

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

PATRÍCIA APARECIDA MOREIRA

Comorbidade cardiovascular como um preditor de complicações em pacientes hospitalizados com COVID-19

São Paulo
2024

PATRÍCIA APARECIDA MOREIRA

Comorbidade cardiovascular como um preditor de complicações em pacientes hospitalizados com COVID-19

Versão Original

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Distúrbios Genéticos de Desenvolvimento e Metabolismo

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

São Paulo
2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moreira, Patricia Aparecida

Comorbidade cardiovascular como um preditor de complicações em pacientes hospitalizados com COVID-19 / Patricia Aparecida Moreira; Paulo Caleb Júnior de Lima Santos, orientador. -- São Paulo, 2024.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios Genéticos de Desenvolvimento e Metabolismo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. COVID-19 2. Doença cardiovascular 3. Fatores de risco 4. Hospitalização 5. Terapia intensiva 6. Ventilação mecânica I. Santos, Paulo Caleb Júnior de Lima, orient. II. Título

USP/FM/DBD-095/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: MOREIRA, Patrícia Aparecida

Título: Comorbidade cardiovascular como um preditor de complicações em pacientes hospitalizados com COVID-19

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Dedicatória

A Deus! Pois todas as coisas vêm dele, existem por meio dele e são para Ele!

Glória, pois a Ele para sempre. Amém!

A minha família que luta comigo minhas guerras!

A todas as famílias que perderam seus entes queridos para a COVID-19.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me conceder a oportunidade de contribuir com a ciência em um momento tão desafiador como a pandemia. Agradeço a honra de conhecer mais profundamente a Sua grandeza, a graça para concluir mais esta etapa e a força para avançar em direção ao que me aguarda no amanhã! Sei que estará lá esperando por mim!

Ao meu querido orientador Dr. Paulo Caleb que se tornou um amigo admirável e inspirador! Agradeço o respeito e confiança ao longo do percurso. Por toda paciência e compreensão diante das minhas limitações, quando todos os desafios potencializados pela pandemia pareciam me vencer... Pela generosidade em compartilhar seus ensinamentos e pela oportunidade de me fazer crescer ainda mais. Sou grata por ter acreditado (mais que eu mesma) que seria possível cruzar a linha de chegada! Tenho muito orgulho de ser sua aluna!

À minha amada mãe Dalice! Que nunca poupou esforços para me ver feliz! Nunca lhe faltou uma palavra de incentivo, de fé e de esperança, mesmo quando tudo parecia ruir... Obrigada pelo amor sem medida que me faz prosseguir nesta jornada!

Ao meu querido pai Pedro (*in memoriam*) que me deixou cedo demais para ver minhas conquistas. Sei que não perderia esse momento por nada! Doaria tudo de si para me ver florescer! Se sentaria na primeira fileira e aplaudiria de pé todas as minhas vitórias, até mesmo as mais insignificantes. Sinto sua falta!

Aos meus queridos irmãos Marcos e Marcelo que me amaram mesmo quando não pude comparecer a todos os encontros e momentos em família.

À minha liderança Paulo Oliveira e Júlia Sarmiento que me apoiaram durante todo o desenvolvimento deste projeto com palavras de incentivo e encorajamento, contribuindo para que as etapas fossem concluídas em tempo oportuno. Agradeço à Carla, Bruna e a Anne que também colaboraram para que esta pesquisa tivesse bom êxito!

Aos professores Dra. Jordana, Dr. Julio, Dr. Rafael, Dr. Rodrigo e Dra. Silmara que concederam valiosas contribuições para o desenvolvimento deste estudo.

Aos meus amigos e colegas de trabalho que me incentivaram e me fizeram companhia quando dediquei minhas folgas à coleta de dados. Agradeço especialmente à Julia Nicasio e seu esposo Henrique que doaram muito de seu tempo livre em busca de uma ferramenta que pudesse me auxiliar em uma coleta mais eficiente! Muito obrigada por esta demonstração de carinho!

Aos anjos que Deus amorosamente colocou em minha vida: Jarbas, Nalva, Marlene, Cida e Fernanda. Nada disso teria acontecido se não tivéssemos nos encontrado um dia! Vocês são especiais demais para mim!

“Um pouco de ciência nos afasta de Deus.

Muito, nos aproxima.”

Louis Pasteur

RESUMO

Moreira PA. Comorbidade cardiovascular como um preditor de complicações em pacientes hospitalizados com COVID-19 [dissertação]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

A compreensão do impacto de cada fator de risco permite a previsão de várias complicações decorrentes da infecção viral e orienta o atendimento individualizado aos pacientes infectados por SARS-CoV-2. O objetivo principal deste estudo foi avaliar as possíveis associações de características clínicas com complicações em pacientes hospitalizados com COVID-19. Duzentos e vinte e um pacientes adultos hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 foram incluídos e acompanhados retrospectivamente de março a junho de 2020. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados desde o momento da admissão até o desfecho de alta hospitalar ou óbito. A idade média dos pacientes foi de 53,7 sendo 57% (n=126) do sexo masculino. As principais comorbidades foram hipertensão (35,3%), diabetes (21,7%) e doença cardiovascular (9,5%). Os sintomas mais frequentes apresentados na admissão foram: febre (77%), dispneia (76%), tosse seca (72%), mialgia (57%), mal-estar (49%) e cefaleia (48%). A média de início de sintomas até a internação foi de 7 dias. Dos pacientes admitidos, 49% foram internados com saturação de oxigênio <94%, 61,5% necessitaram de cuidados intensivos, 24% de ventilação mecânica, 19% evoluíram com insuficiência renal aguda e 11,8% evoluíram a óbito. Os principais exames laboratoriais que apresentaram alterações na admissão dos pacientes foram: 81,6% apresentaram elevações de LDH (mediana [IQR], 321 [251-402,25] UI/L), 78,5% de ferritina (756,9 [341,5-1378,2] ng/mL), 97,7% de PCR (7,77 [3,65-13,08] mg/dl) e 83,9% de Dímero-D (0,84 [0,58-1,59] µg/ml). Indivíduos com doença cardiovascular permaneceram mais tempo internados (23,5 vs 13,5 dias, $p<0,008$), em terapia intensiva (18,8 vs 7,7 dias, $p<0,002$) e em uso de ventilação mecânica (9,7 vs 4,0, $p<0,02$) quando comparados a indivíduos sem doença cardiovascular. A saturação de oxigênio foi a variável preditora mais fortemente associada a todos os desfechos avaliados. Em conclusão, várias comorbidades cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana, fibrilação atrial e doenças cardíacas valvares, estão associadas ao risco aumentado de COVID-19 grave, resultando em internações hospitalares mais longas, necessidades de terapia intensiva e ventilação mecânica. Esses achados podem ser úteis na previsão de complicações e na orientação de cuidados personalizados para indivíduos com síndromes respiratórias graves.

Palavras-chave: COVID-19. Doença cardiovascular. Fatores de risco. Hospitalização. Terapia intensiva. Ventilação mecânica.

ABSTRACT

Moreira PA. Cardiovascular comorbidity as a predictor of complications in patients hospitalized with COVID-19 [dissertação]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Understanding the impact of each risk factor allows the prediction of various complications resulting from the viral infection and guides the individualized care of patients infected with SARS-CoV-2. The main objective of this study was to evaluate the possible associations of clinical characteristics with complications in patients hospitalized with COVID-19. Two hundred twenty-one adult hospitalized patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 were included and retrospectively followed from March 14 to June 11, 2020. Demographic, clinical, and laboratory data were collected from the time of admission to the outcome of hospital discharge or death. The mean age of the patients was 53.7 years old, with 57% (n=126) male. The main comorbidities were hypertension (35.3%), diabetes (21.7%) and cardiovascular disease (9.5%). The most common symptoms presented on admission were fever (77%), dyspnea (76%), dry cough (72%), myalgia (57%), malaise (49%) and headache (48%). The mean onset of symptoms until admission was 7 days. Of the admitted patients, 49% were hospitalized with oxygen saturation <94%, 61.5% required intensive care, 24% required mechanical ventilation, 19% evolved with acute renal failure and 11.8% died. The main laboratory tests that showed alterations on admission were: 81.6% showed elevations of LDH (median [IQR], 321 [251-402,25] UI/L), 78.5% of ferritin (756,9 [341,5-1378,2] ng/mL), 97.7 % CRP (7,77 [3,65-13,08] mg/dl) and 83.9% D-Dimer (0,84 [0,58-1,59] µg/ml). Individuals with cardiovascular disease stayed longer in hospital (23.5 vs 13.5 days, p<0.008), in intensive care (18.8 vs 7.7 days, p<0.002) and on mechanical ventilation (9.7 vs 4.0, p<0.02) when compared to individuals without cardiovascular disease. Oxygen saturation was the predictor variable most strongly associated with all evaluated outcomes. In conclusion, several cardiovascular comorbidities, including coronary artery disease, atrial fibrillation, and valvular heart disease, are associated with an increased risk of severe COVID-19, resulting in longer hospital stays, intensive care needs, and mechanical ventilation. These findings may be useful in predicting complications and guiding personalized care for individuals with severe respiratory syndromes.

Keywords: COVID-19. Cardiovascular diseases. Risk factors. Hospitalization. Intensive care. Mechanical ventilation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais da amostra estratificada por sexo.....	31
Tabela 2 – Fatores associados com tempo de permanência no hospital, terapia intensiva e ventilação mecânica em pacientes com COVID-19.....	32
Tabela 3 – Exames laboratoriais na admissão hospitalar.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP HSP	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Paula
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
CPK	Creatinofosfoquinase
DM	Diabetes Mellitus
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina 2
FR	Frequência respiratória
GGT	Gama glutamil transferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular média
Ht	Hematócrito
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de massa corpórea
IRA	Insuficiência renal aguda
LDH	Lactato desidrogenase
LHF	Linfocitose hemofagocítica
NA	Não se aplica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa

PCT	Procalcitonina
RDW	Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos
RNI	Relação normatizada internacional
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-Cov-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
SaO ₂	Saturação de oxigênio
SOFA	Avaliação sequencial da falência de órgãos
SRGA	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TP	Tempo de protrombina
TAP	Tempo de protrombina ativada
TG	Triglicerídeos
TSR	Terapia de substituição renal
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP	Trombose venosa profunda
UTI	Unidade de Terapia intensiva
VCM	Volume corpuscular médio
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VMI	Ventilação mecânica invasiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Epidemiologia, virologia e prevenção	14
1.2	Manifestações clínicas	17
1.3	Complicações agudas da COVID-19	18
1.3.1	Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)	18
1.3.2	Complicações cardiovasculares	18
1.3.3	Complicações tromboembólicas	18
1.3.4	Complicações neurológicas	19
1.3.5	Complicações inflamatórias	19
1.4	Fatores de risco relacionados a gravidade	19
1.4.1	Idade	19
1.4.2	Comorbidades	20
1.4.3	Sedentarismo	20
1.4.4	Variantes e estado de vacinação	20
1.5	Características laboratoriais	21
1.5.1	Linfopenia	21
1.5.2	Dímero-D	22
1.5.3	Tempo de protrombina	22
1.5.4	Trombocitopenia	23
1.5.5	Enzimas hepáticas	23
1.5.6	Troponina cardíaca de alta sensibilidade	24
1.5.7	Interleucinas	24
1.5.8	Lactato desidrogenase	24
1.5.9	Ferritina	25
2	JUSTIFICATIVA	26
3	OBJETIVO	27
4	MÉTODOS	28
4.1	Aprovação ética	28
4.2	Delineamento e participantes do estudo	28

