coleta, imunocompetência do paciente e gravidade da doença. Alguns pacientes com COVID-19 que apresentam quadros leves ou falta de sintomas, apresentam baixos níveis de anticorpos específicos ou até não detectáveis nos testes, ao contrário de pacientes com quadros críticos e graves que revelam altos níveis desses anticorpos (Kellam, P. Barclay, W. 2020).

A dosagem do anticorpo IgM começa a ser detectada a partir do quinto ao oitavo dia com presença de sintomas, o IgA consegue ter valores detectados mais cedo que o IgM, já os valores de IgG conseguem ser detectados a partir do décimo dia e com maior intensidade no décimo quarto dia contado do início da infecção. Os níveis de anticorpos IgG sofrem um grande declínio depois de 60 a 90 dias da infecção (Seow, J. *et al.*, 2020; Deeks, J. J. *et al.*, 2020).

Os testes sorológicos não são indicados para diagnosticar precocemente a infecção pelo SARS-CoV-2, porém são muito importantes diante da falta de disponibilidade ou de um

resultado negativo da RT-PCR de um paciente no décimo quarto dia de sintomatologia. É útil também no auxílio do diagnóstico da Síndrome Inflamatória multissistêmica, uma das complicações da COVID-19 (Riollano-cruz, M. *et al.*, 2021).

2.5.2 Exames de imagem

Alguns exames dão suporte e auxiliam no diagnóstico da infecção por COVID-19 e incluem os exames de imagem. Os exames de imagem consistem na radiografia simples do tórax, tomografia computadorizada (TC), e a ultrassonografia pulmonar (US). A TC tem maior sensibilidade. O US tem também uma boa sensibilidade com custo inferior juntamente com menor exposição à radiação e sem a necessidade de sedação e transferência do paciente.

Os achados típicos de imagem do tórax sugestivos de COVID-19 incluem o seguinte:

- Radiografia de tórax: opacidades densas, muitas vezes arredondadas na morfologia, com distribuição pulmonar inferior
- TC de tórax: múltiplas opacidades em vidro fosco bilaterais, muitas vezes arredondadas na morfologia, com distribuição pulmonar periférica e inferior
- Ultrassonografia pulmonar: linhas pleurais espessadas, linhas B (multifocais, discretas ou confluentes), padrões consolidativos com ou sem broncogramas aéreos. (Goudouris, E. S. 2021, WHO, 2020).

2.6 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais inespecíficos são realizados com o objetivo de auxílio clínico, monitoramento do paciente e diagnóstico diferencial com outras doenças (Cao *et al.*; 2020; Lippi e Plebani, 2020a; Rodriguez-Morales *et al.*, 2020b; Gao *et al.*, 2020). Segundo Pourbagheri-Sigaroodi *et al.* (2020) os principais exames laboratoriais solicitados para pacientes diagnosticados com COVID-19, são hemograma completo, cascatas de coagulação e fibrinólise, como tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e dímeros D, parâmetros de inflamação com velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína c reativa (PCR), ferritina e procalcitonina e fatores bioquímicos.

As alterações laboratoriais mais frequentemente encontradas nos casos, relatam quadros hematológicos de diminuição dos níveis de hemoglobina, microcitose, linfopenia, eosinopenia,

leucocitose, relação neutrófilos/linfócitos $\geq 3,13$ e plaquetopenia. Na coagulação foram relatadas alterações no tempo de protrombina (TP) e no tempo de tromboplastina ativada (TTPa). Níveis elevados de procalcitonina, desidrogenase láctica (LDH), proteína amilóide sérica A (SAA), creatina quinase (CK), alanina aminotransferase (ALT), uréia e creatinina (Chen, et al., 2020).

Diminuição dos valores de marcadores imunológicos também foram descritos como linfócitos T CD4 + e CD8 +, células natural killers (NK). O processo de inflamação é intensificado devido ao aumento de citocinas inflamatórias, como a Interleucina 6 (IL-6), incluindo também as interleucinas 2 (IL-2), 7 (IL-7), 10 (IL-10), IL-1 β e IFN- γ , TNF, TNF- α e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Foram também descritos a redução de globulinas circulantes e dos níveis de albumina sérica, bem como a elevação da glicose e da proteína C reativa (PCR) (Cao *et al.*, 2020; Lippi e Plebani, 2020a; Rodriguez-Morales *et al.*, 2020b, Gao *et al.*, 2020; Chen, *et al.*, 2020).

Os adultos, geralmente apresentaram uma diminuição significativa ou progressiva no número absoluto de linfócitos do sangue periférico no estágio inicial da doença. Os subconjuntos de linfócitos T mostraram uma diminuição nos subconjuntos de células T CD4+ e CD8+, e a proporção neutrófilo-linfócito é considerado um indicador precoce e confiável para a evolução da infecção grave, sugerindo que o SARS-CoV-2 pode consumir linfócitos, podendo ser um indicativo da proliferação e alta replicação no estágio inicial da doença.

Os casos graves em adultos, progridem de 7 a 10 dias após o início da doença, provavelmente devido à rápida replicação do vírus, infiltração de células inflamatórias e aumento da resposta pró-inflamatória de citocinas e quimiocinas, resultando na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), doença pulmonar aguda fatal. (Liu *et al.*, 2020).

A maioria dos casos fatais da doença apresentou uma maior linfopenia, supondo que a contagem de leucócitos seja um parâmetro laboratorial rápido e preditor de gravidade para a COVID-19 (Pourbagheri-Sigaroodi *et al.*, 2020).

Yuan *et al.* (2020), em um estudo com 94 pacientes, concluiu que leucócitos e neutrófilos obtiveram valores elevados no grupo de pacientes graves. Outro estudo, descreveu semelhantemente, que pacientes que se encontravam na UTI, apresentavam uma maior frequência de leucócitos e neutrófilos elevados e linfopenia, em comparação com pacientes não assistidos na UTI. Por outro lado, os índices de leucócitos em crianças não parecem ser marcadores confiáveis da gravidade da doença (Henry *et al.*, 2020b). Em uma meta-análise de 9 estudos, envolvendo 1.779 pacientes diagnosticados com COVID-19, 22,4% (399)

considerados casos graves, Lippi, Plebani e Henry (2020a) correlacionaram baixa contagem de plaquetas com o risco de gravidade e mortalidade da doença.

Os valores elevados de Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Ativada (TTPa) e D-dímero também podem ser considerados como um prognóstico ruim para os pacientes com COVID-19. De acordo com um estudo de Tang *et al.* (2020) houve uma elevação significativa na taxa de ocorrência de coagulopatia em pacientes com coronavírus, com cerca de 71,4% dos pacientes que evoluíram para o óbito apresentando tais distúrbios de coagulação. Além disso, os resultados de uma meta análise recente revelaram que valores de TP e TTPa foram mais elevados em casos graves. Entretanto, a média de valores dos D-dímero eram mais elevados em casos graves do que em casos considerados não graves, concluindo assim que as elevações de valores do D-dímero podem demonstrar um prognóstico desfavorável para o paciente. Os níveis aumentados de D-dímero, juntamente com níveis elevados de procalcitonina e PCR, podem auxiliar a discriminar efetivamente casos graves e não graves de COVID-19 (Pourbagheri-Sigaroodi *et al.*, 2020).

Em meta-análise envolvendo 3077 pacientes, sendo 2.550 não críticos e 527 críticos, os autores identificaram exame laboratorial como aspartato aminotransferase (AST) > 40 U/L, creatinina (Cr) $\geq$ 133 mol/L, cardíaca troponina I hipersensível (hs-cTnI) > 28 pg/mL, procalcitonina (PCT) > 0,5ng/mL, lactato desidrogenase (LDH) > 245 U/L, e D-dímero > 0,5 mg/L foram preditores de deterioração da doença, enquanto os glóbulos brancos (WBC)<4×10⁹/L significaram um melhor estado clínico (Zheng *et al.*, 2020).

Em uma investigação sobre os preditores clínicos de mortalidade em pacientes com COVID-19, foi descrito que tal mortalidade estaria relacionado a síndrome de tempestade de citocinas ativadas por vírus com consequente intensa resposta inflamatória. Segundo Ruan *et al.* (2020) foi relatado níveis mais elevados de proteína C reativa (PCR), IL-6 e ferritina sérica em casos fatais indicando que a inflamação sistêmica não controlada pode ser caracterizada como uma das principais causas de gravidade da doença. Pacientes hospitalizados com quadro respiratório, de acordo com Henry *et al.* (2020a), é recomendado monitoramento regular de contagem de linfócitos, leucócitos, plaquetas, IL-6 e ferritina sérica devido ao seu potencial associação com a progressão para casos críticos da doença pelo SARS-CoV-2.

Complicações como alguns eventos trombóticos raros, podem ser iniciados por diversas razões dentro da infecção causada pelo SARS-CoV-2. Dentre elas estão ditas a tempestade de citocinas, a ativação da coagulação pela interleucina 6 (IL-6), uma elevada ativação do complemento, algumas respostas micro trombogênicas, que são causadas pelos danos da

doença, e uma considerada redução da disponibilidade da Enzima conversora de Angiotensina 2 (ACE2) devido a ligação com a proteína S que faz parte da estrutura viral do SARS-CoV-2, podendo acarretar um comprometimento da função de conversão da ACE2 em ACE1, resultando em uma resposta pró inflamatória e trombocítica devido a elevação da quantidade de ACE2 (Brito *et al.*, 2021).

2.7 ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

Dentre as alterações hepáticas, estão presentes os níveis séricos de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) além de um aumento na dosagem da enzima LDH (desidrogenase láctica). A desidrogenase láctica elevada (LDH), tem sido associada a um fator de gravidade do coronavírus, pois pode estar relacionada à função respiratória e em consequência ser um importante preditor para o agravamento de insuficiência respiratória em pacientes infectados (Gallo *et al.*, 2020).

Com relação a valores de parâmetros bioquímicos, foram relatados em casos graves valores mais altos de ALT e AST e bilirrubina total em comparação com pacientes não graves, e o valor da albumina foi considerado inferior em casos graves. No quadro das alterações renais, foi demonstrado elevação de creatininas e ureia (Pourbagheri-Sigaroodi *et al.*, 2020).

Nos pacientes que se encontram internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), foi relatado elevação dos marcadores cardíacos, como a Troponina I e D-dímero, creatina quinase (CK), fração MB da creatina quinase (CK-MB), proteína amiloide sérica A (SAA) no qual está diretamente relacionado com o acréscimo de citocinas inflamatórias (Cao *et al.*, 2020; Lippi e Plebani, 2020a; Rodriguez-Morales *et al.*, 2020b, Gao *et al.*, 2020).

Em revisão de coortes clínicas de pacientes hospitalizados Brito, Barros e Lopes (2020), avaliaram as anormalidades hepáticas e encontraram uma grande variação entre os estudos na análise de frequência, e níveis séricos de enzimas hepáticas como a bilirrubina e as aminotransferases. Foi observada grande oscilação de valores nos pacientes, principalmente em formas graves, com alterações variando entre 5% e 21% nos valores de bilirrubina e de 16% a 62% para aminotransferases. Além disso, os níveis séricos das enzimas hepáticas não são muito elevados durante a infecção por SARS-CoV-2; na maioria das vezes, não ultrapassam duas vezes o limite inferior da normalidade.

Apesar das descrições comuns de anomalias das enzimas hepáticas observadas em doentes com COVID-19, a frequência, intensidade e impacto da lesão hepática são discretos e de pouco

significado clínico quanto à morbidade ou mortalidade desta doença (Brito *et al.*, 2020).

As diferenças de resultados dos estudos incluídos nesta revisão podem ser justificadas em parte pela diferença de metodologia entre as publicações, que envolve principalmente estudos de banco de dados secundários retrospectivos e consideram apenas os valores mais elevados descritos para os casos, sem avaliar a dinâmica de amostras repetidas da função hepática. Faltam informações relativas às anormalidades na admissão hospitalar e se podem se comportar como preditores de um desfecho desfavorável. Os autores sugerem que para uma melhor compreensão da história natural do envolvimento hepático pode ser avaliado com estudos prospectivos bem desenhados (Brito *et al.*, 2020).

Os autores consideraram ainda que outros fatores podem estar envolvidos nas alterações das enzimas hepáticas, como o uso de medicamentos usados para tratar a COVID-19, principalmente antivirais, como lopinavir/ritonavir e remdesivir, antimaláricos cloroquinas e hidroxicloroquina, antibióticos, incluindo azitromicina, ou imunomoduladores, como tocilizumab (Brito *et al.*, 2020).

Entretanto, já foi documentado em uma epidemia anterior de SARS-CoV, em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), a elevação leve e moderada das aminotransferases, também já foi descrito na Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) elevações nas aminotransferases na bilirrubina além de uma diminuição na albumina sérica, na época já era considerada um preditor de gravidade da doença.

A Resposta inflamatória também foi citada como uma das responsáveis pela elevação das interleucinas e outros fatores envolvidos durante a fase aguda da doença, sugerindo possíveis danos hepáticos (Saad *et al.*, 2014, Arabi *et al.*, 2014, León-Gómez, J. 2020).

As lesões hepáticas em pacientes com COVID-19, podem ser causadas diretamente pela infecção do vírus no hepatócito, o que confirma a grande exposição viral do fígado. Estudos patológicos de pacientes infectados com o coronavírus, relatam a confirmação da presença do vírus no tecido hepático. Foram descritas também elevações de gama-glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina durante internação e hospitalização (Zhang *et al.*, 2020).

Em um relato de caso descrito por Brito *et al.* (2021), uma paciente do sexo feminino, com 45 anos, histórico de comorbidades (diabetes e hipertensão) com sintomatologia e posterior confirmação laboratorial para a COVID-19, foi admitida no serviço de emergência teve progresso de melhora da infecção, porém no 16º dia apresentou complicações. As alterações dos níveis séricos de gama-glutamil transferase (GGT) eram 2,5 vezes o limite superior dos níveis normais (LSN), testes de função hepática abaixo dos limites normais e níveis elevados

de proteína c reativa (PCR) e D-dímero. Paciente evoluiu com trombose parcial da artéria hepática.

No geral, os danos hepáticos em casos leves da doença podem ser transitórios e sem maiores repercussões, porém em pacientes com a forma grave da doença e que já possuem doenças hepáticas pré-estabelecidas juntamente com estado imunocomprometido e outras comorbidades envolvidas, as lesões podem estar relacionadas a gravidade e mortalidade do paciente (Zhang *et al.*, 2020).

3 HIPÓTESE

Existe associação entre a forma grave da doença com o perfil sociodemográfico (idade, sexo, comorbidades) e clínico-laboratorial de pacientes com COVID-19 internados em hospital terciário na cidade do Recife, Pernambuco.

4 FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA

Qual o perfil sociodemográfico e clínico-laboratorial de pacientes com COVID-19 e quais os fatores associados com a forma grave da doença em hospital terciário na cidade do Recife, Pernambuco?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Descrever e caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico-laboratorial de pacientes com COVID-19 e identificar fatores associados à forma grave da doença em hospital terciário na cidade do Recife, Pernambuco.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sociodemográfico (idade, sexo, comorbidades) e clínico-laboratorial de pacientes com COVID-19;
- Identificar a associação entre perfil sociodemográfico (idade, sexo, comorbidades) e manifestações clínicas com evolução da COVID-19 para a forma grave da doença.
- Descrever os padrões de anormalidades laboratoriais encontrados nos pacientes com e sem a forma grave da COVID-19 em exames como: hematológicos, bioquímicos e gasometria.
- Descrever alterações nos exames de imagem (Radiografia de tórax, Tomografia Computadorizada e Ultrassonografia) em pacientes com e sem a forma grave da COVID-19.

6 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

O estudo foi realizado no Hospital dos Servidores do Estado (HSE). O hospital apresenta setores de urgência e emergência de referência para o atendimento de casos de COVID-19, contando com 23 enfermarias e 17 leitos de UTI (Unidade de Terapia Intensiva) destinados ao atendimento exclusivo de pacientes diagnosticados com a doença.

Os casos suspeitos internados admitidos na urgência eram avaliados no mesmo dia ou no dia seguinte ao internamento por membro da equipe, que aplicavam o questionário padronizado, realizavam coleta de amostras de sangue e novo swab nasal e seguia o paciente até a alta para aplicação do questionário e novas coletas de sangue.

Os dados eram digitados na plataforma RedCap (Research Electronic Data Capture), uma ferramenta digital para coleta e gerenciamento de dados em pesquisa. (Figura 2).

6.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo é observacional, analítico prospectivo de pacientes internados diagnosticados com COVID-19 nos seus diferentes padrões de gravidade no Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco (HSE) no período de 18 de maio a 04 de setembro de 2020.

6.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco (HSE), localizado na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil. Este hospital atende uma população de 180 mil servidores e tornou-se referência para o atendimento de pacientes com COVID. Apesar de oriundos de todo o estado, 82% dos pacientes são da região metropolitana.

6.3 POPULAÇÃO ALVO

A amostra foi do tipo por conveniência, não aleatória. Os pacientes foram recrutados

consecutivamente nas unidades destinadas ao atendimento de pacientes COVID-19 no Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco - HSE.

Pacientes adultos maiores de 18 anos, com suspeita clínico-epidemiológica e posterior diagnóstico laboratorial e por imagem de COVID-19, que foram atendidos nas unidades destinadas ao atendimento de pacientes COVID-19 no HSE (urgência e emergência do HSE, enfermaria, UTI).

6.4 AMOSTRAGEM: RECRUTAMENTO E ACOMPANHAMENTO

Paciente suspeito e/ou confirmado de COVID-19, admitidos no serviço de urgência e emergência do HSE eram convidados para participar do estudo. Os casos suspeitos de COVID-19 foram definidos segundo recomendação da WHO (2020):

Uma pessoa que atende aos critérios clínicos:

- Início agudo de febre E tosse; OU
- Início agudo de QUALQUER TRÊS OU MAIS dos seguintes sinais ou sintomas: Febre, tosse, fraqueza geral/fadiga, dor de cabeça, mialgia, dor de garganta, coriza, dispneia anorexia/náusea/vômito, diarreia, estado mental alterado. pela presença de febre (objetiva ou sensação de febre) associada a sinais e sintomas respiratórios, como tosse, dor de garganta, dificuldade para respirar e batimento de asa de nariz.

O vínculo epidemiológico de viagens para outros países com transmissão ou contato próximo com casos suspeitos ou confirmados foram valorizados nos dados epidemiológicos, mas não obrigatórios em virtude da situação epidemiológica de transmissão comunitária na região no período de coleta. Serão considerados casos confirmados aqueles com suspeita clínico-epidemiológica associado a RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 e negativo para Influenza ou por sorologia IgG/IgG3 associado a achados típicos de imagem do tórax compatíveis com a infecção WHO (2020).

Os pacientes que aceitaram participar do estudo eram acompanhados durante o internamento para aplicação de questionário padrão e coleta de amostras de sangue a cada 48 horas. (Figura 2).

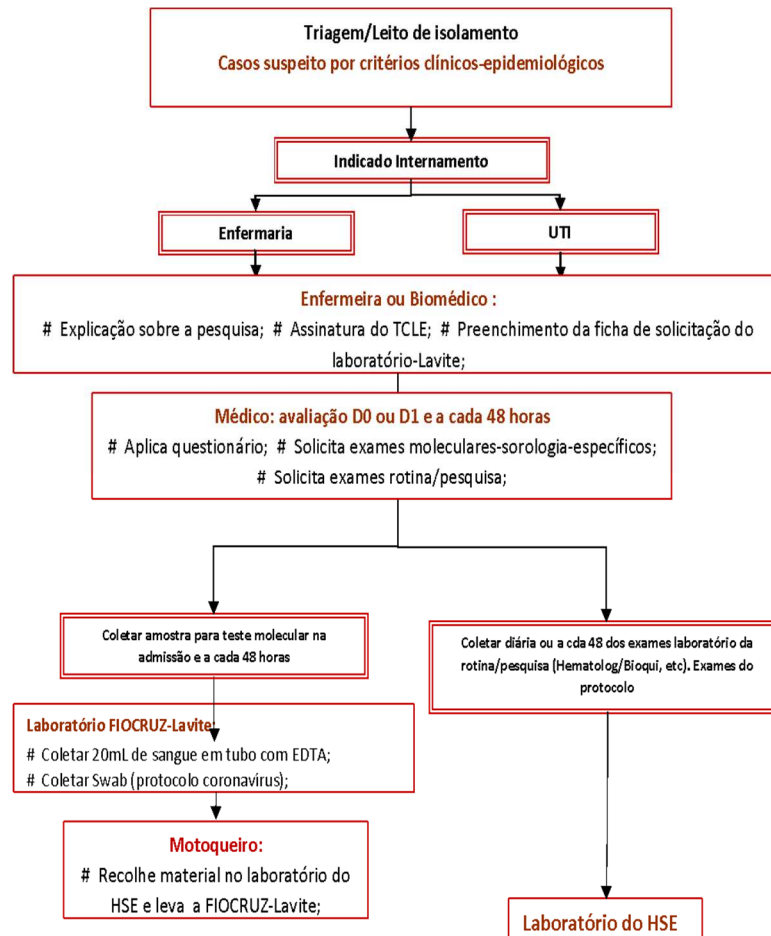


Figura 2. Fluxograma do processo de recrutamento e acompanhamento dos pacientes do estudo.

6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão: Pacientes suspeitos por critérios clínicos-epidemiológicos confirmados laboratorialmente com infecção por SARS-CoV-2; Pacientes maiores de 18 anos.

Critérios de exclusão: Pacientes sem confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2.

6.6 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Esta pesquisa utilizou instrumentos específicos de coleta de dados que foram elaborados para a coorte. As informações dos questionários foram lançadas em banco de dados construídos para o estudo, RedCap (Research Eletronic Data Capture) (ANEXO A –QUESTIONÁRIO – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS; ANEXO B – ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS; ANEXO C – ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS; ANEXO D – ACHADOS RADIOGRÁFICOS; ANEXO E – ACHADOS TOMOGRÁFICOS).

6.7 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Todas as variáveis estudadas estão descritas na tabela 4 e contidas nos instrumentos.

Tabela 4 – Variáveis do estudo.

Variáveis	
Sociodemográficas	Idade, sexo, etnia, local de residência, escolaridade, ocupação, renda, número de moradores, sexo, renda e escolaridade do chefe.
Sinais e sintomas	Febre, calafrios, tosse, tosse produtiva, rinorréia, dor na garganta, astenia, cefaléia, anorexia, anosmia, disgeusia, mialgia, artralgia, artrite, hipertrofia ganglionar, conjuntivite, otalgia, dificuldade para respirar, congestão nasal, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, rash, sonolência, sangramentos.
Presença de comorbidades	Hipertensão arterial sistêmica, Diabetes mellitus, asma brônquica, Lúpus eritematoso sistêmico, Doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia falciforme, gestantes, doença renal crônica, doença ácido-péptica, doença auto-imune, AIDS, outras.
Presença de Sinal de Alarme	Dor abdominal, aumento repentino do hematócrito, vômitos persistentes, hipotensão postural, hipotermia com sudorese e prostração, hepatomegalia dolorosa, hemorragias importantes (hematêmese ou melena), hipotensão arterial, pressão arterial convergente, extremidades frias, cianose, pulso rápido e fino, agitação e/ou letargia, diminuição da diurese, desconforto respiratórias.
Exames laboratoriais (hematológicos, bioquímicos e gasometria)	Hemograma, Glicemia, ureia, creatinina, ionograma, cálcio, magnésio, aminotransferase, gama- GT, Desidrogenase láctica -LDH, Fosfatase Alcalina, Bilirrubinas Totais (BT), Bilirrubina direta (BD), Bilirrubina Indireta (BI), creatinino fosfoquinase (CPK, creatinofosfoquinase massa (CK-MB), troponina, mioglobina, aldolase, albumina, proteína total, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina, fibrinogênio, D-Dímero, Velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), ferritina, ferro sérico, lactato, procalcitonina, tiroxina 4 livre (T4 livre), hormônio tireoestimulante ultra sensível (TSH), gasometria.
Exames RT-PCR	SARS-CoV-2; Influenza
Sorologia	SARS-CoV-2;
Exames de imagem	Radiografia de tórax, Ultrassonografia, tomografia de Tórax.

Os casos confirmados serão agrupados para comparação utilizando a classificação das diretrizes da WHO de janeiro de 2021:

Em 2021 a WHO realizou uma atualização de suas diretrizes e sugeriu uma simplificação esquemática de sua classificação para auxiliar na identificação e condução dos casos (WHO, 2021).:

- **COVID-19 crítico:** Definido pelos critérios para síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA), sepse, choque séptico ou outras condições que normalmente exigiria o fornecimento de terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) ou terapia vasopressora.
- **COVID-19 grave:** Definido por qualquer um dos seguintes:
 - ✓ Saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente;
 - ✓ Frequência respiratória > 30 ciclos/min em adultos;
 - ✓ Sinais de dificuldade respiratória grave (uso de músculos acessórios, incapacidade de completar frases e, em crianças, desenho muito grave da parede torácica, grunhidos; cianose ou presença de quaisquer outros sinais gerais de perigo).
- **COVID-19 não grave:** Definido como ausência de qualquer critério para COVID-19 grave ou crítico.

6.8 MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Os dados foram coletados através de instrumentos padronizados no momento da revisão dos prontuários, digitados na plataforma RedCap (Research Electronic Data Capture), uma ferramenta digital para coleta e gerenciamento de dados em pesquisa.

6.9 PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS

A amostra de swab para realização de RT-PCR para SARS-CoV-2 e Influenza foi encaminhada ao LACEN-PE (Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco) para o diagnóstico etiológico e amostras de sangue encaminhadas para Instituto Aggeu Magalhães, LaViTe (Laboratório de virologia e terapia experimental).

Inicialmente foi realizado através da detecção do material genético destes vírus por meio de qRT-PCR (transcrição reversa quantitativa por reação em cadeia da polimerase, quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction) em swab nasofaríngeo durante os dias iniciais de internamento.

O diagnóstico sorológico foi realizado através de ELISA (ensaio imunoenzimático

ligado à enzima, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) através da detecção de anticorpos IgG direcionados contra a proteína do RBD (domínio de ligação ao receptor, receptor-binding domain) do vírus SARS-CoV-2. Para tanto, a proteína RBD foi produzida *in vitro* em cultura de células eucarióticas e purificada através de cromatografia automatizada. Em seguida, placas de 96 poços foram sensibilizadas com a proteína RBD purificada, bloqueadas em solução de bloqueio e incubadas com as amostras de soros dos indivíduos sob análise. A presença de anticorpos IgG específicos para a proteína RBD de SARS-CoV-2 foi detectada a partir da incubação das placas com anticorpo secundário anti-IgG humano produzido em camundongos marcado com peroxidase, seguido de registro da absorbância a 450 nm de cada amostra em leitor de ELISA automatizado. Amostras de soros de indivíduos *naïve* e com infecção confirmada por SARS-CoV-2 através de qRT-PCR foram utilizadas como controles negativo e positivo, respectivamente. O *cut-off* do ensaio foi determinado através de análise de curva ROC utilizando um painel de amostras bem caracterizadas de COVID-19. Todas as amostras foram testadas em duplicata, e os controles foram adicionados a todas as placas em teste. Testes adicionais de IgG3 que tem um mecanismo ineficiente de reciclagem de anticorpos (diferentemente dos demais isotipos) com curta meia vida auxiliam os testes diagnósticos.

Exames laboratoriais de análises clínicas foram realizados em laboratório terceirizado no Hospital Servidores do Estado, Laboratórios da Rede Fleury. Os exames de imagem foram realizados em serviço de imagem terceirizado SIR (Serviço de Imagem Recife).

Para os exames de imagem foram considerados os achados típicos de imagem do tórax sugestivos de COVID-19 definido pela WHO que incluem o seguinte:

- 6.9.1 Radiografia de tórax: opacidades densas, muitas vezes arredondadas na morfologia, com distribuição pulmonar inferior
- 6.9.2 TC de tórax: múltiplas opacidades em vidro fosco bilaterais, muitas vezes arredondadas na morfologia, com distribuição pulmonar periférica e inferior
- 6.9.3 Ultrassonografia: linhas pleurais espessadas, linhas B (multifocais, discretas ou confluentes), padrões consolidativos com ou sem broncogramas aéreos. (Goudouris, E. S. 2021, WHO, 2020).

7 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram digitados na plataforma RedCap (Research Eletronic Data Capture), uma ferramenta digital para coleta e gerenciamento de dados em pesquisa. Os dados clínicos e laboratoriais foram analisados utilizando os programas Stata, versão 14 (StataCorp, College Station, Estados Unidos).

8 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Por meio da apresentação de distribuição de frequência foram apresentados o perfil clínico epidemiológico da população de estudo. A distribuição de frequência das características da população foi feita uma análise descritiva univariada. A frequência de casos graves e óbito foi estimada com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

Na associação dos fatores clínicos na admissão hospitalar e durante a internação com o desfecho do caso segundo a gravidade, por se tratar de um estudo longitudinal, foi aplicado o modelo GEE (General Equation Estimation) para estimação da medida de associação do modelo, representada pela Odds Ratio, com intervalo de confiança ao nível de 95%. No ajuste de possíveis variáveis de confusão, as variáveis (clínicas e laboratoriais) que estiveram associadas ao desfecho que foi caso grave e tiveram significância estatística menor ou igual a 10% foram incluídas no modelo, tendo como critério de saída do modelo uma significância também abaixo de 10%. A modelagem foi por bloco de variáveis, do tipo stepwise forward. O software aplicado na análise dos dados foi o STATA versão 14.

9 RESULTADOS

9.1 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Entre 18 de maio e 04 de setembro de 2020, foram recrutados 95 casos suspeitos de COVID-19, pacientes adultos, admitidos em um hospital de referência para a COVID-19. Desses, foi formada a amostragem de 75 (79 %) pacientes para o estudo, confirmados laboratorialmente e por imagem, dos quais 31 (41 %) foram classificados como graves e 44 (59 %) classificados como doença não-grave.

De 75 pacientes, 48 (64%) eram do sexo feminino e 27 (36%) do sexo masculino, a cor da pele autorreferida por 74 pacientes foi branca em 39 (52,7 %) e 35 (47,3 %) se declararam não-brancos. A média de idade foi de $67,5 \pm 12,2$ anos (média $\pm$ dP), com 8 (10,7%) pacientes entre 37 a 49 anos, 20 (26,7%) pacientes de 50 a 64 anos e 47 (62,7%) pacientes com faixa etária acima de 65 anos ou mais.

Dos 66 pacientes com informação do nível de escolaridade a maioria, 36 (54,5%), tinham estudado até o ensino fundamental, outros 17 (25,8%) pacientes com nível médio e 13 (19,7%) com nível superior. Onze pacientes (16,7%) atuavam como profissionais de saúde. Dos que informaram renda familiar 31 (45,6%) tinham renda familiar de até 1 salário-mínimo, 28 (41,2%) entre 1 e 4 salários-mínimos e 9 (13,3%) possuíam uma renda familiar maior ou igual a 5 salários-mínimos.

A área abordada no estudo foi a mesorregião de Pernambuco, onde majoritariamente 35 (46,7%) residiam na capital, cidade do Recife, 30 (40%) na região metropolitana, 5 (6,7%) na zona da mata, 4 (5,3%) no agreste do estado e apenas 1 (1,3%) residia no sertão.

Tabela 5 - Perfil sociodemográfico da população com SRAG de acordo com a gravidade da doença. Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.

Características	Todos n = 75	Gravidade da doença		X ²	p-valor
		Leve (n =44)	Crítica/Grave (n=31)		
Idade					
Média (dP)	67,5 (+/- 12,2)	66,8 (+/- 13,3)	68,5 (+/- 10,6)	-	-
Distribuição (anos) – n (%)					
37 – 49	8 (10,7)	7 (87,5)	1 (12,5)	4,29	0,117
50 - 64	20 (26,7)	9 (45,0)	11 (55,0)		
≥ 65	47 (62,7)	28 (59,6)	19 (61,3)		
Sexo					

Masculino	27 (36,0)	17 (62,9)	10 (37,0)	0,32	0,571
Feminino	48 (64,0)	27 (56,3)	21 (43,8)		
Cor da pele (autorreferida)	74/75				
Branca	39 (52,7)	24 (61,5)	15 (38,5)	0,14	0,701
Não branca	35 (47,3)	20 (57,1)	15 (42,9)		
Escolaridade (anos de instrução)	66/75				
Até o fundamental médio	36 (54,5)	20 (55,5)	16 (44,4)	0,15	0,926
Superior	17 (25,8)	10 (58,8)	7 (41,2)		
	13 (19,7)	8 (61,5)	5 (38,5)		
Profissional de Saúde	66/75				
Sim	11 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	0,05	0,822
Não	55 (83,3)	33 (60,0)	22 (40,0)		
Renda (em Reais)					
Mediana (p25 – p75)	1,600 (1,000 – 3,000)	1,500 (1,000 – 3,000)	1,750 (1,000 – 2,750)	-	-
Distribuição (SM) – n (%)	68/75				
≤ 1 SM	31 (45,6)	18 (58,1)	13 (41,9)	1,66	0,436
1SM e ≤ 4 SM	28 (41,2)	15 (53,6)	13 (46,4)		
≥ 5 SM	9 (13,3)	7 (77,8)	2 (22,2)		
Residência (Mesorregião de Pernambuco)					
Capital	35 (46,7)	21 (60,0)	14 (40,0)	2,62	0,622
Região Metropolitana	30 (40,0)	18 (60,0)	12 (40,0)		
Zona da Mata	5 (6,7)	3 (60,0)	2 (40,0)		
Agreste	4 (5,3)	1 (25,0)	3 (75,0)		
Sertão	1 (1,3)	1 (100,0)	0 (0,0)		

9.2 COMORBIDADES

As comorbidades mais frequentes encontradas na amostra estudada foram HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) presente em 65,3%, Diabetes *Mellitus* em 36%, doença reumatológica em 18,7%, doença cardíaca em 18,7%, doença hepática em 10,7% e asma em 10,6% e DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) em 9,3% (Tabela 6). Asma foi o sintoma com maior diferença na frequência entre os grupos, estando presente em 19% (6/31) do grupo dos pacientes graves comparado as formas leves (2/44) ($p=0,075$).

Tabela 6 - Comorbidades da população positiva para COVID-19 de acordo com a gravidade da doença (WHO 2021). Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.

Comorbidades	Todos n = 75	Gravidade da doença		X ²	p-valor
		Leve (n=44)	Crítica/Grave (n=31)		
Diabetes	27(36,0)	13 (48,1)	14 (51,9)	0,72	0,395
Asma	8 (10,7)	2 (25,0)	6 (75,0)	3,18	0,075
DPOC	7 (9,3)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,43	0,510
HAS	49 (65,3)	24 (48,9)	25 (51,0)	1,84	0,174
Pressão Controlada*	35 (71,4)	15 (42,9)	20 (57,1)	1,83	0,175
Infarto	6 (8,0)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,37	0,538
Doença Cardíaca	14 (18,7)	8 (57,1)	6 (42,9)	0,04	0,837
AVC	4 (5,3)	4 (100,0)	0 (0,0)	3,50	0,061
Hepatite	2 (2,7)	2 (100,0)	0 (0,0)	1,70	0,192
Doença Renal	5 (6,7)	3 (60,0)	2 (40,0)	0,06	0,804
Câncer	1 (1,3)	1 (100,0)	0 (0,0)	0,84	0,359
Câncer Anterior	4 (5,3)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,03	0,847
Doença Reumatológica	14 (18,7)	7 (50,0)	7 (50,0)	0,15	0,697
Doença Hematológica	4 (5,3)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,03	0,847
Transplante	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	1,22	0,269
Doença na Tireoide	5 (6,7)	1 (20,0)	4 (80,0)	2,59	0,107
Doença Hepática	8 (10,7)	3 (37,5)	5 (62,5)	1,06	0,302
Doença Mental	18 (24,0)	9 (50,0)	9 (50,0)	0,20	0,648

9.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O tempo entre o início dos sintomas e a internação foi uma mediana de 7 (4-11, P25 - P75) dias. Na admissão os sintomas gerais mais frequentes nos pacientes foram astenia presentes em 73,3% dos casos, seguido de febre (60%), anorexia (56%), cefaleia (45,3%) e mialgia (34,7%) (Tabela 7).

Entre os sintomas respiratórios, tosse seca foi o mais frequente (65,3%), seguido de

dispneia (64%), tosse produtiva (44%), congestão nasal (32%), dor de garganta (25,3%), coriza (24%), hemoptise (9,3%).

Dos sintomas gastrointestinais, as náuseas estiveram presentes em 40%, seguido pela diarreia (37,3%) dos casos, vômitos (22,7%) e dor abdominal (21,3%). Disgeusia e anosmia esteve presente em 30,7% e 33,3% respectivamente.

Outros sintomas como artralgia e edema articular esteve presente em 21,3% e 8% dos casos respectivamente, seguido de sonolência (34,7%), aftas (10,7%), *rash* (5,3%) e confusão mental (2,7%).

Entre os sintomas referidos na admissão apenas tosse produtiva foi mais frequentemente relatada entre pacientes graves (64,5%, 20/31) do que nas formas não-grave (29,5%, 13/44) e o único sintoma onde as frequências tiveram diferença estatisticamente significativa ($p=0,019$).

Tabela 7 - Perfil clínico da população positiva para COVID-19, durante admissão no serviço, de acordo com a gravidade da doença (WHO 2021). Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.