4.3	Critérios de elegibilidade	28
4.4	Coleta de dados e variáveis estudadas	29
4.5	Métodos estatísticos de análise de dados	29
5	RESULTADOS	31
5.1	Características demográficas e clínicas	31
5.2	Parâmetros laboratoriais	33
6	DISCUSSÃO	34
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	ANEXOS	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia, virologia e prevenção

Em 31 de dezembro de 2019, vários casos de pneumonia surgiram em Wuhan, a capital e maior cidade da província de Hubei na China. Dias depois, a nova cepa da ampla família coronavírus foi identificada pelas autoridades chinesas. Disseminou-se rapidamente e deixou claro que não poderia ser apenas mais um tipo de coronavírus causador de resfriados comuns em humanos. Tratava-se da terceira cepa responsável por sérios problemas respiratórios e a primeira da família a suscitar uma pandemia, levando a mais de 7 milhões de mortes no mundo até o presente momento (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024).

Chamado de SARS-CoV-2 (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2), o novo coronavírus é responsável por causar a COVID-19, uma doença cuja manifestação clínica varia da ausência de sintomas até complicações importantes como a síndrome respiratória aguda grave, colocando em risco a vida de quase 20% dos pacientes infectados. Além disso, complicações extrapulmonares são observadas naqueles que evoluem para os estágios mais críticos da doença (CHEN *et al.*, 2022) e podem culminar em COVID longa, uma condição em que os sintomas persistem mesmo após a resolução do quadro agudo (RAMAN *et al.*, 2022).

O SARS-CoV-2 é um beta coronavírus que se liga ao receptor ECA-2 (enzima conversora de angiotensina 2) para entrar nas células através da proteína Spike (ZHOU, P. *et al.*, 2020). Assim como outros vírus, o SARS-CoV-2 sofre mutações ao longo do tempo que, desde o início da pandemia, vem sendo identificadas e monitoradas. As mutações que ocorrem durante o processo de replicação do vírus, alteram sua estrutura inicial tornando-o uma variante. Desde o início da pandemia, inúmeras variantes de interesse e variantes de preocupação foram determinadas pela OMS por representarem um risco pronunciado para a saúde pública global. A maioria das mutações tem pouco ou nenhum impacto nas características virais, porém algumas alterações são significativas. (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2023). De acordo com as definições atualizadas da OMS, uma variante de interesse possui alterações genéticas que são suspeitas ou conhecidas por afetar características do vírus como transmissão, virulência, evasão de anticorpos,

susceptibilidade à terapêutica e detecção. Além disso, apresentam vantagem de replicação sobre outras variantes em circulação em mais de uma região, com prevalência relativa e número de casos crescentes ou outros impactos epidemiológicos que sugerem um risco emergente para a saúde pública global. Já a variante de preocupação, é uma variante de interesse que apresenta uma alteração prejudicial na gravidade da doença clínica ou mudança na epidemiologia da COVID-19 causando impacto negativo na prestação de cuidado dos serviços de saúde ou ainda redução importante na eficácia das vacinas disponíveis na proteção contra doença grave. (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2023). Desde fevereiro de 2022, a variante ômicron e suas sublinhagens têm sido dominantes em todo o mundo (TEGALLY *et al.*, 2022). Várias sublinhagens de ômicron apresentam maior taxa de ataque secundário em relação a variante Delta (JORGENSEN *et al.*, 2022) e podem escapar da imunidade humoral resultando em um maior risco de reinfecção em indivíduos infectados anteriormente por uma cepa diferente (ALTARAWNEH *et al.*, 2022). Além disso, dados sugerem que algumas sublinhagens podem ser menos susceptíveis a determinados anticorpos monoclonais disponíveis para tratamento (TAKASHITA *et al.*, 2022).

Uma metanálise realizada para determinar o período de incubação das diferentes variantes constatou que o período geral agrupado foi de 6,57 dias, o período causado pela variante Alfa foi de 5 dias, pela variante Beta de 4,5 dias, pela variante Delta de 4,41 dias e pela variante ômicron de 3,42 dias. O período de incubação é um dos parâmetros epidemiológicos mais importantes nas doenças infecciosas e extremamente útil para modificar as orientações de saúde pública (WU *et al.*, 2022).

A via respiratória é o principal meio de transmissão do vírus, principalmente através de gotículas e contato a curto alcance (até dois metros de distância) (MEYEROWITZ *et al.*, 2021). Eventos de transmissão aérea de longa distância pelo SARS-CoV-2, foram evidenciados em alguns estudos, porém ocorreram associados a espaços mal ventilados, com fluxo de ar direcional e atividades com aumento da emissão de aerossol, sugerindo que estes fatores podem contribuir para a viabilidade deste tipo de transmissão (DUVAL *et al.*, 2022). Apesar de detectado em amostras não respiratórias como sangue, secreções oculares, sêmen e fezes, a transmissão de SARS-CoV-2 através de fluidos corporais é questionável (WANG, W. *et al.*, 2020; LI, D. *et al.*, 2020; AZZOLINI *et al.*, 2021).

Uma revisão sistemática realizada antes do início da vacinação, estimou que 33% das pessoas com SARS-CoV-2 são assintomáticas e, em média 73% dos indivíduos que não apresentaram sintomas quando receberam um resultado positivo no teste de PCR, permaneceram assim. No entanto, alguns indivíduos que estavam assintomáticos quando receberam um resultado negativo, desenvolveram sintomas (pré-sintomáticos) (ORAN *et al.*, 2021). Um estudo demonstrou que o início dos sintomas ocorreu em quatro dias em média após o primeiro teste de PCR positivo (SAKURAI *et al.*, 2020).

A carga viral nas vias aéreas superiores pode atingir o pico dois dias antes do início dos sintomas e reduzir após 7 dias, por isso os indivíduos infectados têm maior probabilidade de serem contagiosos neste período (GE *et al.*, 2021). No entanto, uma análise de amostras do trato respiratório revelou que a carga viral detectada em pacientes assintomáticos é semelhante à dos sintomáticos, sugerindo potencial transmissão também por parte destes indivíduos (ZOU *et al.*, 2020).

Uma revisão de 77 estudos sobre a disseminação viral, evidenciou a detecção de RNA viral em amostras respiratórias por mais de 14 dias após o início dos sintomas. Apesar disso, os dados sugerem que a detecção prolongada não indica necessariamente infecciosidade prolongada e que uma PCR positiva após este período, aponta para a disseminação de vírus inviáveis (FONTANA *et al.*, 2021).

De acordo com o CDC (Centers for Disease Control and Prevention), as medidas de prevenção de infecção para reduzir a transmissão da COVID-19 envolvem identificação precoce, isolamento de pacientes com suspeita da doença, higiene respiratória (cobrir o nariz e a boca ao tossir ou espirrar), higiene das mãos, desinfecção do ambiente, vacinação atualizada e uso de máscaras dependendo do nível de transmissão comunitária (CDC, 2022).

No que diz respeito a vacinação, o principal alvo antigênico é a proteína Spike. Os anticorpos que se ligam a ela podem neutralizar o vírus, impedindo a ligação à célula hospedeira (KRAMMER, 2022). Até o presente momento, estão disponíveis formulações monovalentes, onde o alvo antigênico é baseado na cepa original de SARS-CoV-2 e formulações bivalentes em que o alvo antigênico inclui variantes de circulação mais recente (ômicon) além da cepa original. Recentemente a ANVISA aprovou o registro definitivo da vacina bivalente Pfizer, que já estava liberada para

uso emergencial no Brasil como uma estratégia de reforço para grupos prioritários (ANVISA, 2023).

1.2 Manifestações clínicas

Os sintomas mais comuns entre os pacientes sintomáticos com COVID-19 são tosse, congestão nasal, espirros, cefaleia e mialgias. Outras características como odinofagia, diarreia e alterações no olfato e paladar também estão bem descritas na literatura (CDC, 2023). A manifestação grave mais frequente é a pneumonia caracterizada especialmente por tosse, febre, dispneia e infiltrados bilaterais identificados em tomografias de tórax (GUAN *et al.*, 2020).

No início da pandemia de janeiro a maio de 2020, a febre (43%), tosse (50%), cefaleia (34%) e mialgias (36%) foram os sintomas mais comuns descritos em um relatório de 373.883 casos confirmados de COVID-19 relatados ao CDC nos Estados Unidos (STOKES *et al.*, 2020). Já de junho a novembro de 2021 em que a variante Delta era predominante e de dezembro de 2021 a janeiro de 2022 em que a predominância era da variante ômicron, os sintomas de apresentação mais comuns descritos em um estudo de 63.002 casos confirmados foram coriza (82-77%), cefaleia (78-75%), espirros (71-63%) e odinofagia (71-61%). Este mesmo estudo observacional também evidenciou que os sintomas clínicos entre os indivíduos vacinados e infectados pela variante ômicron são mais leves e de duração mais curta quando comparados aos indivíduos vacinados e infectados pela variante Delta (MENNI *et al.*, 2022).

O espectro das infecções por SARS-CoV-2 pode variar de leve à crítico. De acordo com um relatório do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças com mais de 44.000 casos confirmados e registrados no início da pandemia, a maioria dos casos (81%) foi classificada como leve, 14% como grave e 5% como crítico, quadro em que os pacientes evoluíram com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou falência múltipla de órgãos (WU, Z. *et al.*, 2020).

De modo semelhante, o relatório americano do CDC de 1,3 milhões de casos relatados até maio de 2020 registrou 14% de hospitalizações, 2% de internações em unidades de terapia intensiva (UTI) e 5% de óbitos. Fatores como idade, comorbidades subjacentes e estado de vacinação impactam no risco individual para hospitalização e desfechos graves. Além disso, variantes diferentes podem estar

relacionadas a riscos variados de gravidade (STOKES *et al.*, 2020; MENNI *et al.*, 2022).

1.3 Complicações agudas da COVID-19

1.3.1 Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)

A SRAG é a principal manifestação em pacientes com quadro grave e pode se instalar logo após o início da dispneia. Em um estudo de coorte realizado nos Estados Unidos quando a cidade de Nova York era o epicentro do surto, 23,6% dos pacientes hospitalizados necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI). Destes, 60,4% evoluíram a óbito. (PETRILLI *et al.*, 2020).