Sintomas	Todos n = 75	Gravidade da doença		X ²	p- valor
		Leve (n=44)	Crítica/Grave (n=31)		
Febre	45 (60,0)	26 (57,8)	19 (42,2)	0,43	0,507
Temperatura média (+/- dP)	38,4 (+/- 7,78)	38,5 (+/- 8,61)	38,4 (+/- 6,57)	-	-
Calafrio	32 (42,7)	18 (56,2)	14 (43,7)	0,05	0,812
Tosse Seca	49 (65,3)	30 (61,2)	19 (38,8)	2,45	0,117
Tosse Produtiva	33 (44,0)	13 (39,4)	20 (60,6)	5,54	0,019
Anorexia	42 (56,0)	21 (50,0)	21 (50,0)	0,83	0,360
Anosmia	25 (33,3)	14 (56,0)	11 (44,0)	0,02	0,870
Disgeusia	23 (30,7)	11 (47,8)	12 (52,2)	0,62	0,429
Astenia	55 (73,3)	31 (56,4)	24 (43,6)	0,23	0,624
Mialgia	26 (34,7)	15 (57,7)	11 (42,3)	0,14	0,701
Artralgia	16 (21,3)	9 (56,2)	7 (43,8)	0,02	0,886
Edema	6 (8,0)	3 (50,0)	3 (50,0)	0,05	0,811
Coriza	18 (24,0)	8 (44,4)	10 (55,6)	0,99	0,318
Congestão nasal	24 (32,0)	15 (62,5)	9 (37,5)	0,87	0,350

Dor na garganta	19 (25,3)	12 (63,2)	7 (36,8)	0,74	0,390
Linfadenopatia	4 (5,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,70	0,401
Conjuntivite	8 (10,7)	4 (50,0)	4 (50,0)	0,07	0,779
Otalgia	8 (10,7)	6 (75,0)	2 (25,0)	1,49	0,222
Dispneia	48 (64,0)	25 (52,1)	23 (47,9)	0,35	0,549
Hemoptise	7 (9,3)	4 (57,2)	3 (42,8)	0,01	0,890
Náuseas	30 (40,0)	16 (53,3)	14 (46,7)	0,03	0,850
Vômito	17 (22,7)	10 (58,8)	7 (41,2)	0,15	0,695
Diarreia	28 (37,3)	18 (64,3)	10 (35,7)	1,66	0,197
Dor abdominal	16 (21,3)	11 (68,7)	5 (31,3)	1,62	0,202
Sonolência	26 (34,7)	16 (61,5)	10 (38,5)	0,75	0,384
Sangramento*	3 (4,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,18	0,670
Rash **	4 (5,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,70	0,401
Cefaleia	34 (45,3)	20 (58,8)	14 (41,2)	0,43	0,510
Confusão Mental	2 (2,7)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,02	0,876
Afta	8 (10,7)	3 (37,5)	5 (62,5)	1,06	0,302
Dor Torácica	4 (5,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,70	0,401

9.4 EXAMES LABORATORIAIS

Na análise dos exames laboratoriais, avaliamos a associação da gravidade do caso com as variáveis longitudinais relacionadas as medidas laboratoriais (medidas repetidas durante o período de internação). Entre os exames laboratoriais, observou-se associação com formas graves a presença de elevação de plaquetas (OR (IC95%): 1,009 (1,003 – 1,105); $p = 0,003$), INR alterado OR (IC95%): 1,005 (1,0001 – 1,010); $p = 0,029$), D-Dímero elevado OR (IC95%): 4,07 (1,71 – 9,69); $p = 0,002$), ureia elevada OR (IC95%): 1,003 (1,001 – 1,004); $p = 0,013$, hipernatremia OR (IC95%): 7,05 (1,42 – 34,9); $p = 0,017$, hipercalcemia OR (IC95%): 3,38 (1,35 – 8,45); $p = 0,009$), aspartato aminotransferase elevadas (AST) OR (IC95%): 1,006 (1,001 – 1,011); $p = 0,007$), fosfatase alcalina OR (IC95%): 1,017 (0,999 – 1,035); $p = 0,051$, GGT

elevadas (OR (IC95%): 3,08 (1,20 – 7,89); $p=0,019$) e aumento da Bilirrubina direta (BD) (OR (IC95%): 1,039 (1,007 – 1,071); $p=0,017$ (Tabela 8).

Tabela 8 - Associação da gravidade do caso com as variáveis longitudinais relacionadas às medidas laboratoriais (medidas repetidas durante o período de internação).

Características	OR _{Grave/severa} (IC 95%)	p-valor
Hemácias ($<4 \times 10^6 \mu\text{L}$)	1,22 (0,60 – 2,48)	0,575
Hemoglobina diminuída	1,34 (0,66 – 2,75)	0,410
Hematócrito diminuído	1,411 (0,692 – 2,876)	0,343
Leucopenia	1,07 (0,46 – 2,48)	0,875
Leucocitose	1,73 (0,81 – 3,71)	0,160
Neutrófilos (aumento a cada 1000 células/ μL)	1,015 (0,997 – 1,033)	0,092
Linfócitos t diminuído	0,999 (0,998 – 1,000)	0,206
Monócitos Diminuído	0,57 (0,29 – 1,15)	0,117
Plaquetas (redução a cada 10.000 células/ μL)	1,009 (1,003 – 1,015)	0,003
Hemossedimentação aumentado	1,03 (0,57 – 1,88)	0,913
Tempo de protrombina (aumento em 5 segundos)	1,006 (0,999 – 1,014)	0,085
Atividade de protrombina aumentada	0,956 (0,898 – 1,016)	0,152
INR alargado	1,005 (1,0001 – 1,010)	0,029
Tempo de tromboplastina aumentado	1,110 (0,938 – 1,312)	0,222
D-Dímero (ng/mL) > 0.5	4,07 (1,71 – 9,69)	0,002
Fibrinogênio > 400	1,48 (0,51 – 4,28)	0,468
Glicemia >100	2,34 (0,68 – 8,04)	0,175
Ureia elevada	1,003 (1,001 – 1,004)	0,013
Creatinina Aumentada	1,39 (0,60 – 3,21)	0,443
Sódio >145 mEq/L	7,05 (1,42 – 34,9)	0,017
Potássio > 5 mmol/L	3,38 (1,35 – 8,45)	0,009
Cálcio > 10 mg/dL	2,52 (0,45 – 14,2)	0,294
Magnésio $> 2,6$ mg/ dL	2,97 (0,75 – 11,7)	0,119
Mioglobina aumenatda (na admissão)	1,000 (0,998 – 1,003)	0,707
ALT (aumento cada 10 U/L)	1,005 (0,998 – 1,011)	0,150
AST (a cada 10 U/L)	1,006 (1,001 – 1,011)	0,007
Creatinofosfoquinase (aumento a cada 100 U/L)	1,017 (1,001 – 1,034)	0,035
LDH Aumentado	1,48 (0,73 – 3,03)	0,280
Fosfatase alcalina (aumento a cada 10 U/L)	1,017 (0,999 – 1,035)	0,051
Troponina I > 14	1,48 (0,72 – 3,05)	0,282
GGT Aumentado	3,08 (1,20 – 7,89)	0,019

Bilirrubina total (aumento a cada 1 mg/dL)	1,014 (0,998 – 1,030)	0,093
Bilirrubina direta (aumento a cada 1 mg/dL)	1,039 (1,007 – 1,071)	0,017
Bilirrubina indireta (aumento a cada 1 mg/dL)	1,004 (0,979 – 1,029)	0,747
Albumina (a cada redução de 1 unidades)	0,996 (0,977 – 1,015)	0,672
PCR aumentado	1,005 (0,995 – 1,015)	0,362

9.4.1 Análise multivariada para associação da gravidade

Na análise multivariada de medidas clínicas e laboratoriais na admissão onde foi observado uma associação da gravidade do caso de COVID-19 com asma (OR: 4,58, IC: 1,13 – 18,7; $p=0,034$). Na análise da associação da gravidade do caso com as variáveis longitudinais relacionadas a sinais e sintomas (medidas repetidas durante o período de internação) a anorexia aparece como sintoma estatisticamente significativo e associado às formas graves (OR 1,123; IC: 1,016 – 1,242; $p= 0,040$)

Em relação as alterações laboratoriais com as formas graves o modelo demonstrou uma associação com elevação de plaquetas, D-dímero elevado, sódio elevado, potássio elevado, GGT e AST elevadas.

Tabela 9 - Análise multivariada para a associação da gravidade do caso de COVID-19.

Blocos	OR _{Grave/severa} (IC 95%)	p-valor
Sinais e sintomas na admissão		
Asma	4,58 (1,13 – 18,7)	0,034
Sintomas ao longo do internamento		
Anorexia	1,123 (1,016 – 1,242)	0,024
Medidas laboratoriais ao longo do internamento		
Plaquetas (aumento a cada 10.000 células/ μ L)	1,007 (1,002 – 1,013)	0,010
D-Dímero (ng/mL) > 0.5	1,261 (1,041 – 1,527)	0,018
Sódio >145 mEq/L	1,310 (1,129 – 1,521)	<0,001
Potássio > 51 mmol/L	1,217 (1,045 – 1,417)	0,011
GGT Aumentada	1,223 (0,984 – 1,519)	0,069
AST (a cada 10 U/L)	1,004 (1,001 – 1,008)	0,040

10 DISCUSSÃO

A pandemia evoluiu rapidamente desde a descrição dos primeiros casos em 2019, tornando-se o Brasil o terceiro país no mundo com maior número de casos (WHO,2022). Diferenças de padrões clínicos-epidemiológicos, laboratoriais e de desfecho tem sido descrito entre as populações.

Esse estudo descreveu 75 casos de pacientes com COVID-19 admitidos em um hospital terciário do Nordeste do Brasil. Apesar de contar com o sistema de saúde suplementar (privado) o estudo é composto predominantemente por uma população de baixa renda, com 45% recebendo menos de um salário-mínimo e a maioria com baixa escolaridade. A amostra foi composta predominantemente de pacientes idosos, com 62,7% acima de 65 anos. Esse achado poderia ser justificado pelo fato de que pacientes idosos têm um maior risco de forma graves e, portanto, predominar em estudos de base hospitalar (Zheng *et al*, 2020), porém a faixa etária de pacientes hospitalizados tem variado entre diferentes populações.

Em um grande estudo multinacional prospectivo do Grupo ISARIC (Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias Agudas Graves e Emergentes) envolvendo pacientes hospitalizados avaliou os dados de 60.109 recrutados de 43 países, sendo 91% da amostra de países desenvolvidos, internados entre janeiro e agosto de 2020, a mediana de idade variou de 10 anos na Polônia e 73 anos no Reino Unido (Jimbo Sotomayor, R. E. 2021). Em outro estudo em dois hospitais em Nova York envolvendo 257 pacientes críticos, portanto de maior risco, a mediana de idade era 72 anos, com 58% maiores de 60 anos (Cummings *et al.*, 2020).

Um estudo retrospectivo realizado no Brasil de março a junho de 2020, envolvendo 16 hospitais distribuídos em seis estados (São Paulo, Rio de Janeiro, Piauí, Pará, Manaus e Distrito Federal) descreveu a média de idade de $57,6 \pm 17,8$ anos, mais baixa do descrito no presente estudo (Dalmazzo, *et al.*, 2021). O estudo não informa se houve diferenças entre os estados das diferentes regiões. Em um outro estudo retrospectivo envolvendo quatro hospitais públicos realizado na Bahia, nordeste do Brasil, no período de julho a dezembro de 2020, a mediana de idade era de 55 anos (Ferreira, *et al.*, 2021).

Apesar de uma média de idade mais alta da nossa amostra comparada a outros estados do Brasil, essa maior frequência de idosos pode estar relacionado ao perfil da clientela atendida na instituição participante, formados principalmente por funcionários públicos e aposentados conveniados ao plano de saúde.

Nesta coorte predominou o sexo feminino (64%) e entre os 7 casos de óbitos, quatro

eram mulheres. Esses resultados diferem da maioria dos artigos da literatura. Em duas revisões sistemáticas de Rodriguez-Morales *et al* e Yang *et al*, sexo masculino correspondia a 55,9% e 56,5% dos pacientes hospitalizados (Rodriguez-Morales *et al.*, 2020 e Yang *et al.*, 2020) sendo a maioria dos estudos com população chinesa. Em Nova York, 67% dos pacientes críticos eram homens. Em uma meta-análise com 3027 pacientes, o sexo masculino além de mais frequente esteve associado a formas graves da doença e óbitos (OR=1,76, 95% CI (1.41, 2.18), $P < 0.00001$) (Zheng *et al.*, 2020).

No Brasil, Dalmazzo, *et al* relataram um predomínio de homens (59,3%) (Dalmazzo, *et al.*, 2020), semelhante aos achados de Costa *et al* com 57% de mulheres entre 266 pacientes internados em Minas Gerais (Sudeste do Brasil). Porém, divergindo desses resultados o estudo em hospitais da Bahia, 54,3% eram de mulheres semelhantes ao presente estudo (Ferreira, *et al.*, 2021). Em um levantamento retrospectivo do sistema de notificação oficial de Alagoas (Nordeste do Brasil) envolvendo apenas pacientes acima de 60 anos, as mulheres representavam 52,5% (De Souza, *et al.*, 2020). Um levantamento de sistema oficial de notificação de casos realizado em Pernambuco, envolvendo 28.854 casos ambulatoriais e hospitalares, o sexo feminino respondeu por 56% dos casos confirmados de COVID, podendo os achados da nossa casuística estar relacionado a uma maior incidência da doença entre mulheres, o que pode estar relacionado à maior proporção feminina na região (Nascimento, *et al.*, 2020).

No presente estudo o número de casos graves representou 41% da amostra. Na China os estudos iniciais envolvendo 1099 pacientes internados, apenas 173 (15%) eram classificados como graves, porém tratava-se de uma população jovem com mediana de idade de 47 anos (Guan *et al.*, 2020). Por outro lado, o estudo de Turcotte de 117 pacientes internados, com uma população com mediana de $65,7 \pm 15,5$, 41% dos pacientes eram graves necessitando de internamento em UTI, semelhante ao nosso estudo (Turcotte *et al.*, 2020).

A letalidade dos casos hospitalizados no presente estudo foi de 9,3%, valores superiores a letalidade dos casos de COVID comparados a população geral, estimada em ao final de 2020 em todo o mundo em torno de 2%, no Brasil de 3% e em Pernambuco, Nordeste do Brasil em 4% (WHO, 2020, Pernambuco, 2020), porém para pacientes hospitalizados as letalidades são maiores e divergentes entre os estudos. Em meta-análise de estudos chineses a taxa de letalidade entre hospitalizados era de 14%, para uma população com uma média de 52 anos (Rodriguez-Morale *et al.*, 2020). Nos Estados Unidos, no estudo de Turcotte, envolvendo uma população com mediana de 65.7 ± 15.5 a letalidade foi de 25% (Turcotte *et al.*, 2020).

Um levantamento do sistema de vigilância de notificação de casos do Brasil em

pacientes idosos, relatou uma mortalidade de 52% entre 1.544 idosos com média de 73,5 anos (Nascimento, M. M. 2020). No estado de Alagoas, nordeste do Brasil, outro levantamento do sistema de vigilância de notificação de casos em pacientes idosos, encontrou letalidade menor de 11%, em uma população com média de idade $70.21 \pm 8,37$ anos (De Souza *et al.*, 2020), semelhante aos resultados desse trabalho.

Em relação às comorbidades, a hipertensão (66%) e diabetes (36%) foram as mais prevalentes da amostra, porém com frequência maior entre as formas não grave, mas sem diferença estatisticamente significativa. Diversos estudos descrevem a HAS e DM como as comorbidades mais frequentes e associadas a forma grave da doença (Cummings *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020; Wu & Mcgoogan, 2020; Li, B. *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2020; De Souza *et al.*, 2020).

No estudo de Zheng, a proporção de doenças de base como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias foi considerado de grande risco para desenvolvimento de formas graves e óbitos, com uma frequência estatisticamente maior em pacientes críticos/mortais em comparação com os não críticos (diabetes: OR=3,68, IC 95% (2,68, 5,03), $P < 0,00001$; hipertensão: OR = 2,72, IC 95% (1,60,4,64), $P = 0,0002$; doença cardiovascular: OR = 5,19, IC 95% (3,25, 8,29), $P < 0,00001$; doença respiratória: OR = 5,15, IC de 95% (2,51, 10,57), $P < 0,00001$). Porém ao se analisar a média de idade dos estudos envolvidos na meta-análise, os não-críticos apresentaram mediana de idade de mais de dez anos na maioria dos estudos e em um deles a mediana relatada era de 37 anos comparado a 72 anos do grupo crítico/óbitos, portando populações cuja frequência destas comorbidades são esperadas serem baixas, podendo ser um fator de confusão para a associação (Zheng *et al.*, 2020).

Apesar das evidências e dos mecanismos fisiopatológicos que justificam um risco de complicações e mortes em portadores de doenças cardiovasculares e metabólicas diante de uma infecção por COVID-19, ser apenas portador da comorbidade pode não caracterizar isoladamente um risco. Os resultados dos estudos têm sido baseados apenas na presença da comorbidade, utilizando variáveis dicotômicas, sem uma avaliação da gravidade prévia da comorbidade. A presença de doenças como hipertensão e diabetes podem não ser determinantes para desfechos graves, como tem sido mostrado em outras doenças que avaliaram o impacto da comorbidade baseado em medidas de gravidade, incluindo índices de comorbidade de Charlson (Figueiredo *et al.*, 2010; Martins *et al.*, 2008; Martins *et al.*, 2010).

No presente estudo os grupos de comparação predominavam idosos o que provavelmente justificou frequências semelhantes dessas comorbidades, não parecendo isoladamente ser

determinante de risco para as formas graves. Um estudo retrospectivo avaliando as informações do sistema oficial de notificação e vigilância de casos do Brasil, inclui a análise de 1544 pacientes idosos (acima de 60 anos) e apesar da alta frequência de doença cardíaca (65%) e diabetes (42%) elas não foram diferentes comparados aos grupos recuperados e mortes, não indicando um aumento de risco de desfecho fatal nessa faixa etária, resultados semelhantes ao nosso estudo (Nascimento, M. M. 2020).

Uma associação entre asma e formas graves foi encontrada no presente estudo, semelhante a dados na literatura (Yang *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020). Entretanto há outros estudos que identificaram uma associação com pneumopatia, porém não para a asma (Nascimento *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2020). Nesses estudos o número de pacientes com asma era pequeno, o que pode justificar a ausência de associação. Na análise de 1544 idosos em banco de dados estadual, Nascimento *et al* relatou apenas 42 casos (Nascimento *et al.*, 2020) e no estudo de banco de dados nacional foi relatado apenas 14 casos entre 4771 notificações em pacientes em leito de enfermaria e 2 casos em leitos de UTI, uma frequência muito abaixo do esperado mesmo para a população geral (Nascimento *et al.*, 2020). Por se tratar de banco de dados secundários de sistema oficial essas baixas frequências podem representar falhas de registro da informação nos formulários padrões (não completitude), uma limitação desse tipo de estudo.

A asma não está relacionada a idade que poderia levar a um fator de confusão na associação de gravidade, além disso uma associação estaria justificado em virtude de o pulmão ser o órgão alvo de processo inflamatório do COVID-19 e a principal responsável pelas complicações e desfechos fatais (Glowacka *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2020).

Entre os sintomas respiratórios, tosse seca foi o mais frequente (65,3%), seguido de dispneia (64%) e tosse produtiva (44%), porém dos sintomas referidos na admissão apenas tosse produtiva foi mais frequentemente relatada entre pacientes graves e o único sintoma onde as frequências tiveram diferença estatisticamente significativa. A frequência de tosse tem sido semelhante entre diferentes estudos, porém muitos dos estudos retrospectivos e especialmente aqueles de banco de dados de sistema de vigilância não fazem referência a tosse produtiva, por que a variável não está contida nos formulários de notificações (Cummings *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2020; Ferreira *et al.*, 2020; De Souza *et al.*, 2020).

Alguns estudos, apesar de relatar a presença do sintoma, não associaram com maior gravidade. No estudo de Guan *et al.*, 2020 envolvendo 1099 pacientes, um terço apresentava tosse produtiva para grupos graves e não graves (Guan *et al.*, 2020). Zeng *et al* (2020) em estudo de meta-análise identificou tosse, produção de escarro, fadiga, diarreia e náuseas/vômitos, em

uma proporção maior em pacientes críticos/óbitos, porém, sem significância estatística.

A presença de secreção de vias áreas como risco para complicações podem estar relacionadas a potencial redução da oxigenação dos alvéolos pulmonares e um risco de infecção secundária como fator de complicação. Um estudo com 117 pacientes hospitalizados a tosse produtiva era uma queixa mais frequente em pacientes que evoluíram com internamento em UTI e mortes comparado a pacientes internados fora de UTI (18,8% vs. 5,8%, $p = 0,028$), permanecendo em análise de regressão logística multivariada como um dos fatores de risco significativos para internação na UTI ou óbito (OR: 6,734, $p=0,08$), assim como a necessidade de maior suplementação de O₂ (OR: 1,208, $p=0,037$) (Turcotte *et al.*, 2020).

Dos sintomas gastrointestinais, a diarreia esteve presente em 37,3% dos casos, frequência superior ao descrito na literatura. Em meta-análise avaliando sintomas gastrointestinais, Sultan *et al* (2020) relatou uma frequência de 7,7% de diarreia entre 47 estudos, sendo de 5,8% nos estudos da China e de 18,3% quando agrupado para outros países. Em virtude de os sintomas de diarreia serem frequentemente leves, com um número pequeno de evacuações e parte surgirem durante internamento a queixa pode não ser valorizada, mas por termos realizados um estudo prospectivo com utilização de questionário padronizados envolvendo a busca ativa desse sintoma poderia justificar a maior prevalência encontrada no nosso estudo. A diarreia pode ser uma queixa relevante a ser investigada, não só por que pode anteceder as queixas de febre e sintomas respiratórios, como também está associado a presença do vírus nas fezes tendo implicações na transmissibilidade (Wang *et al.*, 2020; Luo, S., Zhang, X., & Xu, H. 2020).

Nos nossos estudos também encontramos a anorexia como sintoma estatisticamente significativo e associado às formas graves. Essa queixa raramente tem sido incluída nos estudos de COVID-19. Nascimento *et al* relatou apenas 85 casos entre 4771 notificações do sistema de vigilância em pacientes em leito de enfermaria e 2 casos em leitos de UTI, sem diferença significativa. No estudo de anorexia esteve presente em 17% de uma amostra de 267 pacientes hospitalizados, sendo mais frequente entre as formas graves (26%, $p= 0,094$) (Qi *et al.*, 2020). Na análise de anormalidades laboratoriais o nosso estudo identificou uma associação com as formas graves com elevação de plaquetas, elevação de ureia, de enzimas hepáticas e alterações de coagulação incluindo alteração do INR e principalmente com elevações de D-dímero. Vários estudos relataram alterações laboratoriais semelhantes, porém à associação com formas graves podem diferir entre os estudos (Cummings *et al.*, 2020; Zheng *et al*, 2020; Yuan *et al.* 2020; Chen, *et al.*, 2020).

Alterações plaquetárias associadas às formas graves foram observadas em estudos de

meta-análise de Lippi, Plebani e Henry (2020b), que correlacionou a plaquetopenia com a evolução da doença, semelhantemente com a associação da plaquetopenia presente nesse estudo, com (aumento a cada 10.000. OR: 1,009, IC: 1,003 – 1,015, $p=0,003$). Nesse estudo observou-se que um aumento a cada 10.000 células/ μL , nota-se a evolução para a gravidade, podendo esse achado estar associado a algum outro fator indireto relacionado a fisiopatogênese do COVID-19. A Hiperplaquetose pode estar associada a infecções e processos inflamatórios, portanto, um aumento de plaquetas possibilita uma predisposição à trombose, evento frequentemente descrito nos estudos relacionados a COVID-19.

A elevação do D-dímero tem sido frequentemente associada a desfecho desfavorável. Estudos de Pourbagheri-Sigaroodi *et al* (2020) e Zheng *et al* (2020), identificaram que o aumento dos valores do D-dímero foram preditores de deterioração da doença e associados a pior prognóstico. A elevação deste marcador está relacionada a fenômenos trombóticos frequentemente associados ao COVID-19 e suas complicações graves. Estes fenômenos estão em parte relacionados à tempestade de citocinas, a ativação da coagulação pela interleucina 6 (IL-6), uma elevada ativação do complemento, algumas respostas micro trombogênicas, que são causadas pelos danos da doença, e uma considerada redução da disponibilidade da Enzima conversora de Angiotensina 2 (ACE2) resultando em uma resposta pró inflamatória e trombocítica devido a elevação da quantidade de ACE2 (Brito *et al.*, 2021).

No nosso estudo as alterações de enzimas hepáticas estão associadas a formas graves da doença. Vários estudos observacionais retrospectivo e revisões sistemáticas relatam associação semelhante (Pourbagheri-Sigaroodi *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020). Uma recente meta-análise de 15 estudos mostrou que pacientes com função hepática anormal subjacente e/ou achados histopatológicos tinham uma chance estatisticamente significativa 8,08 vezes maior de desfechos graves na infecção por COVID-19 (Mohammed *et al.*, 2022).

Por outro lado, em revisão de 14 estudos retrospectivos, em 2020, Brito *et al* avaliaram os aspectos relacionados à injúria hepática e concluiu que os níveis séricos de enzimas hepáticas não são muito elevados durante a infecção por SARS-CoV-2. Na maioria das vezes eles estão abaixo do dobro do limite superior da normalidade, porém observou que os níveis séricos parecem aumentar de acordo com o tempo de progressão da gravidade da doença (Brito *et al.*, 2020). Em 2021 uma revisão sistemática e estudo de meta-análise chegou à mesma conclusão (Labenz *et al.*, 2021). Ambas as revisões reforçaram a necessidade de estudos prospectivos para definir a relevância clínica da lesão hepática no COVID-19.

Outros fatores devem ser considerados na associação de elevação de enzimas hepáticas

e formas graves que podem ser multifatoriais envolvendo efeito direto do vírus sobre o fígado ou associado as repercussões das alterações hemodinâmicas, a presença de eventos trombóticos e a lesão hepática induzida por drogas durante internamento hospitalar.

Um estudo de Zheng *et al*, modelos de associação de diferentes anormalidades laboratoriais com formas graves foram descritos, observando-se uma maior proporção de “AST 40 U/L”, “Cr $\geq$ 133 μ mol/L” e “Troponina ultra sensível > 28 pg/mL” no grupo crítico/óbito em comparação ao grupo não crítico, uma diferença estatisticamente significativa. Um outro modelo os resultados indicaram uma maior proporção de “Procalcitonina > 0,5 ng/mL”, “LDH > 245 U/L” e “D-dímero > 0,5 mg/L” em pacientes críticos/mortais com significância estatística (Zheng *et al.*, 2020).

Na análise multivariada de medidas laboratoriais ao longo do internamento no presente estudo, foi encontrado um modelo de risco que demonstrou uma associação de alterações laboratoriais com as formas graves, incluindo D-dímero elevado, Sódio elevado, Potássio elevado, Gama-Glutamil Transferase (GGT) aumentada e AST elevada. As alterações de enzimas hepáticas e fatores de coagulação, que estão em parte inter-relacionados, representam um importante marcador de gravidade semelhante aos dados da literatura, apesar de resultados nem sempre concordantes.

Algumas diferenças entre os grupos de comparação podem não ter sido encontradas em virtude do tamanho da amostra, que limita os resultados do estudo. Por outro lado, o desenho prospectivo que permite o seguimento regular dos pacientes com aplicação de questionário permite identificar com maior acurácia a presença das diferentes variáveis e fatores de risco a serem investigadas quando comparada aos estudos retrospectivos e busca de informações em banco de dados secundários.

11 CONCLUSÃO

Em um estudo prospectivo realizado no Nordeste do Brasil, analisou-se 75 pacientes com COVID admitidos em um hospital geral. A amostra foi composta predominantemente por idosos, sendo possível identificar fatores de risco associados às formas graves como asma, tosse produtiva e anorexia. Entre os exames laboratoriais, observou-se associação com formas graves principalmente quanto à presença de anormalidades de plaquetas, fatores de coagulação e enzimas hepáticas. A realização de desenhos de estudo semelhantes na região com amostras maiores devem reforçar os resultados e contribuir no manejo de casos.

A identificação de características clínicas e evolutivas e fatores de risco associados à doença encontrados no estudo, particularmente as formas graves, poderá auxiliar no manejo clínico desses pacientes, fazendo necessário mais estudos regionais prospectivos ampliando o número de participantes. O desenho de estudo prospectivos permite o seguimento regular dos pacientes e maior sensibilidade na detecção de variáveis clínicas e laboratoriais, melhorando o entendimento da dinâmica da doença e na avaliação de riscos, fazendo necessários mais estudos semelhantes em outros países e nas diferentes regiões do Brasil.

12 ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA

Este estudo faz parte de uma coorte aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CAAE: 31047320.7.0000.5208).

Armazenamento dos dados coletados: Os pesquisadores declaram que os dados coletados nesta pesquisa, através da consulta ao prontuário do paciente e da entrevista, ficarão armazenados em arquivos eletrônicos de computador exclusivo da pesquisa, sob a responsabilidade do pesquisador Carlos Alexandre Antunes de Brito no endereço rua Dona Benvinda de Farias, 159, Boa viagem, Recife-PE, CEP: 51020-140, pelo período mínimo de cinco anos após o término da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Abreu, M. R. P.; Tejeda, J. J. G.; Guach, R. A. D. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, v. 19, n. 2, p. 1-15, 2020.
- Arabi, Y. M., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Annals of internal medicine*, v. 160, n. 6, p. 389-397, 2014.
- Ashour, H. M., et al. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*, v. 9, n. 3, p. 186, 2020.
- Bhatraju, P. K. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 21, p. 2012-2022, 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Doença pelo coronavírus 2019: ampliação da vigilância, medidas não farmacológicas e descentralização do diagnóstico laboratorial. Disponível em: <http://maismedicos.gov.br/images/PDF/2020_03_13_BoletimEpidemiologico05.pdf> Acesso em: Agosto de 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Especial: doença pelo coronavírus 2019. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/06/2020-04-06---BE7---Boletim---Especial-do-COE---Atualizacao-da-Avaliacao-de-Risco.pdf>>. Acesso em: Agosto de 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Protocolo de Novo Tratamento do Coronavírus 2019-nCoV. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-Clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>>. Acesso em: Novembro de 2020.
- Brito, C. A.; Barros, F. M.; Lopes, E. P. Mechanisms and consequences of COVID-19 associated liver injury: What can we affirm?. *World journal of hepatology*, v. 12, n. 8, p. 413, 2020.
- Brito, C. A. A. et al. COVID-19 and Hepatic Artery Thrombosis: A Case Report. *The American Journal of Case Reports*, v. 22, p. e932531-1, 2021

- Bruce, E. A., *et al.* RT-qPCR Detection of SARS-CoV-2 RNA from Patient Nasopharyngeal Swab Using Qiagen RNEasy Kits or Directly via Omission of an RNA Extraction Step. *bioRxiv*, 2020.
- Cao B., *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 *New England Journal of Medicine*. 2020.
- Cao, Q., *et al.* SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Journal of the Formosan Medical Association*, v. 119, n. 3, p. 670, 2020.
- Chan, J. F., *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 514-523, 2020.
- Chen, N., *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020a.
- Chen, G., *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, v. 130, n. 5, p. 2620-2629, 2020b.
- Chinese Medical Association. Radiological diagnosis of new coronavirus infected pneumonitis: expert recommendation from the Chinese Society of Radiology. *Chin J Radiol*, v. 54, n. 00, p. E001-E001, 2020.
- Cummings, M. J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*, v. 395, n. 10239, p. 1763-1770, 2020.
- Dalmazzo, L. F. F. *et al.* Transfusion profile, clinical characteristics, comorbidities and outcomes of 3014 hospitalized patients diagnosed with COVID-19 in Brazil. *Vox Sanguinis*, v. 116, n. 9, p. 983-989, 2021.
- De Almeida Júnior, S. *et al.* COVID-19 e a infecção por SARS-CoV-2 em um panorama geral/COVID-19 and infection by SARS-CoV-2 in an overview. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 2, p. 3508-3522, 2020.
- Deeks, J. J., *et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 6, 2020.
- De Souza, C. D.F. *et al.* Clinical manifestations and factors associated with mortality from COVID-19 in older adults: Retrospective population-based study with 9807 older Brazilian COVID-19 patients. *Geriatrics & gerontology international*, v. 20, n. 12, p. 1177-1181, 2020.

- Fauci, A. S.; Lane, H. C.; Redfield, R. R. Covid-19 - navigating the uncharted. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 13, p. 1268-1269, 2020.
- Ferreira, F. B. et al. Characteristics and Factors Associated with SARS-CoV-2 Infections in Individuals That Attended Referral Hospitals from Southern Region of Bahia State, Brazil: A Surveillance Network Retrospective Study. *Viruses*, v. 13, n. 12, p. 2462, 2021.
- Figueiredo, M. A. A. et al. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 4, n. 6, p. e699, 2010.
- Foust, A. M., et al. International expert consensus statement on chest imaging in pediatric COVID-19 patient management: imaging findings, imaging study reporting, and imaging study recommendations. *Radiology: cardiothoracic imaging*, p. e200214, 2020.
- Fung, S., Liu, D. X. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annual review of Microbiology*, v. 73, p. 529-557, 2019.
- Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologia Sinica*. p.1-6, v. 12250, 2020.
- Gao, Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*, v. 92, n. 7, p. 791-796 2020.
- Gautier, J., Ravussin, Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. *Obesity*, v. 28, n. 5, p. 848-848, 2020.
- Gallo, M. B. et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in medical virology*, p. e2146, 2020.
- Giacomelli, A. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, p. 889-890, 2020.
- Glowacka, I., et al. "Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63." *Journal of virology* 84.2: 1198-1205, 2010.
- Goudouris, E. S. Laboratory diagnosis of COVID-19. *Jornal de pediatria*, v. 97, p. 7-12, 2021.
- Guan, W. J., et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease, p. 1708-1720, 2019.
- Guo, Y., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease

- 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, v. 7, n. 1, p. 1 2020a.
- Guo, Y. *et al.* Development and validation of an early warning score (EWAS) for predicting clinical deterioration in patients with coronavirus disease 2019. *MedRxiv*, 2020b.
- Henry, B. M., *et al.* Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 58, n. 7, p. 1021-1028, 2020a.
- Henry, B. M., *et al.* Laboratory Abnormalities in Children with Mild and Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis and review. *Clinical Biochemistry*, v. 81, p. 1-8, 2020b.
- Hsueh, P., *et al.* Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clinical microbiology and infection*, v. 10, n. 12, p. 1062-1066, 2004.
- Huang C., *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- Hui, D. S., *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 91, p. 264-266, 2020.
- Jimbo Sotomayor, R. E. COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study. *Infection*, v. 49, n. 5, p. 889-905, 2021.
- Kellam, P.; Barclay, W. The dynamics of humoral immune responses following SARS- CoV-2 infection and the potential for reinfection. *The Journal of general virology*, v. 101, n. 8, p. 791, 2020.
- Konings, F., *et al.* SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. *Nature microbiology*, v. 6, n. 7, p. 821-823, 2021.
- Labenz, C. *et al.* Liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, v. 33, n. 9, p. 1194-1200, 2021.
- Lai, C. C., *et al.* Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease

incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *International journal of antimicrobial agents*, v. 55, n. 4, p. 105946, 2020.

Lee, K. S. Pneumonia associated with 2019 novel coronavirus: can computed tomographic findings help predict the prognosis of the disease?. *Korean Journal of Radiology*, v. 21, n. 3, p. 257-258, 2020.

León-Gómez, J. Implicaciones hepáticas en la pandemia por COVID-19. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, v. 35, p. 30-36, 2020.

Li, B., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, v. 109, n. 5, p. 531-538, 2020.

Li, Y., et al. Insight into COVID-2019 for pediatricians. *Pediatric pulmonology*, v. 55, n. 5, p. E1-E4, 2020.

Li, Y., Xia, L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *American Journal of Roentgenology*, v. 214, n. 6, p. 1280-1286, 2020.

Lippi, G.; Plebani, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 58, n. 7, p. 1131-1134, 2020a. 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, 2020b.

Liu, K. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal*, v. 133, n. 09, p. 1025-1031, 2020.

Livingston, E., et al. Coronavirus disease 2019 and influenza 2019-2020. *Jama*, v. 323, n. 12, p. 1122-1122, 2020.

Luo, S.; Zhang, X.; XU, H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, n. 7, p. 1636-1637, 2020.

Lu, H., Stratton, C. W., Tang, Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of medical virology*, v. 92, n. 4, p. 401-402, 2020.

Mahase, E. Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate, 2020.

Martins, M. *et al.* Evaluation of the Charlson comorbidity index in internationals of the Ribeirão Preto region, São Paulo, Brazil. *Public Health Notebooks*, v. 24, p. 643-652, 2008.

- Martins, M. Use of comorbidity measures to predict the risk of death in Brazilian in- patients. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, p. 448-456, 2010.
- Matricardi, P. M., *et al.* The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 31, n. 5, p. 454-470, 2020.
- Mizumoto, K.; Chowell, G. Estimating risk for death from 2019 novel coronavirus disease, China, January-February 2020. *Emerg Infect Dis.* v. 10, 13, 2020.
- Mohammed, S. A. *et al.* Liver injury with COVID-19: laboratory and histopathological outcome—systematic review and meta-analysis. *Egyptian Liver Journal*, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2022.
- Nascimento, I. J. B. *et al.* Clinical characteristics and outcomes among Brazilian patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: an observational retrospective study. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 138, p. 490-497, 2020.
- Nascimento, M. M. Clinical characteristics of 1544 Brazilians aged 60 years and over with laboratory evidence for SARS-CoV-2. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 96, p. 104462, 2021.
- Ng, M. *et al.* Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, v. 2, n. 1, p. e200034, 2020.
- Oboho, I. K. *et al.* 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah—a link to health care facilities. *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 9, p. 846-854, 2015.
- Pan, Y., Guan, H. Imaging changes in patients with 2019-nCov. *European Radiology*, v. 30, p. 3612–3613, 2020.
- Padhye, N. S. Reconstructed diagnostic sensitivity and specificity of the RT-PCR test for COVID-19. *MedRxiv*, p. 2020.04. 24.20078949, 2021.
- Paules, C. I., Marston, H. D., Fauci, A. S. Coronavirus infections - more than just the common cold. *Jama*, v. 323, n. 8, p. 707-708, 2020.
- Parums, D. V. Revised World Health Organization (WHO) terminology for variants of concern and variants of interest of SARS-CoV-2. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, v. 27, p. e933622-1, 2021.
- Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Coronavírus. Informe epidemiológico 38/2022. Disponível em: <https://12ad4c92-89c7-4218-9e11-0ee136fa4b92.filesusr.com/ugd/3293a8_19fd6217be4f4448af2b32c74298ee74.pdf>.
- Acesso em: Dezembro de 2020.

- Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Coronavírus. Informe epidemiológico 304/2020. Disponível em: <https://www.cievspe.com/_files/ugd/3293a8_a9c4e5fa6dab4e3ea9a0dd4edd367dcc.pdf>. Acesso em: Fevereiro de 2022.
- Pourbagheri-Sigaroodi, A., *et al.* Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*, v. 510, p. 475-482, 2020.
- Qi, D. *et al.* Epidemiological and clinical features of 2019-nCoV acute respiratory disease cases in Chongqing municipality, China: a retrospective, descriptive, multiple-center study. *MedRxiv*, 2020.
- Riollano-cruz, M., *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 1, p. 424-433, 2021.
- Rodriguez-Morales, A. J. *et al.* COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel medicine and infectious disease*, v. 35, p. 101613, 2020a.
- Rodriguez-Morales, A. J. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* p.101623, 2020b.
- Ruan, Q. *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, v. 46, n. 5, p. 846-848, 2020.
- Saad, M., *et al.* Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 29, p. 301-306, 2014.
- Van Doremalen, N., *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 2020.
- Watson, J.; Whiting, P. F.; Brush, J. E. Interpreting A Covid-19 Test Result. *Bmj* (Clinical Research Ed.), v. 369, p. m1808, 2020.
- Wei, Q. *et al.* Description of the First Strain of 2019-nCoV, C-Tan-nCoV Wuhan Strain. National Pathogen Resource Center. *China CDC Weekly*, v. 2.6, p. 81-82, 2020.
- World Health Organization - WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: World Health Organization; 2019 - April 26 2020. Disponível em:<<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: Agosto de 2020.