1.3.2 Complicações cardiovasculares

Os pacientes com COVID-19 podem apresentar um amplo espectro de desordens cardíacas. As complicações podem incluir insuficiência cardíaca (BADER *et al.*, 2021), lesão miocárdica devido a insuficiência respiratória com hipóxia e instabilidade hemodinâmica (SANDOVAL *et al.*, 2020), infarto agudo do miocárdio (IAM) (MODIN *et al.*, 2020), choque cardiogênico (TAVAZZI *et al.*, 2020) arritmias cardíacas e parada cardíaca súbita (BHATLA *et al.*, 2020).

Além das complicações cardíacas que ocorrem na fase aguda da doença, pacientes podem apresentar risco acentuado de distúrbios cardiovasculares até um ano após a infecção, mesmo aqueles indivíduos sem comorbidades prévias ou que apresentam COVID-19 leve sem necessidade de hospitalização. Os mecanismos ainda não estão claros, mas podem incluir danos decorrentes da invasão viral direta aos cardiomiócitos, infecção das células endoteliais, coagulopatia, elevação de citocinas pró-inflamatórias, downregulation da ECA-2, desequilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona e resposta imune hiperativada de forma persistente. Estes dados sugerem que a COVID-19 não é apenas uma doença aguda que pode levar à hospitalização e morte de pessoas idosas com comorbidades, mas que, além disso, representa um importante fator de risco para complicações cardiovasculares crônicas que podem impactar os sistemas de saúde e a expectativa de vida dos indivíduos (XIE *et al.*, 2022).

1.3.3 Complicações tromboembólicas

A trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) foram relatadas em 20% a 43% dos pacientes com COVID-19 em unidades críticas muitas vezes em vigência de anticoagulação profilática no início da pandemia (MIDDELDORP *et al.*, 2020; HELMS *et al.*, 2020). No entanto, uma tendência decrescente nas taxas de TEV tem sido observada ao longo do tempo. As razões permanecem desconhecidas, mas é provável que estejam relacionadas as diferenças metodológicas dos estudos ou as doses diferentes de anticoagulação utilizadas (MOLL *et al.*, 2020).

1.3.4 Complicações neurológicas

Os efeitos no sistema nervoso central e periférico podem repercutir em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. De acordo com uma metanálise realizada em 2020, até um terço dos pacientes analisados apresentaram pelo menos uma manifestação neurológica. Um em cada 50 pacientes, desenvolveu um acidente vascular cerebral (AVC) e a prevalência agrupada de confusão/delírium agudo foi de 34% em idosos hospitalizados (MISRA *et al.*, 2021).

Os mecanismos neuropatológicos provavelmente não resultam de infecção viral direta de forma significativa e sim de uma resposta inflamatória sistêmica por hipóxia e/ou isquemia (THAKUR *et al.*, 2021) ou por disfunção imune. (PEZZINI; PADOVANI, 2020).

1.3.5 Complicações inflamatórias

Alguns pacientes que evoluem com quadro grave de COVID-19 apresentam evidências laboratoriais de uma resposta inflamatória excessiva e relacionada a gravidade da doença. Quantidades elevadas de citocinas pró inflamatórias foram identificadas principalmente em pacientes que necessitaram de cuidados intensivos (HUANG *et al.*, 2020).

1.4 Fatores de risco relacionados a gravidade

1.4.1 Idade

Indivíduos de todas as idades podem ser infectados por SARS-CoV-2, no entanto, o maior número de mortes ocorre entre os pacientes com 65 anos ou mais evidenciando que o risco aumenta com a idade. (BIALEK *et al.*, 2020). Avanços em relação a vacinação e atendimento hospitalar otimizado podem explicar a redução substancial da taxa de letalidade ao longo do tempo. No entanto, a taxa entre idosos

hospitalizados ainda é elevada e requer tratamento de suporte avançado. (ESMAEILI *et al.*, 2023).

1.4.2 Comorbidades

Múltiplas comorbidades têm sido relacionadas a gravidade da COVID-19, isto é, hospitalizações, admissão em UTI, necessidade de VMI e óbito (WILLIAMSON *et al.*, 2020). Em um relatório na cidade de Nova York com mais de 5.000 casos confirmados, foi identificada forte associação entre insuficiência cardíaca, doença renal crônica e obesidade com internação hospitalar e risco de doença crítica (PETRILLI *et al.*, 2020). Em uma análise de 287.320 casos confirmados nos Estados Unidos, a hospitalização foi seis vezes maior e a mortalidade doze vezes maior entre os pacientes com doenças subjacentes relatadas em comparação com aqueles sem comorbidades (STOKES *et al.*, 2020).

1.4.3 Sedentarismo

Indivíduos que não realizam atividade física regular possuem maior risco para piores desfechos. Um estudo observacional realizado com mais de 48.000 pacientes demonstrou maior risco de hospitalização, admissão em UTI e morte entre pacientes classificados como insuficientemente ativos em comparação com os pacientes que realizavam pelo menos 150 minutos de atividade física moderada a vigorosa por semana (SALLIS *et al.*, 2021).

1.4.4 Variantes e estado de vacinação

Uma análise comparativa realizada na Inglaterra sugere que o risco de doença grave ou óbito relacionado a infecção pela variante ômicron, é menor quando comparado a variantes anteriores (NYBERG *et al.*, 2022). Isto pode refletir proteção parcial por vacinação ou infecção prévia. Um estudo comparativo em animais, aponta que a variante ômicron pode resultar em uma infecção substancial do trato respiratório superior, porém intrinsecamente menos grave (MCMAHAN *et al.*, 2022).

De acordo com um estudo transversal realizado nos Estados Unidos antes da vacinação com mais de 116.000 adultos hospitalizados com COVID-19 entre março e dezembro de 2020, a taxa de mortalidade geral foi de 11,4% com uma variação entre 7,1% e 17,1% (GARG *et al.*, 2021). Dados de vigilância dos primeiros quatro meses de vacinação em Israel, destacaram declínios significativos e sustentados na

incidência de SARS-CoV-2 bem como na prevenção de infecções sintomáticas e assintomáticas, hospitalizações, doença grave e morte (HAAS *et al.*, 2021). Posteriormente, um estudo de adultos norte-americanos realizado de janeiro a abril de 2022 evidenciou que as taxas de hospitalização foram 10,5 vezes maiores em pessoas não vacinadas e 2,5 vezes maiores em pessoas vacinadas sem a dose de reforço (HAVERS *et al.*, 2022).

1.5 Características laboratoriais

Várias anormalidades laboratoriais foram associadas com doença crítica e mortalidade. (WANG, D. *et al.*, 2020). Exames laboratoriais são realizados rotineiramente em pacientes com COVID-19 e, cada parâmetro tem sua importância na estratificação do risco em relação a gravidade da doença (HARIYANTO *et al.*, 2021).

1.5.1 Linfopenia

Os linfócitos desempenham um importante papel na resposta imune. Executam as principais funções de proteção no sistema linfático, combatem infecções externas e monitoram mutações celulares. (FENG *et al.*, 2020).

Chen *et al.* (2020) sugere que as partículas virais presentes no trato respiratório podem induzir uma tempestade de citocinas gerando alterações nos leucócitos periféricos, como os linfócitos por exemplo. Alguns estudos apontam para um consumo de células imunológicas por parte do SARS-CoV-2 o que pode resultar em redução substancial na contagem de linfócitos e consequente comprometimento na resposta imune.

Conforme descrito por Zhou, F. *et al.* (2020) em seu estudo, a contagem de linfócitos nos pacientes que sobreviveram após serem infectados com SARS-CoV-2, foi menor no dia 7 com melhora durante a internação. No entanto, a linfopenia grave foi observada até o óbito em não sobreviventes. Em outro estudo realizado em Wuhan (China), a linfopenia estava presente em 70,3% dos pacientes. A maioria apresentou linfopenia importante, mas nos doentes que não sobreviveram, a contagem de linfócitos evoluiu de forma decrescente até o óbito (WANG, D. *et al.*, 2020).

No estudo multicêntrico de Guan *et al.* (2020) com 1.099 pacientes, a linfopenia foi identificada em 83,2% na admissão e destacou-se entre os pacientes que evoluíram para doença grave quando comparados com aqueles com doença leve.

1.5.2 Dímero-D

O dímero-D é um produto de degradação da fibrina pela plasmina no processo de dissolução de coágulos sanguíneos chamado de fibrinólise. Assim como valores normais podem ser encontrados em pacientes com eventos trombóticos clinicamente significativos, a elevação de dímero-D não reflete necessariamente a presença de um processo trombótico, pois várias condições e patologias podem aumentar sua concentração como atividade física, gravidez, infecção, inflamação, câncer, hipertensão etc. De todo modo, o risco de desenvolver trombose sintomática é acentuado e está relacionado a gravidade da doença em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (LIPPI, G. *et al.*, 2022).

Os níveis de dímero-D foram elevados em não sobreviventes e aumentaram com a deterioração clínica em pacientes com COVID-19. Neste estudo de coorte multicêntrico, aproximadamente 90% dos pacientes internados apresentaram atividade de coagulação acentuada e, níveis de Dímero-D superiores a 1µg/ml, foram associados a maior risco de morte hospitalar (ZHOU, F. *et al.*, 2020). Liao *et al.* (2020), demonstrou que, além do dímero-D, o tempo de protrombina e os produtos de degradação da fibrina foram maiores em pacientes com a doença crítica quando comparados com aqueles com doença moderada a grave. Nesta coorte, a razão neutrófilo-linfócito (RNL) elevada, dímero-D aumentado, trombocitopenia e tempo de protrombina prolongado foram associados ao aumento de mortalidade. Sendo assim, complicações trombóticas e hemorrágicas foram manifestações comuns entre os pacientes que evoluíram a óbito.

1.5.3 Tempo de protrombina

Um estudo prospectivo realizado no início da pandemia em Whuan, evidenciou maior tempo de protrombina (TP) em pacientes que necessitaram de cuidados intensivos (HUANG *et al.*, 2020).

Tang *et al.* (2020) em uma análise retrospectiva sobre o perfil de coagulação, descreveu que entre os pacientes que não sobreviveram, um TP mais longo foi

identificado na admissão quando comparado aos sobreviventes. Além disso, outras anormalidades relacionadas ao dímero-D, fibrinogênio, produtos de degradação de fibrina e atividade antitrombina foram associadas a mau prognóstico. Os colaboradores relataram parâmetros anormais de coagulação consistentes com coagulação intravascular disseminada (CID) em 71,4% dos não sobreviventes.