World Health Organization - WHO. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV - February 11 2020. Disponível

em: <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the>

Wang, D., *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

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

Yang, Y., *et al.* Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *MedRxiv*, 2020a.

Yang, Y., *et al.* Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *MedRxiv*, 2020b.

Yang, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS- CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*, v. 94, p. 91-95, 2020.

Yuan, J., *et al.* The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflammation Research*, v. 69, n. 6, p. 599-606, 2020.

Zhang, C.; Shi, L.; Wang, F. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*, v. 5, n. 5, p. 428-430, 2020.

Zheng, Z., *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of infection*, v. 81, n. 2, p. e16-e25, 2020.

Zhu, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.

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

APÊNDICE A - ARTIGO

ARTIGO.

Revista de Saúde Pública (USP)

Perfil sociodemográfico, clínico-laboratorial e fatores associados à forma grave de pacientes com COVID-19 em hospital na cidade do Recife, Pernambuco.

Carlos Brito^{I,II,III}, Caroline de Araújo Mariz^{III}, Rafael França^{IV}, Laura Emanuelle Silva^I, Roberto Lins Neto^{IV}, Isabelle Freire Viana^{IV}, Ulisses Montarroyos^{IV}, Claudio Duarte^V, Heloisa Ramos^I, Edmundo Lopes^{I,II}, Pamela de Brito Ximenes^V, Rafael Cabral de Oliveira Viana^V, Rayssa Gatis Dámorim Lima^V, Amanda Paiva Santos Carneiro^V, Cynthia Braga^{IV}

^I Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Pós-graduação em Medicina Tropical, Recife, Pernambuco, Brasil

^{II} Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Departamento de Medicina Clínica, Recife, Pernambuco, Brasil

^{III} Instituto Autoimune de Pesquisa, Departamento de Imunologia, Recife, Pernambuco, Brasil

^{IV} Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brasil

^V Hospital dos Servidores do Estado, Recife, Pernambuco, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Descrever o perfil sociodemográfico e clínico-laboratorial de pacientes com COVID-19 e identificar fatores associados a forma grave da doença em hospital terciário na cidade do Recife, Pernambuco, no período de 18 de maio e 04 de setembro de 2020

MÉTODOS: Estudo observacional, analítico prospectivo de pacientes internados diagnosticados com COVID-19. As variáveis analisadas incluíram dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais. Foi conduzida análise estatística descritiva univariada e para fatores de risco associados ao desfecho do caso segundo a gravidade foi aplicado o modelo GEE (General

Equation Estimation) para estimação da medida de associação, representada pela Odds Ratio.

RESULTADOS: Foram avaliados 75 pacientes internados, 64% do sexo feminino com média de idade de $67,5 \pm 12,2$ anos, sendo 62,7% com 65 anos ou mais. Durante o internamento 41% evoluíram para formas graves. A letalidade foi de 9%. As comorbidades mais frequentes foram HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) presente em 65,3%, Diabetes Mellitus em 36%, porém apenas a presença de asma esteve associada a formas graves. o achado clínico mais frequentes associado a formas grave foi a presença de tosse produtiva e asma como comorbidade. Na análise multivariada houve associação com as formas graves a história de asma, presença de anorexia e anormalidades laboratoriais que incluíram elevação de plaquetas, D-dímero elevado, hipernatremia, hipercalemia, elevação de aspartato aminotransferase (AST) e de gama glutamil transferase (GGT).

CONCLUSÃO: O estudo contribuiu para melhorar o conhecimento do perfil da doença e de fatores de riscos associados às formas graves da doença. Apesar de frequente a presença de comorbidades para uma população predominante de idosos, apenas asma esteve associada a forma graves, tosse produtiva e anorexia. Entre os exames laboratoriais, observou-se associação com formas graves para relacionados a alterações de fatores de coagulação e enzimas hepáticas. O desenho de estudo prospectivos permite o seguimento longitudinal dos pacientes e maior sensibilidade na detecção de variáveis clínicas e laboratoriais.

DESCRITORES: COVID-19, SARS-CoV-2, Característica Clínica-epidemiológica, Gravidade, Laboratório, Exame laboratorial.

INTRODUÇÃO.

Desde os relatos dos primeiros casos de COVID-19 em dezembro de 2019 na China, a doença se dispersou por todo o mundo (WHO, 2020). Um ano depois já havia registro de mais de 60 milhões de casos e mais 1.400.000 mortes, tornando-se um grave problema de saúde pública (WHO, 2020).

O primeiro caso da América Latina foi relatado no Brasil em fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo, sudeste do país, com rápida dispersão da doença para todos os estados da federação (Rodriguez-Morales, A. J. *et al.*, 2020). Ao final de 2020 já haviam sido registrados 7,5 milhões de casos, com 190 mil mortes (WHO, 2020). Em Pernambuco, nordeste do Brasil, em 18 de

março de 2020 foi confirmada a primeira ocorrência de transmissão comunitária e em dezembro já havia o registro de 220 mil casos e 9.632 mortes (Pernambuco, 2020).

Ao longo da pandemia o vírus passou a apresentar mutações com o surgimento de variantes de preocupação (VOCs - variants of concern) com impacto especialmente na transmissibilidade e mudanças de padrões clínicos. Em 2020 predominava a circulação da cepa nativa, com o surgimento das VOCs beta na África do Sul, alpha no Reino Unido e em novembro daquele ano a gamma no Brasil (WHO, 2022).

Em 80% dos casos, a doença se apresenta com um quadro leve, com poucos sintomas respiratórios. Porém, nos restantes (20%), a doença pode evoluir para quadros de pneumonia que necessitam de internamento hospitalar, dentre estes, cerca de 5% podem evoluir com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e necessitarem de tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI). A taxa de letalidade da COVID 19 tem variado 2 a 14% na população geral e em internados de 11 a 52% dependendo da unidade hospitalar e faixa etária da casuística, levando, portanto, a um número expressivo de mortes (Mizumoto *et al.*, 2020; WHO, 2020; Rodriguez-Morale *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2020; De Souza *et al.*, 2020).

Manifestações clínicas, presença de comorbidades e alterações laboratoriais têm sido estudados na avaliação do paciente com COVID-19, na tentativa de identificar fatores de riscos associados à gravidade, porém não há uniformidade dos resultados em parte decorrente das diferentes metodologias utilizadas. Com o objetivo de descrever o perfil clínico- epidemiológico e laboratorial e os fatores de risco associados às formas graves da doença realizamos em 2020 uma coorte prospectiva em um hospital do Recife, Pernambuco, nordeste do Brasil e foi descrito o perfil clínico-epidemiológico e laboratorial de 75 casos de COVID-19.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado no Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco (HSE), localizado na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. É um hospital geral, com 23 enfermarias e 17 leitos de UTI (Unidade de Terapia Intensiva) atende uma população de 180 mil servidores públicos.

O presente estudo é observacional, analítico prospectivo de pacientes internados diagnosticados com COVID-19 no período de 18 de maio a 04 de setembro de 2020.

Foram incluídos adultos maiores de 18 anos, com suspeita clínico-epidemiológica e posterior diagnóstico laboratorial e por imagem de COVID-19. Os casos suspeitos de COVID-19 foram definidos segundo recomendação da WHO (2020). Foram considerados casos confirmados aqueles com suspeita clínico-epidemiológica associado a RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 e negativo para Influenza ou por sorologia associado a achados típicos de imagem do tórax compatíveis com a infecção WHO (2020).

Na análise estatística a distribuição de frequência das características da população foi feita uma análise descritiva univariada. A frequência de casos graves e óbito foi estimada com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%). Na associação dos fatores clínicos na admissão hospitalar e durante a internação com o desfecho do caso segundo a gravidade, por se tratar de um estudo longitudinal, foi aplicado o modelo GEE (General Equation Estimation) para estimação da medida de associação do modelo, representada pela Odds Ratio, com intervalo de confiança ao nível de 95%. No ajuste de possíveis variáveis de confusão, as variáveis (clínicas e laboratoriais) que estiveram associadas ao desfecho que foi caso grave e tiveram significância estatística menor ou igual a 10% foram incluídas no modelo, tendo como critério de saída do modelo uma significância também abaixo de 10%. A modelagem foi por bloco de variáveis, do tipo stepwise forward. O software aplicado na análise dos dados foi o STATA versão 14.

Este projeto faz parte de uma coorte aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CAAE: 31047320.7.0000.5208).

RESULTADOS

Entre 18 de maio e 04 de setembro de 2020, foram recrutados 95 casos suspeitos de COVID-19, pacientes adultos, admitidos em um hospital de referência para a COVID-19. Desses, foi formada a amostragem de 75 (79%) pacientes para o estudo, confirmados laboratorialmente e por imagem, dos quais 31 (41%) foram classificados como graves e 44 (59%) classificados como doença não-grave.

A Tabela 1 apresenta dados sociodemográficos de 75 pacientes, 48 (64%) eram do sexo feminino e 27 (36%) do sexo masculino, a cor da pele autorreferida por 74 pacientes foi branca em 39 (52,7%) e 35 (47,3%) se declararam não-brancos. A média de idade foi de $67,5 \pm 12,2$

anos (média $\pm$ d), com 8 (10,7%) pacientes entre 37 a 49 anos, 20 (26,7%) pacientes de 50 a 64 anos e 47 (62,7%) pacientes com faixa etária acima de 65 anos ou mais.

Dos 66 pacientes com informação do nível de escolaridade, a maioria, 36 (54,5%) tinham estudado até o ensino fundamental. Outros 17 (25,8%) pacientes com nível médio e 13 (19,7%) com nível superior.

Onze pacientes (16,7%) atuavam como profissionais de saúde. Dos que informaram renda familiar, 31 (45,6%) tinham renda familiar de até 1 salário-mínimo, 28 (41,2%) entre 1 e 4 salários-mínimos, e 9 (13,3%) possuíam uma renda familiar maior ou igual a 5 salários mínimos.

Tabela 1 - Perfil sociodemográfico da população com SRAG de acordo com a gravidade da doença. Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.

Características	Todos n = 75	Gravidade da doença		X ²	p-valor
		Leve (n =44)	Crítica/Grave (n=31)		
Idade					
Média (dP)	67,5 (+/- 12,2)	66,8 (+/- 13,3)	68,5 (+/- 10,6)	-	-
Distribuição (anos) – n (%)					
37 – 49	8 (10,7)	7 (87,5)	1 (12,5)	4,29	0,117
50 - 64	20 (26,7)	9 (45,0)	11 (55,0)		
≥ 65	47 (62,7)	28 (59,6)	19 (61,3)		
Sexo					
Masculino	27 (36,0)	17 (62,9)	10 (37,0)	0,32	0,571
Feminino	48 (64,0)	27 (56,3)	21 (43,8)		
Cor da pele (autorreferida)	74/75				
Branca	39 (52,7)	24 (61,5)	15 (38,5)	0,14	0,701
Não branca	35 (47,3)	20 (57,1)	15 (42,9)		
Escolaridade (anos de instrução)	66/75				
Até o fundamental	36 (54,5)	20 (55,5)	16 (44,4)	0,15	0,926
médio	17 (25,8)	10 (58,8)	7 (41,2)		
Superior	13 (19,7)	8 (61,5)	5 (38,5)		
Profissional de Saúde	66/75				
Sim	11 (16,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	0,05	0,822
Não	55 (83,3)	33 (60,0)	22 (40,0)		
Renda (em Reais)					
Mediana (p25 – p75)	1,600 (1,000 – 3,000)	1,500 (1,000 – 3,000)	1,750 (1,000 – 2,750)	-	-
Distribuição (SM) – n (%)	68/75				
≤ 1 SM	31 (45,6)	18 (58,1)	13 (41,9)	1,66	0,436

1SM e ≤ 4 SM	28 (41,2)	15 (53,6)	13 (46,4)		
≥ 5 SM	9 (13,3)	7 (77,8)	2 (22,2)		
Residência (Mesorregião de Pernambuco)					
Capital	35 (46,7)	21 (60,0)	14 (40,0)	2,62	0,622
Região Metropolitana	30 (40,0)	18 (60,0)	12 (40,0)		
Zona da Mata	5 (6,7)	3 (60,0)	2 (40,0)		
Agreste	4 (5,3)	1 (25,0)	3 (75,0)		
Sertão	1 (1,3)	1 (100,0)	0 (0,0)		

A Tabela 2 mostra as comorbidades mais frequentes encontradas na amostra estudada que foram HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) presente em 65,3%, Diabetes *Mellitus* em 36%, doença reumatológica em 18,7%, doença cardíaca em 18,7%, doença hepática em 10,7% e asma em 10,7% (Tabela 2).

Asma foi mais o sintoma com maior diferença na frequência entre os grupos, estando presente em 19% (6/31) do grupo dos pacientes graves comparado as formas leves (2/44) ($p=0,075$).

Tabela 2 - Comorbidades da população positiva para COVID-19 de acordo com a gravidade da doença (WHO 2021). Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.

Comorbidades	Todos n = 75	Gravidade da doença		X ²	p-valor
		Leve (n=44)	Crítica/Grave (n=31)		
Diabetes	27(36,0)	13 (48,1)	14 (51,9)	0,72	0,395
Asma	8 (10,7)	2 (25,0)	6 (75,0)	3,18	0,075
DPOC	7 (9,3)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,43	0,510
HAS	49 (65,3)	24 (48,9)	25 (51,0)	1,84	0,174
Pressão Controlada*	35 (71,4)	15 (42,9)	20 (57,1)	1,83	0,175
Infarto	6 (8,0)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,37	0,538
Doença Cardíaca	14 (18,7)	8 (57,1)	6 (42,9)	0,04	0,837
AVC	4 (5,3)	4 (100,0)	0 (0,0)	3,50	0,061
Hepatite	2 (2,7)	2 (100,0)	0 (0,0)	1,70	0,192
Doença Renal	5 (6,7)	3 (60,0)	2 (40,0)	0,06	0,804
Câncer	1 (1,3)	1 (100,0)	0 (0,0)	0,84	0,359
Câncer Anterior	4 (5,3)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,03	0,847

Doença Reumatológica	14 (18,7)	7 (50,0)	7 (50,0)	0,15	0,697
Doença Hematológica	4 (5,3)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,03	0,847
Transplante	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	1,22	0,269
Doença na Tireoide	5 (6,7)	1 (20,0)	4 (80,0)	2,59	0,107
Doença Hepática	8 (10,7)	3 (37,5)	5 (62,5)	1,06	0,302
Doença Mental	18 (24,0)	9 (50,0)	9 (50,0)	0,20	0,648

A Tabela 3 apresenta as manifestações clínicas dos casos. O tempo entre o início dos sintomas e a internação foi mediana (P_{25} - P_{75}) de 7(4-11) dias. Na admissão os sintomas gerais mais frequentes nos pacientes foram astenia presentes em 73,3% dos casos, seguido de febre (60%), anorexia (56%), cefaleia (45,3%) e mialgia (34,7%).

Entre os sintomas respiratórios, tosse seca foi o mais frequente (65,3%), seguido de dispneia (64%), tosse produtiva (44%), congestão nasal (32%), dor de garganta (25,3%), coriza (24%), hemoptise (9,3%).

Dos sintomas gastrointestinais, a diarreia esteve presente em 37,3% dos casos, seguido de náuseas (40%), vômitos (22,7%) e dor abdominal (21,3%). Disgeusia e anosmia esteve presente em 30,7% e 33,3% respectivamente

Entre os sintomas referidos na admissão, na análise univariada, apenas tosse produtiva foi mais frequentemente relatada entre pacientes graves (64,5%, 20/31) do que nas formas não-grave (29,5%, 13/44) e o único sintoma onde as frequências tiveram diferença estatisticamente significativa ($p=0,019$).

Tabela 3 - Perfil clínico da população positiva para COVID-19, durante admissão no serviço, de acordo com a gravidade da doença (WHO 2021). Recife, Pernambuco, Brasil, 2022.

Sintomas	Todos n = 75	Gravidade da doença		X ²	p- valor
		Leve (n=44)	Crítica/Grave (n=31)		
Febre	45 (60,0)	26 (57,8)	19 (42,2)	0,43	0,507
Temperatura média (+/- dP)	38,4 (+/- 7,78)	38,5 (+/- 8,61)	38,4 (+/- 6,57)	-	-
Calafrio	32 (42,7)	18 (56,2)	14 (43,7)	0,05	0,812

Tosse Seca	49 (65,3)	30 (61,2)	19 (38,8)	2,45	0,117
Tosse Produtiva	33 (44,0)	13 (39,4)	20 (60,6)	5,54	0,019
Anorexia	42 (56,0)	21 (50,0)	21 (50,0)	0,83	0,360
Anosmia	25 (33,3)	14 (56,0)	11 (44,0)	0,02	0,870
Disgeusia	23 (30,7)	11 (47,8)	12 (52,2)	0,62	0,429
Astenia	55 (73,3)	31 (56,4)	24 (43,6)	0,23	0,624
Mialgia	26 (34,7)	15 (57,7)	11 (42,3)	0,14	0,701
Artralgia	16 (21,3)	9 (56,2)	7 (43,8)	0,02	0,886
Edema	6 (8,0)	3 (50,0)	3 (50,0)	0,05	0,811
Coriza	18 (24,0)	8 (44,4)	10 (55,6)	0,99	0,318
Congestão nasal	24 (32,0)	15 (62,5)	9 (37,5)	0,87	0,350
Dor na garganta	19 (25,3)	12 (63,2)	7 (36,8)	0,74	0,390
Linfadenopatia	4 (5,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,70	0,401
Conjuntivite	8 (10,7)	4 (50,0)	4 (50,0)	0,07	0,779
Otalgia	8 (10,7)	6 (75,0)	2 (25,0)	1,49	0,222
Dispneia	48 (64,0)	25 (52,1)	23 (47,9)	0,35	0,549
Hemoptise	7 (9,3)	4 (57,2)	3 (42,8)	0,01	0,890
Náuseas	30 (40,0)	16 (53,3)	14 (46,7)	0,03	0,850
Vômito	17 (22,7)	10 (58,8)	7 (41,2)	0,15	0,695
Diarreia	28 (37,3)	18 (64,3)	10 (35,7)	1,66	0,197
Dor abdominal	16 (21,3)	11 (68,7)	5 (31,3)	1,62	0,202
Sonolência	26 (34,7)	16 (61,5)	10 (38,5)	0,75	0,384
Sangramento*	3 (4,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,18	0,670
Rash **	4 (5,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,70	0,401
Cefaleia	34 (45,3)	20 (58,8)	14 (41,2)	0,43	0,510
Confusão Mental	2 (2,7)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,02	0,876
Afta	8 (10,7)	3 (37,5)	5 (62,5)	1,06	0,302
Dor Torácica	4 (5,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,70	0,401

A Tabela 4 mostra a análise dos exames laboratoriais e sua associação da gravidade do caso com as variáveis medidas repetidas durante o período de internação. Entre os exames laboratoriais, observou-se associação com formas graves a presença de elevação de plaquetas (OR (IC95%): 1,009 (1,003 – 1,105); p = 0,003), INR alterado OR (IC95%): 1,005 (1,0001 – 1,010); p = 0,029), D-dímero elevado OR (IC95%): 4,07 (1,71 – 9,69); p = 0,002), ureia elevada OR (IC95%): 1,003 (1,001 – 1,004); p = 0,013, hipernatremia OR (IC95%): 7,05 (1,42 – 34,9); p = 0,017, hipercalcemia OR (IC95%): 3,38 (1,35 – 8,45); p = 0,009), aspartato aminotransferase elevadas (AST) OR (IC95%): 1,006 (1,001 – 1,011); p = 0,007), fosfatase alcalina OR (IC95%): 1,017 (0,999 – 1,035); p = 0,051, GGT elevadas (OR (IC95%): 3,08 (1,20 – 7,89); p = 0,019) e aumento da Bilirrubina direta (BD) (OR (IC95%): 1,039 (1,007 – 1,071); p = 0,017)

Tabela 4 - Associação da gravidade do caso com as variáveis longitudinais relacionadas às medidas laboratoriais (medidas repetidas durante o período de internação).

Características	OR_{Grave/severa} (IC 95%)	p-valor
Hemácias (<4 x 10 ⁶ µL)	1,22 (0,60 – 2,48)	0,575
Hemoglobina diminuída	1,34 (0,66 – 2,75)	0,410
Hematócrito diminuído	1,411 (0,692 – 2,876)	0,343
Leucopenia	1,07 (0,46 – 2,48)	0,875
Leucocitose	1,73 (0,81 – 3,71)	0,160
Neutrófilos (aumento a cada 1000 células/µL)	1,015 (0,997 – 1,033)	0,092
Linfócitos t diminuído	0,999 (0,998 – 1,000)	0,206
Monócitos Diminuído	0,57 (0,29 – 1,15)	0,117
Plaquetas (redução a cada 10.000 células/µL)	1,009 (1,003 – 1,015)	0,003
Hemosedimentação aumentado	1,03 (0,57 – 1,88)	0,913
Tempo de protrombina (aumento em 5 segundos)	1,006 (0,999 – 1,014)	0,085
Atividade de protrombina aumentada	0,956 (0,898 – 1,016)	0,152
INR alargado	1,005 (1,0001 – 1,010)	0,029
Tempo de tromboplastina aumentado	1,110 (0,938 – 1,312)	0,222
D-Dímero (ng/mL) > 0.5	4,07 (1,71 – 9,69)	0,002
Fibrinogênio > 400	1,48 (0,51 – 4,28)	0,468
Glicemia >100	2,34 (0,68 – 8,04)	0,175
Ureia elevada	1,003 (1,001 – 1,004)	0,013
Creatinina Aumentada	1,39 (0,60 – 3,21)	0,443
Sódio >145 mEq/L	7,05 (1,42 – 34,9)	0,017
Potássio > 5 mmol/L	3,38 (1,35 – 8,45)	0,009

Cálcio > 10 mg/dL	2,52 (0,45 – 14,2)	0,294
Magnésio > 2,6 mg/ dL	2,97 (0,75 – 11,7)	0,119
Mioglobina aumentada (na admissão)	1,000 (0,998 – 1,003)	0,707
ALT (aumento cada 10 U/L)	1,005 (0,998 – 1,011)	0,150
AST (a cada 10 U/L)	1,006 (1,001 – 1,011)	0,007
Creatinofosfoquinase (aumento a cada 100 U/L)	1,017 (1,001 – 1,034)	0,035
LDH Aumentado	1,48 (0,73 – 3,03)	0,280
Fosfatase alcalina (aumento a cada 10 U/L)	1,017 (0,999 – 1,035)	0,051
Troponina I > 14	1,48 (0,72 – 3,05)	0,282
GGT Aumentado	3,08 (1,20 – 7,89)	0,019
Bilirrubina total (aumento a cada 1 mg/dL)	1,014 (0,998 – 1,030)	0,093
Bilirrubina direta (aumento a cada 1 mg/dL)	1,039 (1,007 – 1,071)	0,017
Bilirrubina indireta (aumento a cada 1 mg/dL)	1,004 (0,979 – 1,029)	0,747
Albumina (a cada redução de 1 unidades)	0,996 (0,977 – 1,015)	0,672
PCR aumentado	1,005 (0,995 – 1,015)	0,362

A Tabela 5 apresenta a análise multivariada de medidas clínicas e laboratoriais na admissão onde foi observado uma associação da gravidade do caso de COVID-19 com asma (OR: 4,58, IC: 1,13 – 18,7; $p=0,034$). Na análise da associação da gravidade do caso com as variáveis longitudinais relacionadas a sinais e sintomas (medidas repetidas durante o período de internação) a anorexia aparece como sintoma estatisticamente significativo e associado às formas graves (OR 1,123; IC: 1,016 – 1,242; $p= 0,040$).

Em relação as alterações laboratoriais com as formas graves o modelo demonstrou uma associação com elevação de plaquetas, dímero D elevado, sódio elevado, potássio elevado, GGT e AST elevados.

Tabela 5 - Análise multivariada para a associação da gravidade do caso de COVID-19.

Blocos	OR _{Grave/severa} (IC 95%)	p-valor
Sinais e sintomas na admissão		
Asma	4,58 (1,13 – 18,7)	0,034
Sintomas ao longo do internamento		
Anorexia	1,123 (1,016 – 1,242)	0,024
Medidas laboratoriais ao longo do internamento		
Plaquetas (aumento a cada 10.000 células/ μ L)	1,007 (1,002 – 1,013)	0,010

D-Dímero (ng/mL) > 0.5	1,261 (1,041 – 1,527)	0,018
Sódio >145 mEq/L	1,310 (1,129 – 1,521)	<0,001
Potássio > 51 mmol/L	1,217 (1,045 – 1,417)	0,011
GGT Aumentada	1,223 (0,984 – 1,519)	0,069
AST (a cada 10 U/L)	1,004 (1,001 – 1,008)	0,040

DISCUSSÃO

Esse estudo descreveu 75 casos de pacientes com COVID-19 admitidos em um hospital terciário do Nordeste do Brasil. A amostra foi composta predominantemente de pacientes idosos, com 62,7% acima de 65 anos.

Nesta coorte predominou o sexo feminino (64%) e entre os 7 (9,3%) casos de óbitos, quatro eram mulheres. Esses resultados diferem da maioria dos artigos da literatura. Em duas revisões sistemáticas de Rodriguez-Morales *et al* e Yang *et al*, sexo masculino correspondia a 55,9% e 56,5% dos pacientes hospitalizados (Rodriguez-Morales *et al*, 2020 e Yang *et al*, 2020). No Brasil, Dalmazzo, *et al* relataram um predomínio de homens (59,3%) (Dalmazzo, *et al.*, 2020), semelhante aos achados de Costa *et al* com 57% de homens entre 266 pacientes internados em Minas Gerais (Sudeste do Brasil). Porém, divergindo desses resultados o estudo em hospitais da Bahia, 54,3% eram de mulheres semelhante ao nosso estudo (Ferreira, *et al.*, 2021). Um levantamento de sistema oficial de notificação de casos realizado em Pernambuco, envolvendo 28.854 casos ambulatoriais e hospitalares, o sexo feminino respondeu por 56% dos casos confirmados de COVID, podendo os achados da nossa casuística estar relacionado a uma maior incidência da doença entre mulheres na região (Nascimento, *et al*, 2020).

No presente estudo o número de casos graves representou 41% da amostra. Na China os estudos iniciais envolvendo 1099 pacientes internados, apenas 173 (15%) eram classificados como graves, porém tratava-se de uma população jovem com mediana de idade de 47 anos (Guan *et al*, 2020). Por outro lado, o estudo de Turcotte de 117 pacientes internados, com uma população com mediana de $65,7 \pm 15,5$, 41% dos pacientes eram graves necessitando de internamento em UTI, semelhante ao nosso estudo (Turcotte *et al.*, 2020).

A letalidade dos casos hospitalizados nesse estudo foi de 9,3%, valores superiores a letalidade dos casos de COVID comparados a população geral, estimada ao final de 2020 em todo o

mundo em torno de 2%, no Brasil de 3% e em Pernambuco, Nordeste do Brasil em 4% (WHO, 2020, Pernambuco, 2020), porém para pacientes hospitalizados as letalidades são maiores e divergentes entre os estudos. Em meta-análise de estudos chineses a taxa de letalidade entre hospitalizados era de 14%, para uma população com uma média de 52 anos (Rodriguez- Morale *et al.*, 2020). Nos Estados Unidos, no estudo de Turcotte, envolvendo uma população com mediana de 65.7 ± 15.5 a letalidade foi de 25% (Turcotte *et al.*, 2020).

No Brasil há poucos estudos em população idosa e os resultados apresentam grandes variações que podem estar relacionados a metodologia e fontes de dados. Um levantamento do sistema de vigilância de notificação de casos do Brasil em pacientes idosos, relatou uma mortalidade de 52% entre 1.544 idosos com média de 73,5 anos (Nascimento *et al.*, 2020). No estado de Alagoas, nordeste do Brasil, um levantamento do sistema de vigilância de notificação de casos em pacientes idosos, encontrou letalidade menor de 11%, em uma população com média de idade $70.21 \pm 8,37$ anos de (De Souza *et al.*, 2020), semelhante aos nossos resultados.

Em relação às comorbidades a hipertensão (66%) e diabetes (36%) foram as mais prevalentes da amostra, porém com frequência maior entre as formas não grave, mas sem diferença estatisticamente significativa. Diversos estudos descrevem a HAS e DM como as comorbidades mais frequentes e associadas a forma grave da doença (Cummings *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020; Wu & Mcgoogan, 2020; Li B *et al.*; 2020; Nascimento *et al.*, 2020; Souza *et al.*, 2020).

No estudo de Zheng a proporção de doenças de base como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias foi considerada de grande risco para desenvolvimento de formas graves e óbitos, com uma frequência estatisticamente maior em pacientes críticos/mortais em comparação com os não críticos. Porém ao se analisar a média de idade dos estudos envolvidos na meta-análise, os não-críticos apresentaram mediana de idade de mais de dez anos na maioria dos estudos e em um deles a mediana relatada era de 37 anos comparado a 72 anos do grupo crítico/óbitos, portando populações cuja frequência destas comorbidades são esperadas serem baixas, podendo ser um fator de confusão para a associação (Zheng *et al.*, 2020).

Apesar das evidências e dos mecanismos fisiopatológicos que justificam um risco de

complicações e mortes em portadores de doenças cardiovasculares e metabólicas diante de uma infecção por COVID-19, ser apenas portador da comorbidade pode não caracterizar isoladamente um risco. Os resultados dos estudos têm sido baseados apenas na presença da comorbidade, utilizando variáveis dicotômicas, sem uma avaliação da gravidade prévia da comorbidade. Muitas doenças como hipertensão e diabetes são comuns na população geral, podendo apenas a presença não ser determinante ou fator de risco para desfechos graves, como tem sido mostrado em outros doenças que avaliaram o impacto da comorbidade baseado em medidas de gravidade em outros doenças que avaliaram o impacto da comorbidade baseado em medidas de gravidade, incluindo índices de comorbidade de Charlson (Figueiredo *et al.*, 2010; Martins *et al.*, 2008; Martins *et al.*, 2010).

No nosso estudo os grupos de comparação predominavam idosos o que provavelmente justificou frequências semelhantes dessas comorbidades, não parecendo isoladamente ser determinante de risco para as formas graves. Um estudo retrospectivo avaliando as informações do sistema oficial de notificação e vigilância de casos do Brasil, inclui a análise de 1544 pacientes idosos (acima de 60 anos) e apesar da alta frequência de doença cardíaca (65%) e diabetes (42%) elas não foram diferentes comparados aos grupos recuperados e mortes, não indicando um aumento de risco de desfecho fatal nessa faixa etária, resultados semelhantes ao nosso estudo (Nascimento *et al.*, 2020)

Uma associação entre asma e formas graves foi encontrada no estudo, semelhante a dados na literatura (Yang *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020). Entretanto há outros estudos que identificaram uma associação com pneumopatia, porém não para a asma (Nascimento *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2020). Nesses estudos o número de pacientes com asma era pequeno, o que pode justificar a ausência de associação. Na análise de 1544 idosos em banco de dados estadual Nascimento *et al.* relatou apenas 42 casos (Nascimento *et al.*, 2020) e no estudo de banco de dados nacional foi relatado apenas 14 casos entre 4771 notificações em pacientes em leito de enfermaria e 2 casos em leitos de UTI, uma frequência muito abaixo do esperado mesmo para a população geral (Nascimento *et al.*, 2020). Por se tratar de banco de dados secundários de sistema oficial essas baixas frequências podem representar falhas de registro da informação nos formulários padrões (não completitude), uma limitação desse tipo de estudo.

A asma não está relacionada a idade que poderia levar a um fator de convulsão na associação de gravidade, além disso uma associação estaria justificado em virtude do pulmão ser o órgão

alvo de processo inflamatório do COVID-19 e a principal responsável pelas complicações e desfechos fatais (Glowacka *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2020).

Entre os sintomas respiratórios, tosse seca foi o mais frequente (65,3%), seguido de dispneia (64%) e tosse produtiva (44%), porém dos sintomas referidos na admissão apenas tosse produtiva foi mais frequentemente relatada entre pacientes graves e o único sintoma onde as frequências tiveram diferença estatisticamente significativa. A frequência de tosse tem sido semelhante entre diferentes estudos, porém muitos dos estudos retrospectivos e especialmente aqueles de banco de dados de sistema de vigilância não fazem referência a tosse produtiva, por que a variável não está contida nos formulários de notificações (Cummings *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2020; Ferreira *et al.*, 2020; Souza *et al.*, 2020).

Alguns estudos, apesar de relatar a presença do sintoma, não associaram com maior gravidade. No estudo de Guan *et al.*, 2020 envolvendo 1099 pacientes, um terço apresentava tosse produtiva para grupos graves e não graves (Guan *et al.*, 2020). Zeng *et al.* (2020) em estudo de meta-análise identificou tosse, produção de escarro, fadiga, diarreia e náuseas/vômitos, em uma proporção maior em pacientes críticos/óbitos, porém, sem significância estatística.

A presença de secreção de vias áreas como risco para complicações podem estar relacionadas a potencial redução da oxigenação dos alvéolos pulmonares e um risco de infecção secundária como agravante. Um estudo com 117 pacientes hospitalizados a tosse produtiva era uma queixa mais frequente em pacientes que evoluíram com internamento em UTI e mortes comparado a pacientes internados fora de UTI (18,8% vs. 5,8%, $p = 0,028$), permanecendo em análise de regressão logística multivariada como um dos fatores de risco significativos para internação na UTI ou óbito (OR: 6,734, $p=0,08$), assim como a necessidade de maior suplementação de O₂ (OR: 1,208, $p=0,037$) (Turcotte *et al.*, 2020).

Dos sintomas gastrointestinais, a diarreia esteve presente em 37,3% dos casos, frequência superior ao descrito na literatura. Em meta-análise avaliando sintomas gastrointestinais, Sultan *et al.*, relatou uma frequência de 7,7% de diarreia entre 47 estudos, sendo de 5,8% nos estudos da china e de 18,3% quando agrupado para outros países (Sultan *et al.*, 2020). Em virtude de os sintomas de diarreia serem frequentemente leves, com um número pequeno de evacuações e parte surgirem durante internamento a queixa pode não ser valorizada, mas por termos

realizados um estudo prospectivo com utilização de questionário padronizados envolvendo a busca ativa desse sintoma poderia justificar a maior prevalência encontrada no nosso estudo. A diarreia pode ser uma queixa relevante a ser investigada, não só por que pode anteceder as queixas de febre e sintomas respiratórios, como também está associado a presença do vírus nas fezes tendo implicações na transmissibilidade (Wang *et al.*, 2020; Luo *et al.*, 2020).

Nos nossos estudos também encontramos a anorexia como sintoma estatisticamente significativo e associado às formas graves. Essa queixa raramente tem sido incluída nos estudos de COVID-19. Nascimento *et al* relatou apenas 85 casos entre 4771 notificações do sistema de vigilância em pacientes em leito de enfermaria e 2 casos em leitos de UTI, sem diferença significativa. No estudo de anorexia esteve presente em 17% de uma amostra de 267 pacientes hospitalizados, sendo mais frequente entre as formas graves (26%, $p=0,094$) (Qi *et al.*, 2020).

Na análise de anormalidades laboratoriais o nosso estudo identificou uma associação com as formas graves com elevação de plaquetas, elevação de ureia, de enzimas hepáticas e alterações de coagulação incluindo alteração do INR e principalmente com elevações de D-dímero. Vários estudos relataram alterações laboratoriais semelhantes, porém à associação com formas graves podem diferir entre os estudos (Cummings *et al.*, 2020; Zheng *et al*, 2020; Yuan *et al.* 2020; Chen, *et al.*, 2020).

Alterações plaquetárias associado a formas graves foram observadas em estudo de metanálise de Lippi, Plebani e Henry (2020b), que correlacionou a baixa contagem de plaquetas com o agravamento e mortalidade da doença, semelhantemente com a associação da plaquetopenia presente neste estudo, com (aumento a cada 10.000. OR: 1,009, IC: 1,003 – 1,015, $p=0.003$). No nosso estudo observou-se que um aumento a cada 10.000 células/ μ L esteve associado a gravidade, podendo esse achado estar associado a algum outro fator indireto relacionado a fisiopatogenese do COVID-19. Um aumento de níveis de plaquetas podem ser reativa associada a infecções e processos inflamatórios. Um aumento de plaquetas, pode provocar uma predisposição para a trombose, evento frequentemente descrito nos estudos relacionados a COVID-19.

A elevação do D-dímero tem sido frequentemente associada a desfecho desfavorável. Estudos de Pourbagheri-Sigaroodi *et al* (2020) e Zheng *et al* (2020), identificaram que o aumento dos valores do dímero D foram preditores de deterioração da doença e associados a pior prognóstico. A elevação deste marcador está relacionada a fenômenos trombóticos

frequentemente associados ao COVID e suas complicações graves. Estes fenômenos estão em parte relacionados a tempestade de citocinas, a ativação da coagulação pela interleucina 6 (IL-6), uma elevada ativação do complemento, algumas respostas micro trombogênicas, que são causadas pelos danos da doença, e uma considerada redução da disponibilidade da Enzima conversora de Angiotensina 2 (ACE2) resultando em uma resposta pró inflamatória e trombocítica devido a elevação da quantidade de ACE2 (Brito *et al.*, 2021).

No nosso estudo as alterações de enzimas hepáticas estão associadas a formas graves da doença. Vários estudos observacionais retrospectivo e revisões sistemáticas relatam associação semelhante (Pourbagheri-Sigaroodi *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020). Um recente meta-análise de 15 estudos mostrou que pacientes com função hepática anormal subjacente e/ou achados histopatológicos tinham uma chance estatisticamente significativa 8,08 vezes maior de desfechos graves na infecção por COVID-19 (Mohammed *et al.*, 2022).

Por outro lado, em revisão de 14 estudos retrospectivos, em 2020, Brito *et al* avaliou os aspectos relacionados à injúria hepática e concluiu que os níveis séricos de enzimas hepáticas não são muito elevados durante a infecção por SARS-CoV-2; na maioria das vezes eles estão abaixo do dobro do limite superior da normalidade, porém observou que os níveis séricos parecem aumentar de acordo com o tempo de progressão da gravidade da doença (Brito *et al.*, 2020). Em 2021 uma revisão sistemática e estudo de meta-análise chegou à mesma conclusão (Labenz *et al.*, 2021). Ambas as revisões reforçaram a necessidade de estudos prospectivos para definir a relevância clínica da lesão hepática no COVID-19.