1.5.4 Trombocitopenia

Há evidências de que as plaquetas expressam receptores de reconhecimento de patógenos para liberar moléculas e ativar outras células imunes auxiliando no combate a infecções virais. Desta forma, os vírus podem interagir com as plaquetas alterando sua contagem e/ou função (AMGALAN; OTHMAN, 2020). Mesmo antes da pandemia, a literatura já demonstrava associação entre a contagem de plaquetas com a gravidade da doença e a mortalidade em UTI. No surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS) que emergiu em 2003, a trombocitopenia foi identificada em 55% dos pacientes e relatada como um fator de risco importante para mortalidade. Na metanálise realizada por Lippi *et al.* (2020), a contagem de plaquetas foi consideravelmente menor em pacientes com COVID-19 e foi associada a gravidade da doença e a mortalidade.

1.5.5 Enzimas hepáticas

Embora o fígado possa ser susceptível ao vírus da COVID-19 através dos receptores ECA-2 presentes no órgão, a causa do dano hepático em pacientes infectados por SARS-CoV-2 permanece desconhecida. Um estudo que avaliou a expressão gênica dos receptores ECA-2 em todos os tipos de células do fígado, sugere que a disfunção hepática pode não ser causada por invasão direta do vírus aos hepatócitos. Além disso, os autores consideram que as alterações podem ser causadas por fármacos durante o tratamento ou ainda pela resposta inflamatória sistêmica (CHAI *et al.*, 2020).

No estudo realizado por Huang *et al.* (2020), os níveis de aspartato aminotransferase se mostraram mais elevados em pacientes que necessitaram de suporte intensivo. Resultado semelhante foi identificado por Chen *et al.* (2020). Em seu estudo, ocorreram elevações de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) em 35% e 28% dos pacientes respectivamente, isto é, 43% desta coorte apresentou disfunção hepática em graus variados.

1.5.6 Troponina cardíaca de alta sensibilidade

No estudo conduzido por Zhou, F. *et al.* (2020), mais de 50% dos não sobreviventes apresentaram elevações de troponina. A partir do décimo sexto dia após o início da doença, os níveis aumentaram rapidamente com a deterioração clínica. Em uma corte de 416 pacientes, foi demonstrado que a lesão cardíaca (apresentada por 19,7% dos pacientes) estava associada de forma independente a um maior risco de mortalidade. Os pacientes com lesão cardíaca evoluíram com doença mais grave e mais da metade apresentaram morte hospitalar até o momento da análise (SHI *et al.*, 2020).

1.5.7 Citocinas pró-inflamatórias

São moléculas de comunicação secretadas pelos macrófagos durante a resposta inflamatória aguda disparada pela defesa inata em associação à liberação de mediadores da inflamação pelos mastócitos. Em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 a alta carga viral, desregula o sistema imune inato acentuando a produção de citocinas pró-inflamatórias. A resposta exacerbada do sistema imunológico causa a tempestade de citocinas pró-inflamatórias e hiper inflamação com consequente disfunção orgânica (NAPOLEÃO *et al.*, 2021).

Em um estudo onde mais de 1400 pacientes hospitalizados foram estudados, a COVID-19 foi associada a níveis elevados de quatro citocinas inflamatórias, a saber: IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral (TNF)- α e IL-1 β . Os dados sugerem que os padrões de citocinas são preditores fortes independentes de sobrevida e os níveis séricos de IL-6 e TNF- α são preditores significativos de gravidade e mortalidade (VALLE *et al.*, 2020). No estudo realizado por Zhou, F. *et al.* (2020), os níveis de IL-6 foram elevados em não sobreviventes e aumentaram com a deterioração clínica.

1.5.8 Lactato desidrogenase

Os pacientes infectados por SARS-CoV-2 podem evoluir com hipóxia em decorrência da inflamação pulmonar com consequente distúrbio no metabolismo celular da glicose e elevações do nível sérico de lactato desidrogenase (LDH) (LI, Z. *et al.*, 2020).

A enzima LDH também tem sido identificada como um marcador de inflamação sistêmica (MEDINA-HERNÁNDEZ *et al.*, 2022). Em um estudo envolvendo 191

pacientes, os níveis elevados de LDH foram identificados em não sobreviventes e aumentaram com a deterioração clínica. Entre os sobreviventes, houve redução a partir do décimo terceiro dia (ZHOU, F. *et al.*, 2020). Wu, C. *et al.* (2020) demonstrou em uma amostra similar que dímero-D e LDH estavam relacionados ao desenvolvimento de SRAG com progressão para óbito.

Em uma revisão sistemática e metanálise com mais de 10.000 pacientes, o LDH elevado foi associado a mau prognóstico em pacientes com COVID-19 (MARTHA *et al.*, 2021).

1.5.9 Ferritina

A ferritina sérica aumentada foi associada a um distúrbio imunológico, bem como a tempestade de citocinas em pacientes que evoluem para o estágio grave da COVID-19 (LEE *et al.*, 2022). A hiperferritinemia portanto, pode ser causada por uma inflamação exacerbada e constitui uma das características da linfocitose hemofagocítica (LHF) secundária, uma complicação conhecida no contexto infeccioso e relacionada a um desfecho desfavorável em pacientes infectados por SARS-CoV-2 (CHENG *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado por Zhou, F. *et al.* (2020), os níveis de ferritina foram elevados em não sobreviventes e aumentaram com a deterioração clínica. Em uma metanálise envolvendo 2.131 não sobreviventes, os níveis de ferritina foram maiores em relação aos sobreviventes e foram relacionados ao risco, gravidade e mortalidade na COVID-19 (ZHOU *et al.*, 2022).

2 JUSTIFICATIVA

A reflexão acerca das características clínicas e como elas podem estar associadas a COVID-19, é de extrema importância durante e após a pandemia.

As comorbidades de cada indivíduo podem ser potenciais biomarcadores prognósticos que podem prever as diversas complicações secundárias à infecção viral e nortear o tipo de cuidado que deve ser indicado, de forma individualizada, para cada paciente.

Avaliar estas associações será útil na estratificação do risco e no monitoramento da gravidade da COVID-19.

3 OBJETIVO

Avaliação de possíveis associações de características clínicas com complicações em pacientes hospitalizados com COVID-19.

4 MÉTODOS

4.1 Aprovação ética

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Paula (CEP HSP). O Comitê aprovou este estudo através do número de parecer 4.328.290 e concedeu isenção do termo de consentimento livre e esclarecido aos participantes da pesquisa. A confidencialidade dos pacientes foi protegida pela atribuição de uma identificação anônima e os dados eletrônicos foram armazenados em um computador bloqueado por senha.

4.2 Delineamento e participantes do estudo

Este estudo de coorte retrospectivo foi conduzido de 14 de março a 11 de junho de 2020 no Hospital Santa Paula, um hospital privado situado na cidade de São Paulo. Participaram do estudo pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado laboratorialmente e que receberam alta ou faleceram. Desde o momento da admissão hospitalar até o desfecho de alta hospitalar ou óbito, dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados.

4.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos todos os pacientes adultos hospitalizados com idade igual ou superior a 18 anos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada através de amostras de *swab* nasal e orofaríngea testadas por RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). Uma infecção foi considerada confirmada se os testes mostraram resultados positivos. Definições adicionais são fornecidas em anexo. Foram excluídos do estudo pacientes que não receberam indicação de internação apesar do teste positivo para SARS-CoV-2.

4.4 Coleta de dados e variáveis estudadas

A obtenção dos dados foi realizada por meio do acesso aos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes e inserida em um banco de dados pela pesquisadora.

Nossos dados incluem quatro classes de variáveis:

- 1) variáveis demográficas (idade, sexo e tabagismo);

2) variáveis clínicas na admissão (temperatura, índice de massa corpórea (IMC), frequência respiratória (FR), saturação de oxigênio (SaO₂), admissão em UTI, sintomas e dias de sintomas);

3) variáveis clínicas durante a internação (resultados de exames laboratoriais, desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA), necessidade de terapia de substituição renal (TSR), VMI, traqueostomia, prona, participação do paciente em pesquisa clínica de intervenção medicamentosa, dias de internação, dias de VMI, dias de UTI, alta e óbito);

4) comorbidades subjacentes (diabetes mellitus (DM), hipertensão (HAS), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, cardiopatia, hepatite, neoplasia e imunossupressão).

Exames como bilirrubinas, creatinina, LDH, ferritina, glicose, potássio, sódio, PCR (proteína C reativa), ALT, AST, troponina, ureia, TAP (tempo de protrombina ativada), RNI (relação normatizada internacional), TP, TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada), Dímero-D, VHS (velocidade de hemossedimentação), ácido láctico arterial, bastões, CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média), plaquetas, eosinófilos, eritrócitos, HCM (hemoglobina corpuscular média), Ht (hematócrito), Hb (hemoglobina), leucócitos, linfócitos típicos, linfócitos atípicos, RDW (amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos), segmentados, VCM (volume corpuscular médio), foram extraídos na admissão, isto é, no D0 (dia zero), D7, D14, D30 e D60 a depender do tempo de internação de cada paciente. Para reduzir a falta de valores laboratoriais nos cortes, foi considerada uma janela de 48 horas antes ou após o corte.

Para exames pouco solicitados, foram coletados até três resultados em qualquer momento da internação. São eles: albumina, amilase, BNP (peptídeo natriurético cerebral), CPK (creatinofosfoquinase), CT (colesterol total), fibrinogênio, ALP (fosfatase alcalina), GGT (gama glutamil transferase), linfócitos, lipase, metamielócitos, mielócitos, neutrófilos, PCT (procalcitonina), proteínas totais e TG (triglicerídeos).

4.5 Métodos estatísticos de análise dos dados

A normalidade dos dados foi examinada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados contínuos são expressos como média e desvio padrão, e as variáveis categóricas são expressas como número e porcentagens. O teste t de Student não pareado foi aplicado para comparar as médias das variáveis contínuas entre homens e mulheres. A comparação de proporções entre homens e mulheres foi realizada com o teste qui-quadrado. As variáveis independentes consideradas para avaliar as associações com a gravidade da doença foram: sexo, idade, tabagismo, índice de massa corpórea, saturação de oxigênio, doenças prévias e multimorbidades.

O tempo de permanência no hospital, em terapia intensiva e em uso de ventilação mecânica (variáveis dependentes) foram comparados entre indivíduos com e sem doença cardiovascular por meio da análise de covariância (ANCOVA), com ajuste para idade e saturação de oxigênio. Para este estudo, definimos doença cardiovascular como aqueles pacientes com doença arterial coronariana, fibrilação atrial ou valvopatias. A análise de regressão linear multivariada foi realizada para determinar quais variáveis foram preditivas do tempo de internação, tratamento intensivo e uso de ventilação mecânica. Os procedimentos estatísticos foram realizados com o pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas e clínicas

A amostra total do estudo foi composta por 221 indivíduos, de ambos os sexos, internados devido a sinais e sintomas de COVID-19. A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (57%), 39,4% apresentavam multimorbidades, 9,5% apresentavam doença cardiovascular e 11,8% faleceram durante o período de internação. O tempo de permanência no hospital, em terapia intensiva e em uso de ventilação mecânica foi de 14,5, 8,7 e 4,6 dias, respectivamente. (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais da amostra estratificada por sexo

Variáveis	Total	Homens n=126 (57%)	Mulheres n=95 (43%)	Valor-p
Idade (anos)	53,7 ± 16,0	53,9 ± 15,9	53,5 ± 16,3	0,865
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	30,1 ± 6,1	29,9 ± 5,8	30,2 ± 6,5	0,646
Saturação de Oxigênio (%)	92,0 ± 6,7	91,8 ± 6,9	92,3 ± 6,3	0,604
Tempo de permanência - hospital (dias)	14,5 ± 16,3	15,5 ± 18,3	13,0 ± 13,3	0,260
Tempo de permanência – terapia intensiva (dias)	8,7 ± 15,2	10,0 ± 17,2	7,0 ± 11,8	0,155
Tempo de permanência - ventilação mecânica (dias)	4,6 ± 11,2	5,3 ± 11,7	3,5 ± 10,5	0,241
Tabagismo ativo	7 (3,2)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,442
Obesidade (≥ 30 Kg/m ²)	102 (46,2)	52 (51,0)	50 (49,0)	0,093
Dislipidemia	28 (12,7)	13 (46,4)	15 (53,6)	0,226
Doença Renal Crônica	7 (3,2)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,442
Câncer	21 (9,5)	11 (52,4)	10 (47,6)	0,652
Asma	11 (5,0)	6 (54,5)	5 (45,5)	0,865
DPOC	10 (4,5)	5 (10,0)	5 (10,0)	0,748
Hipertensão	78 (35,3)	42 (53,8)	36 (46,2)	0,482
Diabetes	48 (21,7)	26 (57,8)	22 (42,2)	0,652
Multimorbidades	87 (39,4)	44 (50,6)	43 (49,4)	0,119
DCV	21 (9,5)	13 (61,9)	8 (38,1)	0,634
Morte por COVID-19	26 (11,8)	15 (57,7)	11 (42,3)	0,941

Multimorbidades: duas ou mais doenças crônicas no mesmo indivíduo; **DCV:** doença cardiovascular. **DPOC:** doença pulmonar obstrutiva crônica. **Obesidade:** peso referido ou estimado. Os dados foram expressos como média ± DP para variáveis contínuas, em (%) para variáveis categóricas. Calculado pelos testes t de Student para variáveis contínuas e testes qui-quadrado para variáveis categóricas.

A figura 1 mostra a associação entre a presença de doença cardiovascular e a permanência no hospital (a), na terapia intensiva (b) e em uso de ventilação mecânica (c). Indivíduos com doença cardiovascular permaneceram mais tempo internados (23,5 vs 13,5 dias, p<0,008), em terapia intensiva (18,8 vs 7,7 dias, p<0,002) e em uso de ventilação mecânica (9,7 vs 4,0, p<0,02) quando comparados a indivíduos sem doença cardiovascular. Essas análises foram ajustadas para idade e saturação de oxigênio.

As doenças cardiovasculares identificadas no grupo estudado foram: doença arterial coronariana (38,1%), insuficiência cardíaca (33,3%), fibrilação atrial (23,8%) e valvopatia (4,8%).

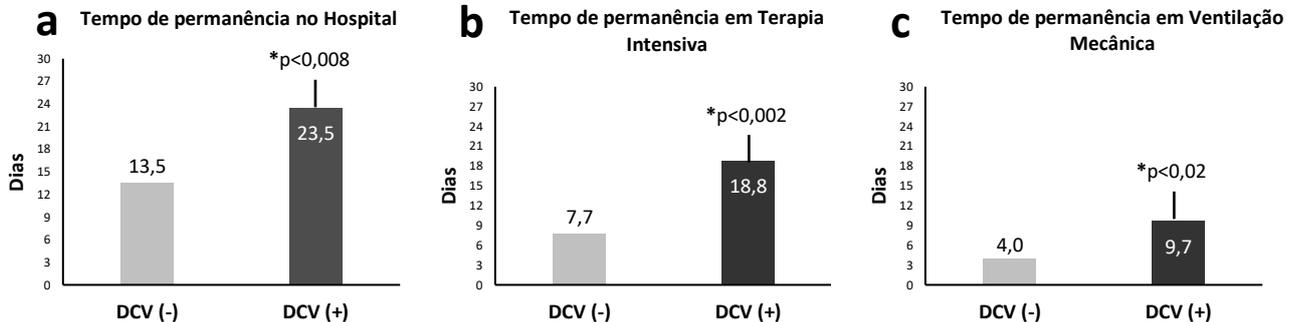


Figura 1 – Associação entre doença cardiovascular com a permanência no hospital, em terapia intensiva e em ventilação mecânica em pacientes com COVID-19. O tempo de permanência (dias) foram comparados entre indivíduos com e sem doença cardiovascular por meio de análise de covariância (ANCOVA); **DCV (-)**: indivíduos sem doença cardiovascular; **DCV (+)**: indivíduos com doenças cardiovasculares; **a**: (associação entre presença de doença cardiovascular e tempo de permanência no hospital); **b**: (associação entre presença de doença cardiovascular e tempo de permanência em Terapia Intensiva); **c**: (associação entre presença de doença cardiovascular e tempo de permanência em Ventilação Mecânica). *p < 0,05.

Tabela 2 – Fatores associados com a permanência no hospital, em terapia intensiva e em ventilação mecânica em pacientes com COVID-19.

Variáveis	Tempo de permanência no hospital		Tempo de permanência em terapia intensiva		Tempo de permanência em ventilação mecânica	
	β (95% IC)	valor-p	β (95% IC)	valor-p	β (95% IC)	valor-p
Idade (anos)	0,022 (-0,11;0,16)	0,747	0,001 (-0,12;0,13)	0,990	-0,020 (-0,11;0,08)	0,769
Sexo	0,056 (-2,13;5,84)	0,359	0,077 (-1,21;5,89)	0,195	0,057 (-1,39;3,97)	0,343
Tabagismo ativo	-0,035 (-14,95;7,98)	0,569	0,000 (-10,06;9,99)	0,994	-0,039 (-10,02;0,09)	0,520
DCV	0,175 (2,33;17,14)	0,010	0,195 (3,47;16,67)	0,003	0,148 (0,64;10,58)	0,027
Multimorbidades	0,009 (-4,00;4,62)	0,889	0,019 (-3,26;4,43)	0,763	-0,002 (-2,95;2,85)	0,973
Saturação de Oxigênio (%)	-0,367 (-1,21; -0,59)	<0,001	-0,433 (-1,26; -0,72)	<0,001	-0,434 (-0,94; -0,53)	<0,001

IC: intervalo de confiança; **DCV**: doença cardiovascular; **Multimorbidades**: duas ou mais doenças crônicas no mesmo indivíduo.

A tabela 2 mostra os coeficientes e intervalos de confiança de 95% dos modelos de regressão linear multivariada. Significativamente, apenas a presença de doença cardiovascular e saturação de oxigênio foram associadas com a permanência no hospital, na terapia intensiva e no uso de ventilação mecânica. A saturação de oxigênio foi a variável preditora mais fortemente associada a todos os desfechos

avaliados. Esses modelos explicaram entre 19 e 25% da variabilidade das variáveis dependentes.

5.2 Parâmetros laboratoriais

Tabela 3 – Exames laboratoriais na admissão hospitalar

Parâmetros laboratoriais	Total Pacientes (n = 221)
Ácido láctico arterial - mg/dL	10 (8 - 14)
Basófilos - μL	8 (0 - 16)
Bastões - μL	168 (88 - 355)
Bilirrubina total - mg/dL	0,38 (0,29 - 0,50)
CHCM - g/dL	33,5 (32,9 - 34)
Creatinina - mg/dL	0,93 (0,75 - 1,16)
Dímero-D - $\mu\text{g/ml}$	0,84 (0,58 - 1,59)
Eosinófilos μL	56,5 (35 - 96,75)
Eritrócitos $10^6/\mu\text{L}$	4,57 (4,19 - 4,97)
Ferritina - ng/ml	756,9 (341,5 - 1378,2)
Hb - g/dL	13,8 (12,6 - 14,8)
HCM – Pg	30,5 (29,1 - 31,7)
Ht - %	41,1 (38,1 - 44,1)
LDH - UI/L	321 (251 - 402,25)
Leucócitos - μL	6100 (4580 - 7900)
Linfócitos típicos - μL	957 (716 - 1290)
Monócitos μL	396 (270 - 533)
PCR - mg/dl	7,77 (3,65 - 13,08)
Plaquetas - μL	185.000 (149.000 - 238.000)
Potássio sérico - mEq/L	3,9 (3,70 - 4,30)
RNI	1,02 (1,00 - 1,09)
RDW - %	14,7 (13,7 - 15,4)
Segmentados μL	4913,5 (3130,5 - 6959,3)
Sódio sérico – mEq	135 (132 - 138)
TAP - %	96 (87 - 100)
TP – segundos	13,2 (12,6 - 13,9)
TGO (AST) - U/L	41,5 (30 - 57,25)
TGP (ALT) - U/L	42 (28,5 - 64)
Troponina - ng/L	7 (5 - 13)
TTPA – segundos	36,75 (33,76 - 40,70)
Ureia - mg/dl	28 (20 - 41)
VCM – fL	90,6 (86,6 - 94)

* Mediana (IQR: intervalo interquartil); **CHCM**: concentração de hemoglobina corpuscular média; **Hb**: hemoglobina; **HCM**: hemoglobina corpuscular média; **Ht**: hematócrito; **LDH**: desidrogenase láctica; **PCR**: proteína C reativa; **RNI**: relação normatizada internacional; **RDW**: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; **TAP**: tempo de atividade da protrombina; **TP**: tempo de protrombina; **TGO**: transaminase oxalacética; **TGP**: transaminase pirúvica; **TTPA**: tempo de tromboplastina parcial ativada; **VCM**: volume corpuscular médio.

6 DISCUSSÃO

Nossos achados são consistentes com os resultados de três metanálises, destacando a importância de identificar e gerenciar comorbidades cardiovasculares em pacientes com COVID-19, pois estão associadas a um maior risco de gravidade da doença e resultados adversos. Compreender essas associações é crucial para orientar estratégias de prevenção, triagem e tratamento adequado, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e reduzir o impacto da COVID-19 ou outras infecções por SARS-CoV em pacientes com comorbidades cardiovasculares pré-existentes (JOHNSON *et al.*, 2021; LI, X. *et al.*, 2021; ZHENG *et al.*, 2020).