Outros fatores devem ser considerados na associação de elevação de enzimas hepáticas e formas graves que podem ser multifatoriais envolvendo efeito direto do vírus sobre o fígado ou associado as repercussões das alterações hemodinâmicas, a presença de eventos trombóticos e a lesão hepática induzida por drogas durante internamento hospitalar.

Algumas diferenças entre os grupos de comparação podem não ter sido encontrada em virtude do tamanho da amostra que limita os resultados do estudo, por outro lado o desenho prospectivo que permite o seguimento regular dos pacientes com aplicação de questionário permite identificar com maior acurácia a presença das diferentes variáveis e fatores de risco a serem investigadas quando comparada aos estudos prospectivos e busca de informações em banco de

dados secundários.

O estudo contribuiu para melhorar o conhecimento do perfil da doença e de fatores de riscos associados às formas graves da doença. Apesar de frequente a presença de comorbidades para uma população predominante de idosos, apenas asma esteve associada a forma graves, além de tosse produtiva e anorexia. Entre os exames laboratoriais, observou-se associação com formas graves principalmente quando da presença de elevações de plaquetas, de fatores de coagulação e das enzimas hepáticas. A realização de desenhos de estudo semelhantes na região com amostras maiores poderão reforçar os resultados e contribuir no manejo de casos.

REFERÊNCIAS

World Health Organization - WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: World Health Organization; 2019 - April 26 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: Agosto de 2020.

World Health Organization - WHO. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants - February 3 2022 Disponível em: <<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>>. Acesso em: Fevereiro de 2022.

World Health Organization - WHO. Weekly epidemiological update - November 22 2020 Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201124-weekly-epi-update-15.pdf?sfvrsn=da969a57_13&download=true>. Acesso em: Dezembro de 2020.

Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, Suárez JA, Rodriguez-Enciso HD, Balbin-Ramon GJ, Savio-Larriera E, Risquez A, Cimerman S. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis.* 2020 May-Jun;35:101613. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101613. Epub 2020 Feb 29. PMID: 32126292; PMCID: PMC7129040.

World Health Organization - WHO. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV - February 11 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>>.

Acesso em: Outubro de 2020.

Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Coronavírus. Informe epidemiológico 38/2022. Disponível em: <https://12ad4c92-89c7-4218-9e11-0ee136fa4b92.filesusr.com/ugd/3293a8_19fd6217be4f4448af2b32c74298ee74.pdf>.

Acesso em: Dezembro de 2020.

Mizumoto K, Chowell G. Estimating Risk for Death from Coronavirus Disease, China, January-February 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun;26(6):1251-1256. doi: 10.3201/eid2606.200233. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32168464; PMCID: PMC7258458.

World Health Organization - WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance - March 13 2020 Disponível em: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>> . Acesso em: Março de 2020.

Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179124; PMCID: PMC7102608.

Nascimento MM. Clinical characteristics of 1544 Brazilians aged 60 years and over with laboratory evidence for SARS-CoV-2. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021 Sep-Oct;96:104462. doi: 10.1016/j.archger.2021.104462. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34175730; PMCID: PMC8216862.

De Souza CD, de Arruda Magalhães AJ, Lima AJ, Nunes DN, de Fátima Machado Soares É, de Castro Silva L, Santos LG, Dos Santos Cardoso VI, Nobre YV, do Carmo RF. Clinical manifestations and factors associated with mortality from COVID-19 in older adults: Retrospective population-based study with 9807 older Brazilian COVID-19 patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2020 Dec;20(12):1177-1181. doi: 10.1111/ggi.14061. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33111433.

WHO COVID-19: Case Definitions

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2

Yang, Y., *et al*. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *MedRxiv*, 2020.

Dalmazzo LFF, de Almendra Freitas AF, Alves BE, Cardoso DK, de Carvalho EF, Akil F, da Cunha Vieira Perini F, Pires KT, de Aguiar LC, Moraes MC, Madeira MIA, Alves PRG, Watanabe RHP, da Silva Sá Teixeira SH, Pereira TC, de Lourdes Rosa Pessoa V, Vieira SD. Transfusion profile, clinical characteristics, comorbidities and outcomes of 3014 hospitalized patients diagnosed with COVID-19 in Brazil. *Vox Sang*. 2021 Oct;116(9):983-989. doi: 10.1111/vox.13087. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33634890; PMCID: PMC8014314.

Ferreira FB, Barbosa Costa G, Sevá ADP, Albuquerque GR, Mariano APM, Sampaio Lopes AT, Fehlberg HF, Santos de Santana ÍT, Dos Santos PR, Santos LC, Silva de Jesus LL, Fontana R, Maciel BM, Silva MM, Barreto LE, Gadelha SR. Characteristics and Factors Associated with SARS-CoV-2 Infections in Individuals That Attended Referral Hospitals from Southern Region of Bahia State, Brazil: A Surveillance Network Retrospective Study. *Viruses*. 2021 Dec 9;13(12):2462. doi: 10.3390/v13122462. PMID: 34960731; PMCID: PMC8708485.

Nascimento IJBD, Pinto LR, Fernandes VA, Romero IM, Oliveira JAQ, Marcolino MS, Leite MF. Clinical characteristics and outcomes among Brazilian patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: an observational retrospective study. *Sao Paulo Med J*. 2020 Nov-Dec;138(6):490-497. doi: 10.1590/1516-3180.2020.00365.R1.08092020.

PMID: 33263706.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID:32109013; PMCID: PMC7092819.

Turcotte JJ, Meisenberg BR, MacDonald JH, Menon N, Fowler MB, West M, Rhule J, Qureshi SS, MacDonald EB. Risk factors for severe illness in hospitalized Covid-19 patients at a regional hospital. *PLoS One*. 2020 Aug 12;15(8):e0237558. doi: 10.1371/journal.pone.0237558. PMID: 32785285; PMCID: PMC7423129.

Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Epub 2020 May 19. PMID: 32442528; PMCID: PMC7237188.

Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335169; PMCID: PMC7177098.

Wu Z, McGoogan JM. 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*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.

Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of

cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935.

Figueiredo MA, Rodrigues LC, Barreto ML, Lima JW, Costa MC, Morato V, Blanton R, Vasconcelos PF, Nunes MR, Teixeira MG. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Jun 1;4(6):e699. doi: 10.1371/journal.pntd.0000699. PMID: 20532230; PMCID: PMC2879373.

Martins M. Use of comorbidity measures to predict the risk of death in Brazilian in-patients. *Rev Saude Publica*. 2010 Jun;44(3):448-56. doi: 10.1590/s0034-89102010005000003. Epub 2010 Apr 30. PMID: 20428601.

Martins M, Blais R, Miranda NN. Avaliação do índice de comorbidade de Charlson em internações da região de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil [Evaluation of the Charlson comorbidity index among inpatients in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2008 Mar;24(3):643-52. Portuguese. doi: 10.1590/s0102-311x2008000300018. PMID: 18327452.

Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173574; PMCID: PMC7194638.

Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfefferle S, Steffen I, Muench MO, Simmons G, Hofmann H, Kuri T, Weber F, Eichler J, Drosten C, Pöhlmann S. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol*. 2010 Jan;84(2):1198-205. doi: 10.1128/JVI.01248-09. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19864379; PMCID: PMC2798380.

Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420- 422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25;; PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.

Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, Falck-Ytter Y, El-Serag HB; AGA Institute. Electronic address: ewilson@gastro.org. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):320-334.e27. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.001. Epub 2020 May 11. PMID: 32407808; PMCID: PMC7212965.

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.

Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;18(7):1636-1637. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.043. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205220; PMCID: PMC7154217.

Epidemiological and clinical features of 2019-nCoV acute respiratory disease cases in hongqing municipality, China: a retrospective, descriptive, multiple-center study Di Qi, Xiaofeng Yan, Xumao Tang, Junnan Peng, Qian Yu, Longhua Feng, Guodan Yuan, An Zhang, Yaokai Chen, Jing Yuan, Xia Huang, Xianxiang Zhang, Peng Hu, Yuyan Song, Chunfang Qian, Qiangzhong Sun, Daoxin Wang, Jin Tong, Jianglin Xiang medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029397>.

Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, Liang Y, Ding X, Tan G, Tang S, Liu L, Liu Y, Pan Y, Wang Z. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res*. 2020 Jun;69(6):599-606. doi: 10.1007/s00011-020-01342-0. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32227274; PMCID: PMC7103893.

Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and

immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244. PMID: 32217835; PMCID: PMC7190990.

Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:475-482. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.019. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32798514; PMCID: PMC7426219.

Antunes de Brito CA, de Oliveira Filho JRB, Marques DT, Lencastre MDC, de Almeida JR, Lopes EP. COVID-19 and Hepatic Artery Thrombosis: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2021 Aug 1;22:e932531. doi: 10.12659/AJCR.932531. PMID: 34333508; PMCID: PMC8340922.

Mohammed SA, Eid KM, Anyiam FE, Wadaaallah H, Muhamed MAM, Morsi MH, Dahman NBH. Liver injury with COVID-19: laboratory and histopathological outcome-systematic review and meta-analysis. *Egypt Liver J*. 2022;12(1):9. doi: 10.1186/s43066-022-00171-6. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35096428; PMCID: PMC8781706.

Labenz C, Toenges G, Wörns MA, Sprinzl MF, Galle PR, Schattenberg JM. Liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep 1;33(9):1194-1200. doi: 10.1097/MEG.0000000000001827. PMID: 32796355.

ANEXO A – QUESTIONÁRIO – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

 		COVID-19: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratorial, cinética de citocinas, persistência e carga viral e fatores de risco associados à forma grave da doença, em pacientes internados em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.					
QUESTIONÁRIO – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS							
INFORMAÇÕES GERAIS							
01. Número na pesquisa:			02. Número do Prontuário do paciente:				
03. Nome do Paciente:							
04. Data de nascimento:		05. Idade:	06. Sexo:		07. Cor da pele:		4. Parda 5. Indígena 6. Ignorado
/ /			1. Masculino 2. Feminino		1. Branca 2. Preta 3. Amarela		
08. Escolaridade: (última série concluída)			4. Médio (antigo 2º grau)		8. Ignorado		
1. Sem escolaridade 2. Fundamental I (1ª a 4ª série) 3. Fundamental II (5ª a 8ª série)			5. Superior Completo 6. Superior incompleto 7. Pós-graduação				
09. Ocupação habitual (informar anterior se aposentado ou desempregado):			10. É Profissional de saúde?		11. Trabalha em laboratório de microbiologia?		12. Município de residência:
			1. Sim 2. Não 9. Em branco		1. Sim 2. Não 9. Em branco		
13. Endereço completo:							
14a. Telefone 1:		14b. Telefone 2:			14c. Telefone 3:		
() _____		() _____			() _____		
Contato: _____		Contato: _____			Contato: _____		
15. Data de coleta dos dados:				16. Nome do entrevistador:			
/ /							
QUADRO CLÍNICO – 1ª AVALIAÇÃO HOSPITALAR							
17. Data do início dos sintomas:			18. Data de internamento:			19. Setor:	
/ /			/ /			1. SPA Verde 2. SPA Amarelo 3. SPA Vermelho 4. Enfermaria 5. UTI	
20. Sinais e sintomas na internação:							
	Sim	Não	Em branco		Sim	Não	Em branco
20.1 Febre $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$				20.18 Anorexia			
20.2 História de febre (não aferida)				20.19 Náusea/Vômitos			
20.3 Ausência de febre				20.20 Alteração do nível de Consciência/ confusão			
20.4 Dor de garganta				20.21 Dor muscular			
20.5 Tosse seca				20.22 Dor articular			
20.6 Tosse produtiva				20.23 Incapacidade de andar			
20.7 Tosse com hemoptise				20.24 Dor abdominal			

20.8 Dispneia				20.25 Diarreia			
20.9 Coriza/rinorréia				20.26 Erupção cutânea/Rash			
20.10 Depressão da parede torácica inferior				20.27 Mal estar geral			
20.11 Conjuntivite				20.28 Sat de O ₂ < 95%			
20.12 Linfadenopatia				20.29 Hemorragia			
20.13 Cefaléia				20.30 Se sim, qual local?			
20.14 Anosmia				20.31 Outros Sintomas?			
20.15 Digeusia				20.32 Se sim, quais outros?			
20.16 Convulsões							
20.17 Fadiga/astenia							
21. SINAIS VITAIS NO MOMENTO DA INTERNAÇÃO							
21.1 Temperatura: _____ °C		21.2 Frequência Cardíaca: _____ bpm		21.3 Frequência Respiratória: _____ ciclos por minuto			
21.4 PA Sistólica: _____ mmHg	21.5 PA Diastólica: _____ mmHg			21.6 Tempo de enchimento capilar do esterno > 2s. 1. Sim 2. Não 9. Em branco			
22. Peso (no internamento ou nas 1 ^{as} 24 horas): _____ Kg				23. Altura: _____ cm			
MEDICAÇÃO PRÉ-INTERNAMENTO (Tomada nos últimos 14 dias que antecederam o internamento)							
24. Inibidores da ECA? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.26) 9. Em branco		25. Se sim, quais?		26. Antagonista dos receptores da angiotensina? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.28) 9. Em branco		27. Se sim, quais? _____ _____ _____	
28. Anti-inflamatório não esteroide? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.30) 9. Em branco		29. Se sim, quais?		30. Esteróide oral? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.32) 9. Em branco		31. Se sim, quais? _____ _____ _____	
32. Antiviral ? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.34) 9. Em branco		33. Se sim, quais?		34. Antimalárico ? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.36) 9. Em branco		35. Se sim, quais?	
36. Antibiótico? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.38) 9. Em branco		37. Se sim, qual?		38. Outros fármacos direcionados à COVID-19? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.40) 9. Em branco		39. Se sim, quais? _____	

40. DIAGNÓSTICOS NA INTERNAÇÃO (NÃO USAR SIGLAS)	
N	Diagnóstico na internação
D1	
D2	

D3	
D4	
D5	
D6	

ANTECEDENTES PESSOAIS			
41. Fez vacina contra Influenza? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	42. Quando (mês/ano)? _____ / _____ 9. Em branco	43. Fez vacina Antipneumocócica? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	44. Quando (mês/ano)? _____ / _____ 9. Em branco
No momento do adoecimento, apresentava alguma das seguintes condições?			
45. HAS? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	46. DM? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.48) 9. Em branco (ir p/ q.48)	47. Se sim, qual o tipo? 1. Tipo I 2. Tipo II	48. Doença da tireoide? 1. Sim 2. Não 9. Em branco
49. Gravidez? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	50. Puérpera até 45 dias após o parto? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	51. Síndrome de Down? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	52. HIV? 1. Sim 2. Não (ir p/ q.54) 9. Em branco (ir p/ q.54)
53. Faz uso de TARV? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	54. Doença hepática crônica? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	55. Doença hepática leve? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	56. Doença hematológica crônica? 1. Sim 2. Não 9. Em branco
57. Asma? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	58. Pneumopatia crônica? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	59. Pneumopatia Intersticial? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	60. Tuberculose (recente ou tardia)? 1. Sim 2. Não 9. Em branco
61. Obesidade? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	62. Uso de imunossupressor? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	63. Doença congênita? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	64. Desnutrição? 1. Sim 2. Não 9. Em branco
65. AVC? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	66. Demência? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	67. Guillain-Barré? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	68. Meningite? 1. Sim 2. Não 9. Em branco
69. Outras doenças neurológicas? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	70. Quais outras?	71. Infarto/doença coronariana? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	72. Doença Cardíaca crônica? 1. Sim 2. Não 9. Em branco
73. Doença renal crônica? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	74. Neoplasia? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	75. Doença reumatológica? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	76. Asplenia? 1. Sim 2. Não 9. Em branco
77. Outras doenças (qualquer outra não citada anteriormente)? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	78. Quais outras?	79. Medicações que faz uso?	
80. Fuma? 1. Sim 2. Não 3. Ex-fumante 9. Em branco			
ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS			

81. Fez viagem nos últimos 14 dias? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	82. Se sim, para onde? ☐	83. Teve contato com casos suspeitos ou confirmados de coronavírus? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 9. Em branco ☐	84. Com quem foi o contato? 1. Conhecidos 2. Familiares 3. Vizinhos 4. Colegas de trabalho 5. Outros ☐
85. Se outro, quem? ☐ ☐	86. Qual a data do contato? ☐ / ☐ / ☐ ☐	87. Teve contato com pessoas com síndrome gripal? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 9. Em branco ☐	88. Outros (Especificar): ☐ ☐

QUADRO CLÍNICO NA HOSPITALIZAÇÃO - ENFERMARIA

89. Sinais vitais no momento da admissão	a. Admissão 1	b. Admissão 2	c. Admissão 3
☐	Data: ☐ / ☐ / ☐	Data: ☐ / ☐ / ☐	Data: ☐ / ☐ / ☐
90. Temperatura máxima	a. ☐ °C	b. ☐ °C	c. ☐ °C
91. Pressão arterial mais baixa	a. ☐ mmHg	b. ☐ mmHg	c. ☐ mmHg
92. Frequência respiratória mais alta	a. ☐ irpm	b. ☐ irpm	c. ☐ irpm
93. Frequência cardíaca mais alta	a. ☐ bpm	b. ☐ bpm	c. ☐ bpm
94. Suporte ventilatório mais avançado	a. ☐ () Cateter nasal () Máscara não reinalante () Ventilação mecânica	b. ☐ () Cateter nasal () Máscara não reinalante () Ventilação mecânica	c. ☐ () Cateter nasal () Máscara não reinalante () Ventilação mecânica
95. Saturação O2 mais baixa (conforme item 73)	a. ☐ %	b. ☐ %	c. ☐ %
96. FiO2 (Fração de oxigênio inspirado; conforme item 73)	a. ☐ %	b. ☐ %	c. ☐ %
97. Escala de dispneia de BORG (Fisio)	a. ☐	b. ☐	c. ☐
98. Tempo de enchimento capilar do esterno > 2s	a. ☐ 1. Sim 2. Não 9. Em branco	b. ☐ 1. Sim 2. Não 9. Em branco	c. ☐ 1. Sim 2. Não 9. Em branco
99. IMC (nutrição)	a. ☐ Kg/m ²	b. ☐ Kg/m ²	c. ☐ Kg/m ²
100. Escala de coma de Glasgow	a. ☐	b. ☐	c. ☐
101. Tempo de permanência no setor	a. ☐ dias	b. ☐ dias	c. ☐ dias

QUADRO CLÍNICO NA HOSPITALIZAÇÃO - SPA/VERMELHA

102. Sinais vitais no momento da admissão	a. Admissão 1 Data: ____ / ____ / ____	b. Admissão 2 Data: ____ / ____ / ____	c. Admissão 3 Data: ____ / ____ / ____
103. Temperatura máxima	a. _____ °C	b. _____ °C	c. _____ °C
104. Pressão arterial mais baixa	a. _____ mmHg	b. _____ mmHg	c. _____ mmHg