Já no início da pandemia, o relatório do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças evidenciou que a taxa global de letalidade foi elevada entre aqueles com comorbidades prévias: 5,6% para câncer, 6% para hipertensão, 6,3% para doenças respiratórias crônicas, 7,3% para diabetes e 10,5% para doenças cardiovasculares (WU, Z. *et al.*, 2020). Guo *et al* (2020) constataram que o histórico de comorbidade cardiovascular estava presente em 35,3% dos pacientes e os níveis de troponina estavam elevados em 27,8%. Entre os pacientes com doença cardiovascular e troponina elevada, a taxa de mortalidade foi de 69,4% enquanto, em pacientes sem doença cardiovascular e troponina elevada, a taxa de mortalidade foi de 37,5% sugerindo que, indivíduos com doença cardiovascular prévia apresentam piores desfechos, assim como apontado nesta coorte.

A doença arterial coronariana (DAC) foi a comorbidade mais prevalente entre as doenças cardiovasculares identificadas neste estudo. Uma recente revisão sistemática e metanálise destacou que indivíduos que apresentam DAC e COVID-19 simultaneamente, podem apresentar maiores riscos e complicações de ambas as doenças, em especial homens e idosos (HAJIKHANI *et al.*, 2023). Na metanálise conduzida por Szarpak *et al* (2022), a DAC foi identificada como um fator de risco para doença grave e mortalidade em pacientes com COVID-19. Os pesquisadores também relataram que a ocorrência de outras comorbidades cardiovasculares como insuficiência cardíaca, arritmias e lesão cardíaca aguda concomitante a COVID-19 foram associadas de forma significativa à necessidade de cuidados intensivos, dado também encontrado em nossa pesquisa.

Ainda que nossos achados estejam relacionados a um grupo de indivíduos não vacinados, os fatores de risco para piores desfechos descritos na literatura, são similares a grupos de indivíduos vacinados, isto é, múltiplas comorbidades e idade avançada. Yek *et al* (2022) evidenciaram baixas taxas de doença grave e mortalidade (1,5 e 0,3 por 10.000 respectivamente) em um estudo com mais de um milhão de indivíduos com a vacinação primária concluída. No entanto, todos os pacientes que evoluíram para a doença grave tiveram pelo menos um dos oito fatores de risco avaliados, entre eles, doenças cardiovasculares prévias. Além disso, evidências sugerem que, independentemente da gravidade da COVID-19 e do estado de vacinação do paciente, a infecção aguda pode desencadear complicações cardiovasculares duradouras e significativas. Novos eventos como arritmias, cardiopatia isquêmica, distúrbios de inflamação do pericárdio e do miocárdio, doenças cerebrovasculares e tromboembolismo podem surgir por pelo menos 12 meses após o quadro agudo, levando a um aumento significativo de doenças cardiovasculares com impacto expressivo nos sistemas de saúde a longo prazo (RICHARD *et al.*, 2023; VOSKO *et al.*, 2023).

Em nossos resultados, a saturação de oxigênio também foi fortemente associada ao tempo de internação hospitalar, de terapia intensiva e ventilação mecânica. Em um estudo multicêntrico prospectivo de mais de 800 pacientes hospitalizados conduzido por Cordova *et al.* (2021), a saturação de oxigênio $\leq 93\%$ foi um dos fatores independentes associados a admissão em UTI e a mortalidade em 30 dias.

O presente estudo não identificou associação entre as variáveis idade e sexo com a gravidade. É possível que tivéssemos poder estatístico limitado devido ao tamanho da amostra e distribuição de representação para essas duas variáveis. No entanto, idade e sexo são considerados fatores de risco para a gravidade da COVID-19. Estudos demonstraram que pacientes mais idosos, especialmente aqueles com 65 anos ou mais, têm maior risco de desenvolver complicações graves ou fatais devido à infecção por SARS-CoV-2. Além disso, os homens parecem ter um risco ligeiramente maior em comparação com as mulheres, com taxas mais altas de hospitalização e mortalidade.

Zhou, F. *et al.* (2020) realizaram um estudo de coorte retrospectivo em Wuhan, China, e identificaram fatores de risco para mortalidade em pacientes adultos

internados. Eles constataram que a idade avançada, a alta pontuação no escore de SOFA (Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos) e os níveis de Dímero-D estavam associados a taxas de mortalidade mais altas. No Reino Unido, Docherty *et al.* (2020) conduziram um estudo de coorte observacional prospectivo com foco nas características clínicas de pacientes hospitalizados. Eles relataram que idade avançada, sexo masculino e comorbidades como diabetes, obesidade e doença renal crônica foram associados ao aumento da mortalidade. De modo semelhante, um estudo de coorte prospectivo realizado por Petrilli *et al.* (2020) na cidade de Nova York, evidenciou fatores associados à internação hospitalar e doenças críticas. Neste estudo, a idade avançada, o sexo masculino e comorbidades como obesidade, hipertensão e diabetes foram associados a riscos maiores de hospitalização e doenças críticas.

No que diz respeito as desigualdades sociais e o acesso ao cuidado em diferentes regiões, há de se ressaltar que nossos achados refletem o atendimento de um hospital privado, não pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS). Portela *et al.* (2023) descreveram um panorama da mortalidade hospitalar no Brasil de 2020 a 2022 e destacaram que a mortalidade por COVID-19 é distribuída de forma desigual por status socioeconômico, raça e etnia. Mais de 70% das internações no país foram absorvidas pelo SUS porém com pior mortalidade ajustada quando comparada com hospitais privados ou filantrópicos.

Apesar das disparidades em relação a prestação de cuidados no país, a relação entre cardiopatias prévias e piores desfechos também foi encontrada no estudo brasileiro conduzido por Sardinha *et al.* (2023). Nesta coorte de mais de 112 mil pacientes hospitalizados com apenas 18,54% não vacinados, a admissão em UTI, a necessidade de ventilação mecânica e a mortalidade foram significativamente maiores em pacientes com doenças cardiovasculares quando comparadas a pacientes sem estas comorbidades.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo retrospectivo de um único centro e com um número relativamente pequeno da amostra. Alguns exames laboratoriais não foram coletados nos períodos de cortes determinados em nosso estudo, comprometendo a

análise estatística dos dados e conseqüentemente a avaliação das associações destes parâmetros com os desfechos estudados.

Em segundo lugar, não foi possível estratificar as doenças cardiovasculares que definimos para esta coorte. Para a maioria dos pacientes estudados, não havia informações detalhadas sobre a etiologia de suas comorbidades, de modo que, alguns pacientes foram caracterizados apenas com insuficiência cardíaca e, por falta de informações sobre a etiologia desta comorbidade, não puderam ser, por exemplo, caracterizados com doença arterial coronariana. Sendo assim, a DAC pode estar subestimada em nosso estudo uma vez que, é descrita na literatura como a principal etiologia e o principal fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (PAGLIARO *et al.*, 2020). Do mesmo modo, pacientes caracterizados apenas com fibrilação atrial podem apresentar este distúrbio de condução de forma secundária a insuficiência cardíaca (CARLISLE *et al.*, 2019), que por sua vez, pode ter sido desencadeada por um evento isquêmico. Além disso, não foi possível avaliar se cada comorbidade cardiovascular se associou de igual modo com os desfechos analisados.

Em terceiro lugar, a coleta de medicamentos utilizados pelos pacientes antes e durante a internação não foi realizada, o que pode limitar a interpretação sobre as associações avaliadas. Além da farmacoterapia prévia de uso contínuo utilizada pelos pacientes para tratar comorbidades subjacentes, outros medicamentos foram utilizados no mesmo período em que esta coorte foi estudada. Alguns deles para contornar as complicações da COVID-19, outros (de modo *off label*) em uma tentativa de desacelerar o avanço da pandemia e reduzir o número de mortes. Há de se ressaltar que os fármacos que não provaram ser benéficos no tratamento da COVID-19 pelos estudos publicados posteriormente, trouxeram impactos negativos no que diz respeito a eventos adversos. Este dado foi demonstrado pelo estudo Coalizão Brasil, evidenciando que, além de não promover melhora clínica em pacientes infectados por SARS-CoV-2, foram identificadas elevações de enzimas hepáticas bem como prolongamento do intervalo QT, elevando o risco para arritmias entre os pacientes que receberam hidroxicloroquina com ou sem azitromicina comparado ao grupo que recebeu apenas suporte padrão (CAVALCANTI *et al.*, 2020). Teria sido valioso relacionar a farmacoterapia dos pacientes em uma linha do tempo de evolução da doença para avaliar associações de forma mais profunda e detalhada.

Em quarto lugar, envolve uma seleção de pacientes sem vacinação (no início da pandemia) e com compreensão evolutiva das melhores práticas. A natureza dinâmica da doença, o status atual de imunização e a rápida evolução do cenário epidemiológico, podem tornar os dados apenas um reflexo das condições anteriores. No entanto, essa associação atual pode fornecer insights para prevenção em pacientes com outros vírus capazes de causar síndrome respiratória grave.

7 CONCLUSÃO

Várias comorbidades cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana, fibrilação atrial e doenças cardíacas valvares, estão associadas ao risco aumentado de COVID-19 grave, resultando em internações hospitalares mais longas, necessidades de terapia intensiva e ventilação mecânica. Esses achados podem ser úteis na previsão de complicações e na orientação de cuidados personalizados para indivíduos com síndromes respiratórias graves.

REFERÊNCIAS

ALTARAWNEH, H. *et al.* Protection Against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. **N Engl J Med.** 386(13), p. 1288 – 1290, 2022. DOI <http://doi.org/10.1056/NEJMc2200133>. Acesso em 15 nov. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **ANVISA.** 2022. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-recebe-pedido-de-uso-emergencial-de-nova-vacina-bivalente-para-covid-19-da-pfizer>. Acesso em: 16 nov. 2022.

AMGALAN, A.; OTHMAN, M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. **J Thromb Haemost.**, 18(6), p. 1514 – 1516, 2020. DOI <http://doi.org/10.1111/jth.14832>. Acesso em: 10 fev. 2023.

AZZOLINI, C. *et al.* SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. **JAMA Ophthalmol.** 139(9), p. 956 – 963, 2021. DOI <http://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5464>. Acesso em: 21 nov. 2022.

BADER, F. *et al.* Heart failure and COVID-19. **Heart Fail Ver.** 26(1), 2021. DOI <http://doi.org/10.1007/s10741-020-10008-2>. Acesso em: 06 fev. 2023.

BHATLA, A. *et al.* COVID-19 and cardiac arrhythmias. **Heart Rhythm.** 17(9), p. 1439 – 1444, 2020. DOI <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>. Acesso em: 06 fev. 2023. BIALEK, S. *et al.* Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12-March 16, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** 69(12), p. 343 – 346, 2020. DOI <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>. Acesso em: 15 fev. 2023.

CAVALCANTI, A.B. *et al.* Hidroxicloroquina com ou sem azitromicina na COVID-19 leve a moderada. **N Engl J Med.** 383, p. 2041 – 2052, 2020. DOI <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>. Acesso em: 01 fev. 2024.

CARLISLE, M. A. *et al.* Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. **JACC Heart Failure.** 7(6), p. 447 – 456, 2019. DOI <http://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005>. Acesso em: 01 fev. 2024.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **CDC**. 2022. Disponível em <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>. Acesso em: 02 dez. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **CDC**. 2023. Disponível em <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> . Acesso em: 02 fev. 2023.

CHAI, X. *et al.* Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. **bioRxiv**, 2020. DOI <http://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>. Acesso em: 10 Fev. 2023.

CHEN, C.H. *et al.* Biomarkers during COVID-19: Mechanisms of Change and Implications for Patient Outcomes. **Diagnostics**, v. 12, 509, 2022. DOI <http://doi.org/10.3390/diagnostics12020509>. Acesso em: 20 ago. 2022.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, 395(10223), p. 507 – 513, 2020. DOI [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7). Acesso em: 10 fev. 2023.

CHENG, L. *et al.* Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **J Clin Lab Anal.**, 34(10), 2020. DOI <http://doi.org/10.1002/jcla.23618>. Acesso em: 12 fev. 2023.

CORDOVA, E. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection in a Latin American country: Results from the ECCOVID multicenter prospective study. **PLoS ONE**, 16:10, 2021. DOI <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0258260>. Acesso em: 08 jul. 2023.

DINARELLO, C.A. *et al.* Fever. Harrison's Principles of Internal Medicine, **MCGraw-Hill**, 2018. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192011177>. Acesso em: 15 fev. 2023.

DOCHERTY, A. B. *et al.* Features of 20,133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ**, 369, m1985, 2020. DOI <http://doi.org/10.1136/bmj.m1985>. Acesso em: 15 jul. 2023.

DUVAL, D. *et al.* Long distance airborne transmission of SARS-Cov-2: rapid systematic review. **BMJ**, 377, 2022. DOI <http://doi.org/10.1136/bmj-2021-068743>. Acesso em: 24 set. 2022.

ESMAEILI, E.D. *et al.* The global case fatality rate due to COVID-19 in hospitalized elderly patients by sex, year, gross domestic product, and continent: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **New Microbes and New Infections**. v. 51, 2023. DOI <http://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.101079>. Acesso em: 07 fev. 2023.

FENG, X. *et al.* Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Med (Lausanne)**. 7(301), 2020. DOI <http://doi.org/10.3389/fmed.2020.00301>. Acesso em: 11 fev. 2023.

FONTANA, L. *et al.* Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 42(6), p. 659 – 668, 2020. DOI <http://doi.org/10.1017/ice.2020.1273>. Acesso em: 01 dez. 2022.

GARG, S. *et al.* Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020. **Ann Intern Med**, 174(10), p. 1409 – 1419, 2021. DOI <http://doi.org/10.7326/M21-1991>. Acesso em: 05 fev. 2023.

GE, Y. *et al.* COVID-19 Transmission Dynamics Among Close Contacts of Index Patients With COVID-19: A Population-Based Cohort Study in Zhejiang Province, China. **JAMA**, 181(10), p. 1343 – 1350, 2021. DOI <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4686>. Acesso em: 01 dez. 2022.

GUAN, W. J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med**, 382(18), p. 1708 – 1720, 2020. DOI <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. Acesso em: 03 fev. 2023.

GUO, T. *et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol.**, 5(7), p. 811 – 818, 2020. DOI <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>. Acesso em: 12 jan. 2024.

HAAS, E. J. *et al.* Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine Against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a Nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. **The Lancet**, 397(10287), p. 1819 – 1829, 2021. DOI [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8). Acesso em 05 fev. 2023.

HAIKHXANI, B. *et al.* COVID-19 and coronary artery disease; A systematic review and meta-analysis. **New Microbes and New Infections**, 53:101151. DOI <http://doi.org/10.1016/j.nmni.2023.101151>. Acesso em 08 jul. 2023.

HARIYANTO, T. I. *et al.* Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. **Am J Emerg Med.**, 41, p. 110 – 119, 2021. DOI <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.076>. Acesso em: 11 fev. 2023.

HAVERS, F. P. *et al.* COVID-19 – Associated Hospitalizations Among Vaccinated and Unvaccinated Adults 18 Years or Older in 13 US States, January 2021 to April 2022. **JAMA Intern Med**, 182(10), p. 1071 – 1081, 2022. DOI <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4299>. Acesso em: 05 fev. 2023.

HELMS, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive Care Med**, 46(6), p. 1089 – 1098, 2020. DOI <http://doi.org/10.1007/s00134-020-06062>. Acesso em 06 fev. 2023.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, p. 497 – 506, 2020. DOI [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Acesso em: 07 fev. 2023.

JOHNSON, A. *et al.* Association of cardiovascular comorbidities with severity and outcomes of hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **JAMA Cardiology**, 2021. DOI <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0166>. Acesso em: 27 jun. 2023.

JORGENSEN, S. B. *et al.* Secondary Attack Rates for Omicron and Delta Variants of SARS-CoV-2 in Norwegian Households. **JAMA**, 327(16), p. 1610 – 1611, 2022. DOI <http://doi.org/10.1001/jama.2022.3780>. Acesso em: 15 nov. 2022.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Int. Suppl., 2012. 141 p. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.

KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, v.586, p. 516 – 527, 2020. DOI <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>. Acesso em: 16 nov. 2022.

LEE, J. X. *et al.* Role of Serum Ferritin in Predicting Outcomes of COVID-19 Infection Among Sickle Cell Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Med. (Lausanne)**, 2022. DOI <http://doi.org/10.3389/fmed.2022.919159>. Acesso em: 11 fev. 2023.

LI, D. *et al.* Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. **JAMA Netw open.** 3(5), 2020. DOI <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>. Acesso em: 21 nov. 2022.

LI, Z. *et al.* From the insight of glucose metabolism disorder: Oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined COVID-19 patients. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, 197, 2020. DOI <http://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110614>. Acesso em: 11 fev. 2023.

LI, X. *et al.* Cardiovascular comorbidities and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, 2021. DOI <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.016>. Acesso em: 15 jul. 2023.

LIAO, D. *et al.* Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. **Lancet Haematol.**, 7(9), p. e671 – e678, 2020. DOI [http://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](http://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9). Acesso em: 09 fev. 2023.

LIPPI, G.; PLEBANI, M.; HENRY, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. **Clin Chim Acta.**, 506, p. 145 – 148, 2020. DOI <http://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>. Acesso em: 11 fev. 2023.

LIPPI, G.; MULLIER, F.; FAVALORO, E. J. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. **Clin Chem Lab Med.**, 61(5), p. 841 – 850. DOI <http://doi.org/10.1515/cclm-2022-0633>. Acesso em: 03 jan. 2024.

MARTHA, J. W.; WIBOWO, A.; PRANATA, R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **BMJ**, 2021. DOI <http://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139542>. Acesso em: 11 fev. 2023.

MCMAHAN, K. *et al.* Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Hamsters. **Med**, v. 3, p. 262 – 268, 2022. DOI <http://doi.org/10.1016/j.medj.2022.03.004>. Acesso em 15 nov. 2022.

MEDINA-HERNÁNDEZ, E. O. *et al.* Changes in lactate dehydrogenase on admission throughout the COVID-19 pandemic and possible impacts on prognostic capability. **Biomark med.**, 2022. DOI <http://doi.org/10.2217/bmm-2022-0364>. Acesso em: 11 fev. 2023.

MENNI, C. *et al.* Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of alpha variant dominance and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. **Lancet**. 399(10335), p. 1618 – 1624, 2022. DOI [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0). Acesso em: 04 fev. 2023.

MEYEROWITZ, E.A.; RICHTERMAN, A.; GANDHI, R. T.; SAX, P.E. Transmission of SARS-Cov-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. **Annals of Internal Medicine**, 2020. DOI <http://doi.org/10.7326/M20-5008>. Acesso em: 24 set. 2022.

MIDDELDORP, S. *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. **J Thromb Haemost**, 18(8), p. 1995 – 2002, 2020. DOI <http://doi.org/10.1111/jth.14888>. Acesso em: 06 fev. 2023.

MISRA, S. *et al.* Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19. A Systematic Review and Meta-analysis. **Neurology**, 97(23), 2021. DOI <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012930>. Acesso em 07 fev. 2023.

MODIN, D. *et al.* Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. **Circulation**, 142, p. 2080 – 2082, 2020. DOI <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809>. Acesso em: 08 jan 2024.

MOLL, M. *et al.* VTE in ICU Patients With COVID-19. **Chest**, 158(5), p. 2130 – 2135, 2020. DOI <http://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.031>. Acesso em 06 fev. 2023.

NAPOLEÃO, RNM. *et al.* COVID-19: Compreendendo a tempestade de Citocinas. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, 10(5), 2021. DOI <http://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.1550>. Acesso em 03 Jan 2024.

NYBERG, T. *et al.* Comparative Analysis of the Risks of Hospitalisation and Death Associated with SARS-Co-V-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. **The Lancet**, v. 399, p. 1303-1312, 2022. DOI [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00462-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00462-7). Acesso em: 08 fev. 2023.

ORAN, D.; TOPOL, E. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. **Ann Intern Med**, 174(5), p. 655 – 662, 2021. DOI <http://doi.org/10.7326/M20-6976>. Acesso em: 08 fev. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Histórico da pandemia de COVID-19. **OPAS**, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso, em: 10 set. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 4 October 2023. **OPAS**, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso, em: 09 nov. 2023.

PAGLIARO, B.R. *et al.* Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. **Heart Fail Rev**. 25(1), p. 53 – 65, 2020. DOI <http://doi.org/10.1007/s10741-019-09831-z>. Acesso em: 01 fev. 2024.

PASTEUR, L. **L'Age nouveau**. Edições 99-104. P. 66, 1957.

PETRILLI, C. M. *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **BMJ**, 369, 2020. DOI <http://doi.org/10.1136/bmj.m1966>. Acesso em: 06 fev. 2023.

PEZZINI, A. PADOVANI, A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. **Nature Reviews Neurology**, 16, p. 636 – 644, 2020. DOI <http://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3>. Acesso em: 07 fev. 2023.

PORTELA, M.C. *et al.* COVID-19 inpatient mortality in Brazil from 2020 to 2022: a cross-sectional overview study based on secondary data. **International Journal for Equity in Health**, 22(238), 2023. DOI <http://doi.org/10.1186/s12939-023-02037-8>. Acesso em: 07 jan 2024.

RAMAN, B. *et al.* Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. **European Heart Journal**. V. 43, 2022. DOI <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>. Acesso em: 22 jun. 2023.

RICHARD, A. J. BARTON, C. G. Cardiovascular services in COVID-19 – Impact of the pandemic and lessons learned. **Progress in Cardiovascular Diseases**. 76, 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.01.005>. Acesso em: 08 mar. 2024.