105. Frequência respiratória mais alta	a. _____ irpm	b. _____ irpm	c. _____ irpm
106. Frequência cardíaca mais alta	a. _____ bpm	b. _____ bpm	c. _____ bpm
107. Suporte ventilatório mais avançado	a. () Cateter nasal () Máscara não reinalante () Ventilação mecânica ☐	b. () Cateter nasal () Máscara não reinalante () Ventilação mecânica ☐	c. () Cateter nasal () Máscara não reinalante () Ventilação mecânica ☐
108. Saturação O2 mais baixa (conforme item 73)	a. _____ %	b. _____ %	c. _____ %
109. FiO2 (Fração de oxigênio inspirado; conforme item 73)	a. _____ %	b. _____ %	c. _____ %
110. Escala de dispneia de BORG (Fisio)	a.	b.	c.
111. Tempo de enchimento capilar do esterno > 2s	a. 1. Sim 2. Não 9. Em branco	b. 1. Sim 2. Não 9. Em branco	c. 1. Sim 2. Não 9. Em branco
112. IMC (nutrição)	a. _____ Kg/m ²	b. _____ Kg/m ²	c. _____ Kg/m ²
113. Escala de coma de Glasgow	a.	b.	c.
114. Tempo de permanência no setor	a. _____ dias	b. _____ dias	c. _____ dias

QUADRO CLÍNICO NA HOSPITALIZAÇÃO - UTI

115. Sinais vitais no momento da admissão	a. Admissão 1 Data: ____ / ____ / ____	b. Admissão 2 Data: ____ / ____ / ____	c. Admissão 3 Data: ____ / ____ / ____
116. Temperatura máxima	a. _____ °C	b. _____ °C	c. _____ °C
117. Pressão arterial mais baixa	a. _____ mmHg	b. _____ mmHg	c. _____ mmHg
118. Frequência respiratória mais alta	a. _____ irpm	b. _____ irpm	c. _____ irpm
119. Frequência cardíaca mais alta	a. _____ bpm	b. _____ bpm	c. _____ bpm

120. Suporte ventilatório mais avançado	a. ☐ Cateter nasal ☐ Máscara não reinalante ☐ Ventilação mecânica	b. ☐ Cateter nasal ☐ Máscara não reinalante ☐ Ventilação mecânica	c. ☐ Cateter nasal ☐ Máscara não reinalante ☐ Ventilação mecânica
121. Saturação O2 mais baixa (conforme item 73)	a. _____ %	b. _____ %	c. _____ %
122. FiO2 (Fração de oxigênio inspirado; conforme item 73)	a. _____ %	b. _____ %	c. _____ %

123. Escala de dispneia de BORG (Fisio)	a.	b.	c.
124. Tempo de enchimento capilar do esterno > 2s	a. 1. Sim 2. Não 9. Em branco	b. 1. Sim 2. Não 9. Em branco	c. 1. Sim 2. Não 9. Em branco
125. IMC (nutrição)	a. _____ Kg/m ²	b. _____ Kg/m ²	c. _____ Kg/m ²
126. Escala de coma de Glasgow	a.	b.	c.
127. Tempo de permanência no setor	a. _____ dias	b. _____ dias	c. _____ dias

COMPLICAÇÕES		
Em algum momento da presente doença o paciente requereu ou teve:		
Condição		Data
128. Suplementação de oxigênio (cateter nasal/ máscara não reinalante)	a. ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem dados	b. _____ / _____ / _____
129. Suporte ventilatório (ventilação mecânica)	a. ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem dados	b. _____ / _____ / _____
130. Medicação vasopressora (dopamina; noradrenalina)	a. ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem dados	b. _____ / _____ / _____ _____ / _____ / _____
131. Diálise	a. ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem dados	b. _____ / _____ / _____
132. Ressuscitação Cardiopulmonar	a. ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem dados	b. _____ / _____ / _____ _____ / _____ / _____ _____ / _____ / _____
133. Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)	a. ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem dados	b. _____ / _____ / _____
134. Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	a. ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem dados	b. _____ / _____ / _____
135. Sepsis	a. ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem dados	b. _____ / _____ / _____

136. Infarto do Miocárdio	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
137. Disfunção renal	a. () Sim () Não () Sem dados	b. ____ / ____ / ____
138. Anemia	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
139. Arritmia Cardíaca	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
140. Pneumonia	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
141. Bronquiolite	a. () Sim () Não () Sem dados	b. ____ / ____ / ____

142. Hemorragia	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
143. Endocardite	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
144. Miocardite/pericardite	a. () Sim () Não () Sem dados	b. ____ / ____ / ____
145. Pancreatite	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
146. Alteração da função hepática	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
147. Cardiomiopatia		
148. Transfusão de sangue e derivados	a. () Sim () Não () Sem dados	b. ____ / ____ / ____ ____ / ____ / ____ ____ / ____ / ____
149. Posição de decúbito dorsal	a. () Sim () Não () Sem dados	b. ____ / ____ / ____
150. Manifestações neurológicas: convulsão	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
151. Manifestações neurológicas: encefalite	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
152. Manifestações neurológicas: meningite	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
153. Manifestações neurológicas: encefalopatia/delirium	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
154. Manifestações neurológicas: AVC	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
155. Manifestações neurológicas: Guillain-Barré	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /
156. Outras manifestações neurológicas (Especificar): Se sim, qual? _____	a. () Sim () Não () Sem dados	b. ____ / ____ / ____
157. Outras complicações?	a. () Sim () Não () Sem dados	b. ____ / ____ / ____
158. Óbito	a. () Sim () Não () Sem dados	b. / /

SUPORTE CLÍNICO

159. Fez uso de antimicrobianos? 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.164) 9. Não se aplica (ir p/ Q.164)	160. Quais?	161. Qual a dose?	162. Quando iniciou?	163. Quando terminou?
--	--------------------	--------------------------	-----------------------------	------------------------------

164. Fez uso de antivirais? 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.169) 9. Não se aplica (ir p/ Q.169)	165. Quais?	166. Qual a dose?	167. Quando iniciou?	168. Quando terminou?
169. Fez uso de drogas vasoativas? 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.174) 9. Não se aplica (ir p/ Q.174)	170. Quais?	171. Qual a dose?	172. Quando iniciou?	173. Quando terminou?
174. Fez uso de broncodilatador? 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.179) 9. Não se aplica (ir p/ Q.179)	175. Quais?	176. Qual a dose?	177. Quando iniciou?	178. Quando terminou?
179. Fez uso de corticoterapia? 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.184) 9. Não se aplica (ir p/ Q.184)	180. Quais?	181. Qual a dose?	182. Quando iniciou?	183. Quando terminou?
184. Fez uso de hidroxicloroquina? 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.189) 9. Não se aplica (ir p/ Q.189)	185. Quais?	186. Qual a dose?	187. Quando iniciou?	188. Quando terminou?

189. Fez uso de antiparasitários? ☐ 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.194) 9. Não se aplica (ir p/ Q.194)	190. Quais? 	191. Qual a dose? 	192. Quando iniciou? 	193. Quando terminou?
194. Fez uso de algum agente experimental? ☐ 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.199) 9. Não se aplica (ir p/ Q.199)	195. Quais? 	196. Qual a dose? 	197. Quando iniciou? 	198. Quando terminou?
199. Fez uso de anti-inflamatório ☐ não esteróide (AINE)? 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.204) 9. Não se aplica (ir p/ Q.204)	200. Quais? 	201. Qual a dose? 	202. Quando iniciou? 	203. Quando terminou?
204. Fez uso de anticoagulante? ☐ 1. Sim 2. Não (ir p/ Q.209) 9. Não se aplica (ir p/ Q.209)	206. Fez uso de anticoagulante? ☐ 1. Terapêutico 2. Profilático 3. Terapêutico e profilático	207. Quando iniciou? 	208. Quando terminou? 	

209. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO CASO NO MOMENTO MAIS GRAVE	
a. Data: ____ / ____ / ____	b. 1. Doença não complicada 2. Pneumonia sem complicações 3. Pneumonia Grave 4. Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto 5. Seps 6. Choque Séptico

DESFECHO DO CASO			
210. Qual o desfecho do caso? ☐ 1. Alta hospitalar 2. Transferência para outro serviço 3. Evasão 4. Óbito	211. Quando? ____ / ____ / ____	212. Se transferido, por qual motivo? 	213. Transferido para qual serviço?
214. Qual a classificação do óbito? 1. SRAG por COVID-19 2. SRAG por Influenza 3. SRAG por outro agente etiológico. Qual? _____ 4. Não especificado/ Em branco 5. Por outra causa. Qual? _____			

- 1. Clínico-laboratorial** (quadro clínico sugestivo e PCR positivo em swab nasofaringe, lavado broncoalveolar, escarro ou secreção traqueal);
- 2. Vínculo clínico-epidemiológico** (quadro clínico sugestivo, imagem radiológica (TC de tórax) com achado compatível, contato de caso confirmado para COVID-19);
- 3. Clínico** (quadro clínico sugestivo, imagem radiológica (TC de tórax) com achado compatível, independentemente do PCR COVID-19);
- 4. Descartado** (imagem não sugestiva e PCR COVID-19 negativo, com outro diagnóstico que justifique o caso)

216. OBSERVAÇÕES (descrever outros fatos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais relevantes)

[illegible]

ANEXO B – ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS

		COVID-19: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratorial, cinética de citocinas, carga viral e fatores de risco associados à forma grave da doença, em pacientes internados em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.	
ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS			
01. Número na pesquisa: 		02. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino	
03. Nome do Paciente:			

EXAMES LABORATORIAIS ESPECÍFICOS				
Teste realizado	Data	Tipo de amostra	Interpretação	Tipo de prova
04 PCR SARs-COV2	a. ____/____/____	b. 1. Swab nasal 2. Swab orofaringe	c. 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado	d. 1. Pré-mortem 2. Pós-mortem
05 Sorologia SARs-COV2 (IgG ou IgM)	a. ____/____/____	b. 1. Sangue/Soro 2. Sangue/Plasma	c. 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado	d. 1. Pré-mortem
06 PCR Vírus Influenza (H1N1)	a. ____/____/____	b. 1. Swab nasal 2. Swab orofaringe	c. 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado	d. 1. Pré-mortem 2. Pós-mortem
07 PCR Vírus Influenza (vírus A)	a. ____/____/____	b. 1. Swab nasal 2. Swab orofaringe	c. 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado	d. 1. Pré-mortem 2. Pós-mortem
08 PCR Vírus Influenza (vírus B)	a. ____/____/____	b. 1. Swab nasal 2. Swab orofaringe	c. 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado	d. 1. Pré-mortem 2. Pós-mortem

ANEXO C – ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS

		COVID-19: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratorial, cinética de citocinas, carga viral e fatores de risco associados à forma grave da doença, em pacientes internados em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.	
ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS			
01. Número na pesquisa:		02. Sexo:	03. Data do exame:
		1. Masculino ☐ 2. Feminino ☐	/ /
Exames	Resultados	Valor de referência	
Hemácias		Mulheres: 4.00 a 5.20 10 ⁶ /μL Homens: 4.50 a 5.90 10 ⁶ /μL	
Hemoglobina		Mulheres: 12.0 a 16.0 g/dL Homens: 13.5 a 17.5 g/dL	
Hematócrito		Mulheres: 36.0 a 46.0% Homens: 41.0 a 53.0 %	
Leucócitos		4.500 a 11.000 /μL	
Neutrófilos (Segmentados)		1.600 a 7.700 /μL	
Eosinófilos		0 a 300 /μL	
Basófilos		0 a 200 /μL	
Linfócitos T		1.000 a 3.900 /μL	
Linfócitos AT		-	
Monócitos		100 a 1.000 /μL	
Plaquetas		150.000 – 450.000 /μL	
Hemossedimentação (VHS)		Mulheres: < 30 mm Homens: < 20 mm	
Tempo de protrombina		s	
Atividade de Protrombina		70 a 100%	
Relação RNI		0.80 a 1.20	
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada		s	
Relação TTPA/ Controle		< 1.25	
D-dímero		< 0.50 μg/mL	
Fibrinogênio		200 a 400 mg/dL	
Glicemia		70 a 99 mg/dL	
Ureia		15 a 50 mg/dL	
Creatinina		Mulheres: 0.50 a 1.10 mg/dL Homens: 0.50 a 1.30 mg/dL	
Sódio		136 a 145 mEq/L	
Potássio		3.5 a 5.1 mEq/L	
Cálcio		8.6 a 10.0 mg/dL	
Magnésio		1.6 a 2.6 mg/dL	
Ferro sérico		Mulher: 50 a 170 μg/dL Homem: 65 a 175 μg/dL	
Ferritina		Mulher: 10.0 a 291.0 ng/mL Homem: 22 a 322 ng/mL	
Mioglobina		10.0 a 46.0 μg/L	
Alanina aminotransferase - ALT		6 a 45 U/L	
Creatino Fosfoquinase – Fração MB		≤ 25 U/L	
Creatinofosfoquinase (CPK)		Mulher: 26 a 192 U/L Homem: 39 a 308 U/L	
Desidrogenase Láctica - LDH		Mulher: 81 a 234 UI/L Homem: 85 a 227 UI/L	
Fosfatase Alcalina		46 a 116 U/L	
Aspartato aminotransferase– AST		15 a 37 U/L	
Troponina I		< 14 ng/L	

Gama-Glutamil Transferase - GGT		Mulher: 5 a 55 U/L
--	--	---------------------------

		Homem: 15 a 85 U/L
Bilirrubina Total		0.30 a 1.20 mg/dL
Bilirrubina Direta		≤ 0.20 mg/dL
Bilirrubina Indireta		0.10 a 1.00 mg/dL
Albumina		3.4 a 4.8 g/dL
Proteína C Reativa (PCR)		≤ 0.30 µUI/mL
TSH ultrassensível		0.40 a 5.80 µUI/mL
T4 Livre		0.9 a 1.8 ng/dL
Aldolase		≤ 7.6 U/L
Proteínas totais		6.4 a 8.3 g/dL
Relação A/G		-
Alfa 1 Globulina		0.22 a 0.41 g/dL
Alfa 2 Globulina		0.58 a 0.92 g/dL
Beta 1 Globulina		0.36 a 0.52 g/dL
Beta 2 Globulina		0.22 a 0.45 g/dL
Gama Globulina		0.72 a 1.27 g/dL

ANEXO D – ACHADOS RADIOGRÁFICOS

		COVID-19: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratorial, cinética de citocinas, carga viral e fatores de risco associados à forma grave da doença, em pacientes internados em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.	
ACHADOS RADIOGRÁFICOS			
01. Número na pesquisa: 		02. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino	
03. Nome do Paciente:			
04. Realizou Radiografia do Tórax? 1. Sim 2. Não 9. Em Branco			
Achados radiográficos		Data: ____ / ____ / ____	
a. Infiltrado alveolar unilateral		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
b. Infiltrado alveolar bilateral		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
c. Infiltrado intersticial		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
d. Pneumotórax		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
e. Cardiomegalia		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
f. Congestão pulmonar		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
g. Pneumomediastino		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
h. Derrame pleural		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
i. Opacificação pulmonar completa		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
j. Bolha pulmonar		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
k. Adenopatia hilar		() Sim () Não () Sem dados/não se aplica	
l. Outros (Especificar): 			

ANEXO E – ACHADOS TOMOGRÁFICOS

		COVID-19: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratorial, cinética de citocinas, carga viral e fatores de risco associados à forma grave da doença, em pacientes internados em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.	
ACHADOS TOMOGRÁFICOS			
01. Número na pesquisa: 		02. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino	
03. Nome do Paciente:			
04. Realizou tomografia de tórax? 1. Sim 2. Não 9. Em branco (ir p. q.7)	05. Data do exame: ____/____/____ 9. Em branco	06. Principais achados:	
07. Realizou tomografia de abdome? 1. Sim 2. Não 9. Em branco (ir p. q.10)	08. Data do exame: ____/____/____ 9. Em branco	09. Principais achados:	
10. Realizou tomografia de crânio? 1. Sim 2. Não 9. Em branco	11. Data do exame: ____/____/____ 9. Em branco	12. Principais achados:	

ANEXO F – VALORES DE REFERÊNCIA

		COVID-19: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratorial, cinética de citocinas, carga viral e fatores de risco associados à forma grave da doença, em pacientes internados em um hospital terciário do Nordeste do Brasil.	
ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS			
01. Número na pesquisa:		02. Sexo:	03. Data do exame:
		1. Masculino ☐ 2. Feminino ☐	/ /
Exames	Resultados	Valor de referência	
Hemácias		Mulheres: 4.00 a 5.20 10 ⁶ /μL Homens: 4.50 a 5.90 10 ⁶ /μL	
Hemoglobina		Mulheres: 12.0 a 16.0 g/dL Homens: 13.5 a 17.5 g/dL	
Hematócrito		Mulheres: 36.0 a 46.0% Homens: 41.0 a 53.0 %	
Leucócitos		4.500 a 11.000 /μL	
Neutrófilos (Segmentados)		1.600 a 7.700 /μL	
Eosinófilos		0 a 300 /μL	
Basófilos		0 a 200 /μL	
Linfócitos T		1.000 a 3.900 /μL	
Linfócitos AT		-	
Monócitos		100 a 1.000 /μL	
Plaquetas		150.000 – 450.000 /μL	
Hemossedimentação (VHS)		Mulheres: < 30 mm Homens: < 20 mm	
Tempo de protrombina		s	
Atividade de Protrombina		70 a 100%	
Relação RNI		0.80 a 1.20	
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada		s	
Relação TTPA/ Controle		< 1.25	
D-dímero		< 0.50 μg/mL	
Fibrinogênio		200 a 400 mg/dL	
Glicemia		70 a 99 mg/dL	
Ureia		15 a 50 mg/dL	
Creatinina		Mulheres: 0.50 a 1.10 mg/dL Homens: 0.50 a 1.30 mg/dL	
Sódio		136 a 145 mEq/L	
Potássio		3.5 a 5.1 mEq/L	
Cálcio		8.6 a 10.0 mg/dL	
Magnésio		1.6 a 2.6 mg/dL	
Ferro sérico		Mulher: 50 a 170 μg/dL Homem: 65 a 175 μg/dL	
Ferritina		Mulher: 10.0 a 291.0 ng/mL Homem: 22 a 322 ng/mL	
Mioglobina		10.0 a 46.0 μg/L	
Alanina aminotransferase - ALT		6 a 45 U/L	
Creatino Fosfoquinase – Fração MB		≤ 25 U/L	
Creatinofosfoquinase (CPK)		Mulher: 26 a 192 U/L Homem: 39 a 308 U/L	
Desidrogenase Láctica - LDH		Mulher: 81 a 234 UI/L Homem: 85 a 227 UI/L	
Fosfatase Alcalina		46 a 116 U/L	
Aspartato aminotransferase– AST		15 a 37 U/L	
Troponina I		< 14 ng/L	

Gama-Glutamil Transferase - GGT		Mulher: 5 a 55 U/L
--	--	---------------------------

		Homem: 15 a 85 U/L
Bilirrubina Total		0.30 a 1.20 mg/dL
Bilirrubina Direta		≤ 0.20 mg/dL
Bilirrubina Indireta		0.10 a 1.00 mg/dL
Albumina		3.4 a 4.8 g/dL
Proteína C Reativa (PCR)		≤ 0.30 µUI/mL
TSH ultrassensível		0.40 a 5.80 µUI/mL
T4 Livre		0.9 a 1.8 ng/dL
Aldolase		≤ 7.6 U/L
Proteínas totais		6.4 a 8.3 g/dL
Relação A/G		-
Alfa 1 Globulina		0.22 a 0.41 g/dL
Alfa 2 Globulina		0.58 a 0.92 g/dL
Beta 1 Globulina		0.36 a 0.52 g/dL
Beta 2 Globulina		0.22 a 0.45 g/dL
Gama Globulina		0.72 a 1.27 g/dL