SAKURAI, A. *et al.* Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. **N Engl J Med**, 383(9), p. 885 – 886, 2020. DOI <http://doi.org/10.1056/NEJMc2013020>.

SALLIS, R. *et al.* Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. **Br J Sports Med.**, 55(19), p. 1099 – 1105, 2021. DOI <http://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104080>. Acesso em: 08 fev. 2023.

SANDOVAL, Y.; JANUZZI, J. L.; JAFFE, A. S. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. **JACC**, 76(10), p. 1244 – 1258, 2020. DOI <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.068>. Acesso em: 06 fev. 2023.

SARDINHA, D. M. *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes among Vaccinated and Unvaccinated Patients with Cardiovascular Disease Who Were Hospitalized for COVID-19 in Brazil: Retrospective Cohort. **Vaccines**, 11(4), 2023. DOI <http://doi.org/10.3390/vaccines11040861>. Acesso em: 07 jan. 2024.

SHI, S. *et al.* Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Cardiol.**, 5(7), p. 802 – 810, 2020. DOI <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.

STOKES, E. K. *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22-May 30, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, 69(24), p. 759 – 765, 2020. DOI <http://doi.org/10.15585/mm6924e2>. Acesso em: 04 fev. 2023.

SZARPAK, L. *et al.* Effect of Coronary Artery Disease on COVID-19 – Prognosis and Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Biology**, 11;221, 2022. DOI <http://doi.org/10.3390/biology11020221>. Acesso em: 08 jul.2023

TAKASHITA, E. *et al.* Efficacy of Antiviral Agents Against the Omicron Subvariant BA.2.75. **N Engl J Med**, 387, p. 1236 – 1238, 2022. DOI <http://doi.org/10.1056/NEJMc2209952>. Acesso em: 15 nov. 2022.

TANG, N.; LI, D.; WANG, X.; SUN, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Thromb Haemost.**, 18(4), p. 844 – 847, 2020. DOI <http://10.1111/jth.14768>. Acesso em: 10 fev. 2023.

TAVAZZI, G. *et al.* Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic Shock. **European Journal of Heart Failure**, 22, p. 911 – 915, 2020. DOI <http://doi.org/10.1002/ejhf.1828>. Acesso em: 06 fev. 2023.

TEGALLY, H. *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 Omicron Lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. **Nature**, v. 28, p.1785-1790, 2022. DOI <http://doi.org/10.1038/s41591-022-01911-2>. Acesso em: 15 nov. 2022.

THAKUR, K. T. *et al.* COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. **Brain**, v. 144, p. 2696 – 2708, 2021. DOI <http://doi.org/10.1093/brain/awab148>. Acesso em: 07 fev. 2023.

VALLE, D. M. D. *et al.* Na inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nature**, 26, p. 1636 – 1643, 2020. DOI <http://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>. Acesso em: 09 fev. 2023.

VOSKO, I. ZIRLIK, A. BUGGER, H. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Disease. **Viruses**. 15(2):508, 2023. DOI <https://doi.org/10.3390%2Fv15020508>. Acesso em: 08 mar. 2024.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, 323(11), p. 1061 – 1069, 2020. DOI <http://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. Acesso em: 08 fev. 2023.

WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in diferente types of clinical specimens. **JAMA**, 323, p. 1843 – 1844, 2020. DOI <http://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>. Acesso em: 21 nov. 2022.

WILLIAMSON, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. **Nature**, 584(7821), p. 430 – 436, 2020. DOI <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>. Acesso em: 08 fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO **COVID-19 Epidemiological Update**. WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-16-february-2024>. Acesso em: 19 fev. 2024.

WU, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, 180(7), p. 934 – 943, 2020. DOI <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>. Acesso em: 09 fev. 2023.

WU, Y. *et al.* Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-Co-V-2 Strains. **JAMA**, 5(9), 2022. DOI <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28008>. Acesso em: 01 dez. 2022.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72.314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, 323(13), 2020. DOI <http://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. Acesso em: 04 fev. 2023.

XIE, Y. *et al.* Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. **Nature medicine**, 28, p. 583 – 590, 2022. DOI <http://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>. Acesso em: 07 jan. 2024.

YEK, C. *et al.* Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged \geq 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series – 465 Health Care Facilities, United States, December 2020 – October 2021. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 71(1), 2022. DOI <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm7101a4>. Acesso em: 21 jul 2023.

ZHENG, Z. *et al.* Cardiovascular comorbidities and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Aging and Disease**, 2020. DOI <http://doi.org/10.14336/AD.2020.0410>.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, p. 1054-1062, 2020. DOI [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Acesso em: 08 fev. 2023.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, 579, p. 270 – 273, 2020. DOI <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>. Acesso em: 30 set. 2022.

ZHOU, S.; LI, H; LI, S. The Associations of Iron Related Biomarkers with Risk, Clinical Severity and Mortality in SARS-CoV-2 Patients: A Meta-Analysis, **Nutrients**, v. 14(16), 2022. DOI <http://doi.org/10.3390/nu14163406>. Acesso em: 11 fev. 2023.

ZOU, L. *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. **N Engl J Med**, v. 382(12), p. 1177 – 1179, 2020. DOI <http://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>. Acesso em: 01 dez. 2022.

ANEXO A – Definições

Insuficiência renal aguda foi definida por um dos seguintes critérios: aumento dos níveis de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl em 48h ou aumento dos níveis de creatinina sérica $\geq 1,5$ vezes o nível basal conhecido ou presumido dentro de sete dias ou volume urinário abaixo de 0,5 ml/kg/h durante 6 horas. (KDIGO, 2012).

Índice de massa corpórea foi calculado conforme a definição da Diretriz Brasileira de Obesidade de 2016 onde IMC = peso em quilos dividido pela altura em metros elevada ao quadrado.

Grau de obesidade foi definido conforme a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS): obesidade Grau I (IMC de 30 a 34,9); obesidade Grau II (IMC 35 a 39,9) e obesidade Grau III (IMC ≥ 40).

Febre foi definida como uma temperatura corporal de 37,8°C ou superior (DINARELLO, 2018).

Linfopenia foi definida como uma contagem de linfócitos inferior a 1000 células por microlitro;

Trombocitopenia foi definida como uma contagem de plaquetas inferior a 150.000 por microlitro.

ANEXO B – Valores de Referência dos Exames Laboratoriais

Exame	Valor de referência	Unidade de Medida
Ácido láctico arterial	4,5 a 14,4	mg/dl
Albumina	3,4 a 4,8	g/dL
ALP	46 a 116	U/L
ALT	6 a 45	U/L
Amilase	25 a 115	U/L
AST	15 a 37	U/L
Basófilos	0 a 200	µL
Bastões	NA	µL
Bilirrubina direta	até 0,20	mg/dl
Bilirrubina indireta	0,10 a 1,00	mg/dl
Bilirrubina total	0,30 a 1,20	mg/dl
BNP	<100 improvável 100-400 correlacionar >400 provável	pg/ml
CHCM	31 a 37	g/dL
Colesterol total	< 190	mg/dl
CPK	39 a 308	U/L
Creatinina	0,50 a 1,30	mg/dl
Dímero-D	Inferior a 0,50	µg/ml
Eosinófilos	0 a 300	µL
Eritrócitos	4,50 a 5,90	10 ⁶ / µL
Ferritina	22 a 322	ng/ml
Fibrinogênio	200 a 400	mg/dl
Fosfatase Alcalina	46 a 116	U/L
GGT	15 a 85	U/L
Glicose	70 a 99	mg/dl
Hb	13,5 a 17,5	g/dL
HCM	26 a 34	Pg
Ht	41 a 53	%

LDH	85 a 227	UI/L
Leucócitos	4.500 a 11.000	μ/L
Linfócitos	1.000 a 3.900	μ/L
Linfócitos atípicos	0,0	%
Linfócitos típicos	1.000 a 3.900	μ/L
Lipase	73 a 393	U/L
Metamielócitos	0	μ/L
Mielócitos	0	μ/L
Monócitos	100 a 1.000	μ/L
PCR	Inferior a 0,30	mg/dl
PCT	< 0,50 risco reduzido > 2,00 risco elevado	ng/ml
Plaquetas	150.000 a 450.000	μL
Potássio sérico	3,5 a 5,1	mEq/L
Proteínas totais	6,4 a 8,3	g/dl
RDW	11,5 a 14,5	%
RNI	0,80 a 1,20	NA
Segmentados	1.600 a 7.700	μ/L
Sódio sérico	136 a 145	mEq/L
TAP	70 a 100	%
TG	< 150 com jejum < 175 sem jejum	mg/dl
TP	sem referência	Segundos
Troponina	Inferior a 14	ng/L
TTPA	sem referência	segundos
Ureia	15 a 50	mg/dL
VCM	80 a 100	fL
VHS	< 15	Mm

**ANEXO C - Aprovação do parecer pelo Comitê de Ética em Pesquisa do
Hospital Santa Paula – CEP HSP**

HOSPITAL SANTA PAULA - SP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de associações de exames laboratoriais com as características clínicas, farmacoterapêuticas e prognósticas da COVID-19 **Pesquisador:** PATRICIA APARECIDA MOREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33497920.1.0000.5670

Instituição Proponente: HOSPITAL SANTA PAULA LTDA

Patrocinador Principal: HOSPITAL SANTA PAULA LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.328.290

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, em portadores de COVID-19, internados em um hospital privado onde serão avaliadas pelo farmacêutico clínico as associações entre as manifestações clínico laboratoriais, farmacoterapêuticas e prognósticas.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar as associações dos exames laboratoriais com as características clínicas, farmacoterapêuticas e prognósticas em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos

Quanto aos benefícios, por se tratar de uma nova doença, é possível encontrar associações que possam trazer mais clareza na fisiopatologia da doença e/ou tratamento

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Por se tratar de um estudo retrospectivo que busca associações clínico-laboratoriais e farmacoterapêuticas numa nova doença, considero um estudo cientificamente justificável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há necessidade de aplicação de TCLE

Recomendações:

Recomendo a realização do estudo

HOSPITAL SANTA PAULA - SP

**Endereço:** Rua Alvorada, 48 - 4º andar**Bairro:** Vila Olímpia**CEP:** 04.550-00**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)3846-7885**E-mail:**cep@santapaula.com.br**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Nenhuma**Considerações Finais a critério do CEP:****Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1558673.pdf	24/05/2020 18:29:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PPB.pdf	24/05/2020 18:20:58	PATRICIA APARECIDA MOREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	24/05/2020 18:12:32	PATRICIA APARECIDA MOREIRA	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado**Necessita Apreciação da CONEP:** Não

SAO PAULO, 08 de Outubro de 2020

Assinado por:
Luiz Fernando Lobo
Leandro
(Coordenador)

Endereço: Rua Alvorada, 48 - 4º andar**Bairro:** Vila Olímpia**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**CEP:** 04.550-000**Telefone:** (11)3846-7885**E-mail:** cep@santapaula.com.br